



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA,**  
**OPTOMETRÍA, OTORRINOLARINGOLOGÍA Y**  
**ANATOMÍA PATOLÓGICA**

Estudio de Genes KIR y HLA-C  
y de Polimorfismos de  
Citoquinas en Pacientes con Psoriasis

D. José Pardo Sánchez

**2015**





**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
Departamento de Oftalmología, Optometría, Otorrinolaringología  
y Anatomía Patológica

# **ESTUDIO DE GENES KIR Y HLA-C Y DE POLIMORFISMOS DE CITOQUINAS EN PACIENTES CON PSORIASIS**

**Memoria presentada por el licenciado D. José Pardo Sánchez para optar al  
grado de Doctor por la Universidad de Murcia**

**Murcia, 2015**





UNIVERSIDAD DE  
MURCIA

D<sup>a</sup>. María Paz Villegas Pérez, Catedrática de Universidad del Área de Oftalmología y **Director del Departamento\*** Oftalmología, Optometría, Otorrinolaringología y Anatomía Patológica, INFORMA:

Que una vez evaluado, de conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 21 del Reglamento de doctorado de la Universidad de Murcia, el expediente completo de la tesis doctoral titulada "Estudio de genes KIR y HLA-C y de polimorfismos de citoquinas en pacientes con psoriasis", realizada por D. José Pardo Sánchez, bajo la inmediata dirección y supervisión de D. Vicente Vicente Ortega, Dña María Rocío Álvarez López y Dña. Ruth López Hernández, este Consejo de Departamento, en sesión celebrada en fecha 02/02/2015, ha dado su autorización para su presentación ante la Comisión General de Doctorado.

Murcia, a 2 de febrero de 2015



**Doctorando: D. José Pardo Sánchez**

*\*Informe del Departamento para alumnos del RD 778/1998.*



UNIVERSIDAD DE  
**MURCIA**

*\*Informe de La Comisión Académica del Programa para alumnos del RD 56/2005 y RD 1393/2007.*



UNIVERSIDAD DE  
MURCIA

D. Vicente Vicente Ortega, Catedrático de Universidad del Área de Anatomía Patológica en el Departamento de Oftalmología, Optometría, Otorrinolaringología y Anatomía Patológica, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Estudio de los genes KIR y HLA-C y de polimorfismos de citoquinas en pacientes con psoriasis", realizada por D. José Pardo Sánchez, bajo mi tutela, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 4 de febrero de 2015



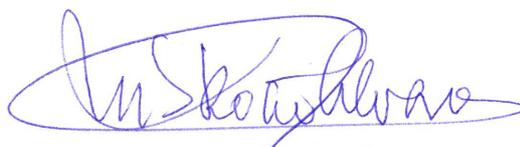
Fdo: Vicente Vicente Ortega



D<sup>a</sup>. María del Rocío Álvarez López, Jefa de Servicio del Servicio de Inmunología del Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada: "Estudio de los genes KIR y HLA-C y de polimorfismos de citoquinas en pacientes con psoriasis", realizada por D. José Pardo Sánchez, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 27 de Septiembre de 2014



Fdo. D<sup>a</sup>. María del Rocío Álvarez López



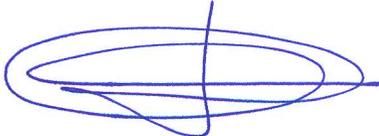
Servicio de Inmunología  
H.U.de Gran Canaria Dr. Negrin  
Barranco de la Ballena, s/n  
35010- Las Palmas de Gran Canaria  
Tlfno: 928 449509 Fax: 928 449293  
e-mail: [rlophera@gobiernodecanarias.org](mailto:rlophera@gobiernodecanarias.org)



D<sup>ª</sup>. Ruth López Hernández, Facultativa Especialista de Área del Servicio de Inmunología del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín de Las Palmas de Gran Canaria,  
AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada: “Estudio de los genes KIR y HLA-C y de polimorfismos de citoquinas en pacientes con psoriasis”, realizada por D. José Pardo Sánchez, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Las Palmas de Gran Canaria, a 27 de Septiembre de 2014



Fdo. D<sup>ª</sup>. Ruth López Hernández



*A mis padres*

*A mi familia*



---

# Agradecimientos



## **Agradecimientos**

Deseo mostrar mi más profundo agradecimiento a todas las personas que, de una manera u otra, han ayudado en la realización de esta Tesis.

A las directoras de la Tesis: la Dra. Rocío Álvarez López, por enseñarme tanta Inmunología, por su paciencia conmigo y por darme los mejores consejos que hubiera podido recibir; y la Dra. Ruth López Hernández, por su apoyo en todo momento y por la ayuda en la parte técnica, sin la cual esta memoria sencillamente no existiría.

Al Dr. Vicente Vicente Ortega, por aceptar la tutoría de esta Tesis.

A los doctores y compañeros del Servicio de Dermatología Ángel López, Francisco Javier Ruffín, Fernando Allegue, Irene Ballester y Enrique Abbad, por su apoyo y por ayudarme en el reclutamiento de los pacientes. A Micaela Conesa, Marisa Legaz y Ángeles Pérez-Roperó, por su ayuda incondicional y desinteresada en la obtención de las muestras aun a costa de mermar su ya escaso tiempo. Gracias a la Dra. Mercedes González del Servicio de Microbiología por facilitarme el uso de instrumental en los laboratorios del Hospital Naval.

A todos los miembros del Servicio de Inmunología del Hospital Virgen de la Arrixaca por la acogida que he tenido y lo bien que me han tratado. En especial, quisiera agradecer a la Dra. María Victoria Bernardo su ayuda técnica y sus buenos consejos, y por supuesto a José Miguel Bolarín su inestimable colaboración en la parte estadística. Consiguió hacer fácil lo que no lo era y además de una forma agradable.

A Francisco Joaquín Pérez Navarro por ayudarme con la informática.

A mis padres, José y Gregoria. Para llegar hasta aquí ellos tuvieron que sacrificarse mucho. A mi hermana Rosa, a mis cuñados y a mis sobrinos, por su apoyo y cariño.

## *Agradecimientos*

Por supuesto, a todos los pacientes con psoriasis que de forma desinteresada se ofrecieron a participar en este estudio. Muchas gracias por aportar su grano de arena que nos permita comprender mejor esta enfermedad a veces tan incapacitante.

Por último, a quien más debo es a mi mujer Paula y a mis hijos Gonzalo y Alonso, quienes se sacrificaron incontables veces para que yo pudiera trabajar en esta Tesis. Perdón por no haber estado con vosotros durante tanto tiempo. Espero resarciros en el futuro como os merecéis.

---

# Abreviaturas



**Abreviaturas**

**A:** adenina

**a.C.:** antes de Cristo

**ADN:** ácido desoxirribonucleico

**Ala:** alanina

**ALT:** alanina-aminotransferasa

**ANA:** anticuerpos antinucleares

**Arg:** arginina

**ARN:** ácido ribonucleico.

**ARNm:** ARN mensajero.

**Asn:** asparagina

**Asp:** ácido aspártico

**AST:** aspartato-aminotransferasa

**β-hCG:** subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (del inglés, *beta-human Chorionic Gonadatropin*)

**C:** citosina

**CLA:** antígeno linfocitario cutáneo (del inglés, *Cutaneous Lymphocyte Antigen*)

**CPA:** célula presentadora de antígeno

**CTLA-4:** antígeno-4 asociado al linfocito T citotóxico (del inglés, *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*)

**d.C.:** después de Cristo

**DLQI:** índice de calidad de vida en dermatología (del inglés, *Dermatology Life Quality Index*)

**dNTP:** desoxirribonucleótido trifosfato.

**EDTA:** ácido etilendiaminotetraacético

**G:** guanina

**GWAS:** análisis pangénomicos de asociaciones (del inglés, *Genome-Wide Association Studies*)

**HLA:** antígeno leucocitario humano (del inglés, *Human Leukocyte Antigen*)

**HTA:** hipertensión arterial

**IC:** intervalo de confianza

**ICAM-1:** molécula de adhesión intercelular 1 (del inglés, *Intercellular Adhesion Molecule 1*)

**IFD:** interfalángicas distales

**IFN- $\alpha$ :** interferón  $\alpha$

**IFN- $\gamma$ :** interferón  $\gamma$

**Ig:** inmunoglobulina

**IKK $\gamma$ :** cinasa del inhibidor de NF- $\kappa$ B subunidad gamma (del inglés *Inhibitor of NF- $\kappa$ B Kinase subunit Gamma*)

**IL:** interleuquina

**IMC:** índice de masa corporal

**iNOS:** sintasa inducible de óxido nítrico (del inglés, *inducible Nitric Oxide Synthase*)

**ITAM:** motivos de activación del inmunorreceptor basados en tirosina (del inglés, *Immunoreceptor Tyrosine-Based Activating Motifs*)

**ITIM:** motivos de inhibición del inmunorreceptor basados en tirosina (del inglés, *Immunoreceptor Tyrosine-Based Inhibition Motifs*)

**i.v.:** intravenoso

**KIR:** receptores de las células asesinas del tipo inmunoglobulina (del inglés, *Killer cell Immunoglobulin-like Receptors*)

**LCE:** envoltorio de cornificación tardía (del inglés, *Late Cornified Envelope*)

**LFA:** antígeno asociado a la función del linfocito (del inglés, *Lymphocyte Function-associated Antigen*)

**LRC:** complejo de receptores leucocitarios (del inglés, *Leukocyte Receptor Complex*)

**LT:** linfotoxina

**Lys:** lisina

**NAPSI:** índice de gravedad de la psoriasis ungueal (del inglés, *Nail Psoriasis Severity Index*)

**mDC:** célula dendrítica mielóide (del inglés, *myeloid Dendritic Cell*)

**MFI:** intensidad media mínima de fluorescencia (del inglés, *Mean Fluorescence Intensity*)

**MGB:** ligando de unión al surco menor (del inglés, *Minor Groove Binder*).

**MHC:** complejo mayor de histocompatibilidad (del inglés, *Major Histocompatibility Complex*)

**NF-AT:** factor nuclear de células T activadas (del inglés, *Nuclear Factor of Activated T-cells*)

**NF- $\kappa$ B:** factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (del inglés, *Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*)

**NK:** célula asesina natural (del inglés, *Natural Killer*)

**OR:** *odds ratio*

**PASI:** índice de área afectada y de gravedad de la psoriasis (del inglés, *Psoriasis Area and Severity Index*)

**PASI50:** referido a la eficacia de los tratamientos, mejoría del 50% del PASI basal

**PASI75:** referido a la eficacia de los tratamientos, mejoría del 75% del PASI basal

**PASI90:** referido a la eficacia de los tratamientos, mejoría del 90% del PASI basal

**PCR:** reacción en cadena de la polimerasa (del inglés, *Polymerase Chain Reaction*)

**PCR-SSO:** reacción en cadena de la polimerasa con oligonucleótidos específicos de secuencia (del inglés, *PCR using Sequence Specific Oligonucleotide*)

**PCR-SSP:** reacción en cadena de la polimerasa con cebadores de secuencia específica (del inglés, *PCR using Sequence Specific Primers*)

**pDC:** célula dendrítica plasmacitoide (del inglés, *plasmacytoid Dendritic Cell*)

**PE:** ficoeritrina (del inglés, *phycoerythrin*)

**PGA:** valoración global por el médico (del inglés, *Physician Global Assessment*)

**PSORS:** locus de susceptibilidad en la psoriasis (del inglés, *Psoriasis Susceptibility*)

**PtGA:** valoración global por el paciente (del inglés, *Patient Global Assessment*)

**PUVA:** psoralenos mas ultravioletas tipo A

**RANK:** receptor activador del factor nuclear  $\kappa$ B (del inglés, *Receptor Activator of NF- $\kappa$ B*)

**RAR:** receptor del ácido retinoico

**ROR $\gamma$ t:** receptor  $\gamma$  t huérfano relacionado con el receptor del ácido retinoico (del inglés, *Retinoic acid receptor-related Orphan Receptor  $\gamma$  t*)

**RR:** riesgo relativo

**s.c.:** subcutáneo

**SEM:** error estándar de la media (del inglés, *Standard Error Mean*)

**Ser:** serina

**SNP:** polimorfismo de nucleótido simple (del inglés, *Single Nucleotide Polymorphism*)

**STAT:** transductor de la señal y activador de la transcripción (del inglés, *Signal Transducer and Activator of Transcription*)

**T:** timina

**TBP:** proteína de unión al TNF (del inglés, *TNF binding protein*)

**T<sub>C</sub>**: linfocito T citotóxico

**TCR**: receptor de la célula T para antígeno (del inglés, *T Cell Receptor*)

**TGF**: factor de crecimiento transformante (del inglés, *Transforming Growth Factor*)

**T<sub>H</sub>**: linfocito T colaborador (del inglés, *T helper*)

**TNF- $\alpha$** : factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (del inglés, *Tumor Necrosis Factor-  $\alpha$* )

**TNFR**: receptor del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (del inglés, *Tumor Necrosis Factor-  $\alpha$  Receptor*)

**TLR**: receptor tipo Toll (del inglés, *Toll-Like Receptor*)

**Treg**: linfocito T regulador

**Trp**: triptófano

**TSH**: hormona estimulante del tiroides (del inglés, *Thyroid-stimulating hormone*)

**UVA**: ultravioleta tipo A

**UVB**: ultravioleta tipo B

**VCAM-1**: molécula de adhesión a la célula vascular 1 (del inglés, *Vascular Cell Adhesion Molecule 1*)

**VEGF**: factor de crecimiento endotelial vascular (del inglés, *Vascular Endothelial Growth Factor*)

**VIH**: virus de la inmunodeficiencia humana

**VPH**: virus del papiloma humano



---

# Índice



	Página
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>1. HISTORIA DE LA PSORIASIS</b>	<b>1</b>
<b>2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA PSORIASIS</b>	<b>3</b>
<b>3. CLÍNICA DE LA PSORIASIS</b>	<b>5</b>
<b>3.1. Psoriasis no pustulosa (o en placas)</b>	<b>5</b>
<i>3.1.1 Psoriasis no pustulosa (en placas) localizada</i>	<i>6</i>
<i>3.1.2 Psoriasis no pustulosa (en placas) generalizada</i>	<i>7</i>
<b>3.2. Psoriasis pustulosa</b>	<b>9</b>
<i>3.2.1 Psoriasis pustulosa localizada</i>	<i>9</i>
<i>3.2.2 Psoriasis pustulosa generalizada (o tipo Von Zumbusch)</i>	<i>9</i>
<b>3.3. Otras formas de psoriasis. Psoriasis ungueal. Fenómeno de Köbner</b>	<b>10</b>
<b>4. HISTOLOGÍA DE LA PSORIASIS</b>	<b>11</b>
<b>5. COMORBILIDADES EN LA PSORIASIS</b>	<b>13</b>
<b>5.1. Artropatía psoriásica</b>	<b>13</b>
<b>5.2. Psoriasis e infarto de miocardio</b>	<b>16</b>
<b>5.3. Psoriasis y síndrome metabólico</b>	<b>16</b>
<b>5.4. Esteatohepatitis y fibrosis hepática en la psoriasis</b>	<b>17</b>
<b>5.5. Psoriasis y enfermedad de Crohn</b>	<b>18</b>
<b>5.6. Psoriasis y linfoma</b>	<b>18</b>
<b>6. PSORIASIS Y CALIDAD DE VIDA. CUESTIONARIOS PARA SU MEDIDA</b>	<b>18</b>
<b>7. PASI (<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)</b>	<b>20</b>
<b>8. BASES INMUNOLÓGICAS E INMUNOGENÉTICAS DE LA PSORIASIS</b>	<b>22</b>
<b>8.1. Evidencias a favor de la teoría inmunitaria</b>	<b>22</b>
<b>8.2. La respuesta inmunitaria adaptativa en la psoriasis. Papel del Complejo Mayor de Histocompatibilidad</b>	<b>25</b>
<i>8.2.1 Genes HLA</i>	<i>25</i>
<i>8.2.2 La sinapsis inmunológica</i>	<i>27</i>

8.2.3	<i>Estudios de ligamiento y estudios GWAS en psoriasis</i>	29
8.2.4	<i>HLA-C*06 y psoriasis</i>	32
8.3.	<b>La respuesta inmunitaria innata en la psoriasis. Células NK y receptores KIR</b>	34
8.3.1	<i>Genes KIR</i>	36
8.3.2	<i>Diversidad KIR</i>	36
8.3.3	<i>Estructura molecular de los receptores KIR</i>	38
8.3.4	<i>Interacciones KIR-ligando</i>	39
8.3.5	<i>Interacciones KIR/HLA-C*06 en psoriasis</i>	41
8.4.	<b>Otros genes relacionados con la psoriasis</b>	43
8.4.1	<i>Polimorfismos genéticos que condicionan la vía de señalización IL-23</i>	44
8.4.2	<i>Polimorfismos genéticos que condicionan la señalización NF-<math>\kappa</math>B</i>	46
8.5.	<b>Inmunopatogenia de la psoriasis</b>	48
8.5.1	<i>Mecanismos iniciales en la formación de la placa de psoriasis</i>	48
8.5.2	<i>Diferenciación de las células T. Citoquinas determinantes de las lesiones de psoriasis</i>	50
8.5.3	<i>Citoquinas que contribuyen a la amplificación de la respuesta inmunitaria. IFN-<math>\gamma</math> y TNF-<math>\alpha</math></i>	53
8.5.4	<i>El resultado final: la hiperproliferación de la epidermis</i>	56
9.	<b>TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS</b>	59
9.1.	<b>Terapia tópica</b>	59
9.2.	<b>Fototerapia</b>	62
9.3.	<b>Tratamiento sistémico clásico</b>	63
9.4.	<b>Fármacos biológicos</b>	64
10.	<b>FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL PRESENTE ESTUDIO</b>	66
10.1.	<b>Ciclosporina A</b>	66
10.1.1	<i>Mecanismo de acción</i>	66
10.1.2	<i>Dosificación y farmacocinética</i>	67
10.1.3	<i>Efectos adversos</i>	67

<b>10.2. Fármacos bloqueantes del TNF-<math>\alpha</math> (fármacos anti-TNF)</b>	<b>68</b>
<b>10.3. Infliximab</b>	<b>69</b>
<i>10.3.1 Mecanismo de acción</i>	<b>69</b>
<i>10.3.2 Dosificación y farmacocinética</i>	<b>70</b>
<b>10.4. Etanercept</b>	<b>71</b>
<i>10.4.1 Mecanismo de acción</i>	<b>71</b>
<i>10.4.2 Dosificación y farmacocinética</i>	<b>72</b>
<b>10.5. Fármacos que bloquean las interleuquinas 12/23: Ustekinumab</b>	<b>73</b>
<i>10.5.1 Mecanismo de acción</i>	<b>73</b>
<i>10.5.2 Dosificación y farmacocinética</i>	<b>74</b>
<b>10.6. Efectos adversos de los fármacos biológicos</b>	<b>74</b>
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>79</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>82</b>
<b>1. PACIENTES Y CONTROLES</b>	<b>82</b>
<b>1.1. Diseño del estudio</b>	<b>82</b>
<b>1.2. Pacientes y controles</b>	<b>82</b>
<b>1.3. Factores de inclusión y de exclusión</b>	<b>83</b>
<b>1.4. Datos clínico-epidemiológicos</b>	<b>84</b>
<b>2. PROTOCOLO DE RECOGIDA Y TRATAMIENTO DE MUESTRAS</b>	<b>85</b>
<b>2.1. Recogida de muestras y extracción de ADN</b>	<b>85</b>
<b>2.2. Técnicas usadas para la tipificación de HLA-C</b>	<b>86</b>
<b>2.3. Técnicas usadas para la tipificación de genes KIR</b>	<b>93</b>
<b>2.4. Técnicas usadas para la tipificación de polimorfismos de citoquinas</b>	<b>97</b>
<b>3. ESTUDIO PROSPECTIVO</b>	<b>102</b>
<b>3.1. Pacientes tratados con ciclosporina A</b>	<b>102</b>
<b>3.2. Pacientes tratados con etanercept</b>	<b>103</b>
<b>3.3. Pacientes tratados con infliximab</b>	<b>105</b>
<b>3.4. Pacientes tratados con ustekinumab</b>	<b>106</b>
<b>4. RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS</b>	<b>107</b>

<b>RESULTADOS</b>	<b>109</b>
<b>1. RESULTADOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS DE LA SERIE DE PACIENTES ESTUDIADOS</b>	<b>109</b>
1.1. Características clínicas y epidemiológicas de la serie estudiada en función de la gravedad de la psoriasis	115
1.2. Características clínicas y epidemiológicas de la serie estudiada en función del tipo de psoriasis	115
1.3. Análisis de regresión logística para factores que afectan a la calidad de vida de los pacientes	120
<b>2. ESTUDIO DE HLA-C EN PSORIASIS</b>	<b>122</b>
<b>3. GENES KIR EN PSORIASIS Y SUS FORMAS CLÍNICAS</b>	<b>130</b>
3.1. Distribución de genes KIR en la población de pacientes y de individuos sanos	130
3.1.1 <i>Genes inhibidores</i>	136
3.1.2 <i>Genes activadores</i>	144
3.1.3 <i>Papel de genotipos KIR en la psoriasis</i>	144
3.2. Análisis de genes KIR y ligandos HLA-C en psoriasis y sus tipos clínicos	145
3.2.1 <i>Estudio de cada par de genes KIR y HLA-C en la cohorte total y en controles</i>	145
3.2.2 <i>Estudio de los genes KIR2DL2/L3 en situación de homo o heterocigosis y HLA-C en la cohorte total y en controles</i>	150
3.2.3 <i>Estudio de cada par de genes KIR y HLA-C en los distintos subgrupos de enfermedad</i>	155
3.3. Variantes de genes KIR y respuesta a fármacos biológicos	161
<b>4. POLIMORFISMOS DE CITOQUINAS EN LA PSORIASIS</b>	<b>162</b>
4.1. Polimorfismo del Interferón- $\gamma$	162
4.2. Polimorfismo de la Interleucina-6	169
4.3. Polimorfismo de la Interleucina-12	172
4.4. Polimorfismo del Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$	175
4.4.1 <i>Polimorfismo en posición -238 del gen TNF</i>	175

<i>4.4.2 Polimorfismo en posición -308 del gen TNF</i>	179
<b>4.5. Polimorfismos de citoquinas y respuesta a fármacos biológicos</b>	180
<b>5. RESULTADOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLOGICOS DE LOS PACIENTES TRATADOS CON FÁRMACOS SISTÉMICOS Y SEGUIDOS DE FORMA PROSPECTIVA</b>	184
<b>5.1. Pacientes tratados con ciclosporina A</b>	184
<b>5.2. Pacientes tratados con etanercept</b>	185
<b>5.3. Pacientes tratados con infliximab</b>	186
<b>5.4. Pacientes tratados con ustekinumab</b>	186
<b>DISCUSIÓN</b>	194
<b>1. DATOS CLÍNICO-EPIDEMIOLOGICOS</b>	194
<b>1.1. Características epidemiológicas</b>	194
<b>1.2. Características clínicas</b>	196
<b>1.3. Antecedentes médicos de los pacientes</b>	197
<b>1.4. Medidas de gravedad de la psoriasis e impacto en la calidad de vida (PASI y DLQI)</b>	199
<b>1.5. Tratamientos aplicados a la psoriasis</b>	201
<b>2. HLA-C Y PSORIASIS</b>	204
<b>3. GENES KIR Y PSORIASIS</b>	212
<b>3.1. Genes KIR inhibidores y psoriasis</b>	214
<b>3.2. Genes KIR activadores y psoriasis</b>	227
<b>4. POLIMORFISMOS DE CITOQUINAS Y PSORIASIS</b>	231
<b>5. ESTUDIO PROSPECTIVO DE PACIENTES CON DIFERENTES TRATAMIENTOS</b>	241
<b>5.1. Tratamiento con ciclosporina A</b>	241
<b>5.2. Tratamiento con etanercept</b>	244
<b>5.3. Tratamiento con infliximab</b>	247
<b>5.4. Tratamiento con ustekinumab</b>	250

<b>5.5. Resultados preliminares de variantes de KIR y de citoquinas en pacientes tratados con fármacos biológicos</b>	<b>252</b>
<b>5.6. Resumen general</b>	<b>254</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>257</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>259</b>
<b>Anexo I - Autorización de inclusión en el estudio (modelo de consentimiento informado)</b>	<b>259</b>
<b>Anexo II - Cuestionario sobre la calidad de vida en dermatología (DLQI)</b>	<b>261</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>263</b>

---

# Introducción



## Introducción

La psoriasis es una enfermedad de curso crónico caracterizada por la presencia de lesiones cutáneas eritemato-escamosas, y constituye uno de los procesos dermatológicos más frecuentes. Se trata de una enfermedad compleja, con múltiples formas clínicas diferentes pero con una personalidad propia, tanto por sus características morfológicas como por la distribución topográfica típica. Su curso clínico es dinámico e impredecible, y en algunos casos el impacto emocional y físico en el paciente que la sufre puede ser devastador.

En los últimos 25 años se ha progresado enormemente en el conocimiento de la etiopatogenia de la psoriasis y en el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas. En la actualidad se conoce mejor el papel del sistema inmunitario y de la genética molecular en esta enfermedad. Aunque dista mucho de haberse encontrado la curación definitiva de la psoriasis, los avances en ciencia médica básica han abierto un prometedor futuro para los pacientes.

### 1. HISTORIA DE LA PSORIASIS

La historia de la psoriasis aparece entremezclada con condiciones similares en apariencia y también acompañadas de una fuerte estigmatización social. De todas ellas, la más importante es sin duda la lepra. Así, varias referencias bíblicas a la lepra representan seguramente una psoriasis, como la referencia al leproso Naamán en el Segundo Libro de los Reyes (Sierra, 1994). Hipócrates (460 a.C.-370 a.C.), el padre de la medicina occidental, incluía ambos procesos bajo el término “*lopoi*”, palabra griega derivada de “*lepo*”, descamar (Baker, 2008).

La primera descripción clínica de la psoriasis como tal corresponde a Aurelio Celso (25 a.C.-45 d.C.) en su libro *De re medica* (Aurelio Cornelio Celso, escrito en el siglo I d.C.; edición de Jean Ruel, París, 1529). El término psoriasis fue usado por primera vez por Galeno (133-200 d.C.) y deriva de la palabra griega *psora*, que significa “prurito” (Van de Kerkhof, 2003).

Una de las primeras caracterizaciones como entidad nosológica independiente la realizó el inglés Robert Willan (1757-1812). En 1808, Willan publicó las primeras láminas a color de una enfermedad descamativa de la piel a la que llamaba psoriasis, aunque aún aceptaba el término “lepra” como el oficial de la enfermedad. Fue Ferdinand Hebra (1816-1880), de la Escuela Vienesa de Dermatología, quien estableció la diferenciación definitiva entre estas dos enfermedades (Holubar, 2003).

En el siglo siguiente los científicos describieron con precisión las características de la psoriasis. Heinrich Auspitz (1835-1886), un discípulo de Hebra, describió el sangrado puntiforme que se generaba cuando se retiraba la escama de la lesión, fenómeno conocido hoy día como “signo de Auspitz”; Heinrich Köbner (1838-1904) hizo lo mismo con el fenómeno según el cual se reproducían las lesiones de psoriasis sobre áreas de la piel que habían sufrido algún tipo de traumatismo; y William John Munro (1838-1908) caracterizó la histopatología de la psoriasis, fundamentalmente los agregados de neutrófilos en el interior del estrato córneo (Menter, 2011).

En el siglo XX se produjeron importantes avances en el campo del tratamiento y de la clínica. Así, en la década de los años 20 se empezaron a usar las combinaciones de coaltar (alquitrán de hulla o mineral) con la exposición a la radiación ultravioleta B (UVB). Radcliffe Crocker (1846-1909) definió en 1903 las diversas formas clínicas, a muchas de las cuales se les reconoce hoy día entidad propia, y en 1910 el alemán Leo

von Zumbusch (1874-1940) describió la forma pustulosa generalizada de la psoriasis, que cursa con frecuentes alteraciones sistémicas concomitantes (Fernández, 2009).

Respecto a la genética de la enfermedad, el punto de partida de la investigación moderna es el trabajo clásico de Lomholt efectuado en 1963, quien estudió el papel de la herencia y del ambiente en una población cerrada de las islas Faroe (Henseler, 1997). Once años después, en 1974, Farber y Nail observaron una alta tasa de concordancia para la enfermedad entre gemelos monocigóticos (un 70%) y dicigóticos (20%), y efectuaron nuevos estudios donde observaron familias con múltiples miembros afectados (Henseler, 1997; Puig, 2005).

## **2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA PSORIASIS**

A pesar de que hace más de 200 años que la psoriasis es conocida, son pocos los estudios epidemiológicos realizados de forma prospectiva, y siguen sin estar bien definidas varias de sus características epidemiológicas y clínicas. La ausencia de estandarización en los criterios diagnósticos y en las escalas de graduación de la intensidad también dificultan la investigación epidemiológica y la comparación entre resultados (Ferrándiz, 2005).

Según un reciente estudio internacional la psoriasis afecta a un 2% de la población mundial, aproximadamente 125 millones de personas (Menter, 2011). A pesar de estas cifras impactantes la incidencia permanece baja. En un trabajo de la Clínica Mayo (Rochester, Minnesota) que abarcaba 4 años se estimó una incidencia de 60,4 casos por 100000 habitantes/año (Bell, 1991). Trabajos más recientes dan una cifra de 62,3 casos por 100000 habitantes/año (Icen, 2009). Sin embargo, la prevalencia es alta, ya que la psoriasis no tiene cura pero sí una supervivencia de prácticamente el 100%, y además suele comenzar a edades tempranas. Así, en el Reino Unido se ha estimado una

prevalencia del 1,5% (Gelfand, 2005), alrededor del 3,15% en los Estados Unidos (Chandran, 2010), y del 2,3% en España (Ferrándiz, 2014).

La etnia es un factor epidemiológico importante en esta enfermedad. En la población indígena de los Andes, en ciertas tribus de Samoa o en los aborígenes de Australia, la psoriasis es indetectable (Chandran, 2010). En poblaciones del oeste de África como en Nigeria, y en los afro-americanos de los Estados Unidos, la prevalencia se sitúa en un 0,8%, la mitad respecto a la población caucásica (Ferrándiz, 2005). En Asia los valores son por lo general también bajos, como por ejemplo el 0,3% en la población Han de China o el 0,8% en India (Menter, 2011). En el otro extremo se sitúan ciertas poblaciones árticas como los Kazach'ye, con valores de hasta el 11,8% (Chandran, 2010).

Respecto al sexo, aunque la prevalencia es igual en hombres que en mujeres, el debut de la psoriasis ocurre antes en las mujeres (5-9 años en mujeres y 15-19 años en hombres). En la edad adulta los valores de prevalencia se igualan, y en pacientes mayores de 55 años algunos trabajos apuntan a una mayor prevalencia en hombres (Menter, 2011).

La psoriasis puede iniciarse a cualquier edad, y se han descrito desde casos congénitos (Lehman, 2008) hasta un debut a los 108 años (Buntin, 1983). En cualquier caso, el análisis de la edad muestra un patrón bimodal de la enfermedad. Las poblaciones que constituyen estos dos picos tienen además un perfil genético y fenotípico diferenciado. El primer pico acontece antes de los 40 años de edad y constituye la psoriasis “tipo I”, que representa el 75% aproximadamente de todos los pacientes con psoriasis. A partir de los 40 años se denomina psoriasis “tipo II”, y el pico máximo se alcanza a los 55-60 años (Menter, 2011). En un estudio realizado en España la edad media de inicio fue 29,1 años (Ferrándiz, 2002).

La latitud es por último otro factor a tener en cuenta, posiblemente por la exposición a diferentes longitudes de onda de luz solar. Así, a mayor distancia respecto al ecuador la prevalencia de la psoriasis aumenta de forma significativa (Parisi, 2013).

### **3. CLÍNICA DE LA PSORIASIS**

La psoriasis es extraordinariamente polimórfica. Una clasificación sencilla no se alcanza fácilmente, ya que la clínica puede variar desde unos pocos “hoyuelos” en las uñas, pasando por unas pocas placas en codos y rodillas, hasta una eritrodermia de instauración súbita. Expertos en psoriasis propusieron en el año 2006 una clasificación fenotípica de la enfermedad basándose en dos criterios fundamentales: la presencia o ausencia de pústulas, y la extensión localizada o generalizada de las lesiones (Griffiths, 2007a). A continuación se exponen las características de las distintas formas de psoriasis en función de esta clasificación.

#### **3.1. Psoriasis no pustulosa (o en placas)**

Constituye el 90% de los casos. Se caracteriza por la presencia de placas eritematosas, ovales, de límites bien definidos y con una escama plateada en superficie. Estas placas tienen tendencia a la simetría. Generalmente son asintomáticas, aunque en ocasiones los pacientes refieren prurito. Suelen extenderse centrífugamente y presentan un borde activo más elevado. Con el tiempo la zona central de cada placa puede aclararse, dando lugar a una apariencia anular de las lesiones (*psoriasis anular*) (Van de Kerkhof, 2003; De Unamuno, 2005; Fernández, 2009; Gudjonsson, 2009; Menter, 2011). Estas placas pueden ser pequeñas (<3 cm de diámetro) o grandes (>3 cm), aisladas o confluentes, escasas o generalizadas (Griffiths, 2007a).

### 3.1.1. *Psoriasis no pustulosa (en placas) localizada*

Las localizaciones predilectas de esta forma de psoriasis son las áreas de extensión de las extremidades, sobre todo codos y rodillas (Figura 1). Otras localizaciones frecuentes son la zona lumbosacra, los flancos y el ombligo. A veces las lesiones pueden distribuirse en áreas seboreicas, situación denominada *sebopsoriasis*. Estas áreas son los surcos nasogenianos, mejillas, cuero cabelludo y línea de implantación del mismo, cejas, zona intermamaria y zona interescapular. En este subtipo de psoriasis las placas son menos gruesas (menos de 0,75 mm), y las escamas presentan un aspecto más céreo que en la forma clásica.



**Figura 1.** *Psoriasis en placas localizada en codo.*

Otra variante de la psoriasis en placas es la *psoriasis inversa*, que afecta a flexuras y áreas intertriginosas como las axilas, los pliegues inguinales, el pliegue glúteo y las regiones submamarias (Figura 2). Las lesiones son también finas como en la *sebopsoriasis*, pero menos descamativas y más eritematosas. La fricción anatómica

continuada puede dar lugar a maceración, y esta última a sobreinfecciones fúngicas, fundamentalmente por levaduras del género *Candida* spp.

De forma prácticamente constante la psoriasis afecta al cuero cabelludo y la zona retroauricular, a veces como única o primera manifestación de la enfermedad. Otra localización característica de la psoriasis es la palmo-plantar. Aquí las placas psoriásicas son más eritematosas y sus bordes más difusos, y pueden fisurarse de forma secundaria.



**Figura 2.** *Psoriasis inversa de localización anal.*

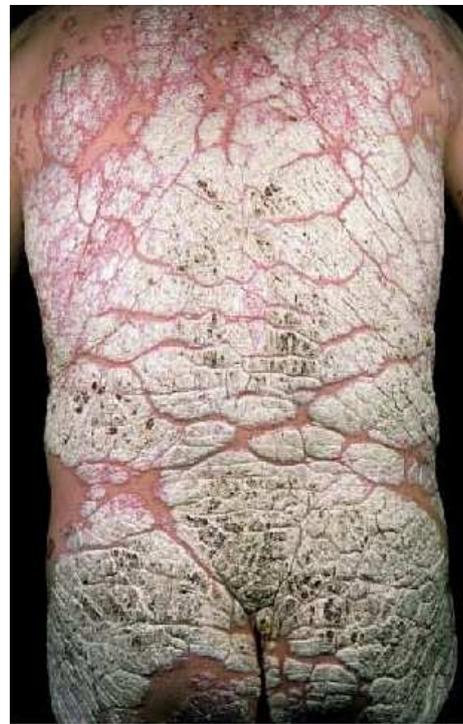
### **3.1.2. *Psoriasis no pustulosa (en placas) generalizada***

La psoriasis difusa puede aparecer debido a una psoriasis en placas muy extensa, con las clásicas lesiones en tronco y extremidades, o por determinados subtipos bien definidos de la enfermedad, como la psoriasis *guttata* o la eritrodermia psoriásica. Así, la *psoriasis "guttata"* se caracteriza por pápulas de menos de 1 cm, diseminadas fundamentalmente por el tronco y de coloración asalmonada. Suele acontecer en personas jóvenes tras un proceso estreptocócico de vías aéreas superiores (Figura 3). La duración de este proceso suele ser de 3 meses, aunque una tercera parte de los afectados

progresa hacia una forma en placas estable de la enfermedad. La forma más grave es la *eritrodermia psoriásica*, donde más del 90% de la superficie corporal se ve afectada. Este tipo suele desarrollarse cuando un paciente con una forma crónica de la enfermedad cesa de forma brusca algunos tratamientos sistémicos, como corticoides, metotrexato o tratamientos de fototerapia, o cuando el paciente sufre un proceso infeccioso importante o una quemadura solar (Figura 4); sólo en raros casos la eritrodermia aparece *de novo*.



**Figura 3.** *Psoriasis "guttata" en un niño.*



**Figura 4.** *Eritrodermia psoriásica crónica.*

La exfoliación y el eritema generalizados pueden provocar en casos extremos una depleción del volumen intravascular, con el consecuente desequilibrio hidroelectrolítico que podría conducir en última instancia a una insuficiencia cardíaca de alto gasto.

### 3.2. Psoriasis pustulosa

#### 3.2.1. *Psoriasis pustulosa localizada*

Se caracteriza por la presencia de múltiples pústulas monomorfas estériles. La localización más frecuente es la palmo-plantar, y en un 80% de los casos no existen placas típicas de psoriasis en otras localizaciones (Figura 5). Esto ha llevado a los investigadores a pensar que esta forma de psoriasis tiene características genéticas y epidemiológicas propias, y que incluso quizá sea otra enfermedad (Asumalahti, 2003). Afecta más a mujeres, y en una proporción sorprendentemente alta a fumadores (Hagforsen, 2002). Otra forma de psoriasis pustulosa localizada es la *acrodermatitis continua de Hallopeau*, que afecta a la zona distal de los dedos con atrofia de la uña adyacente y paroniquia eritemato-edematosa.



**Figura 5.** *Psoriasis pustulosa palmo-plantar.*

#### 3.2.2. *Psoriasis pustulosa generalizada (o tipo Von Zumbusch)*

Puede aparecer en el contexto de una psoriasis de mucho tiempo de evolución, o surgir *de novo*. El desencadenante más frecuente, al igual que en la eritrodermia en

placas, es el cese brusco del tratamiento glucocorticoideo oral. Suele acompañarse de signos y síntomas de toxicidad sistémica, como edema de piernas, fiebre, leucocitosis o mialgias (Figura 6).



**Figura 6.** *Psoriasis pustulosa generalizada.*

### **3.3. Otras formas de psoriasis. Psoriasis ungueal. Fenómeno de Köbner**

Existen varias manifestaciones clínicas ungueales en la psoriasis (De Berker, 1998). La más frecuente es el *piqueteado ungueal* (“uñas en dedal” o “*pitts*”). Se trata de depresiones superficiales punteadas, más frecuentes en la uñas de las manos, como consecuencia de la enfermedad de la matriz ungueal proximal. Otras manifestaciones ungueales incluyen la decoloración, la hiperqueratosis subungueal, las “*manchas de aceite*” o “*manchas salmón*”, y la onicólisis.

El fenómeno de Köbner, o respuesta isomorfa, consiste en la reproducción de las lesiones de una dermatosis preexistente que tiene lugar tras algún traumatismo previo por rascado, heridas o tan sólo por roce o fricción, pero siempre sobre la piel sana (Sagi, 2011). Es un fenómeno clásico en la psoriasis, donde un 25% de los pacientes refieren

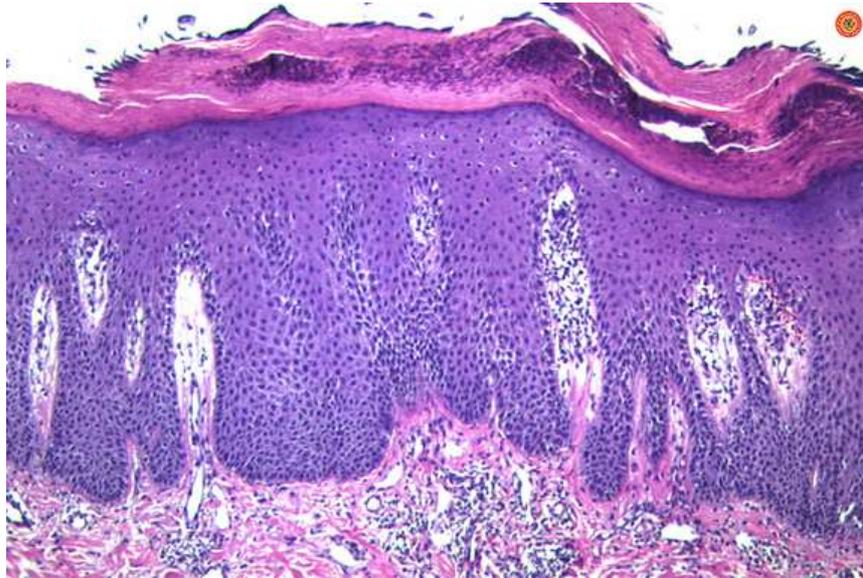
la aparición de nuevas lesiones en las zonas en las que sufren la acción de cualquier roce, ligeros traumatismos o diversas sustancias químicas. Suelen ser lesiones lineales y otras veces zoniformes, por ejemplo por quemaduras por exposiciones masivas al sol (Figura 7).



**Figura 7.** *Fenómeno de Köbner.* Lesiones lineales de psoriasis en antebrazo y brazo tras cortes autoinfligidos.

#### **4. HISTOLOGÍA DE LA PSORIASIS**

El patrón histológico de la psoriasis plenamente desarrollada se caracteriza por la llamada “hiperplasia psoriasiforme” de la epidermis. Este término se refiere al característico alargamiento regular de las crestas interpapilares epidérmicas, que terminan por sus extremos en la dermis a un mismo nivel (Figura 8). En contraste con la notable acantosis de las crestas interpapilares, la epidermis situada por encima de las papilas dérmicas posee un estrato espinoso relativamente delgado.

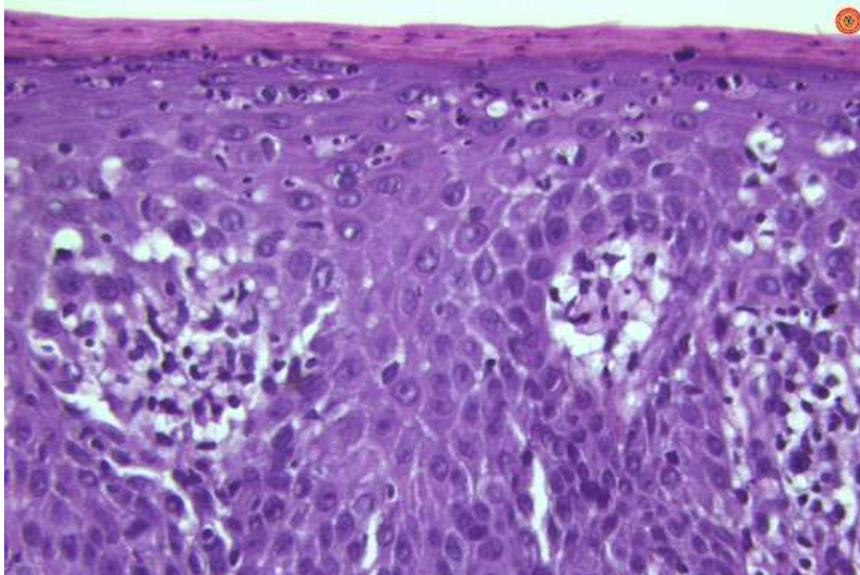


**Figura 8.** *Histología de la psoriasis.* Hiperplasia epidérmica de silueta psoriasiforme con engrosamiento regular y elongación de crestas interpapilares que tienden a ser más anchas en la porción profunda que en la superficial.

Los neutrófilos atraviesan la epidermis y se acumulan en las capas más altas del estrato espinoso, entre queratinocitos degenerados y adelgazados que han dado lugar a un retículo de aspecto espongiótico. Son las micropústulas espongiiformes de Kogoj, de gran valor para el diagnóstico de la enfermedad (Figura 9).

El estrato granuloso prácticamente desaparece y el estrato córneo se halla constituido por capas confluentes de paraqueratosis que suelen coincidir con alguna capa de ortoqueratosis. Asimismo, es frecuente observar colecciones de neutrófilos con núcleos picnóticos incluidos entre las capas de paraqueratosis, formando los llamados microabscesos de Munro.

Las papilas dérmicas están alargadas y edematosas, y los capilares se encuentran dilatados, congestivos y con un aspecto tortuoso. Alrededor de estos vasos se observa un moderado infiltrado inflamatorio en el que predominan los linfocitos T.



**Figura 9.** *Pústula espongiiforme de Kogoj.* Presencia de numerosos neutrófilos intersticiales en los estratos altos de la epidermis, asociados a leve espongiosis.

## 5. COMORBILIDADES EN LA PSORIASIS

La psoriasis se correlaciona con enfermedades que no pertenecen al campo de la dermatología, superando el tópico de que es exclusivamente una enfermedad de la piel. Cada vez hay una mayor evidencia que relaciona la psoriasis con un amplio espectro de trastornos, desde cardiovasculares a psiquiátricos. Actualmente la literatura científica intenta dilucidar si las diversas asociaciones observadas vienen a significar una enfermedad sistémica única y bien definida, o por el contrario existen factores de confusión, como por ejemplo la toxicidad de los tratamientos prescritos (Menter, 2011).

Dentro de estas asociaciones la artropatía psoriásica es la más frecuente e importante.

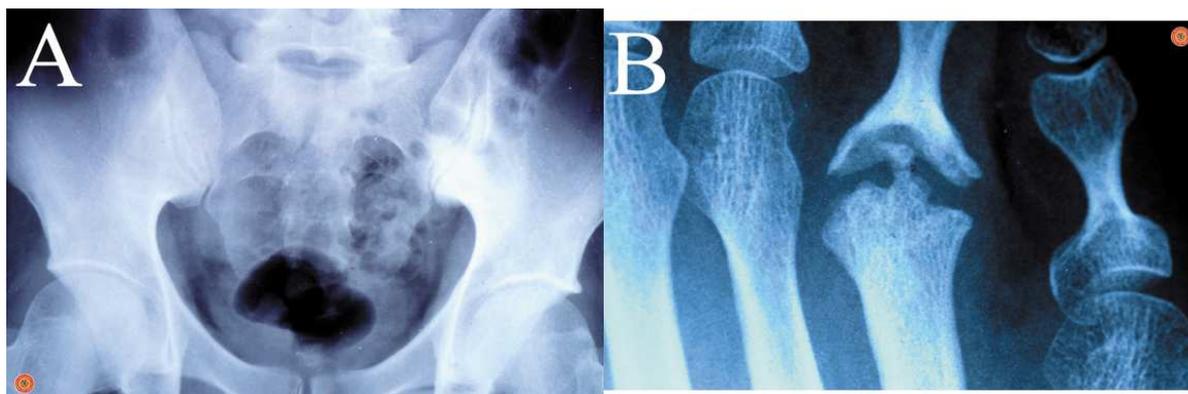
### 5.1. Artropatía psoriásica

La artropatía psoriásica pertenece al grupo de las espondiloartropatías seronegativas, como la espondilitis anquilosante, la artritis reactiva o síndrome de Reiter, o la artritis

asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal. Estas afecciones se caracterizan por producir en ocasiones manifestaciones extraarticulares como lesiones en membranas mucosas, iritis y uveítis anterior, aneurisma de la raíz aórtica, enfermedad inflamatoria intestinal subclínica o diarrea (Gladman, 2005; Menter, 2011).

La prevalencia de artropatía psoriásica en pacientes con psoriasis varía entre el 6-42% según los diferentes estudios. La relación temporal entre el inicio de la afectación cutánea y la articular es un aspecto que ha atraído la atención de reumatólogos y dermatólogos. Los datos apuntan a que la mayoría de los pacientes, entre un 80-90%, desarrollan la enfermedad cutánea unos 10 años de promedio antes que el inicio de la artritis, lo que obliga al dermatólogo a sospechar de forma precoz la patología articular incipiente en caso de que exista (Mease, 2005). La edad media de aparición de la artritis psoriásica es entre los 30 y los 50 años. La forma vulgar en placas es el fenotipo que con más frecuencia se asocia a la artritis.

Moll y Wright establecieron en 1973 una clasificación clínica de la artritis psoriásica en 5 subtipos que aún se utiliza (Moll, 1973) (Tabla 1). Todos estos subtipos tienen en común la presencia de lesiones cutáneas de psoriasis en la mayoría de los pacientes, la historia familiar frecuente de la enfermedad, un factor reumatoide negativo en el 87-90% de los casos, la frecuente onicopatía psoriásica (sobre todo cuando está afecta la articulación subyacente a la uña) y los datos radiológicos típicos (Taylor, 2006). Esta semiología radiológica incluye acroosteolisis, sindesmofitos intervertebrales asimétricos, formación de hueso yuxtaarticular y sacroileítis asimétrica (Figura 10). La clínica es la de una artritis inflamatoria, con rigidez matutina de más de 30 minutos de duración, y el hallazgo físico más sugestivo es la dactilitis. Es también muy orientadora la entesitis o inflamación en los lugares de inserción de ligamentos y tendones (Gladman, 2005; Mease, 2005).



**Figura 10.** Radiología de la artropatía psoriásica. A) Sacroileítis unilateral, con esclerosis de la articulación sacroilíaca izquierda. B) Imagen de “lápiz en copa”, muy característica de la artropatía psoriásica avanzada, producida por erosiones en las articulaciones de los dedos con afilamiento de la falange proximal y proliferación y ensanchamiento de la distal.

**TABLA 1.** Clasificación de Moll y Wright de la artropatía psoriásica

Subtipo	Características
<b>Oligoartritis asimétrica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Subtipo más común.</li> <li>- Artritis asimétrica periférica con &lt;5 articulaciones afectas.</li> <li>- Dactilitis frecuente.</li> </ul>
<b>Poliartritis simétrica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Frecuente.</li> <li>- Recuerda a la artritis reumatoide.</li> <li>- Típica la afectación metacarpofalángica simétrica.</li> </ul>
<b>Afectación exclusiva articulaciones IFD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Subtipo más raro.</li> <li>- Muy específico.</li> </ul>
<b>Espondilitis psoriásica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infrecuente.</li> <li>- Afectación axial que suele incluir a las articulaciones sacroilíacas.</li> <li>- Menos del 10% de los casos.</li> </ul>
<b>Artritis mutilans</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Forma destructiva y debilitante.</li> <li>- Típicos los dedos “telescopados” por osteolisis de las falanges con fenómenos de resorción.</li> </ul>

**IFD:** Interfalángicas distales.

## 5.2. Psoriasis e infarto de miocardio

El trabajo que sentó las bases de esta asociación se realizó en el Reino Unido en 2006, sobre una población de 130000 pacientes con psoriasis y 556000 controles, y de forma prospectiva a lo largo de 15 años (Gelfand, 2006a). Tras estratificar y ajustar la población en función de factores de riesgo conocidos para infarto de miocardio (edad, sexo, hipertensión arterial, dislipemia, índice de masa corporal, tabaco y diabetes *mellitus*) se comprobó que la psoriasis era un factor de riesgo independiente para padecer infarto de miocardio. La base patogénica de este hecho parece ser el estado disfuncional inmunitario, donde prevalecen factores proinflamatorios como diversas citoquinas, fundamentalmente el TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor- $\alpha$* , Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$ ), o las células T<sub>H</sub>1 (*T helper*, linfocito T colaborador).

## 5.3. Psoriasis y síndrome metabólico

La concurrencia de ciertos desarreglos metabólicos como la resistencia a la insulina o la dislipemia ha llevado a los científicos a describir un estado metabólico patológico caracterizado por la presencia de varios factores de riesgo cardiovascular, y que confiere un mayor riesgo que la suma de cada uno de sus componentes por separado. Para que un paciente padezca un síndrome metabólico se necesitan 3 o más de los siguientes criterios (*Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel III)*, 2001):

- Circunferencia abdominal >102 cm en hombres o >89 cm en mujeres.
- Presión arterial >135/85 mmHg.
- HDL-colesterol <40 mg/dl en hombres o <50 mg/dl en mujeres.
- Triglicéridos >150 mg/dl.

- Glucemia >100 mg/dl.

Un trabajo en el Reino Unido realizado para valorar la asociación de psoriasis y síndrome metabólico utilizó la misma base de datos que la del estudio anteriormente citado de Gelfand y cols. sobre infarto de miocardio (Neimann, 2006). Analizó 127000 pacientes con psoriasis leve, definida como aquella que nunca había necesitado fármacos sistémicos, y 3800 de psoriasis grave. Comparado con los controles, en la psoriasis leve existía un mayor riesgo de obesidad (OR = 1,27), hipertensión (OR = 1,03), dislipemia (OR = 1,16) y diabetes (OR = 1,13). En la psoriasis grave fueron significativas la propensión a la diabetes (OR = 1,62) y a la obesidad (OR = 1,7).

#### **5.4. Esteatohepatitis y fibrosis hepática en la psoriasis**

La esteatohepatitis se caracteriza por el depósito de macrovesículas lipídicas intercelulares y por una inflamación del parénquima hepático, con la presencia de un infiltrado inflamatorio mixto con degeneración balonizante, necrosis de hepatocitos, y fibrosis hepática e incluso cirrosis si progresa la inflamación. Los agentes etiológicos son variados: el excesivo consumo de alcohol, la toxicidad medicamentosa, y los problemas metabólicos como la resistencia insulínica y la obesidad (Menter, 2011).

Un porcentaje alto de pacientes con psoriasis padecen esta condición. Suelen consumir más alcohol que el resto de la población, lo que explica la mayor prevalencia de cirrosis alcohólica entre psoriásicos (Chaput, 1985). Como se ha visto con anterioridad, el síndrome metabólico es más frecuente en psoriásicos, y la obesidad intraabdominal de este síndrome es otro factor de riesgo para la esteatohepatitis. Otros elementos del síndrome metabólico también se relacionan con el daño hepático: la diabetes *mellitus* tipo 2 aumenta el riesgo al doble, y además la hepatopatía resultante

suele ser de curso agresivo; la dislipemia también se relaciona con la esteatohepatitis (Menter, 2011).

### **5.5. Psoriasis y enfermedad de Crohn**

Conforme se va avanzando en el estudio de la genética de la psoriasis emergen solapamientos con otras enfermedades complejas. Recientemente se ha descubierto que la psoriasis y la enfermedad de Crohn comparten un locus de susceptibilidad en el brazo largo del cromosoma 16 (*PSORS8*), y que existe un ligamiento genético entre la artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn (Griffiths, 2007b). Además, los pacientes con Crohn tienen un riesgo 5 veces mayor que la población general de padecer psoriasis (Najarian, 2003). La base patogénica común de estos procesos parece ser de nuevo el TNF- $\alpha$ .

### **5.6. Psoriasis y linfoma**

La psoriasis es una enfermedad que se define por una disfunción inmunológica, y se ha observado que existe un aumento *per se* del riesgo relativo (RR) de desarrollar un linfoma. En los pacientes con psoriasis grave el RR para desarrollar un linfoma de Hodgkin es de 3,18, y para un linfoma cutáneo de células T es de 10,75 (Gelfand, 2006b).

## **6. PSORIASIS Y CALIDAD DE VIDA. CUESTIONARIOS PARA SU MEDIDA**

Un 79% de los pacientes con psoriasis piensa que la enfermedad afecta negativamente a su calidad de vida, y esta discapacidad puede ser tanto física como psicosocial (Krueger, 2001).

La discapacidad física se manifiesta en una disminución de la movilidad y de las actividades cotidianas, en cansancio y en alteraciones del sueño. Si además padecen una artritis psoriásica concomitante, un 60% de ellos experimenta dificultades al andar o al usar sus manos, incluso describen más dolor corporal que en pacientes con artritis reumatoide (Gelfand, 2007; Menter, 2011).

Respecto a la discapacidad psicosocial, un 62% de los pacientes psoriásicos presenta algún tipo de síntoma depresivo, cerca de un 10% ha tenido deseos de morir, y un 5,5% ideación suicida (Gupta, 1998). Los enfermos evitan los encuentros sociales, sufren discriminación en el trabajo, padecen una baja autoestima, y se consideran poco atractivos y no deseables en el ámbito sexual (Krueger, 2001). Respecto al alcoholismo, se estima una prevalencia del 11% en psoriásicos, comparada con un 3% en la población general (Menter, 2011). Además, el alcohol puede precipitar o exacerbar el brote psoriásico.

Determinar la magnitud de la afectación de la calidad de vida en la psoriasis es una tarea compleja, y para ello se han confeccionado cuestionarios y herramientas validadas que permiten cuantificarla. Básicamente existen 3 tipos (Menter, 2011):

- Cuestionarios generales: útiles en cualquier enfermedad, como el SF-36 (*Short Form 36*) o el HAQ (*Health Assessment Questionnaire*).
- Cuestionarios en dermatología: como el DLQI (*Dermatology Life Quality Index*).
- Cuestionarios específicos para psoriasis: como el PDI (*Psoriasis Disability Index*), el SPI (*Salford Psoriasis Index*) o el KMPI (*Koo-Menter Psoriasis Instrument*).

En el presente trabajo se ha utilizado el **DLQI** (*Dermatology Life Quality Index*, índice de calidad de vida en dermatología), arquetipo de los cuestionarios de calidad de vida en dermatología (Finlay, 1994). Consiste en 10 ítems que exploran diversos niveles como los síntomas, los sentimientos, las actividades diarias, el esparcimiento, el trabajo

(o la escuela), las relaciones con los demás y el tratamiento recibido. Los sujetos deben completar cada ítem marcando la casilla que consideran más ajustada a su caso, según un elemento de tipo Likert de 4 posibilidades. El resultado final oscila entre 0 (no se ve afectada la calidad de vida) a 30 (máxima afectación), aunque un resultado  $\geq 10$  supone una psoriasis grave. Todos los ítems hacen referencia a los 7 días previos al momento de realización del cuestionario.

Desde su creación en 1994 este instrumento ha sido usado en los más importantes trabajos de investigación en psoriasis, y se han validado modelos en más de 20 lenguas. Tiene una alta reproducibilidad y consistencia interna, y se correlaciona en un alto grado con los cuestionarios específicos para psoriasis (Menter, 2011).

## **7. PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)**

La psoriasis es una enfermedad crónica que cursa con brotes, con periodos más o menos asintomáticos entre ellos. La evolución es muy irregular e imprevisible en cada paciente, y la afectación cutánea muestra una gran variabilidad clínica entre los diferentes enfermos e incluso en un mismo enfermo en distintas épocas de su vida. Esta gran variabilidad individual e interindividual supone una dificultad para la medición de la intensidad de la enfermedad (Ribera, 2005).

El PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*, índice de área afectada y de gravedad de la psoriasis) es un instrumento estandarizado y validado para calcular la gravedad de la enfermedad, y constituye la principal herramienta de este tipo en los ensayos clínicos. Fue definido por Fredriksson y Pettersson en 1978 en un trabajo que valoraba la eficacia de los retinoides orales en el tratamiento de la psoriasis grave (Fredriksson, 1978).

El PASI valora el eritema, la descamación y la infiltración de las lesiones en 4 regiones corporales por separado: cabeza y cuello, tronco, extremidades superiores y

extremidades inferiores (incluido glúteos), y los relaciona con el área afectada en cada una de ellas. Para esto se usa una fórmula en la que se asigna a cada región un porcentaje: a la cabeza, un 10%; a las extremidades superiores, un 20%; al tronco, un 30%; y a las extremidades inferiores, un 40%. Además, valora el eritema, la infiltración y la descamación en una escala del 0 al 4, en la que 1 es leve, 2 es moderado, 3 es marcado y 4 es muy marcado o grave. La extensión de las lesiones en la zona determinada se valora de 0 a 6, siendo 0 la ausencia y 6 la totalidad de la zona cubierta por las lesiones.

Estos parámetros introducidos en la fórmula (Tabla 2) dan lugar a un valor del PASI, para cuya interpretación debemos tener en cuenta que el mínimo es 0 cuando no hay lesiones, y el máximo es 72 cuando se alcanza el máximo en todos los parámetros valorados. No es una escala proporcional, ya que se considera que ante un **PASI  $\geq 10$**  nos hallamos ante un paciente con una psoriasis grave que precisa tratamiento sistémico clásico, con fototerapia, o con medicamentos biológicos (Puig, 2009).

**TABLA 2.** Fórmula para el cálculo del PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)

	<b>Eritema</b>	<b>Descamación</b>	<b>Infiltración</b>	<b>Gravedad</b>	<b>Áreas</b>	<b>(DxE)</b>	<b>Peso</b>	<b>TOTAL</b>
	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>(A+B+C)</b>	<b>afectadas</b>	<b>E</b>	<b>F</b>	<b>(FxG)</b>
	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>	<b>F</b>	<b>G</b>	<b>H</b>
<b>Cabeza</b>	0 a 4	0 a 4	0 a 4		0 a 6		0,1	
<b>Brazos</b>	0 a 4	0 a 4	0 a 4		0 a 6		0,2	
<b>Tronco</b>	0 a 4	0 a 4	0 a 4		0 a 6		0,3	
<b>Piernas</b>	0 a 4	0 a 4	0 a 4		0 a 6		0,4	
	0 = no afectación; 1 = leve; 2 = moderada; 3 = grave; 4 = muy grave				Ver nota (1) al pie		<b>PASI = suma de las H</b>	

(1) 0 = 0%; 1 = 1-9%; 2 = 10-29%; 3 = 30-49%; 4 = 50-69%; 5 = 70-89%; 6 = 90-100%.

## **8. BASES INMUNOLÓGICAS E INMUNOGENÉTICAS DE LA PSORIASIS**

### **8.1. Evidencias a favor de la teoría inmunitaria**

En el transcurso de los últimos 20 años se ha producido un cambio en nuestra percepción de la psoriasis, que ha pasado de ser considerada un trastorno primario de los queratinocitos a una enfermedad inmunológica (Puig, 2005).

La psoriasis se caracteriza en términos fisiopatológicos por un marcado incremento del crecimiento epidérmico debido a un trastorno en la diferenciación de los queratinocitos, junto con diversas alteraciones bioquímicas, inmunológicas, inflamatorias y vasculares (Elder, 2010). Se trata de una enfermedad donde se establece una retroalimentación positiva entre las células T activadas y las CPAs (células presentadoras de antígeno), mediada por múltiples citoquinas como el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), la interleuquina 1 (IL-1) o el TNF- $\alpha$ . Estas células T, a grandes rasgos, se encuentran compartimentalizadas entre las distintas capas de la piel (Puig, 2005). Así, las células T CD4<sup>+</sup> se encuentran predominantemente en la dermis superior, mientras que las células T CD8<sup>+</sup> se localizan sobre todo en la epidermis. El sistema inmunitario innato también participa de forma importante a través de diversos mecanismos que involucran fundamentalmente a la epidermis y a los macrófagos (Büchau, 2007), como se revisará más adelante.

La teoría del origen autoinmunitario de la psoriasis se basa en diversas evidencias (Puig, 2005; Elder, 2010). La introducción en la década de los 80 de un inmunosupresor selectivo de las células T en el tratamiento de la psoriasis, la ciclosporina A, supuso un primer y gran avance en la comprensión de su fisiopatología. Otras evidencias vinieron del campo de los trasplantes. En pacientes trasplantados se transfirió el estado del donante al receptor, induciendo la aparición o la curación de la psoriasis dependiendo de si el donante tenía o no la enfermedad. En modelos experimentales murinos se demostró

asimismo que la inyección de linfocitos T activados CD4<sup>+</sup> en ratones con inmunodeficiencia combinada grave, sometidos a injertos de piel humana sana de pacientes con psoriasis, producía un acúmulo de linfocitos T que precedía al desarrollo de la placa lesional (Nickoloff, 1999). En otro trabajo con un modelo xenogénico similar se observó que la proliferación local de células T en la epidermis de la piel injertada era humana, y demostraba que esta población, más que el tráfico de inmunocitos circulantes murinos hacia la piel del ratón, era suficiente para el desarrollo de la placa de psoriasis (Boyman, 2004).

En clínica, antes del empleo de los anticuerpos monoclonales en inmunohistoquímica, se observó morfológicamente que durante la formación de las lesiones el infiltrado inflamatorio precedía a la hiperproliferación epidérmica, y se demostró que este infiltrado estaba predominantemente constituido por linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>, y que el patrón de citoquinas secretadas era T<sub>H</sub>1 (IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-12 y TNF- $\alpha$ , entre otras) (Nestle, 1994). Sin embargo, el reciente descubrimiento de un nuevo subgrupo de células T que expresan IL-17 ha vuelto a dar un giro en el entendimiento de la fisiopatología de la psoriasis. Actualmente se considera que la psoriasis es una enfermedad T<sub>H</sub>17-mediada, al igual que otros trastornos epiteliales autoinmunitarios como la enfermedad de Crohn (Lowe, 2008).

En cuanto a la genética de la psoriasis, hasta finales del siglo XX se consideraba una enfermedad autosómica dominante con un 60% de penetrancia, y con una etiopatogenia multifactorial donde intervenían también factores medioambientales como traumatismos, dietas, infecciones, factores psicológicos o medicamentosos (Pietrzak, 2008). En 1985 un estudio sobre 2147 pacientes fue pionero en correlacionar la base inmunogenética de la psoriasis con su heterogeneidad fenotípica (Henseler, 1997). Este estudio reveló que la edad de comienzo de la psoriasis en placas se distribuía de manera

bimodal. Los pacientes del grupo de aparición más temprana tenían una psoriasis más extensa, con mayor frecuencia de afectación ungueal y con mayores recurrencias. Además la mitad de ellos tenían familiares de primer grado con psoriasis, y existía en este grupo una fuerte asociación con la presencia del alelo HLA-C\*06. De esta forma se definieron los tipos clínicos de Henseler y Christophers, que aún se utilizan en la actualidad para estratificar a los pacientes con psoriasis en placas (Tabla 3).

En las últimas décadas la investigación en psoriasis ha intentado unificar los descubrimientos sobre la inmunopatología de la enfermedad con sus bases genéticas. Las teorías actuales muestran la psoriasis como una enfermedad inmunitaria o autoinmunitaria, donde participan procesos tanto de la respuesta inmunitaria adaptativa como de la innata.

**TABLA 3.** *Tipos clínicos de Henseler-Christophers de la psoriasis en placas*

	<b>Tipo I</b>	<b>Tipo II</b>
<b>Inicio</b>	- A los 40 años o antes	- Después de los 40 años
<b>Clínica</b>	- Psoriasis más grave, con mayor afectación ungueal y con más recurrencias.	- Psoriasis menos grave, con menor afectación ungueal y con menos recurrencias.
<b>Antecedentes familiares</b>	- Frecuentes antecedentes familiares de primer grado.	- Raros antecedentes familiares de primer grado.
<b>HLA-C*06</b>	- Asociación.	- No asociación.

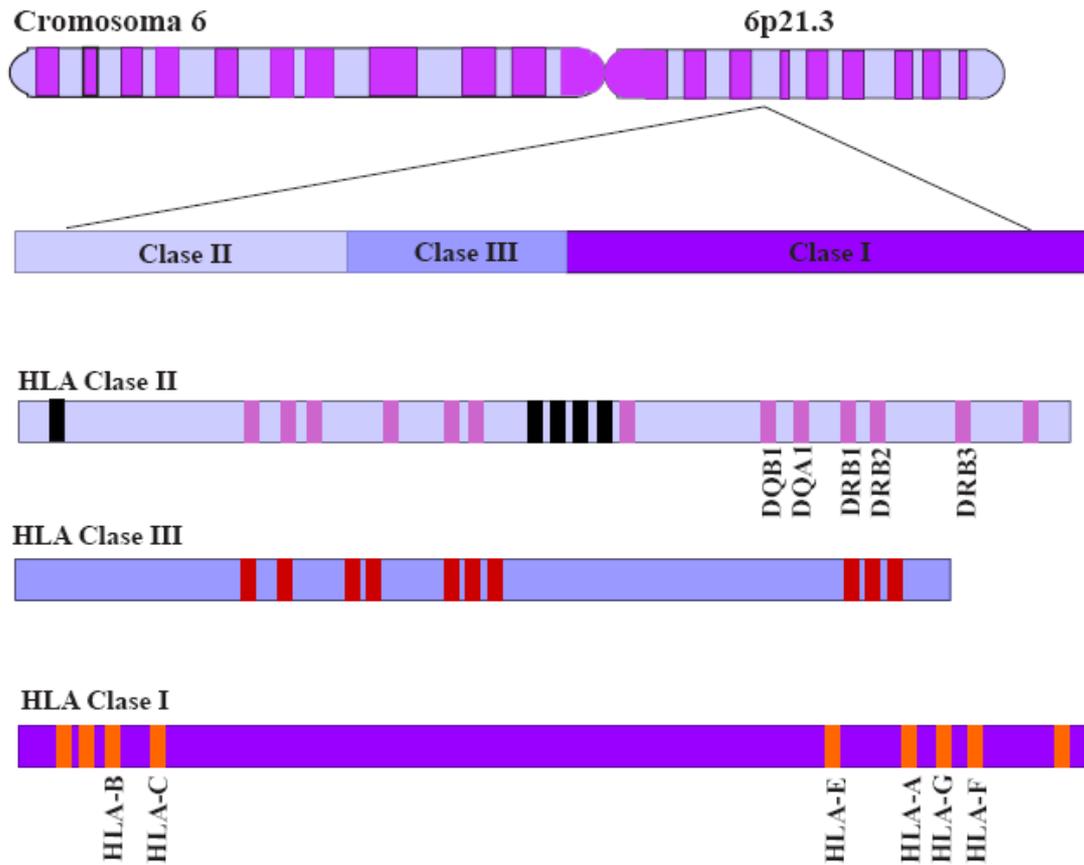
## 8.2. La respuesta inmunitaria adaptativa en la psoriasis. Papel del Complejo Mayor de Histocompatibilidad

### 8.2.1. Genes HLA

La complejidad de los organismos multicelulares ha dado lugar a que desarrollen capacidades de defensa imprescindibles para su supervivencia que se basan, principalmente, en el reconocimiento de lo propio y de lo no propio. El organismo mantiene la capacidad de eliminar los agentes extraños, portadores de moléculas antigénicas, a través de la intervención de anticuerpos, neutralizantes o no, de células especializadas del sistema inmunitario y de otros factores solubles. Los tejidos propios son reconocidos por una serie de moléculas codificadas por genes MHC (*Major Histocompatibility Complex*, complejo mayor de histocompatibilidad), que se unen a receptores específicos de las células del sistema inmunitario. El MHC en humanos se denomina HLA (*Human Leukocyte Antigen*, antígeno leucocitario humano), y está constituido por un conjunto de genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6 dentro de la región 6p21.3. Este complejo está compuesto por tres regiones: HLA de clase I, HLA de clase II y HLA de clase III (Figura 11).

Las regiones HLA de clase I y II engloban genes altamente polimórficos que codifican proteínas especializadas en la presentación de antígenos y que son reconocidas por los linfocitos T  $CD8^+$  y  $CD4^+$ , respectivamente, a través de su receptor clonotípico TCR (*T cell receptor*, receptor de la célula T para antígeno) (Abbas, 2008).

Las moléculas HLA de clase I se expresan en la superficie de todas las células nucleadas, y son las encargadas de presentar a los linfocitos T  $CD8^+$  los antígenos que provienen de proteínas citosólicas, propias o codificadas por virus. Las moléculas de clase II se expresan constitutivamente en las CPAs profesionales (células del epitelio tímico, células dendríticas, macrófagos, y células B activadas), y son las encargadas de



**Figura 11.** Estructura genética del complejo principal de histocompatibilidad (tomado de López-Álvarez, 2011).

presentar a los linfocitos T  $CD4^+$  péptidos derivados de proteínas extracelulares o localizadas en la membrana celular que, por la vía endocítica, penetran al interior celular de la CPA. Las proteínas antigénicas así interiorizadas se degradan por acción enzimática en los endosomas y lisosomas para dar lugar a péptidos, muchos de los cuales tienen propiedades estructurales que les permiten unirse a los lugares de fijación a péptidos de las moléculas del MHC de la clase II. La presentación de los péptidos antigénicos por parte de las CPAs a los linfocitos T tiene lugar en la denominada sinapsis inmunológica (Jensen, 2007).

### 8.2.2. *La sinapsis inmunológica*

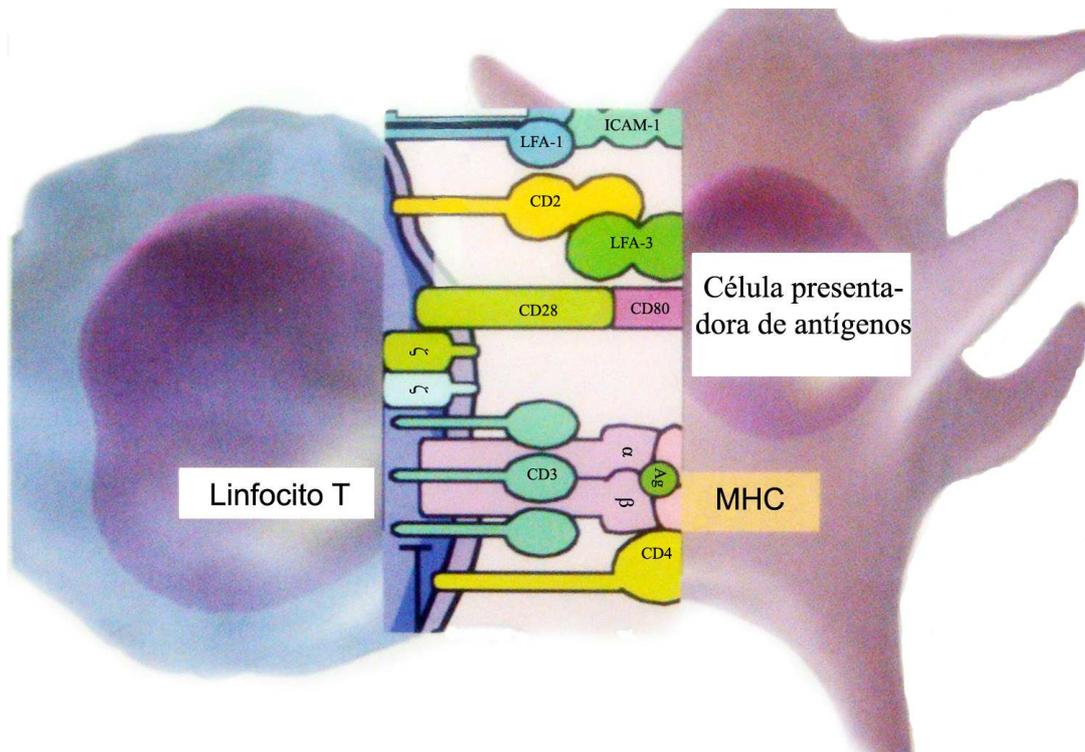
Las células T en su forma virgen son incapaces de reconocer ningún material inmunógeno. Para ello, requieren de la presentación del antígeno en el contexto adecuado para que sea reconocido y propiciar así su posterior activación. Las labores de procesamiento y posterior exposición de la sustancia antigénica a la célula T virgen las realizan las CPAs, como ya se ha visto. Estas células tienen capacidad para captar, procesar y presentar el antígeno al linfocito T en el contexto de moléculas HLA (Abbas, 2008).

Las células dendríticas son un tipo de CPA que se localizan en lugares de entrada de patógenos, como la piel, las membranas mucosas, el corazón o el área portal del hígado. Es el único tipo celular que tras la migración a los ganglios linfáticos va a poder activar a las células T vírgenes, iniciando así los procesos implicados en la inmunidad adaptativa. La interacción entre las moléculas del MHC, cargadas con el péptido antigénico, y el correspondiente TCR, se produce en una zona de interacción celular llamada “sinapsis inmunológica”. Se trata de un complejo formado por una serie de pares de moléculas receptor-ligando, localizados en la interfase entre el linfocito T y la CPA, y que propician la aproximación o contacto celular y la señalización intracelular mediada por estos pares (Abbas, 2008).

El principal complejo receptor-ligando en esta sinapsis es el formado por la interacción del TCR y el complejo MHC-péptido (también conocida como *primera señal*), que transmite la consiguiente señal al linfocito T para su activación. Además, un anillo de moléculas de adhesión y coestimulación, que rodean a este complejo TCR-péptido-MHC, condiciona la fuerza de la señal transmitida. Las moléculas de este anillo incluyen a CD3, CD4 o CD8, y otras que interaccionan con sus ligandos en las CPAs, y

que actúan como moléculas coestimuladoras determinando la denominada *segunda señal* (Figura 12). Entre estas moléculas destacan las siguientes:

- CD28, que se une a CD80 (B7-1) o a CD86 (B7-2), y que representa el principal receptor que libera segundas señales para la activación de los linfocitos T.
- CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*, antígeno-4 asociado al linfocito T citotóxico), una molécula estructuralmente homóloga a CD28 que también se une a las moléculas B7. Su función consiste en inhibir la activación de los linfocitos T al contrarrestar las señales transmitidas por CD28. Por tanto, CTLA-4 participa en la finalización de las respuestas de los linfocitos T, y se ha visto que la proteína de fusión CTLA4Ig bloquea la coestimulación de células T en los pacientes con psoriasis y tiene un efecto terapéutico (Abrams, 1999).
- PD-1, otro receptor homólogo a CD28 que también inhibe la respuesta de los linfocitos T.
- LFA-1 (*Lymphocyte Function-Associated Antigen 1*, antígeno 1 asociado a la función linfocitaria), que se une a ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule 1*, molécula de adhesión intercelular 1) presente en el queratinocito o CPA adyacente, y cuyo bloqueo mediante un anticuerpo monoclonal, efalizumab, tiene también efectos de interés terapéutico en la psoriasis.
- CD2, que se une a LFA-3, y su bloqueo mediante una proteína de fusión (alefacept) tiene de nuevo un efecto terapéutico.
- La proteína de superficie CD40L expresada en los linfocitos T CD4<sup>+</sup> activados, que se une a CD40 de las células dendríticas y de los queratinocitos activados. Su unión constituye una mediación importante de muchas de las funciones efectoras de los linfocitos T cooperadores y es muy importante para inducir la síntesis de inmunoglobulinas (Ig).



**Figura 12.** Sinapsis inmunológica (tomado de Puig y cols., 2005).

Además, se necesita una *tercera señal* mediada por citoquinas, principalmente la IL-2, que determinará la expansión clonal final de la célula T (Abbas, 2008; Fernández, 2009; Menter, 2011).

### 8.2.3. Estudios de ligamiento y estudios GWAS en psoriasis

La búsqueda de los determinantes genéticos de la psoriasis ha sido un objetivo principal en la investigación básica de esta enfermedad. En la década de los 90 se efectuaron múltiples estudios de ligamiento genético en la psoriasis, que valoraban la cosegregación de microsatélites en familias de enfermos, o los alelos compartidos por pares de hermanos afectados. Sin embargo, sólo se consiguió un éxito reproducible con el locus llamado *PSORS1* (*Psoriasis Susceptibility-1*). Este locus se localizó en el brazo corto del cromosoma 6, al final de los genes de Clase I del HLA, concretamente en las cercanías de HLA-C (Nair, 2006; Menter, 2011). No se obtuvieron pruebas consistentes

y reproducibles de ligamiento a otros locus, aunque fueron descritos hasta 13 locus candidatos en varios cromosomas (*PSORS1-PSORS13*).

El siguiente paso fue intentar determinar con mayor exactitud cual era el alelo asociado con la enfermedad que se localizaba en *PSORS1*. Las sospechas recayeron pronto en el alelo HLA-C\*06, en concreto con HLA-C\*06:02, aunque hoy en día aún existen dudas ya que no permite explicar todos los casos de psoriasis (Nair, 2006). Este alelo es expresado por 2/3 de los pacientes en comparación con el 10-15% de la población general. Además, el riesgo relativo de presentar la enfermedad en individuos homocigotos es 2,5 veces superior que el de los heterocigotos (Gudjonsson, 2003). Los pacientes portadores de este alelo permiten a su vez establecer un grupo clínicamente definido, con un inicio precoz de la enfermedad, con placas más extensas, una mayor incidencia del fenómeno de Köbner y del desencadenamiento del brote por una faringoamigdalitis estreptocócica, mayor respuesta a la luz solar, y un curso en ocasiones más grave. Curiosamente, en algunos trabajos se observó que los pacientes C\*06-negativos presentaban una mayor frecuencia de alteraciones ungueales y de artritis psoriásica (Gudjonsson, 2003; Bowcock, 2004).

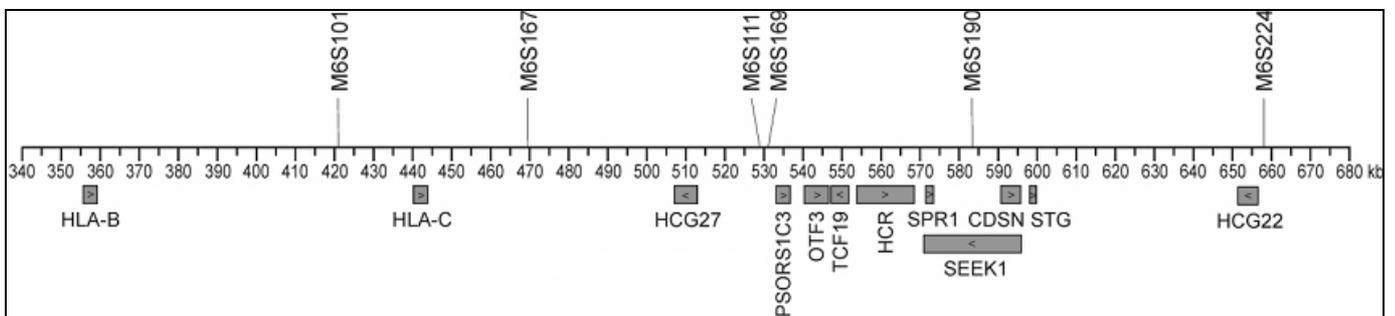
Sin embargo, era difícil la caracterización de los alelos asociados con la psoriasis mediante estudios de ligamiento. Al contrario que en los desórdenes mendelianos, donde los alelos causantes de la enfermedad son raros y suelen tener efectos catastróficos, en trastornos con patrón de herencia no mendeliana como la psoriasis los alelos son relativamente comunes, y la contribución individual de cada uno de ellos mucho más modesta (Elder, 2010). La verdadera revolución en el estudio de las enfermedades no mendelianas llegó con los estudios GWAS (*Genome-Wide Association Studies*, análisis pangenómicos de asociaciones). La descripción completa del genoma humano a principios del presente siglo (*International HapMap Consortium*, 2003)

permitió describir millones de marcadores genéticos en forma de SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*, polimorfismo de nucleótido simple). Estos SNPs consisten básicamente en variaciones en la secuencia de ADN (ácido desoxirribonucleico) que afectan a una sola base del genoma, o a unos pocos nucleótidos. Estos cambios incluyen sustituciones, inserciones o deleciones. Una de estas variaciones debe darse al menos en un 1% de la población para ser considerada como un SNP (Abbas, 2008). Actualmente es posible realizar el genotipaje de miles de individuos utilizando millones de SNPs a un coste razonable.

Hasta la fecha los estudios GWAS más importantes en psoriasis han sido los de Nair y cols. (Estudio CASP, *Collaborative Association Study of Psoriasis*, 2009) (Nair, 2009), Cargill y cols. (2007) (Cargill, 2007), Capon y cols. (2008) (Capon, 2008), Liu y cols. (2008) (Liu, 2008) y Zhang y cols. (2009) (Zhang, 2009). Todos ellos concluyen que HLA-C\*06 es el principal alelo situado en *PSORS1* asociado con la psoriasis. Los principales inconvenientes de este tipo de estudios son que tienen un valor más limitado en el caso de variantes individuales raras de la enfermedad, y la existencia de desequilibrios de ligamiento. Se denomina desequilibrio de ligamiento a la propiedad de algunos genes de no segregar de forma independiente, esto es, los alelos de genes diferentes con frecuencia se heredan conjuntamente. Esto suele deberse a que los 2 *loci* implicados se encuentran en zonas cercanas del mismo cromosoma, lo que imposibilita su transferencia de manera aleatoria a la progenie mediante la separación de los cromosomas en anafase (Valdimarsson, 2007).

En el caso particular del alelo HLA-C\*06 estos desequilibrios de ligamiento han sido extensamente estudiados a lo largo de los últimos años. Usando técnicas de análisis de haplotipos ancestrales recombinantes se ha identificado una región de ~300 kb, telomérica a HLA-B, como el intervalo que contiene *PSORS1* (Nair, 2006). Al menos

11 genes han sido identificados en esta región, y varios de ellos, distintos a HLA-C, han acaparado el interés de los investigadores como candidatos a ser los asociados con la enfermedad (Figura 13). Así, se ha considerado al gen *HCR*, que interviene en la expresión de proteínas como las queratinas 6, 16 y 17, la tenascina C, o diversas metaloproteinasas, proteínas que se encuentran sobreexpresadas en la psoriasis (Suomela, 2007), al gen *OTF3* en un estudio español (González, 2000), a los genes *SPR1* y *SEEK1* en un estudio sueco (Holm, 2003), donde se especula con la posibilidad de una actuación sinérgica entre varios alelos, y al gen de la corneodesmosina (*CDSN*), una proteína que media la adhesión homofílica entre queratinocitos terminales diferenciados, y que se encuentra expresada y secretada al espacio extracelular en las capas superiores del estrato espinoso de la piel psoriásica, lo cual no ocurre en la piel no psoriásica (Capon, 2003; Orrù, 2005).



**Figura 13.** Descripción del locus de susceptibilidad *PSORS1* en la región cromosómica *6p21.3*. En la parte inferior del eje se observan los genes candidatos, y en la superior los microsatélites utilizados para su estudio (modificado de Nair y cols., 2006).

#### 8.2.4. *HLA-C\*06* y psoriasis

En la actualidad se piensa que el alelo *HLA-C\*06* es responsable de al menos el 50% de la carga genética de la psoriasis (Puig, 2005). *HLA-C\*06* presenta un fuerte desequilibrio de ligamiento con el SNP de la región HLA que se asocia más

frecuentemente con psoriasis (rs12191877, C>T), y que se sitúa en una región intergénica entre HLA-B y HLA-C. Sin embargo, se ha comprobado que HLA-C\*06 se asocia con la psoriasis con una mayor frecuencia que cualquier otro SNP estudiado de forma individual (Nair, 2009).

No obstante, se han descrito otras asociaciones del MHC con psoriasis. Así, otros SNPs dentro del cromosoma 6, situados fuera del locus HLA-C, también podrían explicar algunas otras asociaciones con la enfermedad (Puig, 2014):

- *rs2022544 (A>G)* y *rs2073048 (C>T)*: ambos SNPs se localizan en el gen *C6orf10*, el cual codifica una proteína que es un potencial mediador de la vía del TNF- $\alpha$ . Se encuentra entre la región del MHC de Clase III y el gen HLA-DR. Sus desequilibrios de ligamiento con HLA-C\*06 se consideran débiles, probablemente por su posición alejada en la región MHC.
- *rs13437088 (C>T)*: situado en una región intergénica entre el locus HLA-B y *MICA*. Un reciente estudio ha demostrado que el alelo *MICA\*016* aumenta el riesgo de desarrollar psoriasis sin artritis, y que la homocigosidad para *MICA\*00801* aumenta el riesgo de desarrollar artritis en pacientes con psoriasis (Pollock, 2011).

Todos estos estudios demuestran la importancia de HLA-C\*06 en términos de magnitud del efecto genético, pero también sugieren que al menos otro determinante de susceptibilidad a la psoriasis queda por ser identificado en el MHC (Elder, 2010). Esta hipótesis es consistente con trabajos que demuestran un mayor riesgo de la enfermedad en pacientes portadores del haplotipo ancestral HLA-C\*06<sup>+</sup> HLA-B57<sup>+</sup> HLA-DR4<sup>+</sup> comparado con otros pacientes que también portan HLA-C\*06<sup>+</sup> (Elder, 2009).

Una teoría inmunopatogénica que nos permite ligar el HLA-C\*06 con el desarrollo de las placas de psoriasis comienza al considerar que determinados antígenos

estreptocócicos pueden ser presentados en el contexto del HLA-C\*06 a células T vírgenes en las amígdalas, induciendo así su proliferación y diferenciación hacia células efectoras/memoria, las cuales adquieren la capacidad de migrar a la piel al convertirse en CLA<sup>+</sup> (*Cutaneous Lymphocyte Antigen*, antígeno linfocitario cutáneo) (Elder, 2010). Esta unión de HLA-C\*06 a determinados antígenos se ve determinada por su especial configuración tridimensional en el lugar de unión a los péptidos (Tsai, 2002). Con el tiempo, un subgrupo de linfocitos T CLA<sup>+</sup> “estreptococo-específicos” reconocerían a autoantígenos presentes en la piel, con el subsiguiente desarrollo de la placa de psoriasis por un fenómeno de “pérdida de tolerancia” inmunológica (Johnston, 2004).

La pérdida de tolerancia que lleva a padecer psoriasis también podría acontecer con proteínas que aparecen en la piel psoriásica pero no en piel normal, comportándose como neoantígenos previamente encriptados o inaccesibles. La lista de estas proteínas sobreexpresadas en la psoriasis incluye a la  $\beta$ -defensina-2 (gen *DEFB4*), la psoriasina (*S100A7*), la calgranulina (*S100A8* y *S100A9*), proteínas con regiones pequeñas ricas en prolina (*SPRR*) y proteínas LCE (*Late Cornified Envelope*, envoltorio de cornificación tardía).

Por último, HLA-C\*06 participa también en mecanismos del sistema inmunitario innato como ligando de los receptores KIR (*Killer Immunoglobulin-like Receptors*, o receptores de las células asesinas del tipo inmunoglobulina). Esta relación se analiza con detalle en el siguiente apartado.

### **8.3. La respuesta inmunitaria innata en la psoriasis. Células NK y receptores**

#### **KIR**

Existen abundantes datos que apoyan la participación del sistema inmunitario innato en la patogenia de la psoriasis. En este sentido, y para la justificación de los objetivos de

esta tesis, se revisa preferentemente el papel de las células NK (*Natural Killer*, célula asesina natural) y de sus receptores KIR en la psoriasis.

Las células NK son linfocitos grandes granulares que constituyen el 10-15% de los linfocitos circulantes. Tienen capacidad citotóxica y de secreción de citoquinas como el IFN- $\gamma$ , pudiendo contribuir así a la patogenia de la psoriasis (Dunphy, 2011). Son capaces de reconocer a células afectadas por una infección o una transformación maligna y destruirlas, pero no suelen dañar a las células normales. Esta capacidad de distinguir entre las dianas peligrosas en potencia y los elementos celulares sanos del propio individuo depende de la expresión de un conjunto de receptores inhibidores y activadores en la superficie de estas células. Una clase de receptores de las células NK son los receptores KIR, denominados así por contener dos o tres dominios extracelulares del tipo Ig. Dentro de los receptores KIR, los que ejercen una función inhibidora reconocen las moléculas HLA de clase I, expresadas de forma constitutiva por la mayoría de las células sanas del organismo, pero cuya expresión se reduce en células infectadas por un virus o en células tumorales. En cambio, los receptores KIR que tienen una función activadora pueden reconocer estructuras presentes en las células susceptibles de ser un blanco para los linfocitos NK, así como en células normales, pero las vías inhibitoras predominan cuando se reconocen las moléculas del MHC de la clase I. En algunos casos, si los ligandos de los receptores activadores se encuentran recién inducidos o aumentados, tanto en las células infectadas como en las sometidas a un proceso de transformación, su mayor densidad permite a los receptores activadores vencer la acción de los inhibidores, lo que faculta a los linfocitos NK para destruir las células que expresen el MHC de clase I (Abbas, 2008; Dunphy, 2011).

### 8.3.1. Genes *KIR*

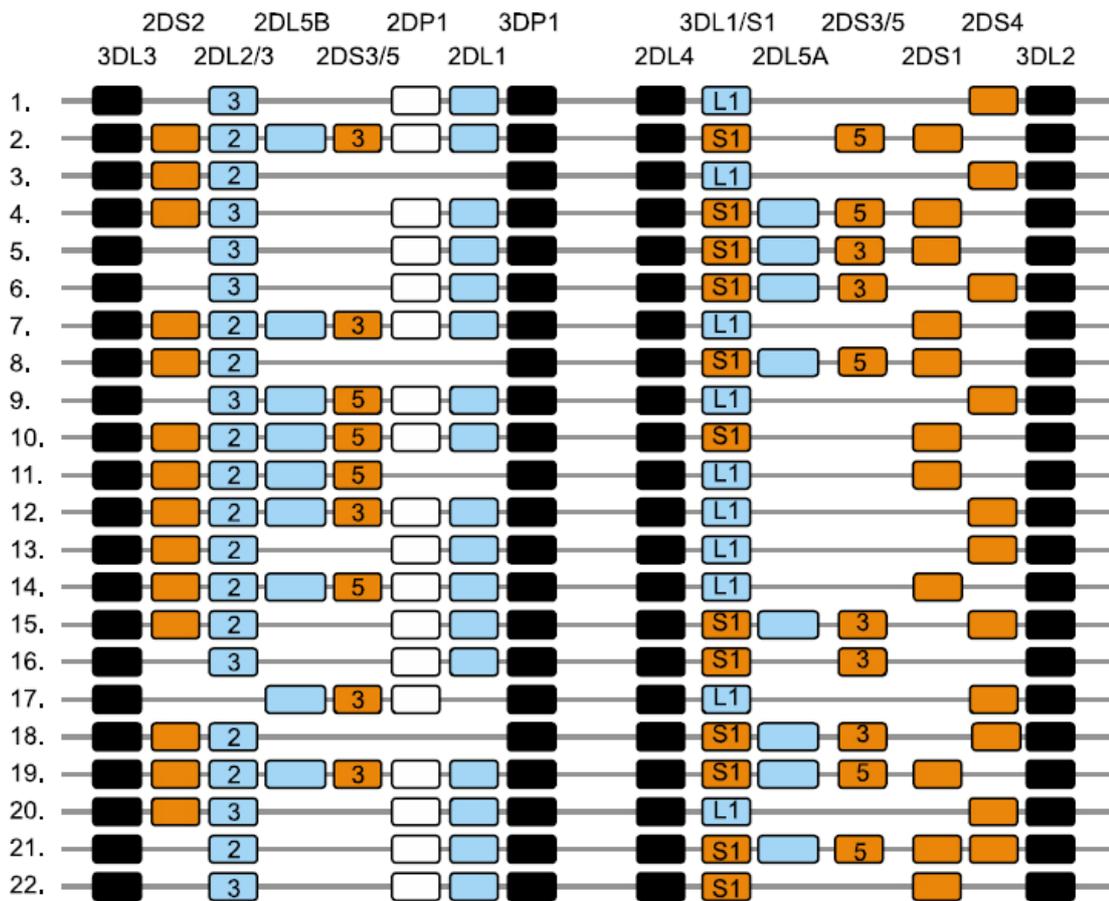
Los receptores *KIR* son glicoproteínas codificadas por genes localizados en el complejo de receptores leucocitarios (LRC, del inglés *Leukocyte Receptor Complex*) localizado en el cromosoma 19q13.4. El complejo de genes *KIR* está constituido por 14 genes polimórficos y 2 pseudogenes, de los que 10 codifican para receptores con dos dominios de Ig (genes *KIR2D*) y 4 codifican para receptores con 3 dominios de Ig (genes *KIR3D*). Aunque la estructura básica de los genes *KIR* es altamente similar y pueden presentar diferencias de tan sólo un nucleótido, los distintos alelos codifican proteínas con características muy diversas en cuanto a unión con el ligando, expresión en la superficie celular y señalización intracelular (Bashirova, 2006; López-Álvarez, 2011).

### 8.3.2. Diversidad *KIR*

La diversidad de los receptores *KIR* viene determinada tanto por la variabilidad en el número de genes *KIR* como por el polimorfismo alélico de los mismos. Cada individuo puede contener entre 9 y 16 genes en su genoma, que se pueden combinar de distinta manera generando una gran diversidad haplotípica. Además, de cada gen *KIR* se han descrito entre 15 y 108 alelos diferentes ([www.ebi.ac.uk/ipd/kir/stats.html](http://www.ebi.ac.uk/ipd/kir/stats.html), consultado el 30-08-2014).

Hay 2 haplotipos *KIR* distintos. Uno de ellos se puede observar en todas las poblaciones, y de forma convencional se le ha denominado “*haplotipo A*” (Figura 14, haplotipo 1). Consiste en nueve genes (*3DL3-2DL3-2DP1-2DL1-3DP1-2DL4-3DL1-2DS4-3DL2*), y algunos individuos son homocigotos para este haplotipo. El resto de haplotipos se denominan de forma colectiva como “*haplotipos B*”, y pueden poseer diversos genes, varios de ellos siempre ausentes en el haplotipo *A* (*2DS1, 2DS2, 2DS3,*

2DS5, 2DL2, 2DL5 y 3DS1). Por lo tanto, los haplotipos B contienen mayor número de genes KIR activadores que el haplotipo A, el cual posee un solo gen activador, *KIR2DS4* (Figura 14, haplotipos 2-22). Según estas variaciones, hasta la fecha han sido caracterizados más de 30 haplotipos KIR distintos, tanto por secuenciación genómica como por análisis de segregación familiar (Rajalingam, 2011).



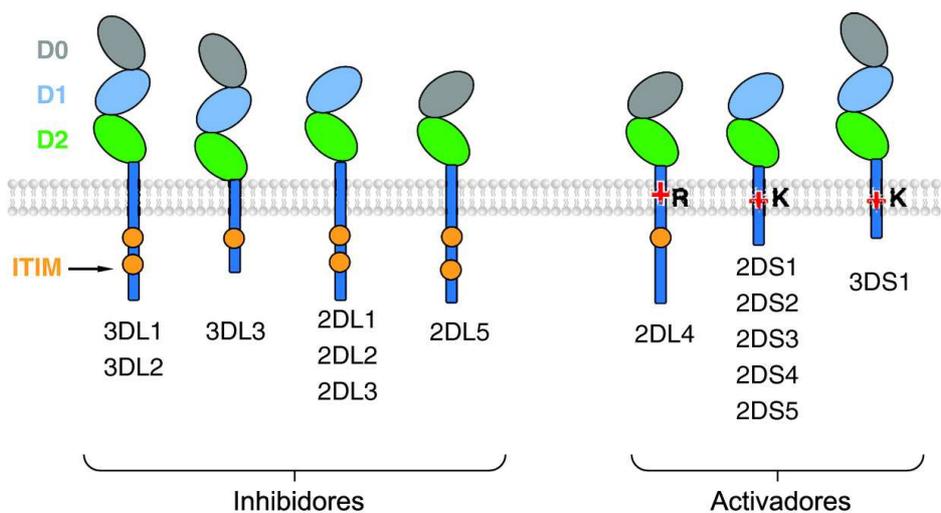
**Figura 14.** Mapa de haplotipos KIR. El haplotipo 1 representa el haplotipo A, mientras que el resto (nº 2 a 22) representan los haplotipos B. Los genes constitutivos que están presentes en todos los genotipos se muestran como cuadros negros; los genes que codifican KIR activadores se muestran como cuadros naranjas; los KIR inhibidores como cuadros azules. *KIR2DP1* y *3DP1* son pseudogenes y no se expresan (tomado de Rajalingam, 2011).

Los genes KIR, junto con los del HLA, constituyen los sistemas más polimórficos del organismo, y esta variabilidad puede repercutir en su expresión en la superficie de

células NK y T CD8<sup>+</sup>. De hecho, son genes que se expresan clonalmente en las distintas células NK de un individuo, de modo que un clon NK puede expresar uno o más genes KIR. La única excepción sería KIR2DL4, que se expresa de forma ubicua en todas las células NK (Rajalingam, 2011; López-Álvarez, 2011).

### 8.3.3. Estructura molecular de los receptores KIR

Los receptores KIR son proteínas constituidas por 3 regiones: una región extracelular, una región transmembrana y una región citoplasmática. La región extracelular puede presentar 2 o 3 dominios de tipo inmunoglobulina, denominados D0, D1 y D2 (Figura 15). Los receptores KIR3D presentan los 3 dominios extracelulares. Los receptores KIR2D pueden tener los dominios D1-D2 (tipo I) o los dominios D0-D2 (tipo II), siendo el tipo I de receptores KIR2D el más frecuente, mientras que en el tipo II sólo se engloban el KIR2DL4 y el KIR2DL5 (Parham, 2005; Rajalingam, 2011; López-Álvarez, 2011). Esta región extracelular determina los sitios de unión a los ligandos correspondientes.



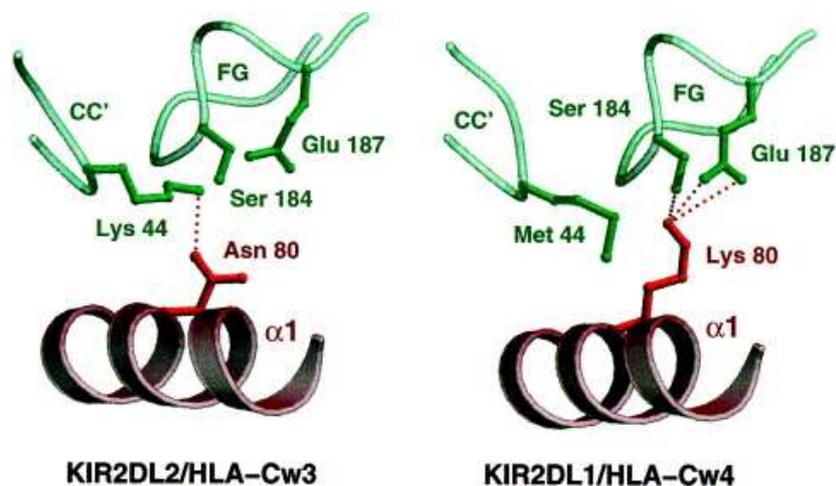
**Figura 15.** Estructura molecular de los receptores KIR (tomado de Bashirova y cols., 2006).

La región transmembrana y el tallo citoplasmático determinan la función de los receptores KIR. Así, los receptores con un tallo intracitoplasmático largo (L, del inglés, *Long tail*) presentan 1 ó 2 motivos ITIM (*Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motifs*, o motivos de inhibición del inmunorreceptor basados en tirosina), que son los responsables de su función inhibidora. Por el contrario, los receptores de tallo corto (S, del inglés, *Short tail*) carecen de motivos ITIM, pero poseen un residuo de lisina (Lys) cargado positivamente en la región transmembrana que posibilita la asociación del receptor KIR con la molécula accesoria DAP12, lo que permite transmitir una señal activadora vía tirosincinasas a través de motivos ITAM (*Immunoreceptor Tyrosine-based Activating Motifs*, o motivos de activación del inmunorreceptor basados en tirosina). Cabe destacar que el receptor KIR2DL4, aunque posee un tallo citoplasmático largo con un motivo ITIM, presenta en su región transmembrana el aminoácido arginina (Arg) cargado positivamente, lo que le confiere función activadora ya que induce la producción de IFN- $\gamma$  (Parham, 2005; Rajalingam, 2011; López-Álvarez, 2011).

#### **8.3.4. Interacciones KIR-ligando**

Los receptores KIR muestran especificidad a la hora de reconocer diferentes grupos de moléculas HLA de clase I, aunque no se conoce el ligando de todos ellos. HLA-C es el ligando principal de los receptores KIR2D, pues todas las moléculas codificadas por los alelos de este locus son ligandos específicos de estos receptores. Existen dos grupos de alelos HLA-C definidos por la variación en el aminoácido presente en la posición 80 de la hélice  $\alpha$ -1 de la molécula de HLA-C (Boyington, 2001). El grupo C1 se caracteriza por presentar el aminoácido asparagina (Asn) en la posición 80 e incluye a los alelos HLA-C\*01, \*03, \*07, \*08, \*12, \*14 y \*16:01. Por su parte, el grupo C2 presenta Lys en la posición 80 y engloba a los alelos HLA-C\*02, \*04, \*05,

\*06, \*15, \*16:02, \*17 y \*18. Las proteínas codificadas por los alelos del grupo C1 son ligandos específicos para los receptores KIR2DL2/S2 y KIR2DL3 (o moléculas CD158b/j), mientras que las codificadas por los alelos del grupo C2 son los ligandos específicos de los receptores KIR2DL1/S1 (o moléculas CD158a/h) (Figura 16). Aunque los receptores activadores presentan dominios extracelulares estructuralmente idénticos a los receptores inhibidores, KIR2DS1 se une de manera más débil a los ligandos C2 que KIR2DL1, y la unión de los receptores KIR2DS2 con el HLA-C no ha podido ser detectada (Parham, 2005; Rajalingam, 2011; López-Álvarez, 2011), aunque un trabajo reciente ha indicado la posibilidad de reconocimiento del alelo HLA-A\*11:01 por parte de este receptor (Liu, 2014).



**Figura 16.** Interacción KIR/HLA-C. La figura representa el reconocimiento de moléculas HLA-C por los receptores KIR2DL2 (izquierda) y KIR2DL1 (derecha). Las interacciones entre los residuos de HLA-C en posición 80 y los residuos de los receptores KIR están resaltadas en cada panel. A la izquierda se observa la interacción entre KIR2DL2 y un ligando del grupo C1 (HLA-C\*03). A la derecha se observa la interacción entre KIR2DL1 y un ligando del grupo C2 (HLA-C\*04). El receptor KIR se muestra en verde y la molécula HLA-C en marrón y rojo (tomado de Boyington y cols., 2001).

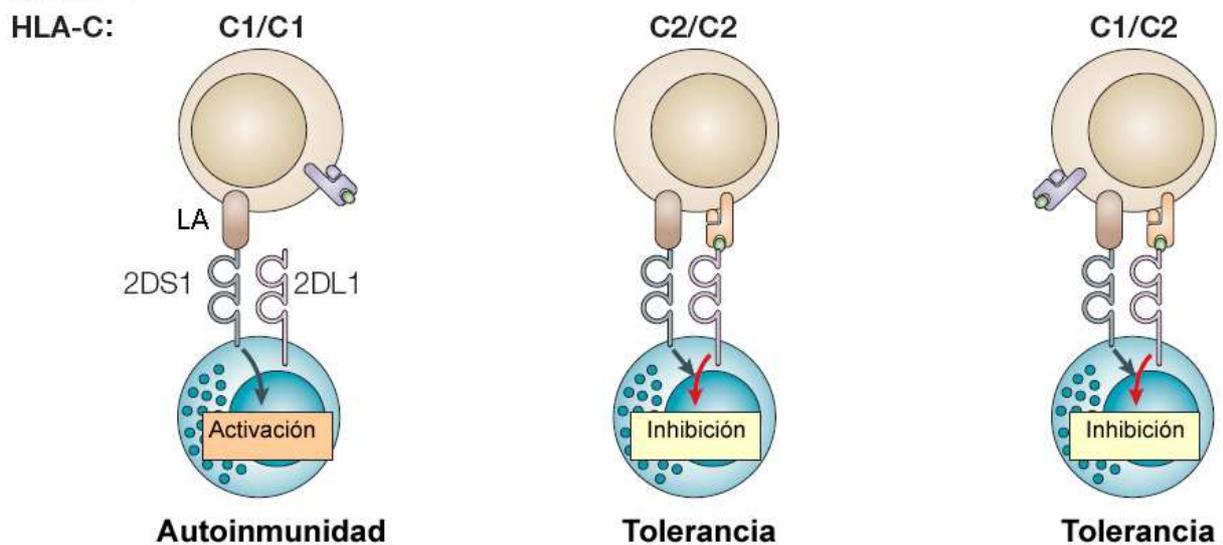
La proteína codificada por *KIR2DL5* se denomina también CD158f, pero no se conoce aún un ligando específico para la misma. Ciertas características estructurales distintivas hacen que algunas de las funciones de *KIR2DL5* recuerden más a los KIR que reconocen moléculas HLA de clase I clásicas (Estefanía, 2007). Los alelos de *KIR2DL5* se encuentran en dos lugares distintos del complejo KIR, uno en el intervalo telomérico (*KIR2DL5A*) y otro en el centromérico (*KIR2DL5B*), y ambos son seguidos por parálogos del gen duplicado *KIR2DS3S5* (Pyo, 2010).

La especificidad de la interacción KIR/HLA-C viene definida no sólo por el dimorfismo del HLA-C en posición 80 (Asn vs. Lys), sino también por el dimorfismo correspondiente del receptor KIR en la posición 44 del dominio D1. Estudios sobre la afinidad de la interacción KIR-HLA muestran que la unión de las moléculas HLA-C del grupo C2 con su receptor específico KIR2DL1, que posee un residuo de metionina en posición 44, es más fuerte y específica que la de las moléculas del grupo C1 con KIR2DL2 o KIR2DL3, que contienen lisina en dicha posición (Parham, 2005; Rajalingam, 2011; López-Álvarez, 2011).

### **8.3.5. Interacciones KIR/HLA-C\*06 en psoriasis**

La molécula HLA-C\*06 pertenece al grupo C2, ya que contiene lisina en posición 80, y es capaz de reconocer a receptores KIR activadores (KIR2DS1) e inhibidores (KIR2DL1). Como ya se ha visto, los receptores inhibidores tienen una mayor afinidad que los activadores por un mismo ligando. Esto se traduce en un “exceso de inhibición” de la acción citolítica de las células NK que se pone de manifiesto en situaciones normales no patológicas. Cuando se produce un “exceso de activación” de las células NK debido a las distintas combinaciones en el repertorio genético de receptores KIR activadores/inhibidores y de sus ligandos (moléculas HLA),

se produce un mayor daño citolítico que se puede observar en diversos procesos autoinmunitarios como ocurre en la psoriasis (Figura 17). La presencia del gen *KIR2DS1* es el que de forma más repetida se ha encontrado asociado a la psoriasis vulgar, aunque los resultados entre distintos trabajos son contradictorios (Suzuki, 2004; Nelson, 2004; Jobim, 2008).



**Figura 17.** Mecanismo de intervención de los receptores KIR en procesos autoinmunitarios como la psoriasis. En la figura se ejemplifica la acción del receptor activador KIR2DS1 e inhibidor KIR2DL1 en un modelo que los integra con la presencia o ausencia de sus ligandos HLA-C (alotipo C2). En la parte superior se muestran las células diana con los 3 posibles genotipos HLA-C: homocigotos C1/C1, homocigotos C2/C2 y heterocigotos C1/C2. En la parte inferior aparecen las células NK que expresan ambos receptores, KIR2DS1 y KIR2DL1. Otros ligandos activadores hipotéticos de KIR2DS1 aparecen como LA. En presencia del ligando del grupo C2 (individuos homocigotos C2/C2 y heterocigotos C1/C2) la señal activadora de KIR2DS1 es superada por la señal inhibidora de KIR2DL1, ya que la afinidad de la unión de los ligandos al receptor KIR2DL1 es muy superior a la afinidad de la unión de los ligandos al receptor activador. En ausencia del ligando C2 (homocigotos C1/C1) la inhibición de KIR2DL1 puede que no ocurra, permitiendo la activación del receptor KIR2DS1 a través de otros ligandos y el desencadenamiento de procesos de autoinmunidad (modificado de Parham, 2005).

#### 8.4. Otros genes relacionados con la psoriasis

Tras el análisis sistemático de los estudios GWAS, muchas veces seguidos de análisis de replicación, se han conseguido determinar otros múltiples genes involucrados en la inmunopatogénesis de la psoriasis. Los principales se recogen en la Tabla 4.

**TABLA 4.** Principales genes que han sido relacionados con la inmunopatogenia de la psoriasis

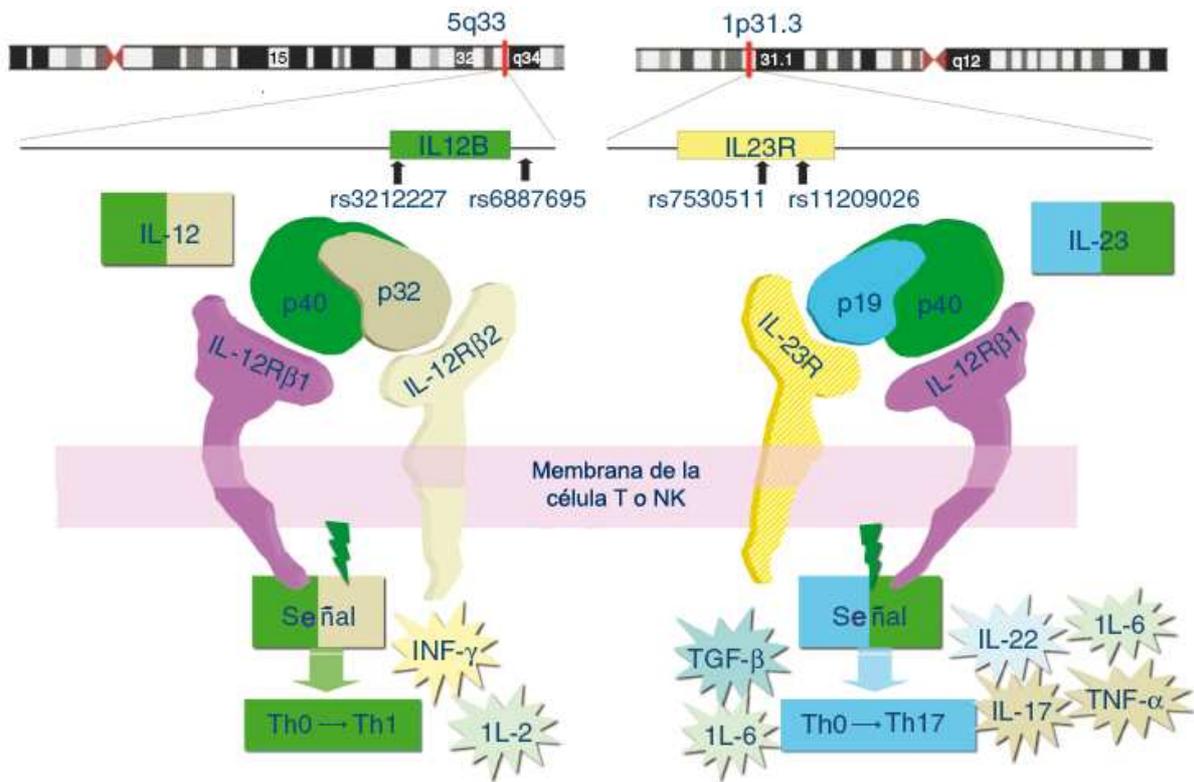
Nombre del gen	Localización	Moléculas codificadas
<i>HLA-C</i>	6p21.3 ( <i>PSORS1</i> )	Moléculas HLA-C
<i>IL12B</i>	5q31.1-q33.1 ( <i>PSORS11</i> )	Subunidad p40 de las IL-12 e IL-23
<i>IL23R</i>	1p31.3 ( <i>PSORS7</i> )	Subunidad IL23R del receptor de la IL-23
<i>IL23A</i>	12q13.3	Subunidad p19 de la IL-23
<i>TRAF3IP2</i>	6q21 ( <i>PSORS13</i> )	Proteína Act1, interviene en la señalización de la IL-17 e interacciona con factores de transcripción Rel/NF-κB
<i>IL4/IL13</i>	5q31	IL-13 e IL-4
<i>TNFAIP3</i>	6q23.3	Proteína A20, inhibidora de la vía NF-κB
<i>TNIP1</i>	5q32-q33.1	Proteína ABIN, inhibidora de la vía NF-κB
<i>IL15</i>	4q31 ( <i>PSORS9</i> )	IL-15
<i>LCE</i>	1q21 ( <i>PSORS4</i> )	Proteínas del envoltorio de cornificación tardía (LCE)
<i>ERAP1</i>	5q15	Aminopeptidasa del retículo endoplásmico que interviene en el procesamiento de péptidos por moléculas del MHC de clase I
<i>TYK2</i>	19p13.2	Proteína que interviene en la señalización del receptor de interferón de tipo I
<i>IFIH1</i>	2q24.2	Helicasa inducida por interferón

#### 8.4.1. Polimorfismos genéticos que condicionan la vía de señalización IL-23

Han sido descritos varios SNPs asociados con la psoriasis y con la artropatía psoriásica que se sitúan en genes relacionados con componentes del complejo ligando-receptor de la IL-23 (Nair, 2009). Estos genes son los siguientes:

- *IL23A*: codifica la subunidad p19 de la IL-23. Se localiza en el cromosoma 12q13.3.
- *IL23R*: codifica una subunidad del receptor de la IL-23. Se localiza en el cromosoma 1p31.3.
- *IL12B*: codifica la subunidad p40, que es común a la IL-23 y a la IL-12. Se sitúa en el cromosoma 5q31.1-q33.1. Uno de los polimorfismos de este gen más estudiados en la literatura es el SNP rs3212227 (-1188A>C), situado en la región 3'UTR.

La vía de la IL-23 promueve la respuesta inmunitaria celular permitiendo la supervivencia y la expansión de un subgrupo de células T recientemente descubierto, las células T<sub>H</sub>17 (Figura 18). Estas células se caracterizan por expresar una familia de citoquinas proinflamatorias, la IL-17, algunas de las cuales producen una lesión tisular en las enfermedades autoinmunitarias, y otras protegen a los epitelios de diversos microbios patógenos (Elder, 2010). Estos microorganismos incluyen bacterias gram-positivas (*Propionibacterium acnes*), gram-negativas (*Citrobacter rodentium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides* spp.), *Borrelia* spp., *Mycobacterium tuberculosis*, y hongos como *Candida albicans* (Nogales, 2010). Una señalización aberrante de la vía IL-23 produciría una respuesta inmunitaria inapropiada frente a las células epiteliales, y por lo tanto contribuiría al proceso inflamatorio crónico dirigido a la piel que se observa en la psoriasis (Elder, 2010).



**Figura 18.** Esquema de la IL-12 y de la IL-23. Se observa la subunidad p40 común a ambas, codificada por el gen *IL12B*. La IL-23, tras unirse a la membrana de la célula T o NK, promueve en las células T la diferenciación de las  $T_H0$  a  $T_H17$  (modificado de Duffin y cols., 2009).

La IL-12 comparte la subunidad p40 con la IL-23, y es además un importante mediador de la respuesta inmunitaria innata temprana frente a microorganismos intracelulares, y un inductor fundamental de la inmunidad celular adaptativa frente a estos microorganismos. Los principales orígenes de la IL-12 son las células dendríticas y los macrófagos, y sus principales acciones biológicas son la estimulación de la síntesis de IFN- $\gamma$  por los linfocitos NK y los linfocitos T, la diferenciación de los linfocitos  $T_H0$   $CD4^+$  en linfocitos  $T_H1$  productores de IFN- $\gamma$ , y la potenciación de las funciones citotóxicas de las células NK activadas y de los linfocitos T citotóxicos  $CD8^+$  (Abbas, 2008).

La participación de la vía  $T_H17$  en la inmunopatogénesis de la psoriasis se ha visto avalada por los siguientes hallazgos (Krueger, 2007; Elder, 2010):

- La utilidad del *ustekinumab*, un fármaco cuya diana es la subunidad p40, común a las IL-12 y 23.
- El hecho de que los genes *IL12B* y *IL23A* estén sobreexpresados en lesiones de psoriasis, mientras que *IL12A* no.
- La asociación de las mismas variaciones genéticas en otras enfermedades autoinmunitarias, como la enfermedad de Crohn (*IL23A* e *IL23R*) o la espondilitis anquilosante (*IL23A*).
- El conocimiento de que la IL-23 promueve un aumento de las moléculas RANK (*Receptor Activator of NF-κB*, receptor activador del factor nuclear κB) en los precursores mieloides de los osteoclastos que intervienen en la artritis psoriásica, y también un aumento de los ligandos RANK en linfocitos T CD4<sup>+</sup>.

*TRAF3IP2* es otro gen relacionado recientemente con la psoriasis. Este gen codifica una proteína (Act1) necesaria para la respuesta inmunitaria de las células T mediada por la IL-17. La desregulación de este gen conlleva una alteración de la señalización IL-17 y de la activación de la vía NF-κB (*Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*, factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), convirtiéndose en un atractivo “eslabón” entre la respuesta inmunitaria adaptativa (IL-17 mediada) y la innata (Capon, 2012).

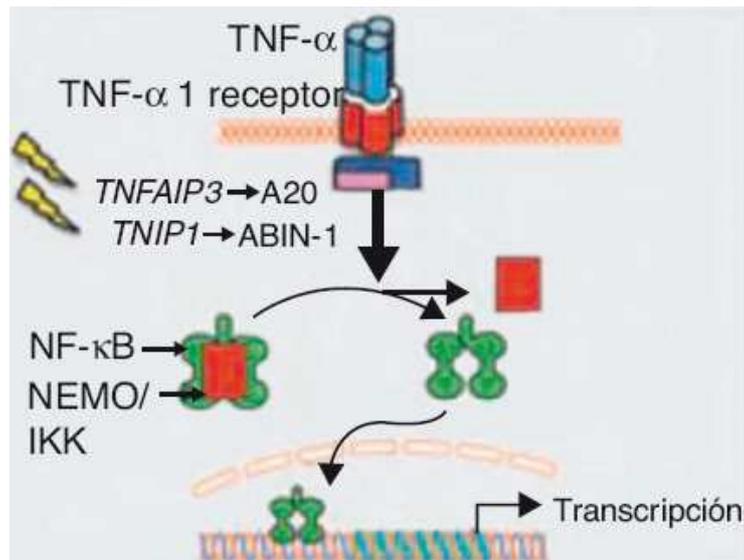
#### **8.4.2. Polimorfismos genéticos que condicionan la señalización NF-κB**

El NF-κB es un factor de transcripción fundamental en inmunología. En células no activas el NF-κB permanece inactivo por acción de proteínas inhibitoras (IκBα). En las fases iniciales de la respuesta inflamatoria, los receptores para TNF-α, IL-1, IL-17 y los receptores TLR (*Toll-Like Receptor*, receptor tipo Toll) de macrófagos y células

dendríticas interactúan con sus ligandos específicos y activan vías de señalización donde las proteínas inhibidoras I $\kappa$ B $\alpha$  dejan de actuar, y así se promueve la traslocación de NF- $\kappa$ B al núcleo y la transcripción subsiguiente de genes involucrados en dicha respuesta. Estas proteínas inhibidoras I $\kappa$ B $\alpha$  son por lo tanto fundamentales en la activación del complejo NF- $\kappa$ B. Así, cuando dejan de actuar se produce una activación incontrolada y crónica de NF- $\kappa$ B, lo que se asocia con múltiples enfermedades autoinmunitarias (Abbas, 2008).

Las proteínas A20 y ABIN son productos de los genes *TNFAIP3* y *TNIP1*, respectivamente. Estas proteínas interactúan entre ellas y participan de forma cooperativa en la destrucción, ubiquitín-mediada, de IKK $\gamma$  (*Inhibitor of NF- $\kappa$ B Kinase subunit Gamma*, cinasa del inhibidor de NF- $\kappa$ B subunidad gamma), una proteína que induce la fosforilación de I $\kappa$ B $\alpha$  y por lo tanto la pérdida de su capacidad inhibitoria (Mauro, 2006). Además, A20 participa en la degradación de otros componentes de la vía de señalización TNF- $\alpha$ . Es por ello que las alteraciones genéticas de *TNFAIP3* y *TNIP1* inducirían un estado de “activación permanente” del complejo NF- $\kappa$ B y promoverían la respuesta inflamatoria (Figura 19). En este sentido, es interesante observar que ciertos SNPs en el gen *TNFAIP3*, como rs2230926 (T>G), se han asociado con otras enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Crohn o la artritis reumatoide (Musone, 2011).

La vía NF- $\kappa$ B alterada aumenta el TLR7 intracelular, el cual se une al péptido antimicrobiano LL37. Esta unión promueve la activación de las pDCs (*plasmacytoid Dendritic Cells*, células dendríticas plasmacitoides), uno de los primeros pasos de la cascada inmunológica en la psoriasis como se verá más adelante (Tamura, 2008). Por lo tanto, varios eventos en la activación y funcionalidad de los macrófagos y las células dendríticas dependen del complejo NF- $\kappa$ B.



**Figura 19.** Vía  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  en la inmunopatogénesis de la psoriasis. Tras la unión del  $\text{TNF-}\alpha$  con su receptor se activa una cascada de señales que da lugar a la liberación de  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  de su complejo inhibitorio NEMO/IKK, lo que determina la transcripción de A20, un regulador negativo de la  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  potenciado por la proteína ABIN-1. Las alteraciones genéticas de *TNFAIP3* y *TNIP1* en la psoriasis inducirían un estado de “activación permanente” del complejo  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  y promoverían la inflamación (tomado de Puig y cols., 2014).

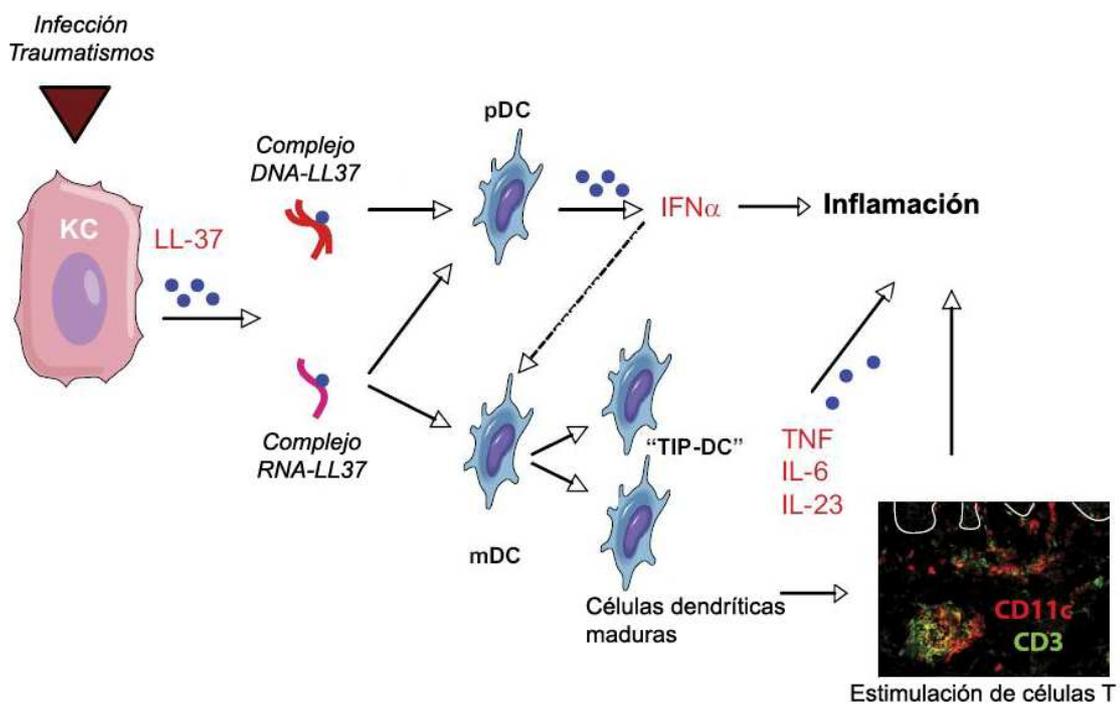
## 8.5. Inmunopatogenia de la psoriasis

### 8.5.1. Mecanismos iniciales en la formación de la placa de psoriasis

En los individuos susceptibles de padecer psoriasis, los traumatismos y las infecciones actúan como primeros desencadenantes, estimulando la producción por parte de los queratinocitos del péptido antimicrobiano LL-37 o *catelicidina* (Figura 20). Posteriormente el LL-37 se une al ADN de las células dañadas, creando complejos capaces de unirse al receptor TLR9 de las pDC y aumentar así el número y actividad de estas células (Elder, 2010). También puede actuar con el TLR7 intracelular con el mismo resultado, y como se ha visto antes si la vía  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  está alterada (por

alteraciones en los genes *TNFAIP3* y *TNIP1*), aumenta el TLR7 y por lo tanto la actividad de las pDCs (Tamura, 2008).

Estas pDCs ( $CD11c^-$ ,  $HLA-DR^+$ ,  $CD123^+$ ) aparecen aumentadas en número en las lesiones de psoriasis, y se caracterizan por la producción de grandes cantidades de interferón alfa ( $IFN-\alpha$ ) (Nestle, 2005). A su vez, el  $IFN-\alpha$  tiene múltiples acciones proinflamatorias, como la activación de las mDCs (*myeloid Dendritic Cells*, células dendríticas mieloides), o el aumento en la expresión de moléculas HLA de clase I, mecanismo por el cual también aumenta la presentación cruzada de autoantígenos a las células  $CD8^+$  (Abbas, 2008; Elder, 2010).



**Figura 20.** Inicio de la cascada inflamatoria en la psoriasis (modificado de Nograles y cols., 2010).

Infecciones y traumatismos estimulan la producción de LL-37 por los queratinocitos (KC). LL-37 forma complejos con el ADN y estimula la liberación de  $IFN-\alpha$  por parte de las pDCs, el cual activa las mDCs. Además, la unión de LL-37 con el ARN estimula la liberación por parte de las pDCs y las mDCs de  $TNF-\alpha$ , IL-6 e IL-23, y promueve la maduración de las células dendríticas y la formación de 'TIP-DC' (células dendríticas productoras de  $TNF-\alpha$  y de sintasa inducible de óxido nítrico).

Además, el LL-37 puede unirse a moléculas de ARN (ácido ribonucleico) y crear complejos que también pueden activar las pDCs, pero que actúan fundamentalmente activando las mDCs mediante su unión a otro receptor, el TLR8 (Nogales, 2010). Las mDCs engloban a diversos subgrupos de células dendríticas: células epidérmicas de Langerhans (CD1a<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>), células dendríticas epidérmicas inflamatorias, y células dendríticas dérmicas (factor XIIIa<sup>+</sup>, CD11c<sup>+</sup>), tanto residentes como inflamatorias. Su activación estimula la producción de TNF- $\alpha$ , de la iNOS (*inducible nitric oxide synthase*, sintasa inducible de óxido nítrico), y de las interleuquinas IL-6, IL-20 e IL-23, las cuales promueven a su vez la diferenciación de estas células a células dendríticas maduras, y por lo tanto aumentan la capacidad presentadora de antígenos de las células dendríticas a las células T (Nestle, 2005; Menter, 2011).

#### ***8.5.2. Diferenciación de las células T. Citoquinas determinantes de las lesiones de psoriasis***

Las funciones efectoras de las células T se ven aumentadas y expandidas cuando dichas células se expanden de forma clonal, como se ha visto, en respuesta a antígenos propios o no propios en el contexto del HLA-C\*06, y también por la acción de las citoquinas producidas por las células dendríticas activadas o por los macrófagos.

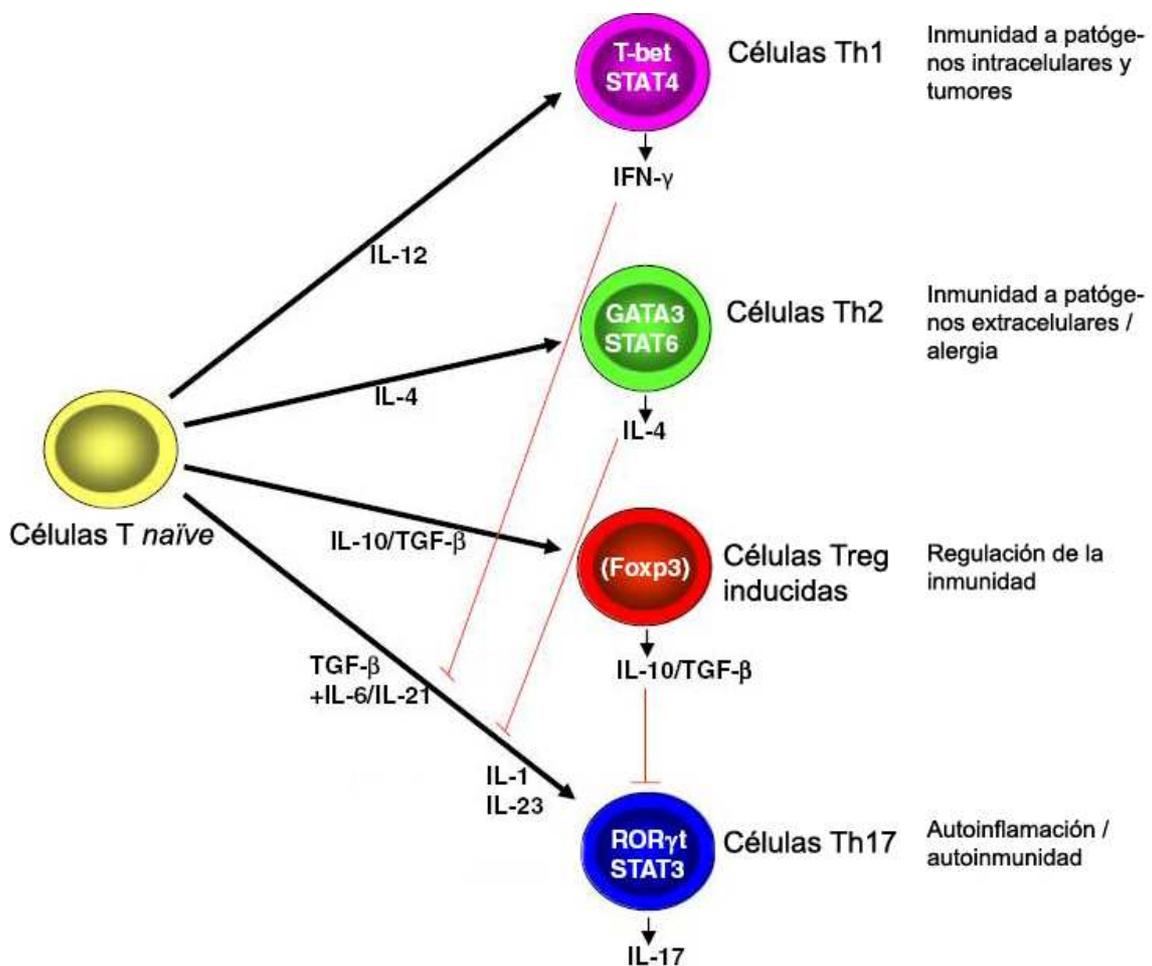
Estas células T pueden ser de diferentes tipos (Mills, 2008; Figura 21):

- **Células T vírgenes que tras ser activadas por el IFN- $\gamma$  y la IL-12 se diferenciarán a la línea T<sub>H1</sub>.** Se trata de un subconjunto funcional de linfocitos T cooperadores CD4<sup>+</sup> que segrega citoquinas como el IFN- $\gamma$ , y cuya función principal consiste en estimular la defensa contra las infecciones. Aunque actualmente se considera que estas no son las células T efectoras principales en la psoriasis, sí que existe un aumento de las células T<sub>H1</sub> en la placa lesional.

- **Células T vírgenes que tras ser activadas por la IL-4 se diferenciarán a la línea T<sub>H</sub>2.** Este otro subconjunto de células T<sub>H</sub> CD4<sup>+</sup> segrega citoquinas como la IL-4 o la IL-5, y sus funciones principales consisten en estimular las reacciones inmunitarias mediadas por IgE y por eosinófilos/mastocitos, y en reducir las respuestas de los linfocitos T<sub>H</sub>1.
- **Células T vírgenes que se diferenciarán en progenitoras de células T que expresarán IL-17 y/o IL-22 (T<sub>H</sub>17).** Para ello son necesarias la presencia de la IL-6 y del TGF-β (*Transforming Growth Factor-β*, factor de crecimiento transformante β) (Duffin, 2009). Esta diferenciación se ve estimulada asimismo por la IL-23 y por la IL-1, producidas, como se ha visto antes, por diversas células dendríticas (mDCs) y por macrófagos en respuesta a estímulos como el IFN-γ. Se ha demostrado que la IL-23 es capaz de llegar a la piel psoriásica a un mayor nivel que en el caso de la piel normal (Tonel, 2010). Este subconjunto de linfocitos T<sub>H</sub> CD4<sup>+</sup> tiene un carácter protector contra determinadas infecciones bacterianas. El factor de transcripción relacionado con la diferenciación de las células T<sub>H</sub>17 es el RORγt (*Retinoic acid receptor-related Orphan Receptor γ t*, receptor γ t huérfano relacionado con el receptor del ácido retinoico), el cual es a su vez inducido por la IL-21 y la IL-23 (Coimbra, 2012).
- **Células T reguladoras (Treg).** Población de linfocitos T que regula la activación de otros linfocitos T y resulta necesaria para mantener la tolerancia periférica a los antígenos propios.

Las células T<sub>H</sub>17 intervienen en la patogenia de la psoriasis de diversas formas relacionadas con reacciones de autoinmunidad y de inflamación crónica. Así, la IL-17 es una potente citoquina proinflamatoria que estimula la producción por parte de los

queratinocitos de quimioquinas CXC atrayentes de neutrófilos (como CXCL1, CXCL5 o CXCL8/IL-8), y también de CCL20, una quimioquina que permite la llegada a los lugares de inflamación de células CCR6<sup>+</sup> (como mDCs o células T<sub>H</sub>17) (Nogral, 2010). La IL-17 también induce la liberación de IL-6 por parte de los fibroblastos, lo que contribuye a promover la diferenciación de las células T vírgenes a células T<sub>H</sub>17, perpetuando el circuito mediante una retroalimentación positiva (Menter, 2011).



**Figura 21.** Subtipos de células T<sub>H</sub> (modificado de Mills, 2008).

Por lo tanto se cree que la IL-6 es una citoquina importante en la etiopatogenia de la psoriasis, ya que es necesaria en la diferenciación de las células T<sub>H</sub> vírgenes a células T<sub>H</sub>17. Es producida por una gran variedad de tipos celulares, incluyendo monocitos,

macrófagos, fibroblastos, células T<sub>H</sub>2 y endotelios vasculares. De forma genérica la IL-6 posee la capacidad de inducir una reacción inflamatoria aguda y, en la fase crónica, colabora en la activación de linfocitos, células mieloides y queratinocitos, lo que incrementa a su vez los niveles séricos de la IL-6 y conduce a un aumento de la inflamación (Abbas, 2008). En la psoriasis, la IL-6, además de ser necesaria en la diferenciación de las células T<sub>H</sub>17, participa en las primeras fases de la psoriasis favoreciendo la diferenciación de las células dendríticas mieloides a células dendríticas maduras.

En humanos el gen de la IL-6 se localiza en el cromosoma 7p. Existen 4 variantes polimórficas en su región promotora: -597 (G/A), -572 (G/C), -373 (A/G) y -174 (G/C). El polimorfismo -174 (G/C) afecta a la regulación transcripcional del gen e influye en la producción de la IL-6, de tal manera que la presencia de guanina (G) en la posición -174 incrementa dicha producción, y la presencia de citosina (C) la disminuye.

Por otra parte, si existe una hiperfunción de la IL-23 genéticamente mediada por variantes de los genes *IL12B* o *IL23A* y/o de su receptor (variantes del gen *IL23R*), se producirá la expansión de las células T<sub>H</sub>17, productoras de IL-17 y/o IL-22.

### ***8.5.3. Citoquinas que contribuyen a la amplificación de la respuesta inmunitaria. IFN- $\gamma$ y TNF- $\alpha$***

#### ***IFN- $\gamma$***

El IFN- $\gamma$  tiene un papel fundamental en el desarrollo y mantenimiento de las lesiones de psoriasis (Puig, 2005; Abbas, 2008). Es producido por los linfocitos T CD8<sup>+</sup> efectores de memoria, los linfocitos T CD8<sup>+</sup> citotóxicos de la epidermis, los linfocitos T CD4<sup>+</sup>, y las células NK y NK-T. Entre sus diversos efectos se incluye la inducción de un estado de activación de los queratinocitos, con intensa expresión de ICAM-1, HLA-

DR y CD40, así como producción de quimioquinas CXCL9 y CXCL10; un aumento en la expresión de CXCR3 por los linfocitos T CD8<sup>+</sup>, un receptor que se une a moléculas liberadas por los queratinocitos afectados (Menter, 2011); y un aumento en la expresión sobre las CPAs de moléculas del MHC de clase I y II y coestimuladoras.

El IFN- $\gamma$  activa a los macrófagos e induce la liberación por parte de monocitos y macrófagos de TNF- $\alpha$ , el cual tiene un efecto sinérgico con IFN- $\gamma$  en la respuesta inflamatoria. El IFN- $\gamma$  también induce la expresión de moléculas de adhesión como ICAM-1 y VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule 1*, molécula de adhesión a la célula vascular 1) en las células endoteliales, facilitando el tráfico de leucocitos; la síntesis de VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*, factor de crecimiento endotelial vascular) por diferentes tipos celulares, que dará lugar a la neovascularización que caracteriza las lesiones de psoriasis; y la síntesis de la quimioquina CXCL8 por queratinocitos y polimorfonucleares, que determinará por una parte el influjo de leucocitos polimorfonucleares que caracteriza a las lesiones de psoriasis y alcanza su máxima expresión en las formas pustulosas, y por otra parte, un circuito autocrino al estar aumentada la expresión tanto de IL-8 como de su receptor, CXCR2, en los queratinocitos de la epidermis lesionada. Por otra parte, el IFN- $\gamma$  favorece la diferenciación de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> vírgenes a las subpoblaciones T<sub>H</sub>1 y T<sub>H</sub>17, e inhibe la diferenciación de los linfocitos T<sub>H</sub>2 (Abbas, 2008).

El gen del IFN- $\gamma$  está situado en el brazo largo del cromosoma 12 (12q14). De los 2 polimorfismos más frecuentemente analizados, la presencia de timina (T) en el primero de ellos (+874 A/T) determina una unión específica para NF $\kappa$ B. Del segundo, caracterizado por una repetición de microsatélites CA (citosina, adenina), se sabe que la presencia de 12 repeticiones (o alelo 2) se asocia con una mayor producción de INF- $\gamma$ , y

existe una correlación absoluta entre este alelo 2 y la presencia de T en la posición +874 en el primer intrón del gen.

### *TNF- $\alpha$*

Gran parte del entusiasmo en las investigaciones sobre citoquinas tiene que ver con TNF- $\alpha$ , un homotrímero de 157 aminoácidos. El principal origen celular del TNF- $\alpha$  son los fagocitos mononucleares activados, aunque los linfocitos T estimulados por el antígeno, los linfocitos NK y los mastocitos también pueden secretar esta proteína. La principal función fisiológica del TNF- $\alpha$  es estimular la atracción de neutrófilos y monocitos hasta los focos de infección y activar a estas células para que erradiquen los microorganismos (Abbas, 2008). Las propiedades proinflamatorias del TNF- $\alpha$  incluyen la inducción de moléculas de adhesión leucocitaria como la ICAM-1 y la VCAM, que permiten la entrada de células inflamatorias desde el torrente sanguíneo. El TNF- $\alpha$  también recluta neutrófilos y estimula su actividad, células que son componentes mayoritarios de la infiltración inflamatoria en la psoriasis. Este efecto puede ser producido directamente, o mediante la intervención de la IL-8 secretada por los monocitos. Además, el TNF- $\alpha$  interviene en la inmunidad adaptativa incrementando la expresión de moléculas MHC en las CPAs, o promoviendo la maduración de las células dendríticas al estimular la expresión de CD83 en las mismas. De esta forma se propaga la respuesta inmunitaria adaptativa y se convierte a la piel psoriásica, desde un punto de vista funcional, en un órgano linfoide periférico (Krueger, 2002; Puig, 2005; Menter, 2011). El TNF- $\alpha$  también estimula la proliferación epidérmica, tanto directa como indirectamente a través de TGF- $\alpha$  (Lowes, 2007).

Una molécula tan esencial para la psoriasis requiere de un gran número de células para mantener su producción. Muchas de las células que producen TNF- $\alpha$  también son estimuladas por el propio TNF- $\alpha$ , autoperpetuando de esta forma la patogenia de la

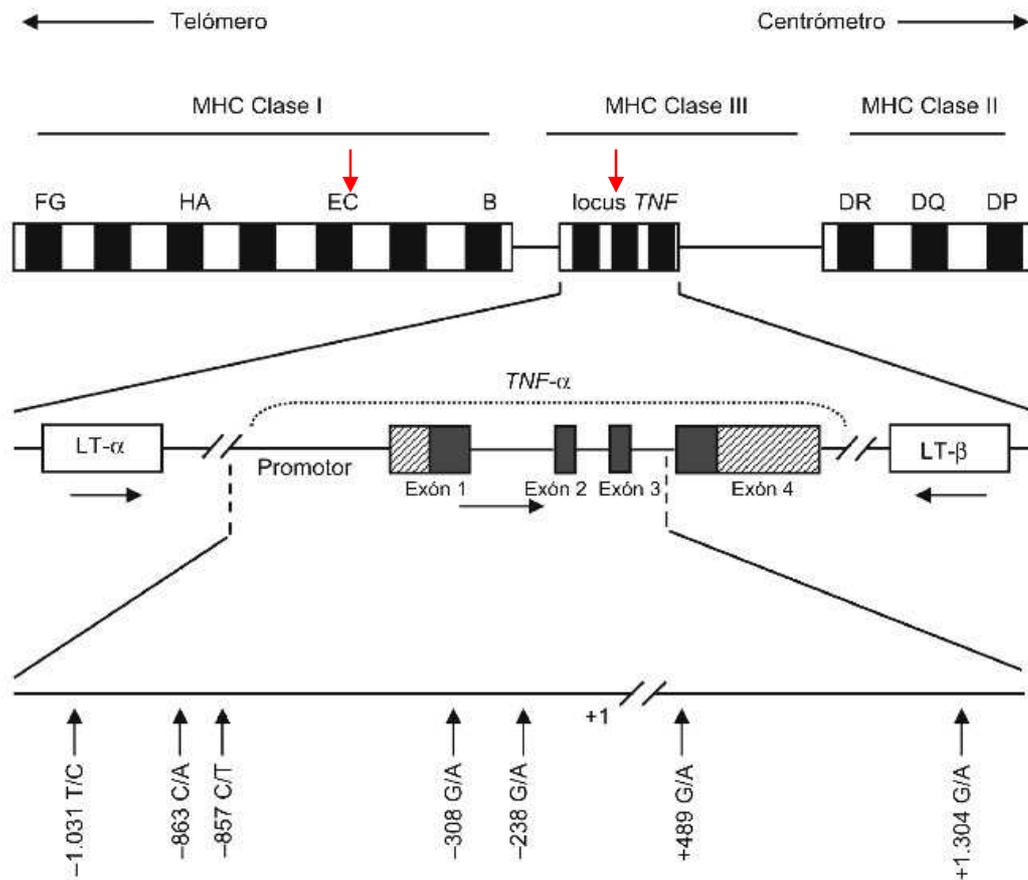
psoriasis. Las células dendríticas de la dermis, por ejemplo, producen gran cantidad de TNF- $\alpha$ , y a cambio esta molécula induce la maduración de estas células. Los queratinocitos muestran un comportamiento similar, y la misma citoquina que producen de forma estable estimula su proliferación. Con esta retroalimentación positiva se consigue que los niveles de TNF- $\alpha$  estén marcadamente elevados en las placas psoriásicas, así como en la membrana sinovial de articulaciones con artritis psoriásica (Menter, 2011).

El gen *TNF* se encuentra en el cromosoma 6p21.3, en la región HLA de clase III, a tan sólo 250 kb en posición centromérica respecto a HLA-B y cerca por lo tanto del gen HLA-C (Figura 22). Estudios recientes de resecuenciación han descrito al menos 44 polimorfismos en este gen (<http://egp.gs.washington.edu/data/tnf/tnfxx.csnp.txt>), incluyendo mutaciones puntuales y varios microsatélites. Dos de estos polimorfismos corresponden a transiciones G→A en la región promotora, concretamente en las posiciones -238 y -308, y parecen influir en la expresión del TNF- $\alpha$ . Debido a su localización en la región del MHC, la existencia de polimorfismos que influyen en la expresión génica, y el papel fundamental del TNF- $\alpha$  en la etiopatogenia de la psoriasis, estos polimorfismos han suscitado desde hace años un especial interés entre los investigadores.

#### **8.5.4. El resultado final: la hiperproliferación de la epidermis**

Los cambios epidérmicos iniciales en la psoriasis son muy sutiles, e incluyen un aumento en la síntesis de ADN por parte de los queratinocitos, un ensanchamiento en el espacio extracelular, y alteraciones bioquímicas en el estrato córneo que indican una diferenciación alterada aun en ausencia de una paraqueratosis histológica visible (Elder, 2009). Estos cambios epidérmicos pueden ser provocados por proteasas derivadas de los macrófagos que forman “agujeros” en la membrana basal, permitiendo una permeación

## Cromosoma 6



**Figura 22.** Representación esquemática de la localización del gen *TNF*. Se reflejan los SNPs más relevantes incluyendo -238 G/A y -308 G/A. Las flechas horizontales indican la orientación transcripcional de los genes del *TNF-α*, de la *LT-α* (linfotoxina  $\alpha$ ) y de la *LT-β* (linfotoxina  $\beta$ ). Las regiones de los exones 1 y 4 resaltadas en diagonal indican la región no traducida. Las flechas rojas verticales indican la situación de los alelos *TNF* -238A y HLA-C\*06 (tomado de Rego-Pérez, 2009).

de fibronectina y de gránulos cargados de citoquinas provenientes de mastocitos (Nestle, 2009).

Además del papel de las citoquinas en la hiperplasia epidérmica, las células T CD8<sup>+</sup> intraepidérmicas pueden promover esta hiperplasia a través de otros mecanismos (Elder, 2010). Se sabe que en la psoriasis estas células expresan perforina, la cual puede infringir un daño citotóxico directo a los queratinocitos. Además, estas células inducen la liberación por parte de los queratinocitos de una gran variedad de factores solubles,

que incluyen citoquinas (como TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17 o IL-20), quimioquinas CXC que atraen neutrófilos (CXCL1, CXCL5 y CXCL8/IL-8), eicosanoides y/o factores de crecimiento como el TGF- $\alpha$  o el VEGF que contribuye a la angiogénesis subepidérmica (Coimbra, 2012). Todas estas moléculas pueden incrementar la inflamación local y estimular la proliferación de los queratinocitos.

Los queratinocitos psoriásicos presentan además caracteres de senescencia muy exagerados, y son resistentes a la apoptosis. Así, los queratinocitos responden a los mecanismos de apoptosis mediados por Fas-ligando produciendo anfirregulina, un factor de crecimiento similar al “Factor de Crecimiento Epidérmico”. Esta molécula permite la proliferación celular de una forma autocrina, y la supervivencia de las células vecinas aun después de la desaparición de ella misma (Iordanov, 2005).

En los queratinocitos hiperplásicos de la psoriasis se produce asimismo una activación de genes implicados en procesos de hiperplasia regenerativa (Elder, 2009), y de otros ya comentados como *TNFAIP3* o *TNIP1*. El resultado final incluye un aumento de queratinas como la K6, K16 y K17, y de esta forma se cierra el circuito, ya que como se ha comentado estas queratinas comparten epítomos con distintos antígenos estreptocócicos, iniciándose así los mecanismos de autoinmunidad.

Por último, los queratinocitos epidérmicos en las lesiones de psoriasis se caracterizan por la activación del transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT-3, del inglés *Signal Transducer and Activator of Transcription 3*). Este factor, al activarse, se trasloca al núcleo y regula la transcripción de diversos genes que tienen un papel fundamental en la proliferación, la supervivencia y la migración celular, con especial relevancia en la reepitelización de las heridas (Sano, 2005). En modelos murinos se ha visto que su activación conduce a un fenotipo psoriasiforme.

En la Figura 23 aparecen resumidas las distintas etapas de la inmunopatogenia de la psoriasis que hemos comentado.

## 9. TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS

El tratamiento de la psoriasis puede dividirse en cuatro grandes grupos:

- Terapia tópica.
- Fototerapia.
- Tratamiento sistémico clásico.
- Fármacos biológicos.

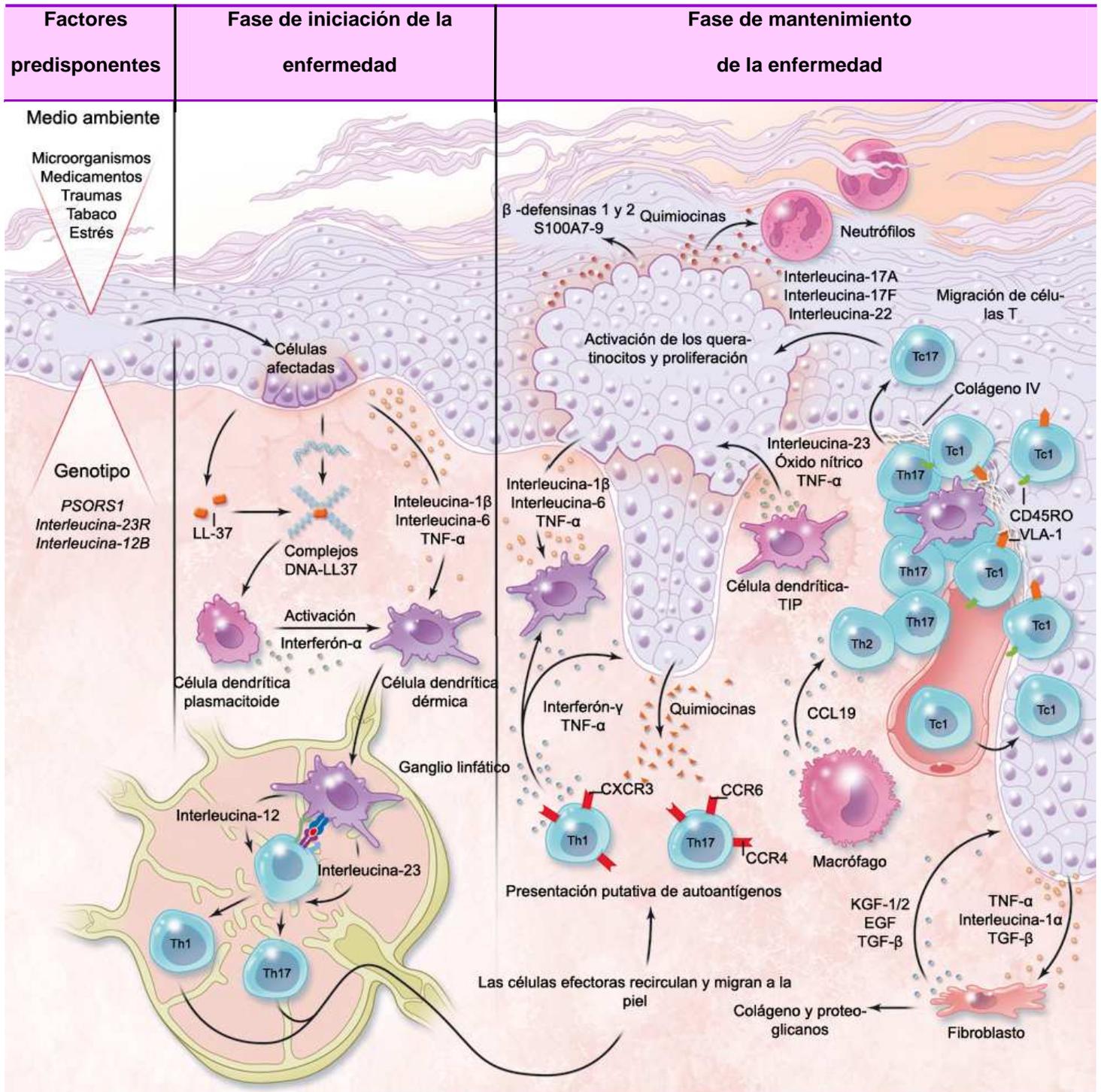
En esta sección se resumen cada uno de estos grupos, excepto el tratamiento con ciclosporina A, infliximab, etanercept y ustekinumab, los cuales se describirán con detalle más adelante (sección 10).

### 9.1. Terapia tópica

Constituye la primera línea de tratamiento en la psoriasis leve a moderada. Los fármacos utilizados son (Casanova, 2005; Vanaclocha, 2008; Carrascosa, 2009):

#### Corticosteroides tópicos

Son los fármacos tópicos más utilizados en la psoriasis y actúan fundamentalmente disminuyendo la respuesta inflamatoria. Su potencia depende de su capacidad de vasoconstricción, la cual es también la base para su clasificación. Su uso con una frecuencia excesiva, o la utilización de corticoides potentes o muy potentes en zonas de piel fina como pliegues o cara, puede producir efectos secundarios como atrofia epidérmica, estrías, hematomas, telangiectasias, hipertrichosis o hipopigmentaciones. La taquifilaxia (pérdida de eficacia del medicamento con el tiempo) es también frecuente.



**Figura 23.** Esquema de la inmunopatogénesis de la psoriasis. Desde los factores predisponentes y desencadenantes hasta la fase de mantenimiento (tomado de Nestle y cols., 2009).

### Derivados tópicos de la vitamina D<sub>3</sub>

Actualmente se usan 3 fármacos derivados de esta vitamina: *calcitriol*, *tacalcitol* y *calcipotriol*. Actúan a través de receptores específicos de la 1,25-dihidroxi-vitamina D<sub>3</sub> en los queratinocitos, inhibiendo su proliferación e induciendo su diferenciación. En monoterapia su eficacia equivale a corticoides de potencia baja-media. Pueden irritar la piel, y su uso en grandes cantidades puede producir hipercalcemia.

### Inhibidores tópicos de la calcineurina

Son el *tacrolimus* y el *pimecrolimus*. Actúan inhibiendo la calcineurina, y de esta manera inhiben la producción de diversas citoquinas como la IL-2 por parte de las células T. Son útiles en las lesiones de psoriasis que afectan a piel fina, como la psoriasis facial o la inversa.

### Retinoides tópicos

El único fármaco autorizado de este grupo es el *tazaroteno*. Se trata de un análogo de la vitamina A que se une a receptores nucleares específicos del ácido retinoico (RAR $\alpha$ , RAR $\beta$ , RAR $\gamma$ , del inglés *Retinoic Acid Receptor*), actuando sobre la proliferación, la queratinización y la diferenciación celular. Es muy frecuente la irritación perilesional, y es teratogénico. Tiene una modesta eficacia, por lo que se suele usar combinado con corticoides.

### Derivados del alquitrán

Son alquitranes obtenidos de la destilación de la madera, de la hulla, y de sus derivados purificados como la brea de hulla o el coal-tar. El mecanismo de acción se centra en una supresión de la replicación celular, actuando de forma directa sobre el ADN de los queratinocitos. Son poco cosméticos, irritan y además son mutagénicos.

Ditranol (antralina)

Actúa mediante un mecanismo antiproliferativo y antiinflamatorio, gracias a su acción sobre la replicación celular y la inhibición de la quimiotaxis de los neutrófilos. Pigmenta la piel y la ropa, y es irritante.

**9.2. Fototerapia**

El tratamiento con luz ultravioleta, natural o artificial, se ha usado en la psoriasis desde hace tiempo. Su mecanismo de acción se basa en un efecto directo sobre la producción de citoquinas, tanto en las células T<sub>H</sub>1 como en las T<sub>H</sub>2, cambios en la acción de las CPAs, y efectos directos sobre la actividad de las células NK. El resultado es una regulación a la baja de la función inmunitaria mediada por células, con el consiguiente beneficio en la psoriasis (Carrascosa, 2005; Carrascosa, 2011). Está contraindicada en la forma eritrodérmica de psoriasis, pacientes con historia de carcinomas cutáneos múltiples o fotosensibilidad, y en pacientes inmunodeprimidos por el riesgo de fotocarcinogénesis. Como efectos adversos hay que vigilar la aparición de lesiones actínicas como carcinomas, cataratas, fototoxias, nevus melanocíticos atípicos o incluso melanomas.

Existen dos tipos de fototerapia, los ultravioletas B (UVB) y los A (UVA). La radiación UVB tiene una longitud de onda entre los 290 y los 320 nm, y es útil en las formas moderadas de psoriasis. En la actualidad se usa fundamentalmente la radiación UVB de banda estrecha, a 311-313 nm, ya que se ha visto de forma empírica que es la longitud de onda más eficaz. La radiación UVA (320-400 nm de longitud de onda) se utiliza en forma de quimiofototerapia junto con psoralenos (PUVA, psoralenos mas ultravioletas tipo A), que actúan como agentes fotosensibilizantes. El psoraleno puede

utilizarse de forma tópica (PUVA-tópico), por ejemplo para la psoriasis palmo-plantar. La radiación UVA es más eficaz que la UVB, y las remisiones más duraderas.

### **9.3. Tratamiento sistémico clásico**

Las indicaciones fundamentales son psoriasis grave (PASI  $\geq 10$ , superficie corporal afecta  $>10\%$ , DLQI  $\geq 10$ , o afectación de áreas sensibles como manos, pies, cara o genitales), pacientes que no responden o tienen contraindicación a otros tratamientos tópicos o a la fototerapia, y psoriasis con repercusiones físicas o psíquicas graves para el paciente (Puig, 2009).

#### *Metotrexato*

Inhibe de forma competitiva a la dihidrofolato-reductasa, impidiendo la formación de nucleótidos purínicos y pirimidínicos. También produce una gran cantidad de efectos que explican su eficacia en la psoriasis: inhibición de la secreción de citoquinas (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), de la vía de la 5-lipooxigenasa, de la adhesión y migración de macrófagos y neutrófilos, y supresión de la activación de las células T y de la expresión de moléculas de adhesión como la ICAM-1 (Vanaclocha, 2006). Existen pocos estudios que evalúen la eficacia del metotrexato en la psoriasis, pero se estima que la respuesta PASI75 (es decir, una mejoría del 75% del PASI basal) llega a alcanzar el 60% de los pacientes tras 16 semanas de tratamiento. Es útil en la artritis psoriásica, y se suele administrar junto con las terapias biológicas para aumentar la respuesta clínica y evitar la aparición de anticuerpos neutralizantes.

El metotrexato es hepatotóxico. En ausencia de otros factores de riesgo, cuando la dosis total acumulada de metotrexato supera los 3,5-4 gramos puede ser necesario realizar una biopsia hepática para descartar una fibrosis o incluso una cirrosis (Henning, 2007; González-Grande, 2009). También puede producir aplasia medular, sobre todo en

pacientes con insuficiencia renal o con medicación concomitante como antiinflamatorios. Otros efectos adversos son los gastrointestinales, la neumonitis por metotrexato y su potencial teratogénico. Se administra junto con ácido fólico para minimizar muchas de estas complicaciones (González-Grande, 2009).

#### Retinoides sistémicos

El más usado es el *acitretino*. Son derivados de la vitamina A que actúan modulando la proliferación de las células epidérmicas, y tienen además efectos antiinflamatorios. Son menos eficaces que el resto de los tratamientos sistémicos clásicos, aunque con un mejor perfil de efectos secundarios si exceptuamos la teratogenia. Así, pueden causar hipertrigliceridemia, y la xerosis mucocutánea es constante en todos los pacientes. Son muy útiles en formas eritrodérmicas, e hiperqueratósicas palmoplantares.

#### **9.4. Fármacos biológicos**

Los modificadores de la respuesta biológica, o fármacos biológicos, son el término genérico usado para hormonas, compuestos neuroactivos o inmunorreguladores que actúan a nivel celular (Fonseca, 2006; Menter, 2011). Cada uno de los pasos en la inmunopatogenia de la psoriasis ofrece una oportunidad para la intervención con fármacos biológicos. Estas moléculas han supuesto una verdadera revolución en el tratamiento de una enfermedad crónica como la psoriasis, en la que se necesitaba un enfoque terapéutico a largo plazo con fármacos seguros. Los fármacos sistémicos clásicos son efectivos para controlar la clínica a corto plazo, pero acarrear distintos efectos adversos con el uso a largo plazo. Los fármacos biológicos tienen menos toxicidad orgánica que los tradicionales, por ejemplo son menos hepatotóxicos que el metotrexato o menos nefrotóxicos que la ciclosporina. Incluso poseen menos

contraindicaciones, pueden usarse algunos en edad pediátrica, y también con precaución en mujeres en edad fértil ya que no son teratogénicos.

Estos fármacos se han utilizado anteriormente en distintas patologías con base autoinmunitaria como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa o la espondilitis anquilosante.

Los fármacos biológicos que pretendemos evaluar en este estudio son el *etanercept*, el *infliximab* y el *ustekinumab*, y se describirán en una sección posterior. Otros fármacos biológicos de interés para la psoriasis son:

*Alefacept*: proteína de fusión recombinante humana entre el primer dominio extracelular de LFA-3 y la porción Fc de la inmunoglobulina humana IgG<sub>1</sub>. El alefacept se une al receptor CD2 en los linfocitos, bloqueando su interacción con LFA-3 y reduciendo así la activación de los linfocitos T. No ha sido autorizado su uso en Europa (Heffernan, 2010).

*Efalizumab*: anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente a la cadena  $\alpha$  de la molécula LFA-1 (CD11a) presente en la superficie de células T. Bloquea la interacción LFA-1/ICAM-1, lo que inhibe la activación de las células T, la diapédesis de estas células de la luz vascular a la dermis, y su tráfico a la epidermis (García-Díez, 2008a). Fue retirado del mercado a finales de 2008 por 3 casos demostrados de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes que llevaban largo tiempo en tratamiento con efalizumab.

*Adalimumab*: anticuerpo monoclonal IgG<sub>1</sub> humano que se une al TNF- $\alpha$ , tanto en su forma unida a membrana como soluble. Esta unión impide la interacción entre el TNF- $\alpha$  y sus receptores en la superficie celular, y además modula las respuestas biológicas inducidas o reguladas por el TNF- $\alpha$ . Es útil en la artropatía psoriásica.

## 10. FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL PRESENTE ESTUDIO

### 10.1. Ciclosporina A

La *ciclosporina A* es un polipéptido que se aisló del hongo *Tolypocladium inflatum gams* a principios de los años 70. Tras su éxito en el campo de los trasplantes, a finales de esa misma década ya empezó a emplearse para el tratamiento de la psoriasis (García-Patos, 2005). Se trata de un péptido no ribosomal cíclico de 11 aminoácidos y peso molecular de 1203 daltons (Fernández, 2009).

#### 10.1.1. Mecanismo de acción

La ciclosporina es un inmunosupresor no mielotóxico ni citostático que tras unirse a la ciclofilina, un receptor proteico intracelular de la familia de las inmunofilinas, bloquea la síntesis de citoquinas proinflamatorias como la IL-2 en los linfocitos T, e inhibe el paso de estos linfocitos T de la fase G a G<sub>0</sub> (Fernández, 2009).

En condiciones normales la activación del TCR determina la liberación de calcio intracelular, el cual se fija a la calmodulina que activa a su vez a la calcineurina. A continuación, el complejo de la calcineurina origina una desfosforilación de NF-ATc (*Nuclear Factor of Activated T-cells*, factor nuclear de células T activadas), y permite así que migre hacia el núcleo donde se une a su homólogo intranuclear (NF-ATn). Este complejo es un factor de transcripción de citoquinas como la IL-2, que como se ha visto es uno de los factores más importantes en la activación de las células T en la psoriasis. Además, el receptor de la IL-2 (IL-2R o CD25) también se regula al alza como consecuencia de este proceso. La estimulación de IL-2R desencadena a su vez una cascada enzimática que afecta a los ARNm (ARN mensajero), cruciales para la progresión de la célula de la fase G<sub>1</sub> a la fase S.

Por lo tanto, al inhibir la ciclosporina a la calcineurina, bloquea la desfosforilación del NF-ATc y su traslocación al núcleo, así como la posterior regulación al alza de la

IL-2 e IL-2R. El resultado final es una disminución del número de células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> en la epidermis. Además, la ciclosporina A inhibe la liberación de histamina de los mastocitos, reduce la expresión de moléculas de adhesión en los capilares dérmicos, disminuyendo por tanto la infiltración de neutrófilos y de linfocitos T, e inhibe las CPAs (Vanaclocha, 2006). Por todo ello, se usa en múltiples procesos de base inmunológica como la inmunosupresión en trasplantes, o en diversas patologías como la dermatitis atópica grave, la artritis reumatoide, la colitis ulcerosa, la uveítis posterior o la uveítis intermedia no infecciosa.

### ***10.1.2. Dosificación y farmacocinética***

La ciclosporina se utiliza por vía oral en microemulsión, con una dosis que oscila entre 2,5-5 mg/kg/día. Se absorbe de forma rápida y uniforme en el tracto gastrointestinal, sobre todo a nivel del íleon terminal. Su alta liposolubilidad permite una amplia distribución por todos los tejidos. Se metaboliza en el hígado a través de la vía del citocromo P450 y se elimina en su mayor parte por vía biliar (García-Patos, 2005).

### ***10.1.3. Efectos adversos***

La ciclosporina A se tolera bien, y los efectos adversos son en su mayoría leves y reversibles al suspender el tratamiento. De forma resumida son los siguientes:

#### **Nefrotoxicidad**

Las alteraciones renales inducidas por la ciclosporina pueden ser funcionales o estructurales. Las primeras, relacionadas con la vasoconstricción de la arteriola glomerular aferente, son frecuentes, reversibles y se observan incluso con dosis bajas. Las alteraciones estructurales incluyen la atrofia tubular proximal, la hialinosis arteriolar, la fibrosis intersticial y la glomeruloesclerosis. Son infrecuentes, dosis-

dependientes, e irreversibles a pesar de suspender el tratamiento (Fernández, 2009; García-Patos, 2005).

### Hipertensión arterial

Se produce por la vasoconstricción sistémica inducida por el fármaco, en particular de la arteriola glomerular aferente. No suele tener trascendencia clínica y generalmente es reversible al interrumpir el tratamiento (García-Patos, 2005).

### Neoplasias

El efecto inmunosupresor de la ciclosporina incrementa el riesgo de tumores, sobre todo linfomas y carcinomas escamosos cutáneos. A la dosis empleada para el tratamiento de la psoriasis, su uso durante 2 años aumenta la incidencia global de neoplasias al doble que en la población general, sobre todo cutáneas. En pacientes que previamente han recibido PUVA-terapia el riesgo relativo de padecer un cáncer cutáneo no melanoma, especialmente un carcinoma escamoso, es 6 veces superior respecto a la población sin psoriasis (Paul, 2003; Fernández, 2009).

### Otros posibles efectos adversos

Alteraciones del folículo pilosebáceo, hiperplasia gingival, neurotoxicidad central y periférica, hepatotoxicidad, alteraciones analíticas, y síntomas músculo-esqueléticos y gastrointestinales (Fernández, 2009).

## **10.2. Fármacos bloqueantes del TNF- $\alpha$ (fármacos anti-TNF)**

El papel crucial del TNF- $\alpha$  en la patogénesis de la psoriasis ha llevado al desarrollo de fármacos capaces de bloquear su acción. Esto se consigue tras la unión del fármaco directamente con el TNF- $\alpha$  o bien con sus receptores específicos. Estos pueden ser de distintos tipos (Fonseca, 2006):

1. Receptores de membrana (TNFR, *Tumor Necrosis Factor Receptor*): son proteínas transmembrana que se expresan en numerosos tejidos. Existen dos variedades: tipo I (TNFR1/p55) y tipo II (TNFR2/p75).

2. Receptores solubles (TNFsR/TBP, *TNF binding protein*): existen de forma natural y tienen capacidad para unirse al TNF- $\alpha$  circulante, compitiendo con los receptores de membrana. Existen dos tipos: tipo I (TBP-1) y tipo II (TBP-2).

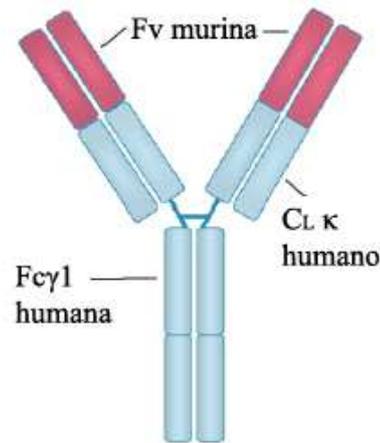
El TNF- $\alpha$  puede ser detectado como una citoquina soluble, habitualmente activa como homotrímero. En la superficie de las células que lo producen se encuentra como monómero, dímero o trímero (Mössner, 2006).

### **10.3. Infliximab**

*Infliximab* es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-TNF $\alpha$  con un peso molecular de 149 kd. Las regiones variables se producen en células de ovario de hámster chino modificadas genéticamente, y están unidas a dominios constantes  $\kappa$  de la IgG<sub>1</sub> humana (Figura 24). Así, el 75% de la molécula es de origen humano y el 25% es de origen murino (Daudén, 2005; Mössner, 2006). Se comercializa bajo el nombre de Remicade<sup>TM</sup>.

#### **10.3.1. Mecanismo de acción**

*Infliximab* se une con gran especificidad tanto al TNF- $\alpha$  soluble como al transmembrana, pero a diferencia de *etanercept* (ver más adelante) no se une a la linfotoxina- $\alpha$  (TNF- $\beta$ ). *Infliximab* es también capaz de antagonizar, al menos parcialmente, al TNF- $\alpha$  unido a receptores. Este fenómeno se basa en la gran afinidad de este medicamento por el TNF- $\alpha$  y en la elevada tasa de asociación/disociación del TNF- $\alpha$  en su receptor.



**Figura 24.** Estructura del infliximab. F<sub>V</sub>: región variable murina; F<sub>C</sub>γ1: región constante de la IgG<sub>1</sub> humana; C<sub>L</sub> κ: dominio constante de la cadena ligera κ.

Ante un exceso de TNF- $\alpha$ , una molécula de infliximab puede unirse a dos trímeros diferentes del mismo, mientras que ante un exceso de infliximab, tres moléculas del fármaco pueden unirse a un trímero de TNF- $\alpha$ . Esta notoria avidéz resulta en la formación de grandes inmunocomplejos, con lo que se reduce así significativamente la posibilidad de que el TNF- $\alpha$  se pueda disociar del infliximab. La capacidad de infliximab para unirse al TNF- $\alpha$  fijado a la membrana también explica los efectos de apoptosis, lisis del complemento y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, tanto *in vitro* como *in vivo*, y que contribuyen a sus efectos clínicos. Por otra parte, el infliximab no disminuye de forma significativa el número de linfocitos en sangre periférica ni su respuesta proliferativa tras estimulación con mitógenos (Daudén, 2005).

### **10.3.2. Dosificación y farmacocinética**

Infliximab se administra en una infusión intravenosa corta de 2 horas de duración, con una dosis total de 5 mg/kg de peso corporal por infusión (Mössner, 2006). Para la psoriasis en placas, al principio del tratamiento se administran infusiones en las semanas 0, 2 y 6, que se pueden considerar como una pauta de inducción, y luego cada 8 semanas como tratamiento de mantenimiento. La semivida de eliminación es de 8,5-9

días aproximadamente; sin embargo, en función de la dosis y de la duración del tratamiento se puede detectar infliximab en el suero hasta un máximo de 28 semanas.

Hasta ahora no se han identificado del todo las vías de eliminación del infliximab. No se han observado importantes diferencias en la depuración relacionadas con la edad o el peso, y no parecen necesarias reducciones de la dosis en los pacientes con hepatopatía o nefropatía.

La asociación con metotrexato disminuye la formación de anticuerpos contra infliximab y el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, todo ello sin empeorar de forma relevante su perfil de seguridad (Fernández, 2009).

#### **10.4. Etanercept**

El *etanercept* es otro anticuerpo anti-TNF que se ha desarrollado mediante tecnología recombinante del ADN en un sistema de células de ovario de hámster chino. Es una proteína completamente humana y dimérica obtenida por la fusión de los siguientes elementos (Figura 25):

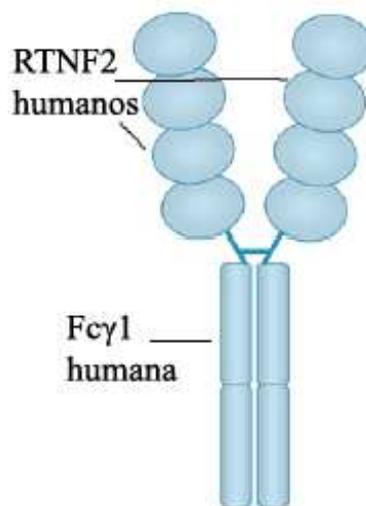
1. Dos dominios extracelulares solubles del receptor de membrana del TNF- $\alpha$  tipo II (TNFR2/p75).
2. La fracción constante (Fc) de la IgG<sub>1</sub> humana, que incluye las regiones CH2 y CH3 de la inmunoglobulina.

Contiene 934 aminoácidos y un peso molecular aproximado de 150 kd (Daudén, 2010). Se comercializa bajo el nombre de Enbrel<sup>TM</sup>.

##### ***10.4.1. Mecanismo de acción***

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la actividad biológica del TNF- $\alpha$  y del TNF- $\beta$  mediante la unión reversible y competitiva con estas citoquinas, tanto con las formas libres circulantes como con las unidas a membrana. De esta manera

refuerza el mecanismo natural de inhibición del TNF- $\alpha$ , con dos ventajas añadidas. Así, al ser una molécula dimérica y estar constituida por dos receptores solubles, tiene de 50 a 1000 veces más afinidad por el TNF- $\alpha$  que los receptores solubles fisiológicos, monoméricos, presentes en el organismo. Por otra parte, la porción Fc de la molécula le aporta estabilidad y aumenta su vida media en plasma. Por este motivo permanece hasta 5 veces más tiempo en la circulación que los receptores solubles fisiológicos, lo que aumenta la eficacia para bloquear el TNF- $\alpha$  (Daudén, 2010).



**Figura 25.** Estructura del etanercept. RTNF2: dominios extracelulares solubles del receptor del TNF- $\alpha$  humano tipo II; Fc $\gamma$ 1: región constante de la IgG<sub>1</sub> humana.

El etanercept no produce lisis celular mediada por el complemento ni altera la función de los neutrófilos. Tampoco disminuye los niveles séricos de inmunoglobulinas ni deprime la inmunidad celular (Fernández, 2009; Daudén, 2010).

#### ***10.4.2. Dosificación y farmacocinética***

Se administra de forma subcutánea a dosis de 50 mg, 2 veces por semana durante los 3 primeros meses en la fase de inducción, y luego 50 mg una vez por semana en la fase de mantenimiento (Fernández, 2009).

Alcanza la máxima concentración sérica a las 48 horas después de su administración y su biodisponibilidad es del 76% (Fernández, 2009). Se distribuye ampliamente por los tejidos, y en líquido sinovial alcanza concentraciones similares a las séricas. Tras su unión al TNF- $\alpha$  los complejos son metabolizados por proteólisis. Los péptidos resultantes son eliminados sobre todo por la orina y, en menor medida, por la vía biliar. Pese a ello, no se encuentran concentraciones elevadas del fármaco en los pacientes con fallo renal o hepático. Etanercept se elimina lentamente del organismo, con una vida media larga de aproximadamente 70 horas (Daudén, 2010).

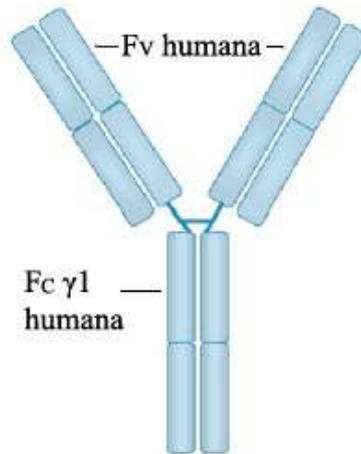
### **10.5. Fármacos que bloquean las interleuquinas 12/23: Ustekinumab**

*Ustekinumab* es un anticuerpo monoclonal IgG1 $\kappa$  totalmente humano, específico contra las IL-12/23 ya que se une con gran especificidad y afinidad a la subunidad p40 de ambas interleuquinas (Figura 26). Se comercializa bajo el nombre de Stelara<sup>TM</sup>. Representa el primer fármaco biológico dirigida específica y selectivamente frente a las IL-12 y IL-23 (Fernández, 2009; Reich, 2009).

#### ***10.5.1. Mecanismo de acción***

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la actividad de la IL-12 y la IL-23 humanas al impedir la unión de estas citoquinas a su receptor IL-12R $\beta$ 1, expresado en la superficie de las células NK y los linfocitos T. De esta manera, bloquea la señal mediada por las IL-12 y IL-23, necesaria para la diferenciación y expansión de las poblaciones de linfocitos T<sub>H1</sub> y T<sub>H17</sub> (Reich, 2009).

Ustekinumab reduce la expresión, mediada por IL-12 e IL-23, de los marcadores de superficie celular CLA, del receptor de la IL-12, del receptor  $\alpha$  de la IL-2 (CD25) y de CD40L. Además inhibe la secreción, también inducida por IL-12 e IL-23, de IFN- $\gamma$ , IL-17A, TNF- $\alpha$ , IL-2 e IL-10 (Reddy, 2007).



**Figura 26.** Estructura del ustekinumab. F<sub>v</sub>: región variable humana; F<sub>c</sub>γ1: región constante de la IgG<sub>1</sub> humana.

### 10.5.2. Dosificación y farmacocinética

La posología es una dosis inicial de 45 mg administrados por vía subcutánea en la semana 0, seguida de otra dosis de 45 mg en la semana 4 y con posterioridad cada 12 semanas. En pacientes con peso superior a 100 kg la dosis es de 90 mg en cada administración (Fernández, 2009).

Tiene una vida media de 3 semanas aproximadamente, ligeramente superior a los otros tratamientos biológicos en la psoriasis, lo que hay que tener en cuenta en situaciones como cirugía programada, deseo gestacional o vacunas. No se conoce con exactitud la vía metabólica de eliminación del ustekinumab (Reich, 2009).

## 10.6. Efectos adversos de los fármacos biológicos

En general, los efectos adversos son leves, y comparables entre el grupo de tratamiento y el de control. El más frecuente en el caso de la administración subcutánea es la reacción en el lugar de la inyección. Se han descrito también cefaleas, astenia, náuseas, rinitis, parestesias, artritis, diarrea, prurito, mialgias o depresión. A

continuación se hace referencia a los efectos adversos más específicos o más relevantes de los fármacos biológicos (Ribera, 2008; Fernández, 2009).

### Infecciones

Las más frecuentes son las del tracto respiratorio como sinusitis, faringitis o bronquitis, las del tracto urinario, y las de la piel y el tejido subcutáneo, aunque se han comunicado infecciones graves como neumonía, celulitis, abscesos, sepsis o infecciones oportunistas (histoplasmosis, listeriosis, coccidioidomicosis, nocardiosis o citomegalovirus) (Mössner, 2006; Fernández, 2009).

Sin embargo, las infecciones más importantes son las granulomatosas, en particular la reactivación o la exacerbación de la tuberculosis. La formación de granulomas es un mecanismo de defensa típico contra los patógenos intracelulares dirigido por el TNF- $\alpha$ , y es probable que su inhibición por parte de los fármacos anti-TNF contribuya al mayor riesgo de tuberculosis observado con estos medicamentos. Por lo tanto, se debe evaluar la existencia de tuberculosis antes del tratamiento con anti-TNF mediante la prueba de la intradermorreacción de Mantoux y, en caso de positividad, realizar tratamiento profiláctico con isoniacida al menos 1 mes antes de comenzar la inducción (Ribera, 2008).

Se ha visto que el tratamiento con infliximab aumenta unas 6 veces el riesgo de padecer una tuberculosis. La mayoría de los pacientes presentan formas extrapulmonares (57%) y casi el 25% de ellos padecen una enfermedad diseminada/miliar (Mössner, 2006). Respecto al etanercept, este agente presenta una menor incidencia de tuberculosis comparado con otros anti-TNF (infliximab y adalimumab). Se postulan diversas explicaciones para esta diferencia (González-Sixto, 2010):

1. La mayor avidez de infliximab y adalimumab frente al TNF- $\alpha$ .

2. Infliximab puede producir lisis celular mediada por el complemento de macrófagos y monocitos, células clave en la patogenia de la tuberculosis, mientras que etanercept no.

3. Los anticuerpos monoclonales disminuyen indirectamente la producción de INF- $\gamma$ , mientras que etanercept no.

4. Los anticuerpos monoclonales suprimen los fagosomas macrofágicos, pero no etanercept. Estos fagosomas presentan a los antígenos micobacterianos en el inicio de la respuesta inmunitaria adaptativa. Su supresión permite una mejor penetración de los anticuerpos monoclonales en los granulomas, pudiendo permanecer así en niveles más altos que con etanercept.

#### *Neoplasias malignas y procesos linfoproliferativos*

No se ha demostrado la existencia de un potencial oncogénico para estos fármacos, y el riesgo de inducción de neoplasias es motivo de debate. Se han descrito casos de linfomas hodgkinianos y no hodgkinianos, melanomas, y carcinomas de mama o colorrectales, aunque la incidencia de neoplasias malignas es similar a la del grupo placebo. En el caso del etanercept se han publicado casos aislados donde se constata un aumento del riesgo de desarrollar cáncer cutáneo, tanto melanoma como cáncer cutáneo no melanoma, sobre todo en pacientes que habían sido tratados previamente con ciclosporina, metotrexato o fototerapia (Ribera, 2008).

#### *Hipersensibilidad*

Se manifiesta en forma de reacciones agudas que aparecen en las primeras 24 horas tras la administración del medicamento. Pueden clasificarse en anafilácticas (mediadas por IgE), anafilactoides, o de naturaleza no alérgica, que son las más frecuentes. Las verdaderas reacciones anafilácticas son graves y se caracterizan por opresión torácica,

disnea, sofocaciones, hipotensión, sibilantes y urticaria. En el caso de las infusiones de infliximab pueden existir además reacciones retardadas, que aparecen generalmente a los 5-7 días. Se caracterizan por la aparición de exantema, artralgias difusas, cansancio y mialgias, con o sin fiebre; estas manifestaciones son similares a las de la enfermedad del suero y están mediadas por inmunocomplejos (Vanaclocha, 2006).

#### Manifestaciones cardiológicas

Puede aparecer insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes sin cardiopatía conocida previa, o empeorar una preexistente. En un ensayo inicial en fase II con el ustekinumab se observaron acontecimientos adversos cardiovasculares importantes, aunque un meta-análisis reciente concluye que este fármaco no tiene efectos cardiovasculares significativos (Reich, 2011).

#### Manifestaciones neurológicas

Con los agentes anti-TNF se ha descrito ocasionalmente la aparición de *novus*, o la exacerbación, de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central y periférico.

#### Autoinmunidad

Existe un aumento de la incidencia de anticuerpos antinucleares, anti-ADN y anticardiolipina. Desde el punto de vista clínico se ha descrito la aparición de casos aislados de lupus eritematoso discoide, erupciones tipo lupus eritematoso cutáneo subagudo, y vasculitis. Los títulos de estos autoanticuerpos suelen ser bajos y la mayor parte de las veces no se asocian a síntomas clínicos (Fonseca, 2006).

#### Inmunogenicidad

La aparición de fenómenos de inmunogenicidad varía en función del fármaco. En el 23% de los pacientes en tratamiento con infliximab aparecen anticuerpos anti-

infiximab. Este fenómeno depende de la dosis empleada, la frecuencia de administración (menor incidencia con terapia de mantenimiento) y el uso de medicación concomitante, especialmente inmunosupresores (menor incidencia). Son anticuerpos neutralizantes y su presencia puede dar lugar a una mayor incidencia de reacciones infusionales agudas y a una disminución de la eficacia.

Con el etanercept aparecen anticuerpos anti-etanercept a títulos bajos en un 6% de los pacientes. Son anticuerpos no neutralizantes y su presencia no se correlaciona ni con la efectividad ni con la aparición de efectos adversos.

El 5% de los pacientes tratados con ustekinumab desarrolla anticuerpos frente al medicamento a títulos bajos. La eficacia tiende a ser menor en pacientes con anticuerpos positivos, pero esta positividad no impide la respuesta clínica.

#### *Otros efectos adversos*

Se han descrito casos de hepatotoxicidad (insuficiencia hepática aguda, ictericia, hepatitis, colestasis y algunos casos esporádicos de hepatitis autoinmunitaria) y trastornos hematológicos (neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia).

---

# Hipótesis y objetivos



## **Hipótesis**

La psoriasis es una enfermedad producida por mecanismos inmunológicos complejos, donde intervienen tanto una respuesta inmunitaria adaptativa (células T<sub>H</sub>17) como innata (TNF- $\alpha$ , receptores KIR). Existe un número creciente de observaciones que demuestran que determinados genotipos KIR-HLA modulan la acción de las células del sistema inmunitario innato a favor de interacciones activadoras que predispondrían a enfermedades autoinmunitarias como la psoriasis. Además, una descripción inmunológica de esta enfermedad puede verse complementada con el análisis de diversas citoquinas relevantes en su fisiopatología. Con el fin de profundizar en la inmunopatología de la psoriasis, realizar una descripción inmunológica de nuestros pacientes y valorar la participación del sistema inmunitario innato en esta enfermedad, se formulan las siguientes hipótesis:

1. Dado que no existe hasta la fecha ningún estudio epidemiológico sobre la psoriasis en el Área de Salud II de la Región de Murcia, puede ser de interés efectuar un estudio descriptivo en esta población, así como valorar la respuesta en nuestros pacientes de diversos fármacos usados como tratamiento sistémico de la enfermedad.

2. Las moléculas codificadas por el locus HLA-C tienen una función importante como ligandos de receptores KIR, pero el papel de estos genes KIR no ha sido estudiado hasta ahora en pacientes con psoriasis en la población española. Por lo tanto, analizar el repertorio de genes KIR y sus combinaciones con ligandos HLA-C puede ofrecer ventajas a la hora de establecer la susceptibilidad y el pronóstico de la psoriasis.

3. Actualmente se sabe que el alelo HLA-C\*06 es el principal determinante genético en la psoriasis, pero dado el escaso número de estudios en relación con el

mismo realizados en nuestro país, evaluar este alelo en nuestra serie puede servir para ratificar su interés como marcador genético de riesgo en la enfermedad.

4. En la psoriasis, las interacciones KIR-ligando conducen a un aumento de la actividad citolítica de las células NK, y este hecho, junto con otros mecanismos, intervienen en el incremento de citoquinas proinflamatorias a nivel de la placa psoriásica (TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  o citoquinas T<sub>H</sub>17). Por ello, el estudio de polimorfismos en los genes que codifican estas citoquinas, relacionados con los niveles de producción de las mismas, puede ayudar a identificar pacientes con mejor o peor pronóstico, y que puedan a su vez beneficiarse de una mejor indicación terapéutica.

## **Objetivos**

Sobre la base de las hipótesis anteriores, en el trabajo actual se plantean los siguientes objetivos:

1. Describir las principales características de los pacientes psoriásicos (epidemiología, clínica, fármacos utilizados, afectación de la calidad de vida, etc.) en el Área de Salud II de la Región de Murcia, y estudiar de forma prospectiva la respuesta a diversos tratamientos (ciclosporina A, etanercept, infliximab, ustekinumab) en varios grupos de pacientes con psoriasis.

2. Analizar el impacto en la susceptibilidad de padecer psoriasis y en sus características clínicas de los genes KIR y del par receptor-ligando KIR-HLA-C.

3. Analizar si los distintos genotipos HLA-C ejercen papeles diferenciales en la psoriasis, y confirmar si el alelo HLA-C\*06 se asocia con una mayor predisposición a la psoriasis en nuestra población.

4. Estudiar los polimorfismos de genes reguladores de la síntesis de citoquinas involucradas en la etiopatogenia de la psoriasis, y su correlación con la predisposición a padecer la enfermedad y con sus características clínicas.

5. Realizar un estudio farmacogenético para correlacionar los datos obtenidos de polimorfismos de citoquinas y de variantes de genes KIR con la respuesta a los fármacos utilizados de forma prospectiva en varios grupos de pacientes.



---

# Material y métodos



## **1. PACIENTES Y CONTROLES**

### **1.1. Diseño del estudio**

Esta memoria constituye un estudio transversal en el que se han analizado diversos componentes inmunológicos en pacientes afectados por psoriasis que pueden condicionar la susceptibilidad o protección frente a la enfermedad y a sus diferentes formas clínicas.

Las variables inmunológicas principales estudiadas han sido la variabilidad en genes KIR y sus ligandos HLA-C, y los polimorfismos de algunos genes que transcriben citoquinas de carácter proinflamatorio en la fisiopatología de la psoriasis: IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-12 y TNF- $\alpha$ . Se han analizado en estas variables su papel en la susceptibilidad de padecer la enfermedad o su influencia en diversas características de la misma.

Por último, se ha iniciado un estudio prospectivo preliminar donde se ha investigado la respuesta a tratamientos sistémicos frecuentemente usados para la psoriasis para identificar así una posible relación entre dichos tratamientos y los datos inmunológicos.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Santa María del Rosell con fecha 25 de marzo de 2008. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado, el cual fue redactado tomando en consideración las directrices de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, en particular en lo referente a los artículos 4, 48, 49, 58, 59, 60 y 61 (Anexo 1).

### **1.2. Pacientes y controles**

Los pacientes incluidos en el estudio proceden del Servicio de Dermatología del Hospital Santa María del Rosell de Cartagena (Área de Salud II del Servicio Murciano de Salud), reclutados entre abril de 2008 y abril de 2010. Los pacientes se fueron incluyendo según orden de llegada a las consultas de Dermatología, sin ningún tipo de

cribado previo, y sin importar si la psoriasis era o no el motivo de consulta. El grupo final de pacientes atendidos e incluidos en el estudio ha sido de 245.

Como controles para los estudios de genes KIR y sus ligandos se incluyeron individuos caucasoides no emparentados (n = 248), procedentes de donantes sanos reclutados en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Un 58,1% de los controles han sido hombres y un 41,9% mujeres, siendo la edad media de 47,5 años, 44,2 en el caso de los hombres y 51,9 en las mujeres. Para el estudio de polimorfismos de citoquinas se utilizó otro grupo control constituido por 216 individuos sanos, de los cuales un 54,7% han sido hombres y un 45,3% mujeres, siendo en este caso la edad media de este grupo control de 46,4 años, y las edades medias por sexo de 45,5 años en el caso de los hombres y 47,1 en las mujeres. Ambos grupos control están pareados en edad y sexo con el grupo de pacientes.

El estudio de respuesta a fármacos se ha realizado sobre distintos grupos de pacientes de acuerdo a la terapia utilizada. Así, se ha efectuado un seguimiento en 20 pacientes tratados con ciclosporina A, 17 con etanercept, 12 con infliximab y 5 con ustekinumab. En ellos, se ha analizado la posible existencia de relación de la respuesta al tratamiento con algunas variables inmunológicas estudiadas en la serie total.

### **1.3. Factores de inclusión y de exclusión**

Los pacientes que se incluyeron en el estudio cumplían los 3 requisitos siguientes:

- Ser mayor de edad.
- Haber sido diagnosticado en algún momento de psoriasis vulgar, atendiendo a criterios tanto morfológicos como evolutivos. No era necesaria la presencia de lesiones de psoriasis vulgar en el momento de la recogida de datos.
- Haber firmado el consentimiento informado.

Todos los pacientes que no cumplían dichos criterios fueron excluidos del estudio.

#### 1.4. Datos clínico-epidemiológicos

Durante la visita al paciente se consignó por escrito en una plantilla de recogida de datos la siguiente información:

- Datos demográficos: sexo, edad y nacionalidad.
- Tipo clínico de psoriasis: se registró el diagnóstico, concomitante o no, de otras formas de psoriasis además de la psoriasis vulgar o en placas: *guttata*, eritrodermia psoriásica, pustulosa palmo-plantar, pustulosa generalizada, impétigo herpetiforme o acrodermatitis continua de Hallopeau. Para el diagnóstico de una forma *guttata* las lesiones debían ser de pequeño tamaño y haber aparecido bruscamente en poco tiempo. Se consideró eritrodermia psoriásica si la extensión de las lesiones de psoriasis era  $\geq 90\%$  de la superficie corporal.
- Localización de las lesiones: se registró la afectación de las siguientes regiones anatómicas: cabeza (excepto cuero cabelludo), cuero cabelludo, cuello, brazos, manos (incluida afectación ungueal en las mismas), región anterior del tronco, espalda, piernas (incluida afectación genital), tobillos, pies (incluida afectación ungueal en los mismos), nalgas.
- Tiempo de evolución y tipo I o II de psoriasis: tiempo de evolución de la enfermedad en función de la fecha del diagnóstico. En caso de que la fecha del diagnóstico fuera a los 40 años de edad o antes, se consideró a la psoriasis como de tipo I; en caso de que la fecha del diagnóstico fuera a los 41 años de edad o con posterioridad, se consideró a la psoriasis como de tipo II (Griffiths, 2007a).

- Antecedentes familiares: existencia o no de antecedentes familiares, y en caso de haberlos descripción de los mismos.
- Tratamientos: tratamientos tópicos, sistémicos o de fototerapia recibidos para su psoriasis, en el momento de la consulta o con anterioridad.
- Antecedentes médico-quirúrgicos: antecedentes médico-quirúrgicos relevantes y tratamientos farmacológicos actuales del paciente.
- PASI: índice PASI en el momento de la consulta.
- DLQI: índice DLQI en el momento de la consulta (Anexo 2).
- Artropatía: existencia o no de un diagnóstico previo de artropatía psoriásica por parte de un reumatólogo.

## 2. PROTOCOLO DE RECOGIDA Y TRATAMIENTO DE MUESTRAS

### 2.1. Recogida de muestras y extracción de ADN

Las muestras de sangre periférica se obtuvieron por punción venosa de pacientes e individuos sanos, y fueron recogidas en tubos anticoagulados con EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) en el momento de la visita.

El ADN de todos los sujetos del estudio se obtuvo a partir de los leucocitos de sangre periférica usando un extractor automático (*Maxwell<sup>TM</sup> 16*, Promega, Wisconsin, Estados Unidos) siguiendo las instrucciones del fabricante. El ADN obtenido con esta técnica suele alcanzar una concentración  $\geq 50$  ng/ $\mu$ L y una pureza ajustada ( $A_{260}/A_{280}$ )  $> 1,7$  según cuantificación mediante espectrofotómetro.

Para evitar contaminaciones de las muestras de ADN se habilitaron dos localizaciones, una dedicada a las manipulaciones pre-reacción en cadena de la polimerasa o pre-PCR (del inglés, *Polymerase Chain Reaction*) y otra para la

manipulación de los fragmentos amplificados (post-PCR). Además, siempre se utilizaron guantes desechables y material estéril para su procesamiento.

## 2.2. Técnicas usadas para la tipificación de HLA-C

El tipaje de genes del locus HLA-C se efectuó utilizando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa con oligonucleótidos específicos de secuencia, o PCR-SSO (del inglés, *Sequence Specific Oligonucleotide*). El método consta de una primera etapa de amplificación mediante PCR de un segmento del gen en estudio. Los cebadores utilizados en la amplificación están constituidos por una secuencia de nucleótidos tal que esta porción del gen se amplifica en todos los individuos por diferentes que sean los alelos que presenten. Después, se realiza una etapa de detección hibridando los productos de la PCR con sondas oligonucleotídicas específicas (SSO) unidas a microesferas Luminex<sup>TM</sup> (Austin, Texas, Estados Unidos) y cifradas de forma fluorescente con ficoeritrina (PE, del inglés *phycoerythrin*), lo que nos permite determinar los alelos HLA portados por un determinado individuo tras un análisis exhaustivo y adecuado de la fluorescencia emitida.

El protocolo de tipaje del locus HLA-C por PCR-SSO es el siguiente:

### Material y reactivos

- ✓ ADN genómico, a una concentración final entre 50-200 ng/μl.
- ✓ Mix de amplificación para HLA-C (MX-C).
- ✓ Mix de sondas (BM-C).
- ✓ Solución diluyente (DS).
- ✓ Polimerasa Taq recombinante.
- ✓ Estreptavidina conjugada con R-ficoeritrina (SA-PE), 1 mg/ml.

Protocolo

A. Amplificación del ADN y preparación de muestras para la PCR-SSO:

- Atemperar la mezcla de amplificación (Master Mix o MX-C).
- Agitar los reactivos suavemente en un vórtex para disolver las sales.
- Pipetear en un tubo eppendorf todos los reactivos para la amplificación (excepto ADN) para n + 1 muestras según la Tabla 5. Agitar la mezcla en vórtex y dejar en hielo.

**TABLA 5.** *Cantidades de los distintos componentes en la amplificación del ADN*

<b>Componente</b>	<b>Cantidad por muestra</b>
Master Mix (MX-C)	7,5 µl
Taq Polimerasa (5 U/µl)	0,25 µl
Agua destilada libre de nucleasas	14,75 µl

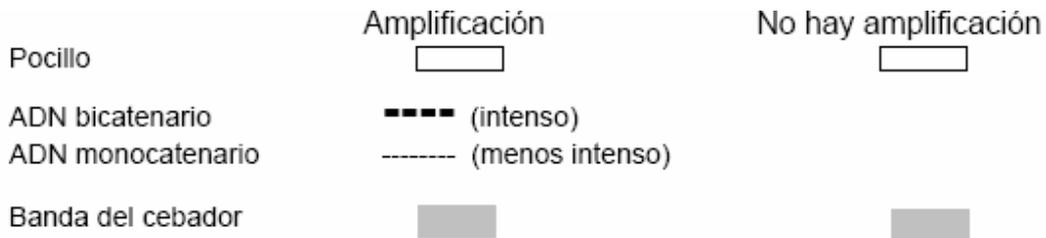
- Pipetear 2,5 µl de ADN genómico (volumen suficiente para contener 100-300 ng de material genómico) de cada muestra en pocillos de placa para PCR.
- Añadir 22,5 µl de la mezcla de amplificación en cada pocillo, de forma que el volumen final para cada muestra resulte 25 µl/pocillo.
- Cubrir cuidadosamente la placa y llevar al termociclador (*2720 Thermal Cycler*<sup>TM</sup>, Applied Biosystems, Foster City, California, Estados Unidos).

B. Reacción de amplificación:

- Ejecutar el programa siguiente para la amplificación:

- Paso 1: 95 °C, 5 minutos, 1 ciclo.
- Paso 2: 95 °C, 30 segundos; 60 °C, 45 segundos; 72 °C, 45 segundos, 8 ciclos.
- Paso 3: 95 °C, 30 segundos; 63 °C, 45 segundos; 72 °C, 45 segundos, 32 ciclos.
- Paso 4: 72 °C, 15 minutos, 1 ciclo.
- Paso 5: 4 °C, ilimitado.

A veces resulta necesario verificar la amplificación. Para ello se realiza una electroforesis en gel de agarosa al 2% del producto de la PCR. En el caso de HLA-C se obtienen principalmente fragmentos monocatenarios de 200-250 pb y bicatenarios de 447-476 pb, que son los que hibridarán con las SSO. La interpretación del gel se resume en la Figura 27.



**Figura 27.** Interpretación de la electroforesis en gel.

### C. Hibridación:

- Calentar la mezcla de sondas (BM-C) a 55-60 °C durante 5 a 10 minutos para solubilizarla.
- Precalentar el termociclador a 56 °C para la hibridación.
- Agitar el vial con la mezcla de sondas mediante sonicación durante 30 segundos para conseguir una suspensión homogénea.
- Pipetear en cada pocillo de una placa de termociclador *Costar*<sup>TM</sup> (Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, Estados Unidos) 2,5 µl del producto del PCR específico y 7,5 µl de BM-C.

- Agitar el vial de BM-C en un vórtex cada 8-10 muestras pipeteadas.
- Sellar la placa con papel de sellado Microseal<sup>TM</sup> (Paterson, New Jersey, Estados Unidos), e hibridar las muestras en las siguientes condiciones:

- Paso 1: 97 °C, 5 minutos, 1 ciclo.
- Paso 2: 47 °C, 30 minutos, 1 ciclo.
- Paso 3: 56 °C, 10 minutos, 1 ciclo.
- Paso 4: 56 °C, modo *HOLD*.

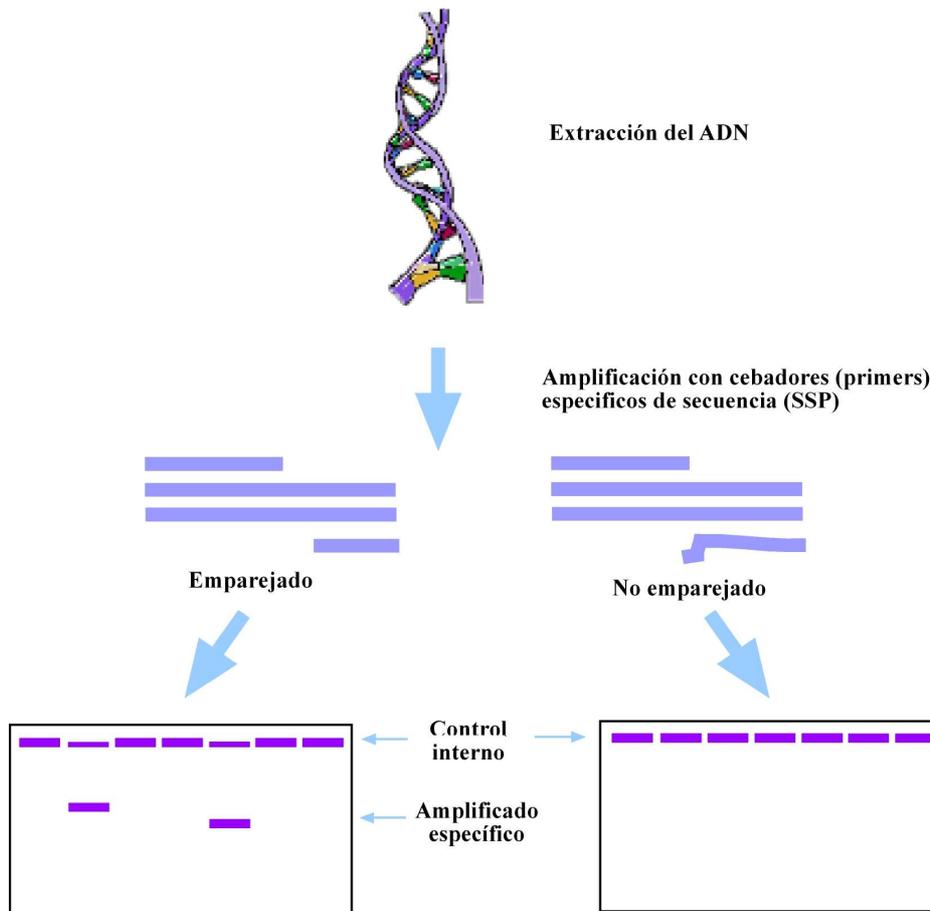
- Mientras las muestras se hibridan con las sondas, preparar para n + 1 muestras la mezcla de solución diluyente (DS) y SA-PE (1:200), poniendo 100 µl de DS y 0,45 µl de SA-PE por muestra.
- El SA-PE es sensible a la luz, por lo que la mezcla preparada debe mantenerse protegida de la luz hasta el momento de su uso.
- Después del tiempo de hibridación, sin detener el programa ni sacar la placa del termociclador, se retira el papel de sellado y se diluye cada muestra con 100 µl de la mezcla DS/SA-PE (1:200) preparada anteriormente.
- Se retira la placa del termociclador y se lleva a leer a un citómetro con tecnología Luminex Instrument<sup>TM</sup>.

D. Análisis de las muestras usando el citómetro y los programas correspondientes:

- La adquisición y lectura de las muestras se hizo con el programa *Luminex100 IS Software*<sup>TM</sup> en un citofluorómetro *LABScan*<sup>TM</sup> (Luminex Instrument, Austin, Texas, Estados Unidos).
- Para que la tipificación sea fiable hay que tener en cuenta los siguientes aspectos:
  - Es necesario reunir suficiente número de datos de cada muestra, de modo que debe haber al menos 60 eventos para cada SSO.

- Los valores de las sondas consenso o control deben superar la intensidad media mínima de fluorescencia (MFI, del inglés *Mean Fluorescence Intensity*) correspondiente. Dichos umbrales mínimos de fluorescencia son específicos para cada lote.
- La interpretación de los resultados se realizó con el software *QuikType for Lifematch*<sup>TM</sup> (Tepnel Lifecodes, Stamford, Estados Unidos).

Para la determinación de alelos específicos en las muestras con ambigüedades en la asignación de alelos HLA-C (C1 o C2), o en las que fue necesario asignarlas a uno de los dos grupos de ligandos de KIR, definidos en función del dimorfismo en la posición 80 de la hélice  $\alpha 1$ , se usaron kits de tipaje de alta resolución (Micro SSP<sup>TM</sup> Allele Specific HLA Class I DNA Typing Trays) basados en PCR-SSP (cebadores de secuencia específica, del inglés *Sequence Specific Primers*) de One Lambda (Canoga Park, California, Estados Unidos). Este método proporciona *primers* específicos para la amplificación de las secuencias diana en alelos concretos (Figura 28). En condiciones controladas de PCR, sólo los pares de *primers* perfectamente coincidentes con un alelo dan lugar a la amplificación de la secuencias diana específicas, y por tanto a un resultado positivo. Después del proceso de PCR, los fragmentos amplificados de ADN se separan por electroforesis en gel de agarosa, y se visualizan tras tinción con bromuro de etidio y exposición a la luz UV con el transiluminador *UV BioDoc-It*<sup>TM</sup> System (UVP, Upland, California, Estados Unidos).



**Figura 28.** Esquema de la tipificación de HLA mediante PCR-SSP.

El protocolo de tipaje del locus HLA-C por PCR-SSP es el siguiente:

### Material

- ✓ ADN genómico, a una concentración final entre 90-150 µg/ml.
- ✓ Placas de tipaje *Micro SSP*<sup>TM</sup> (One Lambda, Canoga Park, California, Estados Unidos), que contienen los *primers* o cebadores de oligonucleótidos específicos de la secuencia para la amplificación de los alelos de HLA y del gen de la β-globina humana, liofilizados, y un par de *primers* que corresponden a los cebadores de la hormona de crecimiento humana, que sirven como control interno de la amplificación para cada PCR.

✓ D-Mix (One Lambda, Canoga Park, California, Estados Unidos), que contiene una mezcla de dNTPs (desoxirribonucleótidos trifosfato), gelatina, KCl 500 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,5 mM, Tris-HCl pH 8,3, glicerol y colorante de corrida.

✓ Taq ADN polimerasa (Roche Diagnostic, Basilea, Suiza).

✓ Tampón Tris-borato-EDTA (TBE) 1X (BIO-RAD, Hercules, California, Estados Unidos).

✓ Agarosa de bajo punto de fusión (Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, Estados Unidos).

✓ Bromuro de etidio.

### Protocolo

- Las cantidades de solución de amplificación de la PCR (D-Mix), Taq ADN Polimerasa y ADN para el locus HLA-C se recogen en la Tabla 6.

**TABLA 6.** *Cantidades necesarias de reactivos para la amplificación de los alelos del locus HLA-C por cada muestra de ADN*

	<b>HLA-C</b>
D-Mix	270 µl
Taq ADN Polimerasa	1,5 µl
ADN	30 µl

- Añadir 30 µl de ADN problema a 270 µl de la solución de amplificación (D-Mix). A la mezcla de D-Mix-ADN, adicionar 1,5 µl de Taq ADN polimerasa.

- Tras agitar la mezcla, dispensar 10 µl en cada pocillo de la placa *Micro SSP*<sup>TM</sup>, y posteriormente llevar a un termociclador *Gene Amp*<sup>TM</sup> *PCR System 9700* (Applied Biosystems, Foster City, California, Estados Unidos), donde se lleva a cabo el proceso de PCR. Las condiciones de amplificación se resumen en la Tabla 7.

- La visualización del producto amplificado se realiza mediante electroforesis en gel de agarosa al 2,5%, para lo que se utiliza 30 ml de Tampón Tris-borato-EDTA (TBE) 1X, 0,75 g de agarosa y bromuro de etidio como marcador de recorrido.

**TABLA 7.** *Condiciones de amplificación de los alelos en el locus HLA-C*

Nº ciclos	Paso	Temperatura (°C)	Tiempo
1	1	96 °C	130 segundos
	2	63 °C	60 segundos
9	1	96 °C	10 segundos
	2	63 °C	60 segundos
20	1	96 °C	10 segundos
	2	59 °C	50 segundos
	3	72 °C	30 segundos
1	1	4 °C	-

### 2.3. Técnicas usadas para la tipificación de genes KIR

El tipaje de genes KIR se efectuó mediante PCR-SSO mediante el siguiente protocolo:

#### Materiales y reactivos

- ✓ ADN genómico.
- ✓ Mezcla Maestra (MX-K1 y MX-K2).

- ✓ Mix de sondas (BM-K).
- ✓ Solución diluyente (DS).
- ✓ Taq polimerasa recombinante (10 U/μl).
- ✓ Estreptavidina conjugada con R-ficoeritrina (SA-PE), 1 mg/ml.

Protocolo

A. Amplificación del ADN:

- Dejar la Mezcla Maestra (Master Mix) del locus que se va a testar a temperatura ambiente (18-30 °C).
- Agitar los reactivos en un vórtex, y a continuación microcentrifugar los tubos durante 5-10 segundos para que el contenido de los mismos se vaya al fondo del tubo.
- El multiplex de amplificación de los loci para KIR está dividido en dos reacciones de amplificación que utilizan el KIR-1 Master Mix (MX-K1) y el KIR-2 Master Mix (MX-K2).
- Preparar los componentes de amplificación para n + 1 muestras usando las cantidades indicadas para cada reactivo (Tabla 8). Añadir todos los reactivos excepto el ADN en un microtubo eppendorf, agitar en un vórtex y mantener en baño de hielo.

**TABLA 8.** *Cantidades de los distintos componentes en la amplificación para el genotipaje KIR*

Componente	Cantidad por muestra
Master Mix (MX-K1 o MX-K2)	3 μl
Taq Polimerasa	0,1 μl
Agua destilada libre de nucleasas	Ajustar para un V final de 10 μl

- Pipetear 1  $\mu\text{l}$  de ADN genómico (volumen suficiente para contener 50 ng de material genómico) en una placa o tubo de PCR.
- Pipetear 9  $\mu\text{l}$  de la mezcla de amplificación en el pocillo de la placa (o tubo) de PCR.
- Tapar convenientemente la placa de PCR para prevenir la evaporación de la mezcla, y llevar al termociclador.

B. Reacción de amplificación:

- Ejecutar el programa siguiente para la amplificación:

- Paso 1: 95 °C, 2 minutos, 1 ciclo.
- Paso 2: 94 °C, 30 segundos; 59 °C, 90 segundos; 72 °C, 30 segundos, 40 ciclos.
- Paso 3: 72 °C, 15 minutos, 1 ciclo.
- Paso 4: 4 °C, ilimitado.

- Cuando no exista la certeza de que la muestra ha amplificado correctamente se recomienda hacer una visualización del producto por electroforesis en gel de agarosa.

C. Hibridación:

- Calentar la mezcla de sondas (BM-K) a 55-60 °C durante 5 a 10 minutos para solubilizarla.
- Precalentar el termociclador para la hibridación a 56 °C.
- Agitar el vial con la mezcla de sondas mediante sonicación durante 30 segundos para conseguir una suspensión homogénea.
- Pipetear en cada pocillo de una placa de termociclador *Costar*<sup>TM</sup> 2,5  $\mu\text{l}$  del producto de PCR específico y 7,5  $\mu\text{l}$  de BM-K.
- Agitar el vial de BM-K en un vórtex cada 8-10 muestras pipeteadas.
- Sellar la placa con papel de sellado *Microseal*<sup>TM</sup> e hibridar las muestras en el termociclador precalentado a 56 °C (modo *HOLD*) durante 20 minutos.

- Mientras las muestras se hibridan con las sondas, preparar para  $n + 1$  muestras la mezcla de DS y SA-PE (1:200), poniendo 100  $\mu$ l de la solución diluyente (DS) y 0,45  $\mu$ l de SA-PE por muestra.
- El SA-PE es sensible a la luz, por lo que la mezcla preparada debe mantenerse protegida de la luz hasta el momento de su uso.
- Después del tiempo de hibridación, sin detener el programa ni sacar la placa del termociclador, se retira el papel de sellado y se diluye cada muestra con 100  $\mu$ l de la mezcla DS/SA-PE (1:200) preparada anteriormente.
- Se retira la placa del termociclador y se lleva a adquirir y leer en el Luminex Instrument<sup>TM</sup>.

C. Análisis de las muestras usando citómetro y los programas correspondientes:

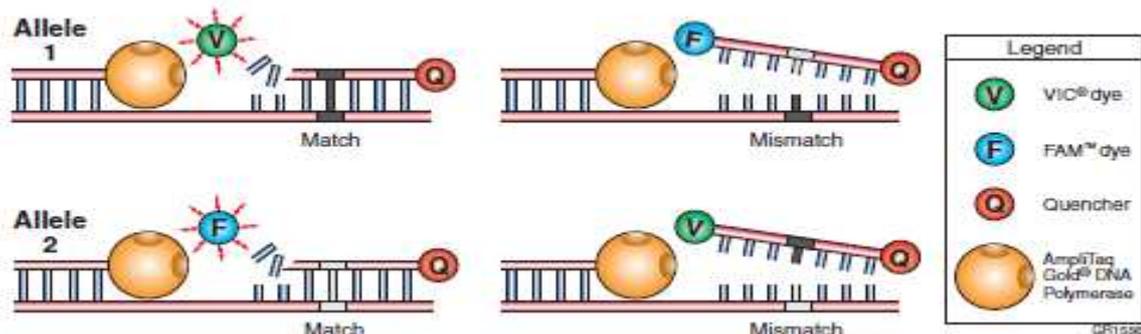
- La adquisición y lectura de las muestras se hizo con el programa *Luminex100 IS Software*<sup>TM</sup> (Austin, Texas, Estados Unidos) en el citofluorómetro.
- Para que la tipificación fuera fiable se siguieron las mismas recomendaciones dadas en el apartado 2.2.

Se usó un método alternativo de PCR-SSP, descrito por Vilches y cols. (Vilches, 2007), para confirmar genotipajes KIR en aquellas muestras con ambigüedades en la asignación de alelos.

#### 2.4. Técnicas usadas para la tipificación de polimorfismos de citoquinas

Para la determinación de los polimorfismos de las citoquinas TNF- $\alpha$  (rs1800629, -308G>A), IL-6 (rs1800795, -174G>C) e INF- $\gamma$  (rs2430561, +874T>A), se usó el kit de genotipaje *CYTGEN*<sup>TM</sup> basado en la técnica PCR-SSP anteriormente descrita.

La determinación de los SNPs *TNF* -238A/G (rs361525, -238G>A) e *IL12B* (rs3212227, -1188A>C) fue propuesta también por su posible relevancia, tanto en la patogenia como en la respuesta a los tratamientos sistémicos aplicados en diversos grupos de pacientes incluidos en el estudio (infliximab, etanercept y ustekinumab). Para ello, se utilizó la PCR cuantitativa a tiempo real (rtPCR o qPCR), con un método de discriminación alélica usando sondas TaqMan<sup>TM</sup> y el sistema de PCR *Real Time ABI PRISM*<sup>TM</sup> 7000 (Applied Biosystems, Foster City, California, Estados Unidos). El ensayo de discriminación alélica es un ensayo multiplex (más de un par de sondas/*primers* por reacción) y a punto final, es decir, la información se recoge al final del proceso de amplificación. Así, es posible detectar las dos posibles variantes o polimorfismos de un único nucleótido (SNPs) en la secuencia diana. Para cada una de las muestras analizadas se emplea un único par de detectores fluorescentes, por ejemplo dos sondas TaqMan<sup>TM</sup> MGB (*minor groove binder*, ligando de unión al surco menor) que son complementarias a los dos alelos o variantes del SNP, de manera que una de las sondas fluorescentes se une específicamente a la secuencia de uno de los alelos (alelo 1) y la otra sonda se une específicamente al otro alelo (alelo 2) (Figura 29).



**Figura 29.** Esquema de la PCR cuantitativa a tiempo real. Este ensayo utiliza la actividad 5'-nucleasa de la polimerasa junto con dos sondas TaqMan™. Las sondas son complementarias a los dos alelos de un SNP, y cada una tiene un *quencher* en su extremo 3' y una molécula fluorescente en 5'. Durante la fase de anillamiento-extensión, la sonda se hibrida a los amplicones y la ADN polimerasa la rompe, lo que resulta en un incremento de la fluorescencia debido a que el *quencher* ya no se encuentra en las proximidades.

Al final de la PCR se mide el cambio en la fluorescencia de los dos distintos fluorocromos (VIC y FAM) asociados con las sondas específicas para cada variante alélica. Se clasifican las muestras como *homocigotas* (muestras que tienen solo el alelo 1 o el alelo 2) o *heterocigotas* (muestras que tienen tanto el alelo 1 como el alelo 2), en función de las señales de fluorescencia detectadas, tal y como se muestra en la Tabla 9.

**TABLA 9.** Señales de fluorescencia en la PCR cuantitativa a tiempo real

Señal de fluorescencia detectada	Genotipo
Solo señal de fluorescencia de VIC	Homocigosidad para alelo 1
Solo señal de fluorescencia de FAM	Homocigosidad para alelo 2
Ambas señales de fluorescencia	Heterocigosidad para los alelos 1 y 2

Esta técnica resulta óptima para estudios que requieran el análisis de muchas muestras para el genotipado de pocos SNPs, ya que si bien permite el análisis de un gran volumen de muestras, no es posible el análisis simultáneo de varios SNPs. En nuestro caso, el ensayo de discriminación alélica se ha realizado con el objetivo de detectar SNPs en dos regiones promotoras distintas de los genes que codifican para la subunidad  $\beta$  de la IL-12 y para el TNF- $\alpha$ , situadas respectivamente en el cromosoma 5 (5q31.1-33.1) y en el 6 (6p21.33). Los ensayos TaqMan<sup>TM</sup> utilizados para la determinación de estos polimorfismos rs361525 y rs3212227 fueron los prediseñados y validados por Applied Biosystem (TaqMan<sup>TM</sup> SNP Genotyping Assay), C\_2215707\_10 y C\_2084293\_10 respectivamente, con *primers* y sondas diseñadas en el contexto, según información del fabricante:

- SNP ID (NCBI): rs361525; Variante alélica: A/G; Secuencia:  
GCCCAGAAGACCCCCCTCGGAATC[A/G]GAGCAGGGAGGATGGGGATGT  
GAG
- SNP ID (NCBI): rs3212227; Variante alélica: G/T; Secuencia:  
ATTGTTTCAATGAGCATTTAGCATC[G/T]AACTATACAAATACAGCAAAG  
ATAT

El protocolo para la realización de esta técnica es el siguiente:

#### Material

- ✓ ADN de muestras y controles.
- ✓ PCR Master Mix 2X (TaqMan<sup>TM</sup> Universal PCR Master Mix, AB Cat. No. 4304437).
- ✓ Mezcla de *primers* y sondas para cada uno de los SNPs a genotipificar.
- ✓ Termociclador *ABI Prism<sup>TM</sup> 7000 Sequence Detection System*.

- ✓ Placa óptica de PCR de 96 pocillos *MicroAmp*<sup>TM</sup>.
- ✓ Película óptica adhesiva *MicroAmp*<sup>TM</sup>.
- ✓ Vórtex.
- ✓ Tubos eppendorf.
- ✓ Centrífuga.
- ✓ Agua desionizada.
- ✓ Pipetas de 0,5-10  $\mu$ l, 2-20  $\mu$ l, 20-200  $\mu$ l y 100-1000  $\mu$ l.
- ✓ Puntas de pipeta de 40  $\mu$ l, 200  $\mu$ l y 1000  $\mu$ l.

### Protocolo

- El primer paso consiste en diluir el ADN de las muestras y controles para obtener una concentración de 10 ng/ $\mu$ l.
- Preparar la mezcla de reacción según el número de muestras a realizar, mas 1 o 2 muestras adicionales para compensar las pérdidas por pipeteo. Para ello se emplean los volúmenes indicados en la plantilla de la Figura 30.
- Agitar en un vórtex para homogeneizar los componentes de la mezcla.
- Centrifugar
- Dispensar 25  $\mu$ l de la mezcla en cada uno de los pocillos.
- Cubrir la placa de reacción con una cubierta adhesiva óptica.
- Mantener la placa de reacción en hielo hasta que vaya a introducirse en el aparato *ABI Prism*<sup>TM</sup> 7000 *Sequence Detection System*.
- Introducir la placa de reacción en dicho aparato.

TaqMan® SNP Genotyping Assays													Fecha:
[ ]r		N <sub>t</sub> de muestras ⇒	7	7									
	Reactivos	V (µl)	IL12B	TNFa -238									N° de muestras rs3212227 ⇒ 4
1X	Master mix 2x	12,5	87,5	87,5									N° de muestras rs361525 ⇒ 4
1X	PrimerSet 20X	1,25	8,75	8,75									
50ng	H <sub>2</sub> O	6,25	43,75	43,75									
	DNA (10ng/µl) 5µL/pocillo												
	<b>V total (µl)</b>	25	145	145									
Los DNA deben estar diluidos a 10ng/µl (*)													
<b>Condiciones de la PCR:</b>													
50°C 2' - 95°C 10' - 40 ciclos de (95°C-15" - 60°C 1')													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
A													
B													
C	C36	C62	C82	2147	NTC	0	0	0	0	0	0	0	
D	C36	C62	C82	2147	NTC	0	0	0	0	0	0	0	
E	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
G	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
H													

Figura 30. Plantilla para la realización de la PCR a tiempo real para los polimorfismos TNF -238G>A y IL12B -1188A>C.

- Previamente a la realización de la PCR, realizar una medida de la fluorescencia para determinar la fluorescencia basal asociada a los cebadores y las sondas antes de la amplificación.
- Realizar una medida de la fluorescencia durante el proceso de amplificación para generar información en tiempo real del proceso de PCR, que puede usarse para analizar e identificar problemas ocurridos durante dicho proceso.
- Realizar una medida de la fluorescencia una vez finalizado el proceso de amplificación. Posteriormente, el aparato sustrae automáticamente la medida de fluorescencia basal a la medida de fluorescencia a punto final, y asigna los alelos a cada una de las muestras y controles analizados.

### 3. ESTUDIO PROSPECTIVO

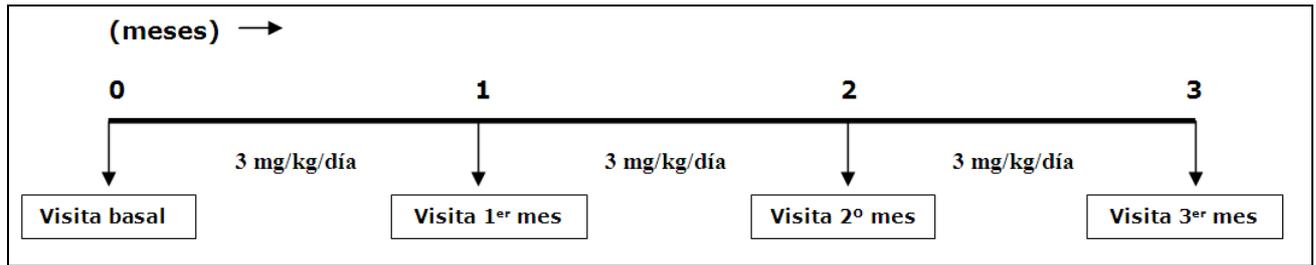
Para el estudio prospectivo se seleccionaron aquellos pacientes que recibieron tratamiento sistémico para su psoriasis con cualquiera de los 4 fármacos siguientes: ciclosporina A (*Sandimmun Neoral*<sup>TM</sup>, Novartis, Basilea, Suiza), etanercept (*Enbrel*<sup>TM</sup>, Pfizer, Nueva York, Estados Unidos), infliximab (*Remicade*<sup>TM</sup>, MSD, Nueva Jersey, Estados Unidos) y ustekinumab (*Stelara*<sup>TM</sup>, Janssen Pharmaceutica, Beerse, Bélgica). En todos los casos se siguieron estrictamente las indicaciones y las contraindicaciones aprobadas en la ficha técnica para cada uno de estos fármacos, y que señalan la necesidad de recibirlos cuando se cumpla uno de los siguientes supuestos:

- 1) El PASI sea mayor o igual a 10.
- 2) El DLQI sea mayor o igual a 10.
- 3) La superficie corporal afectada sea superior al 10%.

La decisión de introducir uno u otro tratamiento se tomó en función de las indicaciones y contraindicaciones existentes para cada uno de ellos, y seleccionando siempre el medicamento éticamente aconsejado para cada paciente. No se efectuó ningún tipo de aleatorización con los pacientes, ni se utilizaron placebos.

#### 3.1. Pacientes tratados con ciclosporina A

Para los 20 pacientes tratados con ciclosporina A se siguió el protocolo de la Figura 31. Todos recibieron una dosis de 3 mg/kg/día repartida en dos tomas. Además de la visita basal se establecieron 3 visitas más con una periodicidad mensual, según el esquema de la Figura 31.



**Figura 31.** Esquema del protocolo de tratamiento con ciclosporina A.

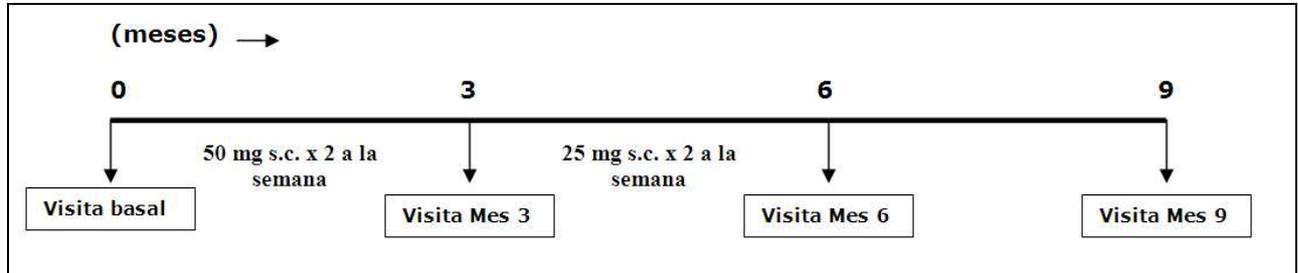
En la plantilla de recogida de datos se registró por escrito la siguiente información específica:

- Visita basal: contraindicaciones relativas para la toma de ciclosporina A si las hubiera, y datos analíticos relevantes o alterados según protocolo de manejo habitual del fármaco (hemograma y fórmula, creatinina, urea, presión arterial, alanina-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina, gammaglutamiltranspeptidasa, bilirrubina total, ácido úrico, sodio, potasio, calcio, magnesio, glucosa, triglicéridos, colesterol total, sedimento de orina).
- Visitas sucesivas: 1) alteraciones analíticas observadas según protocolo de manejo habitual de la ciclosporina A; 2) efectos adversos encontrados, categorizándolos según la clasificación CIE-10 (WHO, 2012); 3) medición del PASI.

### 3.2. Pacientes tratados con etanercept

Los 17 pacientes tratados con etanercept fueron seguidos según el protocolo de la Figura 32. La dosis aplicada fue de 50 mg subcutáneos 2 veces a la semana durante 3 meses, seguido de 25 mg subcutáneos 2 veces a la semana durante otros 3 meses.

Además de la visita basal se establecieron 3 visitas más según el esquema que se presenta en la Figura 32:



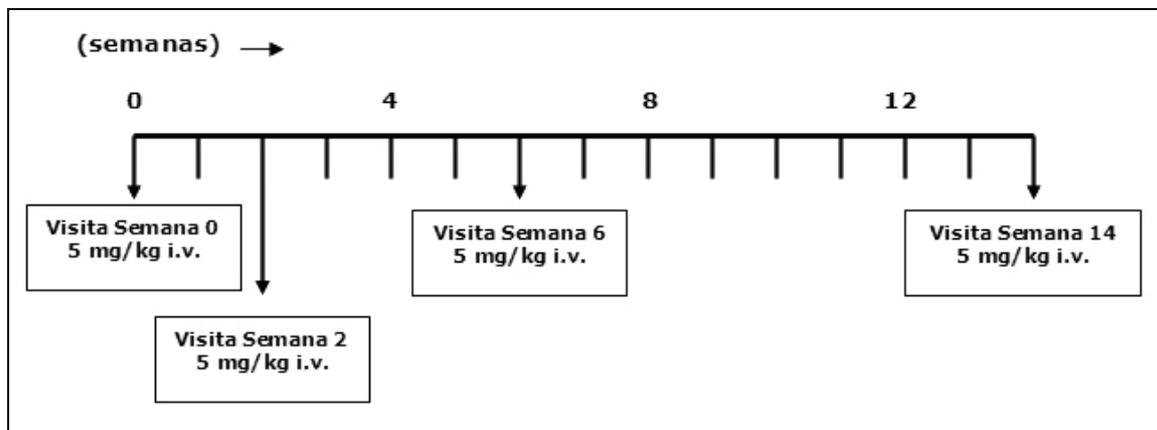
**Figura 32.** Esquema del protocolo de tratamiento con etanercept. s.c., subcutáneo.

En la plantilla de recogida de datos se registró igualmente por escrito la siguiente información específica:

- Visita basal: contraindicaciones relativas para la toma de etanercept si las hubiera, y datos analíticos relevantes o alterados según protocolo de manejo habitual del fármaco (serologías para los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B y hepatitis C, anticuerpos antinucleares (ANA), intradermorreacción de Mantoux con repetición a los 7-10 días (*booster*), radiografía de tórax, hemograma y fórmula, creatinina, urea, ALT, AST, gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -hCG) en mujeres en edad fértil).
- Visitas sucesivas: 1) alteraciones analíticas observadas según protocolo de manejo habitual del etanercept; 2) efectos adversos encontrados, categorizándolos según la clasificación CIE-10 (WHO, 2012); 3) medición del PASI.

### 3.3. Pacientes tratados con infliximab

Para los 12 pacientes tratados con infliximab se siguió el protocolo de la Figura 33. La dosis recibida fue de 5 mg/kg intravenosos en las semanas 0, 2, 6 y 14; este tratamiento se realizó en el Hospital de Día del centro por personal de enfermería experimentado. Además de la visita basal se establecieron 3 visitas más según el esquema de la Figura 33:



**Figura 33.** Esquema del protocolo de tratamiento con infliximab. i.v., intravenoso.

En la plantilla de recogida de datos se registró por escrito la siguiente información específica:

- Visita basal: contraindicaciones relativas para la toma de infliximab si las hubiera, y datos analíticos relevantes o alterados según protocolo de manejo habitual del fármaco (serologías para VIH, hepatitis B y hepatitis C, ANA, intradermorreacción de Mantoux con repetición a los 7-10 días (*booster*), radiografía de tórax, hemograma y fórmula, creatinina, urea, ALT, AST,  $\beta$ -hCG en mujeres en edad fértil).
- Visitas sucesivas: 1) alteraciones analíticas observadas según protocolo de manejo habitual del infliximab; 2) efectos adversos encontrados,

categorizándolos según la clasificación CIE-10 (WHO, 2012); 3) medición del PASI.

### 3.4. Pacientes tratados con ustekinumab

Los 5 pacientes tratados con ustekinumab fueron seguidos según el protocolo de la Figura 34. La dosis recibida fue de 45 mg subcutáneos si pesaban 100 o menos kg de peso, y de 90 mg subcutáneos si pesaban más de 100 kilogramos, en las semanas 0, 4 y 16. Además de la visita basal se establecieron 2 visitas más según el esquema de la Figura 34:

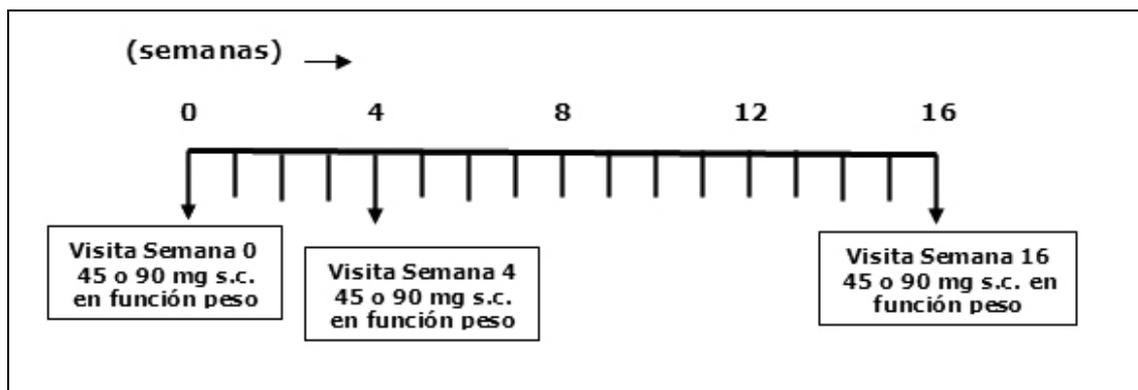


Figura 34. Esquema del protocolo de tratamiento con ustekinumab. s.c., subcutáneo.

Se registró por escrito en una plantilla de recogida de datos la siguiente información específica:

- Visita basal: contraindicaciones relativas para la toma de ustekinumab si las hubiera, y datos analíticos relevantes o alterados según protocolo de manejo habitual del fármaco (serologías para VIH, hepatitis B y hepatitis C, ANA, intradermorreacción de Mantoux con repetición a los 7-10 días (*booster*), radiografía de tórax, hemograma y fórmula, creatinina, urea, ALT, AST,  $\beta$ -hCG en mujeres en edad fértil).

- Visitas sucesivas: 1) alteraciones analíticas observadas según protocolo de manejo habitual del ustekinumab; 2) efectos adversos encontrados, categorizándolos según la clasificación CIE-10 (WHO, 2012); 3) medición del PASI.

#### 4. RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS

Los datos demográficos y de resultados fueron almacenados en una base de datos diseñada en Microsoft Access<sup>TM</sup> (*Microsoft Access 11.0*, Microsoft Corporation, Seattle, Estados Unidos), y procesados con el paquete estadístico *SPSS-15.0 para Windows*<sup>TM</sup> (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos). Para cada grupo de estudio se obtuvo una distribución de frecuencias y se expresaron los valores de las distintas variables demográficas como media y error estándar de la media (SEM, del inglés *Standard Error Mean*).

Para estudiar la relación entre variables categóricas se utilizaron tablas de contingencia y un análisis mediante el *test de Chi-cuadrado de Pearson* si la serie a analizar era muy amplia y/o el *test exacto de Fisher de dos colas*, con el subsiguiente análisis de residuos, para comparaciones entre dos grupos. En este caso, se calculó también la *odds ratio* (OR) y el 95% de su intervalo de confianza (IC). Para la comparación de variables cuantitativas entre los subgrupos de pacientes se usó el *test de la t de Student de dos colas para muestras independientes*. Además, para valorar la asociación entre el DLQI y diversas variables clínicas se realizó un análisis mediante *regresión logística binaria multivariable*.

Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas para valores de  $P < 0,05$ , y cuando fue recomendable se aplicó la corrección de Bonferroni (Bland, 1995). Las diferencias significativas obtenidas al comparar los distintos grupos de pacientes y

el grupo control se recogen en las diferentes tablas, en una columna adyacente a los datos de frecuencias.



---

# Resultados



**Resultados****1. RESULTADOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS DE LA SERIE DE PACIENTES ESTUDIADOS**

En la Tabla 10 se ofrece un resumen de las características demográficas y clínicas de todos los pacientes incluidos en este trabajo. La serie final quedó integrada por un 55,1% de hombres (n = 135) y un 44,9% de mujeres (n = 110), con una media de edad de  $45,8 \pm 1,0$  años (media  $\pm$  SEM). Desde el punto de vista étnico los individuos estudiados fueron todos caucasoides, con un 92,6% de pacientes españoles (n = 227) y un 7,3% (n = 18) procedentes de otros países: 6 del Reino Unido, 3 de Ecuador, 3 de Marruecos, 2 de Portugal, 2 de Bulgaria, 1 de Rumanía y 1 de Lituania.

Respecto a los antecedentes familiares, el 30,6% de los pacientes tenían familiares de primer grado con psoriasis (n = 75). En el 9,8% de los casos era la madre quien padecía psoriasis (n = 24), en el 8,6% el padre (n = 21), y en el 1,2% ambos (n = 3). El resto de casos de antecedentes familiares de primer grado correspondían a distintas combinaciones de hermanos y/o hijos afectados, sin casos en los ascendientes.

El tiempo medio de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico fue de  $15,8 \pm 0,9$  años, con un máximo de 55 años y un mínimo de 0 días (6 pacientes fueron diagnosticados el día de la visita). La media de edad al diagnóstico fue de  $30,0 \pm 1,0$  años.

En la Figura 35 se puede observar la distribución general de edades de los pacientes, tanto la referida al día de la visita como la del momento del diagnóstico de la enfermedad.

**TABLA 10.** Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes

VARIABLE	n	%	VARIABLE	n	%	VARIABLE	n	%
<b>Sexo</b>			<b>Forma clínica</b>			<i>Nalgas</i>	128	52,2%
<i>Hombres</i>	135	55,1	<i>En placas</i>	225	91,8%	<i>Pies</i>	104	42,4%
<i>Mujeres</i>	110	44,9	<i>Guttata</i>	8	3,3%	<i>Tobillos</i>	97	39,6%
<b>Nacionalidad</b>			<i>Eritrodermia</i>	7	2,9%	<i>Cabeza</i>	79	32,2%
<i>España</i>	227	92,6%	<i>Pustulosis palmo-plantar + placas</i>	3	1,2%	<i>Cuello</i>	35	14,3%
<i>Reino Unido</i>	6	2,4%	<i>Otras<sup>a</sup></i>	2	0,8%	<b>Artropatía</b>		
<i>Ecuador</i>	3	1,2%	<b>Áreas corporales afectadas</b>			<i>Presencia</i>	38	15,5%
<i>Marruecos</i>	3	1,2%	<i>Brazos</i>	207	84,5%	<i>Ausencia</i>	207	84,5%
<i>Portugal</i>	2	0,8%	<i>Piernas</i>	190	77,5%	<b>Antecedentes médicos</b>		
<i>Bulgaria</i>	2	0,8%	<i>Cuero cabelludo</i>	151	61,6%	<i>Hipertensión arterial</i>	54	22,0%
<i>Rumanía</i>	1	0,4%	<i>Manos</i>	151	61,6%	<i>Hipercolesterolemia</i>	28	11,4%
<i>Lituania</i>	1	0,4%	<i>Espalda</i>	137	55,9%	<i>Diabetes mellitus tipo 2</i>	14	5,7%
<b>Ant. familiares 1<sup>er</sup> grado</b>	75	30,6%	<i>Región anterior tronco</i>	136	55,5%	<i>Cardiopatía isquémica</i>	13	5,3%

**a**, un caso de psoriasis en placas asociada a una psoriasis pustulosa generalizada, y otro caso de psoriasis en placas asociada a una acrodermatitis continua de Hallopeau.

**TABLA 10 (CONTINUACIÓN).** Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes

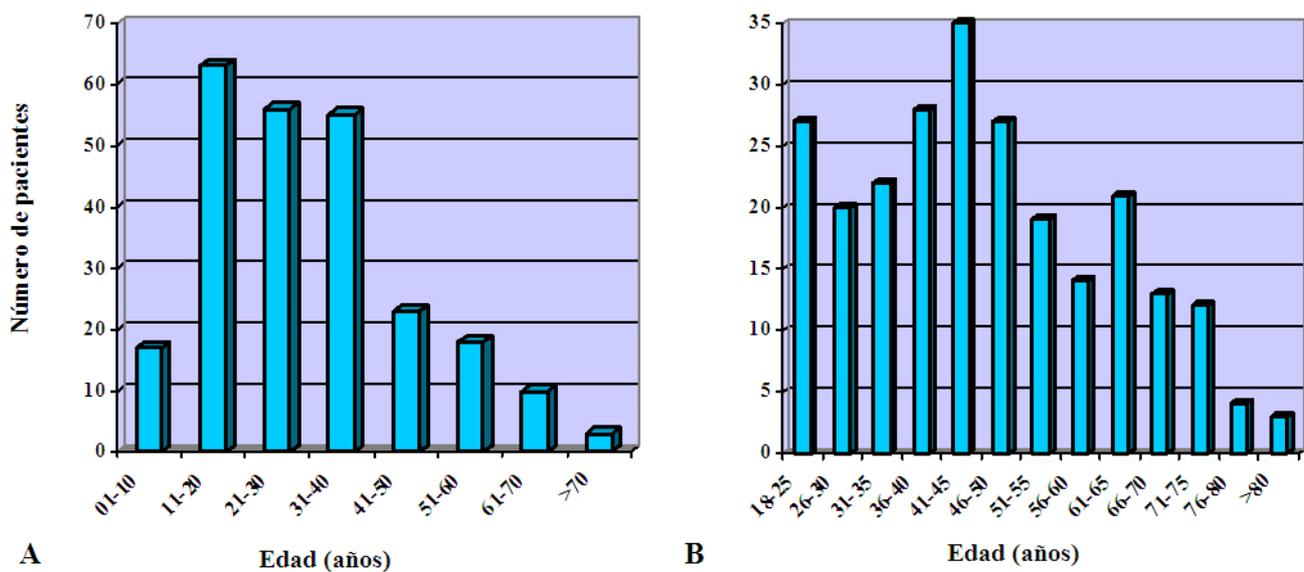
VARIABLE	n	%	VARIABLE	n	%	VARIABLE	n	%
<i>Ansiedad</i>	10	4,1%	<b>Tratamientos sistémicos y de fototerapia recibidos<sup>b</sup></b>			<b>Tratamientos sistémicos y de fototerapia actuales<sup>d</sup></b>		
<i>Hipotiroidismo</i>	10	4,1%	<i>Retinoides</i>	47	19,2%	<i>Metotrexato</i>	8	3,3%
<i>Hipertrigliceridemia</i>	9	3,7%	<i>Metotrexato</i>	32	13,1%	<i>Infliximab</i>	8	3,3%
<i>Artrosis</i>	8	3,3%	<i>Etanercept</i>	29	11,8%	<i>Etanercept</i>	6	2,4%
<i>Asma bronquial</i>	8	3,3%	<i>Ciclosporina A</i>	23	9,4%	<i>Retinoides</i>	2	0,8%
<i>Depresión</i>	8	3,3%	<i>Infliximab</i>	13	5,3%	<i>Ciclosporina A</i>	2	0,8%
<b>Tratamientos tópicos</b>			<i>PUVA</i>	12	4,9%	<i>Rayos UVA<sup>e</sup></i>	2	0,8%
<i>Corticosteroides</i>	230	93,9%	<i>Efalizumab</i>	7	2,9%	<i>Otros<sup>f</sup></i>	4	1,6%
<i>Derivados vitamina D</i>	140	57,1%	<i>Adalimumab</i>	5	2,0%			
<i>Alquitranes</i>	52	21,2%	<i>UVB</i>	3	1,2%			
<i>Inhibidores calcineurina</i>	31	12,6%	<i>Otros<sup>c</sup></i>	9	3,7%			
<i>Retinoides</i>	19	7,7%						
<i>Ditranol</i>	2	0,8%						

**b**, tratamientos sistémicos y de fototerapia para la psoriasis recibidos a lo largo de la vida del paciente; **c**, incluye corticoides orales, rayos UVA en cabinas de bronceado y cimetidina; **d**, tratamientos sistémicos y de fototerapia para la psoriasis que recibe el paciente en el momento de la recogida de datos; **e**, sesiones de rayos UVA en cabinas de bronceado; **f**, un paciente con cada uno de los siguientes tratamientos: adalimumab, fototerapia UVB de banda estrecha, infliximab + metotrexato, etanercept + metotrexato. **PUVA**, fotoquimioterapia con psoralenos + ultravioletas tipo A; **UVB**, fototerapia con ultravioletas tipo B.

**TABLA 10 (CONTINUACIÓN).** *Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes*

VARIABLE	Media	±SEM
Edad	45,8	±1,0
Edad al diagnóstico	30,0	±1,0
Tiempo medio de evolución	15,8	±0,9
PASI	9,2	±0,6
DLQI	8,3	±0,4
Nº de medicamentos no tópicos	1,6	±0,2

SEM, Standard Error Mean; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; DLQI, Dermatology Life and Quality Index.



**Figura 35.** Rangos de edad de los pacientes en el momento del diagnóstico (A) y al incluirse en el estudio (B).

Con relación a la forma clínica de la psoriasis, un 91,8% (n = 225) de los pacientes padecía una psoriasis en placas exclusivamente, un 3,3% (n = 8) una psoriasis en placas con una exacerbación en forma de psoriasis *guttata*, un 2,9% (n = 7) una eritrodermia psoriásica, un 1,2% (n = 3) en el que coexistía una psoriasis en placas y una psoriasis pustulosa palmoplantar, un paciente (0,4%) padecía psoriasis en placas con exacerbación aguda en forma de psoriasis pustulosa generalizada, y otro (0,4%) una acrodermatitis continua de Hallopeau mas una psoriasis en placas.

En cuanto a las áreas corporales, se obtuvieron los siguientes porcentajes de afectación de mayor a menor frecuencia: brazos (84,5%), piernas (77,5%), cuero cabelludo (61,6%), manos (61,6%), espalda (55,9%), región anterior del tronco (55,5%), nalgas (52,2%), pies (42,4%), tobillos (39,6%), cabeza excepto cuero cabelludo (32,2%) y cuello (14,3%). La media de áreas afectadas fue de  $5,8 \pm 0,2$ .

El PASI fue calculado en todos los pacientes excepto en los 5 casos en los que la psoriasis en placas coexistía con una afectación pustulosa (3 psoriasis pustulosas palmoplantares, 1 psoriasis pustulosa generalizada y 1 acrodermatitis continua de Hallopeau). El PASI medio fue de  $9,2 \pm 0,6$ . El PASI más alto sobre un máximo de 72 fue de 58,4, y el mínimo de 0 (pacientes sin lesiones en el momento de la exploración).

El DLQI medio fue de  $8,3 \pm 0,4$ . El mayor registro del DLQI sobre un máximo de 30 fue de 28, y el menor registro de 0 (pacientes sin afectación en la calidad de vida).

Respecto a la presencia de artropatía psoriásica, el 15,5% de los pacientes estaban diagnosticados de este proceso en el momento de la entrevista (n = 38).

El 58,8% de los pacientes refería algún antecedente médico de interés. Los antecedentes médicos más registrados fueron: hipertensión arterial (22,0%, n = 54), hipercolesterolemia (11,4%, n = 28), diabetes *mellitus* tipo 2 (5,7%, n = 14), cardiopatía isquémica (5,3%, n = 13), ansiedad (4,1%, n = 10), hipotiroidismo (4,1%, n = 10),

hipertrigliceridemia (3,7%, n = 9), artrosis (3,3%, n = 8), asma bronquial (3,3%, n = 8) y depresión (3,3%, n = 8). Respecto a la medicación, un 51,4% de los pacientes (n = 126) recibía algún tipo de tratamiento sistémico.

Cabe destacar que un 80,8% de los pacientes (n = 198) sólo recibía tratamientos tópicos para su psoriasis, siendo el grupo farmacológico más usado, tras excluir emolientes y queratolíticos, el de los corticosteroides tópicos (un 93,9% de los pacientes los había recibido en alguna ocasión, n = 230). Del resto de grupos farmacológicos tópicos, los derivados de la vitamina D habían sido usados en un 57,1% de los casos (n = 140), los alquitranes en un 21,2% (n = 52), los inhibidores tópicos de la calcineurina en un 12,6% (n = 31), los retinoides en un 7,7% (n = 19) y el ditranol en un 0,8% (n = 2).

Respecto a tratamientos sistémicos o de fototerapia para la psoriasis, sólo los habían recibido en alguna ocasión 81 pacientes (33,1% del total). De ellos, un 19,2% (n = 47) había recibido retinoides, 13,1% (n = 32) metotrexato, 11,8% (n = 29) etanercept, 9,4% (n = 23) ciclosporina A, 5,3% (n = 13) infliximab, 4,9% (n = 12) fotoquimioterapia tipo PUVA, 2,9% (n = 7) efalizumab, 2,0% (n = 5) adalimumab y un 1,2% (n = 3) fototerapia tipo UVB. A 9 pacientes (3,7%) se aplicaron otros tratamientos sistémicos o de fototerapia, que incluían corticosteroides orales, sesiones de rayos UVA en cabinas de bronceado prescritas por un médico, o cimetidina. En el momento de la recogida de datos sólo un 13,1% recibía tratamiento sistémico o fototerápico (n = 32), de ellos 8 pacientes recibían metotrexato, 8 infliximab, 6 etanercept, 2 acitretino, 2 ciclosporina A, 2 rayos UVA en cabinas de bronceado, 1 adalimumab, 1 fototerapia UVB de banda estrecha, 1 infliximab mas metotrexato y 1 etanercept mas metotrexato (Tabla 10).

### **1.1. Características clínicas y epidemiológicas de la serie estudiada en función de la gravedad de la psoriasis**

En las Tablas 11 y 12 se ofrecen y se comparan los datos de las características demográficas y clínicas de los pacientes según la gravedad (psoriasis grave vs. psoriasis leve).

Se consideró que la psoriasis era grave si el PASI era igual o superior a 10, el paciente estaba en tratamiento con fármacos sistémicos o con fototerapia para su psoriasis (excepto rayos UVA en cabinas de bronceado), o si padecían psoriasis pustulosa generalizada. El resto de los casos se consideraron como psoriasis leve.

Tras dividir a los pacientes en estos 2 grupos, 100 de ellos (40,8%) padecían una psoriasis grave, y 145 (59,2%) una psoriasis leve.

### **1.2. Características clínicas y epidemiológicas de la serie estudiada en función del tipo de psoriasis**

En las Tablas 13 y 14 se ofrecen y se comparan los datos de las características demográficas y clínicas de los pacientes con psoriasis tipo I y tipo II.

Como se ha comentado en la Introducción, en 1985 Henseler y Christophers establecieron 2 tipos bien definidos de psoriasis vulgar o no pustulosa atendiendo a características fenotípicas (Henseler, 1997): la psoriasis tipo I se caracteriza por su inicio antes de los 40 años de edad, ser más grave, con mayor afectación ungueal, más recurrencias, frecuentes antecedentes familiares de primer grado y asociarse con el alelo HLA-C\*06; y la psoriasis tipo II, que se inicia después de los 40 años de edad, es una forma menos grave, presenta menor afectación ungueal, menos recurrencias, raros antecedentes familiares de primer grado y no se asocia con el alelo HLA-C\*06.

Para poder establecer en el presente trabajo una división similar se tomó como criterio clasificatorio únicamente la edad. Así, si la psoriasis había sido diagnosticada a los 40 años de edad o antes, se consideró que el paciente padecía una psoriasis tipo I; si la psoriasis había sido diagnosticada con más de 40 años, se consideró que el paciente padecía una psoriasis tipo II. De esta clasificación se excluyeron los 5 pacientes con formas mixtas de psoriasis vulgar mas psoriasis pustulosa. Tras esta exclusión, dentro del grupo de psoriasis tipo I se pudieron incluir 191 pacientes (79,6%), y dentro del grupo de psoriasis tipo II se incluyeron 49 pacientes (20,4%).

TABLA 11. Comparación de variables según gravedad de la psoriasis

VARIABLE	PSORIASIS GRAVE		PSORIASIS LEVE		P*
	N=100		N=145		
	N	%	N	%	
Hombres	55	55	80	55,2	1,00
Mujeres	45	45	65	44,8	1,00
Antecedentes familiares 1 <sup>er</sup> grado	27	27	48	33,1	0,33
Artropatía	24	24	14	9,6	<b>0,0036</b>
Antecedentes médicos	62	62	82	56,5	0,43
Sin tratamiento	4	4	9	6,9	0,57
Tratamiento tópico exclusivo	64	64	134	92,4	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Sistémico / fototerapia	32	32	2	1,4	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Hipertensión arterial	21	21	33	22,8	0,88
Hipercolesterolemia	7	7	21	4,8	0,10
Diabetes mellitus tipo 2	5	5	9	6,2	0,78
Cardiopatía isquémica	4	4	9	6,2	0,57
Ansiedad	4	4	6	4,1	1,00
Hipotiroidismo	2	2	8	5,5	0,21
Hipertrigliceridemia	4	4	5	3,4	1,00
Artrosis	4	4	4	2,8	0,72
Asma bronquial	5	5	3	2,1	0,28
Depresión	3	3	5	3,4	1,00

\*, test de Fisher de dos colas para comparaciones realizadas entre grupos; <sup>a</sup>,  $P_c < 0,001$ .

**TABLA 12.** Comparación de medias según gravedad de la psoriasis

VARIABLE	PSORIASIS GRAVE	PSORIASIS LEVE	P*
	N=100	N=145	
Edad media	46,2	45,5	0,712
Edad al diagnóstico	28,9	30,7	0,388
Tiempo medio de evolución	17,3	14,7	0,172
PASI	15,5	4,8	<0,001
DLQI	10,9	6,5	<0,001
Nº de fármacos no tópicos	1,9	1,4	0,147

**PASI**, *Psoriasis Area and Severity Index*; **DLQI**, *Dermatology Life and Quality Index*; \*, test de la *t* de Student de dos colas para muestras independientes.

TABLA 13. Comparación de variables según tipo de psoriasis (I vs. II)

VARIABLE	PSORIASIS TIPO I		PSORIASIS TIPO II		P*
	N=191		N=49		
	N	%	N	%	
Hombres	109	57,1	26	53,1	0,63
Mujeres	82	42,9	23	46,9	0,63
Antecedentes familiares 1 <sup>er</sup> grado	61	31,9	13	26,5	0,49
Artropatía	30	15,7	8	16,3	1,00
Antecedentes médicos	103	53,9	37	75,5	<b>0,009</b>
Sin tratamiento	8	4,2	5	10,2	0,15
Tratamiento tópico exclusivo	155	81,1	39	79,6	0,84
Sistémico / fototerapia	28	14,7	5	10,2	0,49
Hipertensión arterial	38	19,9	14	28,6	0,24
Hipercolesterolemia	20	10,5	6	12,2	0,80
Diabetes mellitus tipo 2	8	4,2	5	10,2	0,15
Cardiopatía isquémica	8	4,2	5	10,2	0,15
Ansiedad	8	4,2	2	4,1	1,00
Hipotiroidismo	10	5,2	0	0	0,22
Hipertrigliceridemia	6	3,1	3	6,1	0,39
Artrosis	4	2,1	4	8,2	0,06
Asma bronquial	5	2,6	3	6,1	0,21
Depresión	7	3,7	1	2,0	1,00

\*, test de Fisher de dos colas para comparaciones realizadas entre grupos.

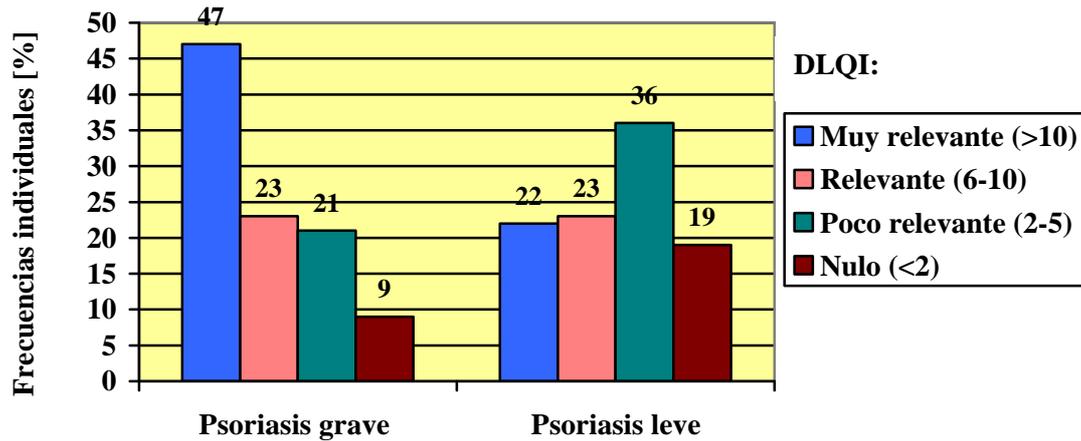
**TABLA 14.** Comparación de medias según tipo de psoriasis (I vs. II)

VARIABLE	PSORIASIS TIPO I	PSORIASIS TIPO II	P*
	N=191	N=49	
Edad media	41,6	61,7	<0,001
Edad al diagnóstico	23,4	54,0	<0,001
Tiempo medio de evolución	18,2	7,8	<0,001
PASI	9,4	8,5	0,516
DLQI	8,4	7,6	0,448
Nº de fármacos no tópicos	1,4	2,6	0,016

PASI, *Psoriasis Area and Severity Index*; DLQI, *Dermatology Life and Quality Index*; \*, test de la *t* de Student de dos colas para muestras independientes.

### 1.3. Análisis de regresión logística para factores que afectan a la calidad de vida de los pacientes

La calidad de vida de los pacientes, cuantificada mediante el cuestionario DLQI, fue significativamente peor en los cuadros de psoriasis grave que en los de psoriasis leve (Tabla 12). Así, el DLQI medio en pacientes con psoriasis grave fue de  $10,9 \pm 0,7$ , frente al  $6,5 \pm 0,5$  en el caso de pacientes con psoriasis leve ( $P < 0,001$ ). En la Figura 36 se puede observar el impacto de la gravedad de la psoriasis, medida según el PASI, en la calidad de vida del paciente. Para ello, se estratificó el valor del DLQI en muy relevante ( $> 10$ , máxima afectación de la calidad de vida), relevante (entre 6 y 10), poco relevante (entre 2 y 5) y nulo ( $< 2$ , no hay afectación significativa de la calidad de vida).



**Figura 36.** Impacto de la gravedad de la psoriasis en la calidad de vida. Los resultados representan porcentajes. La psoriasis grave se estableció con un valor del PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)  $\geq 10$ , y la psoriasis leve con un valor del PASI  $< 10$ . **DLQI**, *Dermatology Life Quality Index*.

Posteriormente, para determinar los factores asociados a la calidad de vida de los pacientes, se efectuó un análisis de regresión logística multivariable donde se consideró como variable dependiente el DLQI. Para ello, se clasificaron los pacientes en 2 categorías en función de la puntuación DLQI: pacientes con afectación muy relevante de la calidad de vida, con un valor DLQI  $\geq 10$ , y pacientes sin afectación muy relevante de la calidad de vida, con un valor DLQI  $< 10$ . Como posibles variables independientes se consideraron todos aquellos factores que resultaron significativos en el análisis univariante, incluyendo la edad y el sexo.

El análisis de regresión confirmó que la mayor edad del paciente era un factor protector ( $P = 0,003$ ). Por el contrario, el incremento de la puntuación PASI resultó estar asociado a una peor calidad de vida ( $P = 0,005$ ) (Tabla 15). El resto de variables analizadas (localización de las lesiones, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, tipo I vs. II de la psoriasis, presencia de artropatía, presencia de comorbilidades psiquiátricas) no fueron significativas.

**TABLA 15.** Análisis de regresión para factores que impactan la calidad de vida

Variable	B	P	OR	95% IC	
				L. inferior	L. superior
Edad del paciente	-0,033	0,003	0,967	0,946	0,989
PASI	0,085	0,005	1,089	1,027	1,155

PASI, *Psoriasis Area and Severity Index*; OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confianza; B, coeficiente de la variable en el modelo de regresión; P, análisis de regresión logística multivariante.

## 2. ESTUDIO DE HLA-C EN PSORIASIS

El estudio del locus HLA-C se realizó con el fin de determinar si existían diferencias en la distribución de los distintos alelos de este locus entre los pacientes con psoriasis y el grupo control por un lado, y entre los distintos subgrupos de pacientes en base a diferentes características (gravedad, edad de debut, presencia de artropatía psoriásica) por otro lado. En la Tabla 16 se muestran las frecuencias alélicas en controles y pacientes, así como las OR de los pacientes para cada alelo y la significación estadística de las diferencias encontradas. En 4 de las muestras no se pudo tipificar el locus HLA-C por problemas técnicos o por muestra inadecuada, quedando por tanto una población final de 241 enfermos disponibles para los estudios inmunogenéticos.

En el análisis del total de pacientes, se observa una mayor frecuencia del alelo HLA-C\*06 en pacientes con psoriasis comparado con los controles (41,1% vs. 15,3%, OR 3,85;  $P_C < 0,001$ ). Por lo tanto, se puede concluir que este alelo es un factor de riesgo para la psoriasis en nuestra serie, en concordancia con lo ya publicado.

TABLA 16. Frecuencia de alelos HLA-C en el total de pacientes y en controles

Alelos HLA-C	Controles	Pacientes	OR (95% IC)	P	P <sub>C</sub>
	N = 248 n (%)	N = 241 n (%)			
C*01	15 (6,0)	9 (3,7)	0,603 (0,259-1,404)	0,296	
C*02	21 (8,5)	15 (6,2)	0,717 (0,361-1,427)	0,389	
C*03	36 (14,5)	26 (10,8)	0,712 (0,415-1,221)	0,224	
C*04	63 (25,4)	48 (19,9)	0,730 (0,477-1,118)	0,161	
C*05	40 (16,1)	46 (19,1)	1,227 (0,769-1,956)	0,408	
C*06	38 (15,3)	99 (41,1)	3,853 (2,505-5,925)	<0,001	<0,001
C*07	106 (42,7)	82 (34,0)	0,691 (0,479-0,997)	0,051	
C*08	26 (10,5)	28 (11,6)	1,122 (0,637-1,977)	0,773	
C*12	43 (17,3)	51 (21,2)	1,280 (0,815-2,009)	0,303	
C*14	5 (2,0)	6 (2,5)	1,241 (0,374-4,121)	0,769	
C*15	18 (7,3)	15 (6,2)	0,848 (0,417-1,724)	0,720	
C*16	43 (17,3)	28 (11,6)	0,627 (0,375-1,047)	0,095	
C*17	10 (4,0)	6 (2,5)	0,608 (0,217-1,699)	0,448	

P, test de Fisher para comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes y el grupo control;  
P<sub>C</sub>, tras aplicar la corrección de Bonferroni.

De los 99 pacientes HLA-C\*06 positivos, solo 4 casos son homocigotos para este alelo (4%), y de los 31 controles HLA-C\*06 positivos, solo 3 son homocigotos (9,7%). En cualquier caso, el reducido número de homocigotos no permite extraer conclusiones sobre su importancia en psoriasis.

En contraste con lo observado para C\*06, el alelo HLA-C\*07 resulta menos frecuente en pacientes que en controles, con una tendencia a la significación estadística (34,0% vs. 42,7%, OR 0,69;  $P = 0,051$ ).

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas al comparar las frecuencias del resto de los alelos encontrados entre pacientes y controles.

La Tabla 17 recoge la frecuencia alélica HLA-C en pacientes agrupados en función de si padecían una psoriasis leve o grave, y se compara la distribución de alelos entre estos dos grupos y también con respecto al grupo control.

Se puede observar como la asociación previamente encontrada con el alelo HLA-C\*06 se mantiene al estratificar a los pacientes en graves (41,2% vs. 15,3%, OR 3,88;  $P_C < 0,001$ ) y leves (41,0% vs. 15,3%, OR 3,84;  $P_C < 0,001$ ).

En el caso de HLA-C\*07, al comparar la frecuencia de este alelo en los pacientes graves respecto a los controles sí que se alcanza la significación estadística (28,9% vs. 42,7%, OR 0,54;  $P = 0,020$ ), aunque la misma se pierde tras corregir por el número de comparaciones realizadas.

HLA-C\*12 resulta ser más frecuente en pacientes graves que en controles (28,9% vs. 17,3%, OR 1,93;  $P = 0,026$ ) y que en pacientes leves (28,9% vs. 16%, OR 2,13;  $P = 0,024$ ). No obstante, las significaciones se pierden también tras la corrección de Bonferroni. No se han encontrado otros resultados significativos en las comparaciones efectuadas con este alelo.

**TABLA 17.** Frecuencia de alelos HLA-C en pacientes con psoriasis leve y grave, y en controles

Alelos HLA-C	Controles	Pacientes				$P_3$
	N = 248 n (%)	Psoriasis leve N = 144		Psoriasis grave N = 97		
		n (%)	$P_1$	n (%)	$P_2$	
<b>C*01</b>	15 (6,0)	6 (4,2)	0,493	3 (3,1)	0,419	0,743
<b>C*02</b>	21 (8,5)	8 (5,6)	0,324	7 (7,2)	0,828	0,599
<b>C*03</b>	36 (14,5)	17 (11,8)	0,540	9 (9,3)	0,218	0,673
<b>C*04</b>	63 (25,4)	26 (18,1)	0,105	22 (22,7)	0,677	0,413
<b>C*05</b>	40 (16,1)	27 (18,8)	0,578	19 (19,6)	0,432	0,869
<b>C*06</b>	38 (15,3)	59 (41,0)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>	40 (41,2)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>	1,000
<b>C*07</b>	106 (42,7)	54 (37,5)	0,338	28 (28,9)	<b>0,020<sup>c</sup></b>	0,212
<b>C*08</b>	26 (10,5)	19 (13,2)	0,416	9 (9,3)	0,844	0,416
<b>C*12</b>	43 (17,3)	23 (16,0)	0,781	28 (28,9)	<b>0,026<sup>d</sup></b>	<b>0,024<sup>e</sup></b>
<b>C*14</b>	5 (2,0)	3 (2,1)	1,000	3 (3,1)	0,691	0,687
<b>C*15</b>	18 (7,3)	9 (6,3)	0,837	6 (6,2)	0,818	1,000
<b>C*16</b>	43 (17,3)	19 (13,2)	0,316	9 (9,3)	0,066	0,416
<b>C*17</b>	10 (4,0)	3 (2,1)	0,388	3 (3,1)	1,000	0,687

Test de Fisher para:  $P_1$ , comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes con psoriasis leve y el grupo control;  $P_2$ , comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes con psoriasis grave y el grupo control;  $P_3$ , comparaciones realizadas entre los grupos de pacientes con psoriasis leve y psoriasis grave; <sup>a</sup>,  $P_c < 0,001$ ; OR 3,836 (2,375-6,195); <sup>b</sup>,  $P_c < 0,001$ ; OR 3,878 (2,279-6,601); <sup>c</sup>,  $P_c = 0,260$ ; OR 0,544 (0,328-0,902); <sup>d</sup>,  $P_c = 0,338$ ; OR 1,935 (1,118-3,348); <sup>e</sup>,  $P_c = 0,312$ ; OR 2,135 (1,142-3,992).

En la Tabla 18 se presenta la frecuencia alélica HLA-C en pacientes con psoriasis tipo I y tipo II, y se compara la distribución de los alelos entre estos dos grupos y también con el grupo control.

En el caso del alelo HLA-C\*06, se mantiene una asociación significativa entre HLA-C\*06 y psoriasis tipo I (45,7% vs. 15,3%, OR 4,66;  $P_C < 0,001$ ), pero no así para la psoriasis tipo II, aunque sí se observa una mayor frecuencia de este alelo pero sin significación estadística (27,1% vs. 15,3%, OR 2,05;  $P = 0,060$ ). Cuando se comparan entre sí las frecuencias del alelo HLA-C\*06 en psoriasis tipo I y psoriasis tipo II, se observa que este alelo es menos frecuente en la psoriasis tipo II que en la tipo I, pero la significación se pierde tras la corrección de Bonferroni (27,1% en psoriasis tipo II vs. 45,7% en tipo I, OR 0,44;  $P = 0,022$ ,  $P_C = 0,286$ ). Quizá esta pérdida de significación pueda deberse a una limitación por el número de pacientes con psoriasis tipo II.

Respecto a HLA-C\*07, este alelo aparece con menor frecuencia en psoriasis tipo I que en controles (29,8% vs. 42,7%, OR 0,57;  $P = 0,007$ ), y la diferencia entre tipo I y tipo II resulta asimismo estadísticamente significativa (29,8% vs. 45,8%, OR 1,99;  $P = 0,040$ ). Sin embargo, en ningún caso se mantiene la significación tras la corrección de Bonferroni, quizá también por una limitación impuesta por el número de casos. Por tanto, cabría pensar que el alelo HLA-C\*07 pudiera tener un papel relevante en la protección frente a la psoriasis.

El alelo HLA-C\*16 resulta tener una menor frecuencia en pacientes con psoriasis tipo I que en controles (9,6% vs. 17,3%, OR 0,50;  $P = 0,025$ ). Asimismo, este alelo es menos frecuente en psoriasis tipo I respecto a psoriasis tipo II (9,6% vs. 20,8%, OR 2,48;  $P = 0,044$ ), pero de nuevo se pierde en ambos casos la significación estadística tras la corrección de Bonferroni.

**TABLA 18.** Frecuencia de alelos HLA-C en pacientes con psoriasis tipo I y tipo II, y en controles

Alelos HLA-C	Controles		Pacientes				$P_3$
	N = 248	n (%)	Psoriasis tipo I		Psoriasis tipo II		
			N = 188		N = 48		
		n (%)	$P_1$	n (%)	$P_2$		
<b>C*01</b>	15 (6,0)	7 (3,7)	0,377	2 (4,2)	1,000	1,000	
<b>C*02</b>	21 (8,5)	13 (6,9)	0,593	2 (4,2)	0,392	0,742	
<b>C*03</b>	36 (14,5)	23 (12,2)	0,572	3 (6,3)	0,162	0,308	
<b>C*04</b>	63 (25,4)	37 (19,7)	0,169	9 (18,8)	0,364	1,000	
<b>C*05</b>	40 (16,1)	39 (20,7)	0,258	7 (14,6)	1,000	0,417	
<b>C*06</b>	38 (15,3)	86 (45,7)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>	13 (27,1)	0,060	<b>0,022<sup>b</sup></b>	
<b>C*07</b>	106 (42,7)	56 (29,8)	<b>0,007<sup>c</sup></b>	22 (45,8)	0,751	<b>0,040<sup>d</sup></b>	
<b>C*08</b>	26 (10,5)	23 (12,2)	0,646	5 (10,4)	1,000	1,000	
<b>C*12</b>	43 (17,3)	40 (21,3)	0,325	9 (18,8)	0,836	0,843	
<b>C*14</b>	5 (2,0)	3 (1,6)	1,000	2 (4,2)	0,317	0,269	
<b>C*15</b>	18 (7,3)	10 (5,3)	0,439	4 (8,3)	0,766	0,492	
<b>C*16</b>	43 (17,3)	18 (9,6)	<b>0,025<sup>e</sup></b>	10 (20,8)	0,542	<b>0,044<sup>f</sup></b>	
<b>C*17</b>	10 (4,0)	5 (2,7)	0,598	1 (2,1)	1,000	1,000	

Test de Fisher para:  $P_1$ , comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes con psoriasis tipo I y el grupo control;  $P_2$ , comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes con psoriasis tipo II y el grupo control;  $P_3$ , comparaciones realizadas entre los grupos de pacientes con psoriasis tipo I y tipo II; <sup>a</sup>,  $P_c < 0,001$ ; OR 4,659 (2,974-7,301); <sup>b</sup>,  $P_c = 0,286$ ; OR 0,441 (0,219-0,886); <sup>c</sup>,  $P_c = 0,091$ ; OR 0,568 (0,380-0,849); <sup>d</sup>,  $P_c = 0,520$ ; OR 1,995 (1,043-3,813); <sup>e</sup>,  $P_c = 0,325$ ; OR 0,505 (0,281-0,908); <sup>f</sup>,  $P_c = 0,572$ ; OR 2,485 (1,063-5,811).

Por último, en la Tabla 19 se expone la frecuencia alélica HLA-C en pacientes con artropatía psoriásica y pacientes sin ella, y se compara de nuevo la distribución de alelos entre estos dos grupos y con respecto al grupo control.

En cuanto al alelo HLA-C\*06, cuando se analizan los resultados en función de la presencia o ausencia de artropatía psoriásica, siguen encontrándose diferencias con significación respecto a controles, tanto en pacientes sin artropatía (41,2% vs. 15,3%, OR 3,87;  $P_C < 0,001$ ) como con ella (40,5% vs. 15,3%, OR 3,77;  $P_C = 0,009$ ).

Por otro lado, HLA-C\*14 resulta ser más frecuente en pacientes con artropatía que en pacientes sin ella (8,1% vs. 1,5%, OR 5,91;  $P = 0,048$ ), pero la significación estadística se pierde tras la corrección de Bonferroni.

**TABLA 19.** Frecuencia de alelos HLA-C en pacientes con y sin artropatía psoriásica, y en controles

Alelos HLA-C	Controles	Pacientes				$P_3$
	N = 248 n (%)	SI artropatía N = 37		NO artropatía N = 204		
		n (%)	$P_1$	n (%)	$P_2$	
<b>C*01</b>	15 (6,0)	2 (5,4)	1,000	7 (3,4)	0,272	0,631
<b>C*02</b>	21 (8,5)	3 (8,1)	1,000	12 (5,9)	0,364	0,709
<b>C*03</b>	36 (14,5)	3 (8,1)	0,441	23 (11,3)	0,329	0,775
<b>C*04</b>	63 (25,4)	9 (24,3)	1,000	39 (19,1)	0,115	0,503
<b>C*05</b>	40 (16,1)	4 (10,8)	0,625	42 (20,6)	0,223	0,254
<b>C*06</b>	38 (15,3)	15 (40,5)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>	84 (41,2)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>	1,000
<b>C*07</b>	106 (42,7)	14 (37,8)	0,598	68 (33,3)	<b>0,042<sup>c</sup></b>	0,578
<b>C*08</b>	26 (10,5)	4 (10,8)	1,000	24 (11,8)	0,763	1,000
<b>C*12</b>	43 (17,3)	10 (27,0)	0,175	41 (20,1)	0,468	0,382
<b>C*14</b>	5 (2,0)	3 (8,1)	0,071	3 (1,5)	0,735	<b>0,048<sup>d</sup></b>
<b>C*15</b>	18 (7,3)	2 (5,4)	1,000	13 (6,4)	0,852	1,000
<b>C*16</b>	43 (17,3)	2 (5,4)	0,088	26 (12,7)	0,191	0,270
<b>C*17</b>	10 (4,0)	1 (2,7)	1,000	5 (2,5)	0,434	1,000

Test de Fisher para:  $P_1$ , comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes con artropatía psoriásica y el grupo control;  $P_2$ , comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes sin artropatía psoriásica y el grupo control;  $P_3$ , comparaciones realizadas entre los grupos de pacientes con y sin artropatía psoriásica; <sup>a</sup>,  $P_c = 0,009$ ; OR 3,768 (1,795-7,911); <sup>b</sup>,  $P_c < 0,001$ ; OR 3,868 (2,481-6,031); <sup>c</sup>,  $P_c = 0,546$ ; OR 0,670 (0,456-0,984); <sup>d</sup>,  $P_c = 0,624$ ; OR 5,912 (1,146-30,508).

### 3. GENES KIR EN PSORIASIS Y SUS FORMAS CLÍNICAS

#### 3.1. Distribución de genes KIR en la población de pacientes y de individuos sanos

La distribución de genes KIR en pacientes y controles se resume en la Tabla 20, donde se comparan los datos de presencia o ausencia de cada gen KIR entre ambos grupos. En esta tabla puede observarse que la frecuencia de estos genes en controles no difiere de la de otras poblaciones caucasoides (<http://www.allelefrequencies.net>), excepto en el caso de *KIR2DS1*, cuya frecuencia varía de un estudio a otro. Así, el gen *KIR2DS1* representa un 35,5% en nuestra serie de controles sanos, mientras alcanza un 44,3% en la población de Madrid y un 54,0% en la del País Vasco.

En las Tablas 21 a 23 se muestran las frecuencias de cada gen KIR en los diferentes subgrupos de pacientes (leves y graves, psoriasis tipo I y tipo II, y presencia o ausencia de artropatía psoriásica). Para una mayor claridad, en estas tablas sólo se indican los individuos que presentan cada uno de los genes KIR y no los datos de su ausencia.

Se han excluido del análisis de los resultados los genes KIR constitutivos (*KIR3DL2*, *KIR3DL3*, *KIR2DL4*). En el caso de *KIR2DL1*, dada la alta frecuencia poblacional, se ha procedido a una subdivisión de los individuos entre *KIR2DL1*<sup>+</sup>*2DS1*<sup>-</sup> y *KIR2DL1*<sup>+</sup>*2DS1*<sup>+</sup>, de manera que se pueda analizar el efecto aislado de los individuos que no portan el gen activador.

**TABLA 20.** Frecuencia de cada uno de los genes KIR en el total de pacientes y en controles

Genes KIR		Controles	Pacientes	OR (95% IC)	P
		N = 248 n (%)	N = 241 n (%)		
<i>KIR inhibidores</i>					
<b>2DL1</b>	(+)	247 (99,6)	232 (96,3)	0,104 (0,013-0,830)	<b>0,010</b>
	(-)	1 (0,4)	9 (3,7)	9,582 (1,204-76,222)	
<b>2DL1/S1*</b>	(+)	159 (64,1)	139 (57,7)	0,763 (0,530-1,098)	0,164
	(-)	89 (35,9)	102 (42,3)	1,311 (0,911-1,887)	
<b>2DL2</b>	(+)	149 (60,1)	146 (60,6)	1,021 (0,711-1,467)	0,927
	(-)	99 (39,9)	95 (39,4)	0,979 (0,682-1,407)	
<b>2DL3</b>	(+)	224 (90,3)	197 (81,7)	0,480 (0,282-0,817)	<b>0,009</b>
	(-)	24 (9,7)	44 (18,3)	2,085 (1,223-3,552)	
<b>2DL5</b>	(+)	114 (46,0)	140 (58,1)	1,629 (1,140-2,330)	<b>0,009</b>
	(-)	134 (54,0)	101 (41,9)	0,614 (0,429-0,878)	
<b>3DL1</b>	(+)	239 (96,4)	231 (95,9)	0,870 (0,347-2,180)	0,818
	(-)	9 (3,6)	10 (4,1)	1,150 (0,459-2,880)	

*P*, test de Fisher para comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes y el grupo control.

**TABLA 20 (CONTINUACIÓN).** Frecuencia de cada uno de los genes *KIR* en el total de pacientes y en controles

Genes <b>KIR</b>		Controles	Pacientes	OR (95% IC)	P
		N = 248 n (%)	N = 241 n (%)		
<b><i>KIR activadores</i></b>					
<b>2DS1</b>	(+)	88 (35,5)	97 (40,2)	1,225 (0,849-1,766)	0,305
	(-)	160 (64,5)	144 (59,8)	0,816 (0,566-1,177)	
<b>2DS2</b>	(+)	152 (61,3)	145 (60,2)	0,954 (0,664-1,371)	0,853
	(-)	96 (38,7)	96 (39,8)	1,048 (0,729-1,507)	
<b>2DS3</b>	(+)	76 (30,6)	78 (32,4)	1,083 (0,739-1,586)	0,698
	(-)	172 (69,4)	163 (67,6)	0,923 (0,630-1,352)	
<b>2DS4</b>	(+)	239 (96,4)	229 (95,0)	0,719 (0,297-1,738)	0,509
	(-)	9 (3,6)	12 (5,0)	1,392 (0,575-3,365)	
<b>2DS5</b>	(+)	66 (26,6)	83 (34,4)	1,449 (0,984-2,134)	0,063
	(-)	182 (73,4)	158 (65,6)	0,690 (0,469-1,017)	
<b>3DS1</b>	(+)	95 (38,3)	96 (39,8)	1,066 (0,741-1,534)	0,781
	(-)	153 (61,7)	145 (60,2)	0,938 (0,652-1,349)	

P, test de Fisher para comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes y el grupo control.

**TABLA 21.** Comparación de frecuencias de genes KIR entre pacientes con psoriasis leve y grave, y controles

Genes KIR	Controles N = 248 n (%)	Pacientes				$P_3$
		Psoriasis leve N = 144		Psoriasis grave N = 97		
		n (%)	$P_1$	n (%)	$P_2$	
<i>KIR inhibidores</i>						
<b>2DL1</b>	247 (99,6)	137 (95,1)	<b>0,005<sup>a</sup></b>	95 (97,9)	0,192	0,320
<b>2DL1/S1*</b>	159 (64,1)	85 (59,0)	0,332	54 (55,7)	0,175	0,690
<b>2DL2</b>	149 (60,1)	87 (60,4)	1,000	59 (60,8)	1,000	1,000
<b>2DL3</b>	224 (90,3)	116 (80,6)	<b>0,008<sup>b</sup></b>	81 (83,5)	0,092	0,613
<b>2DL5</b>	114 (46,0)	77 (53,5)	0,173	63 (64,9)	<b>0,002<sup>c</sup></b>	0,085
<b>3DL1</b>	239 (96,4)	139 (96,5)	1,000	92 (94,8)	0,548	0,529
<i>KIR activadores</i>						
<b>2DS1</b>	88 (35,5)	54 (37,5)	0,744	43 (44,3)	0,140	0,349
<b>2DS2</b>	152 (61,3)	87 (60,4)	0,915	58 (59,8)	0,807	1,000
<b>2DS3</b>	76 (30,6)	42 (29,2)	0,820	36 (37,1)	0,253	0,209
<b>2DS4</b>	239 (96,4)	138 (95,8)	0,790	91 (93,8)	0,377	0,552
<b>2DS5</b>	66 (26,6)	48 (33,3)	0,168	35 (36,1)	0,088	0,680
<b>3DS1</b>	95 (38,3)	52 (36,1)	0,746	44 (45,4)	0,272	0,180

Test de Fisher para:  $P_1$ , comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes con psoriasis leve y el grupo control;  $P_2$ , comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes con psoriasis grave y el grupo control;  $P_3$ , comparaciones realizadas entre los grupos de pacientes con psoriasis leve y grave; <sup>a</sup>, OR 0,079 (0,010-0,651); <sup>b</sup>, OR 0,444 (0,246-0,800); <sup>c</sup>, OR 2,178 (1,339-3,541).

**TABLA 22.** Comparación de frecuencias de genes KIR entre pacientes con psoriasis tipo I y tipo II, y controles

Genes KIR	Controles N = 248 n (%)	Pacientes				$P_3$
		Psoriasis tipo I N = 188		Psoriasis tipo II N = 48		
		n (%)	$P_1$	n (%)	$P_2$	
<i>KIR inhibidores</i>						
<b>2DL1</b>	247 (99,6)	188 (96,3)	<b>0,024<sup>a</sup></b>	46 (95,8)	0,069	1,000
<b>2DL1/S1*</b>	159 (64,1)	108 (57,4)	0,166	28 (58,3)	0,514	1,000
<b>2DL2</b>	149 (60,1)	115 (61,2)	0,844	29 (60,4)	1,000	1,000
<b>2DL3</b>	224 (90,3)	155 (82,4)	<b>0,021<sup>b</sup></b>	37 (77,1)	<b>0,014<sup>c</sup></b>	0,409
<b>2DL5</b>	114 (46,0)	111 (59,0)	<b>0,009<sup>d</sup></b>	26 (54,2)	0,344	0,623
<b>3DL1</b>	239 (96,4)	181 (96,3)	1,000	46 (95,8)	0,695	1,000
<i>KIR activadores</i>						
<b>2DS1</b>	88 (35,5)	77 (41,0)	0,273	18 (37,5)	0,870	0,743
<b>2DS2</b>	152 (61,3)	114 (60,6)	0,921	29 (60,4)	1,000	1,000
<b>2DS3</b>	76 (30,6)	63 (33,5)	0,535	13 (27,1)	0,732	0,489
<b>2DS4</b>	239 (96,4)	179 (95,2)	0,630	46 (95,8)	0,695	0,606
<b>2DS5</b>	66 (26,6)	65 (34,6)	0,074	17 (35,4)	0,223	1,000
<b>3DS1</b>	95 (38,3)	74 (39,4)	0,843	20 (41,7)	0,747	0,869

Test de Fisher para:  $P_1$ , comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes con psoriasis tipo I y el grupo control;  $P_2$ , comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes con psoriasis tipo II y el grupo control;  $P_3$ , comparaciones realizadas entre los grupos de pacientes con psoriasis tipo I y tipo II; <sup>a</sup>, OR 0,105 (0,013-0,858); <sup>b</sup>, OR 0,503 (0,286-0,885); <sup>c</sup>, OR 0,360 (0,163-0,797); <sup>d</sup>, OR 1,694 (1,155-2,486).

**TABLA 23.** Comparación de frecuencias de genes KIR entre pacientes con y sin artropatía psoriásica, y controles

Genes KIR	Controles N = 248 n (%)	Pacientes				$P_3$
		SI artropatía N = 37		NO artropatía N = 204		
		n (%)	$P_1$	n (%)	$P_2$	
<i>KIR inhibidores</i>						
<b>2DL1</b>	247 (99,6)	35 (94,6)	<b>0,045<sup>a</sup></b>	197 (96,6)	<b>0,025<sup>b</sup></b>	0,631
<b>2DL1/S1*</b>	159 (64,1)	18 (48,6)	0,101	121 (59,3)	0,330	0,278
<b>2DL2</b>	149 (60,1)	29 (78,4)	<b>0,044<sup>c</sup></b>	117 (57,4)	0,566	<b>0,017<sup>d</sup></b>
<b>2DL3</b>	224 (90,3)	31 (83,6)	0,248	166 (81,4)	<b>0,009<sup>e</sup></b>	0,821
<b>2DL5</b>	114 (46,0)	27 (73,0)	<b>0,003<sup>f</sup></b>	113 (55,4)	<b>0,048<sup>g</sup></b>	<b>0,049<sup>h</sup></b>
<b>3DL1</b>	239 (96,4)	36 (97,3)	1,000	195 (95,6)	0,810	1,000
<i>KIR activadores</i>						
<b>2DS1</b>	88 (35,5)	19 (51,4)	0,070	78 (38,2)	0,558	0,148
<b>2DS2</b>	152 (61,3)	29 (78,4)	<b>0,046<sup>i</sup></b>	116 (59,6)	0,387	<b>0,017<sup>j</sup></b>
<b>2DS3</b>	76 (30,6)	18 (48,6)	<b>0,039<sup>k</sup></b>	60 (29,4)	0,837	<b>0,034<sup>l</sup></b>
<b>2DS4</b>	239 (96,4)	36 (97,3)	1,000	193 (94,6)	0,370	0,698
<b>2DS5</b>	66 (26,6)	15 (40,5)	0,116	68 (33,3)	0,122	0,453
<b>3DS1</b>	95 (38,3)	20 (54,1)	0,075	76 (37,3)	0,846	0,068

Test de Fisher para:  $P_1$ , comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes con artropatía psoriásica y el grupo control;  $P_2$ , comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes sin artropatía psoriásica y el grupo control;  $P_3$ , comparaciones realizadas entre los grupos de pacientes con y sin artropatía psoriásica; <sup>a</sup>, OR 0,071 (0,006-0,802); <sup>b</sup>, OR 0,114 (0,014-0,934); <sup>c</sup>, OR 2,409 (1,058-5,485); <sup>d</sup>, OR 2,696 (1,175-6,184); <sup>e</sup>, OR 0,468 (0,270-0,810); <sup>f</sup>, OR 3,174 (1,473-6,836); <sup>g</sup>, OR 1,460 (1,006-2,118); <sup>h</sup>, OR 2,174 (1,000-4,726); <sup>i</sup>, OR 2,289 (1,005-5,216); <sup>j</sup>, OR 2,750 (1,199-6,309); <sup>k</sup>, OR 2,144 (1,066-4,313); <sup>l</sup>, OR 2,274 (1,116-4,632).

A continuación se comentan por separado los genes KIR cuyas frecuencias han resultado diferentes entre grupos.

### 3.1.1. Genes inhibidores

*KIR2DL1*: La presencia de *KIR2DL1* aparece significativamente reducida en el total de pacientes respecto a controles ( $P = 0,010$ ). Cuando se consideran los diferentes grupos clínicos, se observa que *KIR2DL1* está significativamente menos representado en pacientes con psoriasis leve ( $P = 0,005$ ), en los de psoriasis tipo I ( $P = 0,024$ ), en las formas artropáticas ( $P = 0,045$ ) y en los pacientes sin artropatía ( $P = 0,025$ ), cuando estos grupos se comparan con el grupo control.

Estos datos se explican por la presencia de 9 pacientes en los que el gen *KIR2DL1* no aparece en su genoma, mientras que solo un control pierde este gen. Todos estos individuos *KIR2DL1*<sup>-</sup> son españoles de raza caucásica. Con más detalle, 4 de ellos presentan un genotipo HLA C1/C1 homocigoto, y los 5 restantes son C1/C2 heterocigotos, de los cuales 4 portan además el alelo HLA-C\*06. Cabe destacar que todos los pacientes *KIR2DL1*<sup>-</sup> portan el gen *KIR2DS2* y son a su vez *KIR2DL2/2DL2* homocigotos.

Cuando se estratifican a los pacientes *KIR2DL1*<sup>+</sup> en función de la presencia o ausencia del gen activador *KIR2DS1*, se observa que la frecuencia de *KIR2DL1/2DS1*<sup>-</sup> se reduce en pacientes respecto a controles, pero las diferencias no llegan a alcanzar significación estadística.

*KIR2DL2/2DL3*: En el análisis de la serie general la frecuencia de *KIR2DL3* presenta una reducción significativa en pacientes respecto a controles ( $P = 0,009$ ). Además, cuando se consideran los diferentes grupos clínicos, se observa que la

frecuencia de *KIR2DL3* aparece reducida de forma significativa en pacientes con psoriasis leve ( $P = 0,008$ ), psoriasis tipo I ( $P = 0,021$ ), tipo II ( $P = 0,014$ ) y pacientes sin artropatía ( $P = 0,009$ ). Estos resultados parecerían indicar *a priori* que *KIR2DL3* pudiera tener un papel protector frente a la enfermedad.

En este punto hay que destacar que los receptores inhibidores *KIR2DL2* y *KIR2DL3* segregan como alelos de un único locus situado en la mitad centromérica del complejo *KIR* (Rajalingam, 2011), y que los individuos portadores de los mismos pueden ser homocigotos para el alelo *KIR2DL2* (*KIR2DL2*<sup>+</sup>*2DL2*<sup>+</sup>), homocigotos para el alelo *KIR2DL3* (*KIR2DL3*<sup>+</sup>*2DL3*<sup>+</sup>) o heterocigotos (*KIR2DL2*<sup>+</sup>*2DL3*<sup>+</sup>). Por ello, se determinaron también las frecuencias de estas combinaciones genotípicas del gen *KIR2DL2/L3* en pacientes y controles (Tabla 24), así como en los diferentes subgrupos clínicos (Tabla 25). Una paciente resultó ser negativa para ambos alelos (*KIR2DL2*<sup>-</sup>*2DL3*<sup>-</sup>) y se eliminó de posteriores análisis del gen *KIR2DL2/L3*.

**TABLA 24.** Frecuencia del gen *KIR2DL2/L3* en el total de pacientes y en controles

Genotipo	Controles	Pacientes	OR (95% IC)	$P_I$	$P_C$
	N = 248 n (%)	N = 240 n (%)			
2DL2 <sup>+</sup> L2 <sup>+</sup>	24 (9,7)	43 (17,9)	2,037 (1,193-3,478)	<b>0,009</b>	<b>0,027</b>
2DL2 <sup>+</sup> L3 <sup>+</sup>	125 (50,4)	103 (42,9)	0,740 (0,518-1,057)	0,103	
2DL3 <sup>+</sup> L3 <sup>+</sup>	99 (39,9)	94 (39,2)	0,969 (0,674-1,393)	0,926	
$\chi^2 = 7,511; P = 0,023$					

$\chi^2$ , test de Chi-cuadro de Pearson;  $P_I$ , test de Fisher para comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes y el grupo control;  $P_C$ , tras aplicar la corrección de Bonferroni.

**TABLA 25.** Frecuencia del gen *KIR2DL2/2DL3* en los subgrupos de pacientes y en controles

Genotipo	Controles		Pacientes						$P_1$
	N = 248	n (%)	Psoriasis leve			Psoriasis grave			
			N = 143	n (%)	P	$P_C$	N = 97	n (%)	
2DL2 <sup>+</sup> L2 <sup>+</sup>	24 (9,7)	27 (18,9)	<b>0,012</b>	<b>0,036<sup>a</sup></b>	16 (16,5)	0,092		0,732	
2DL2 <sup>+</sup> L3 <sup>+</sup>	125 (50,4)	60 (42,0)	0,116		43 (44,3)	0,339		0,791	
2DL3 <sup>+</sup> L3 <sup>+</sup>	99 (39,9)	56 (39,2)	0,915		38 (39,2)	1,000		1,000	

Genotipo	Controles		Pacientes						$P_2$
	N = 248	n (%)	Psoriasis tipo I			Psoriasis tipo II			
			N = 187	n (%)	P	$P_C$	N = 48	n (%)	
2DL2 <sup>+</sup> L2 <sup>+</sup>	24 (9,7)	32 (17,1)	<b>0,029</b>	> 0,05	11 (22,9)	<b>0,014</b>	<b>0,042<sup>b</sup></b>	0,403	
2DL2 <sup>+</sup> L3 <sup>+</sup>	125 (50,4)	83 (44,4)	0,245		18 (37,5)	0,116		0,418	
2DL3 <sup>+</sup> L3 <sup>+</sup>	99 (39,9)	72 (38,5)	0,843		19 (39,6)	1,000		1,000	

Genotipo	Controles		Pacientes						$P_3$
	N = 248	n (%)	Con artropatía			Sin artropatía			
			N = 37	n (%)	P	$P_C$	N = 203	n (%)	
2DL2 <sup>+</sup> L2 <sup>+</sup>	24 (9,7)	6 (16,2)	0,248		37 (18,2)	<b>0,012</b>	<b>0,036<sup>c</sup></b>	1,000	
2DL2 <sup>+</sup> L3 <sup>+</sup>	125 (50,4)	23 (62,2)	0,218		80 (39,4)	<b>0,023</b>	> 0,05	<b>0,012<sup>d</sup></b>	
2DL3 <sup>+</sup> L3 <sup>+</sup>	99 (39,9)	8 (21,6)	<b>0,044</b>	> 0,05	86 (42,4)	0,631		<b>0,018<sup>e</sup></b>	

$P$ , test de Fisher para comparaciones realizadas entre los grupos de pacientes y el grupo control;  $P_C$ , tras aplicar la corrección de Bonferroni;  $P_1$ , comparaciones realizadas entre pacientes con psoriasis leve y grave;  $P_2$ , comparaciones realizadas entre pacientes con psoriasis tipo I y tipo II;  $P_3$ , comparaciones realizadas entre pacientes con artropatía y sin ella; <sup>a</sup>, OR 2,172 (1,200-3,934); <sup>b</sup>, OR 2,775 (1,254-6,138); <sup>c</sup>, OR 2,080 (1,198-3,611); <sup>d</sup>,  $P_C = 0,036$ ; OR 2,526 (1,228-5,197); <sup>e</sup>,  $P_C > 0,05$ .

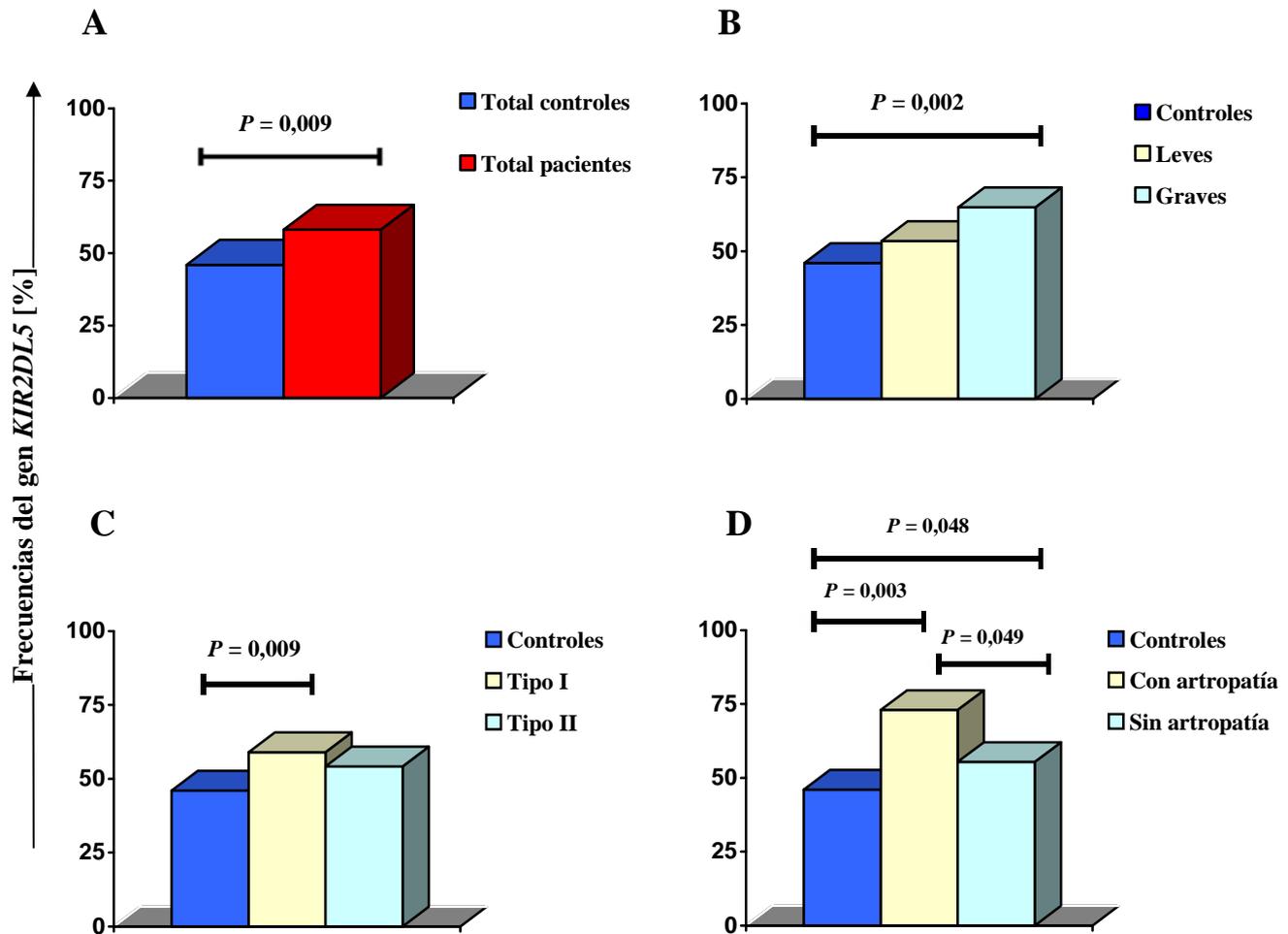
Así, al considerar el total de pacientes portadores del gen *KIR2DL3*, se puede observar una pérdida de la significación cuando se analizan por separado los pacientes  $2DL2^+2DL3^+$  heterocigotos y los  $2DL3^+2DL3^+$  homocigotos (Tabla 24). En este análisis, *KIR2DL2* solo permanece significativamente asociado a psoriasis cuando los individuos  $2DL2^+2DL2^+$  homocigotos se comparan entre pacientes y controles ( $P = 0,009$ ;  $P_C = 0,027$ ).

Tal como se resume en la Tabla 25, en el análisis para los diferentes grupos clínicos se observa que la presencia de  $KIR2DL2^+2DL2^+$  en homocigosis se asocia de forma significativa a la aparición de psoriasis leve ( $P = 0,012$ ;  $P_C = 0,036$ ), de psoriasis tipo II ( $P = 0,014$ ;  $P_C = 0,042$ ) y de formas no artropáticas ( $P = 0,012$ ;  $P_C = 0,036$ ), y bordeando la significación cuando se analiza su impacto en la psoriasis tipo I ( $P = 0,029$ ;  $P_C > 0,05$ ).

*KIR2DL5*: Curiosamente, se observa un incremento significativo de la frecuencia del gen *KIR2DL5* cuando se compara entre el total de pacientes con psoriasis y los controles ( $P = 0,009$ ). Esta asociación se mantiene cuando se consideran los diferentes grupos clínicos, tanto para pacientes con psoriasis grave ( $P = 0,002$ ), como psoriasis tipo I ( $P = 0,009$ ), pacientes con artropatía ( $P = 0,003$ ) o pacientes sin ella ( $P = 0,048$ ), cuando estos grupos se comparan con el grupo control. Además, como se ilustra en la Figura 37, se puede igualmente detectar la existencia de diferencias estadísticamente significativas al comparar las frecuencias de pacientes positivos para *KIR2DL5* con y sin artropatía ( $P = 0,049$ ).

Para descartar que la asociación encontrada para el gen *KIR2DL5* con la psoriasis no fuera una relación espuria influenciada por la presencia simultánea del alelo HLA-C\*06, se analizó dicha posibilidad mediante una tabla de contingencia 4x4 con ambas

variables. Así, cuando se comparan los pacientes  $KIR2DL5^+/HLA-C*06^+$  y los pacientes  $KIR2DL5^+/HLA-C*06^-$ , no se encuentran diferencias significativas ( $P = 0,426$ , test exacto de Fisher). Por lo tanto,  $KIR2DL5$  y HLA-C\*06 pueden considerarse ambos como factores de susceptibilidad independientes para padecer psoriasis.



**Figura 37.** Frecuencia del gen  $KIR2DL5$ . Se muestra la frecuencia del gen en el total de pacientes con psoriasis (A) y en los diferentes subgrupos de la enfermedad (B-D). El valor de  $P$  fue determinado mediante el test exacto de Fisher de dos colas.

Teniendo en cuenta la asociación observada entre el alelo HLA-C\*06 y psoriasis, así como el efecto de la presencia de  $KIR2DL5$  en los pacientes, se procedió a evaluar las posibles sinergias de ambos factores. Para ello, los pacientes se estratificaron de acuerdo

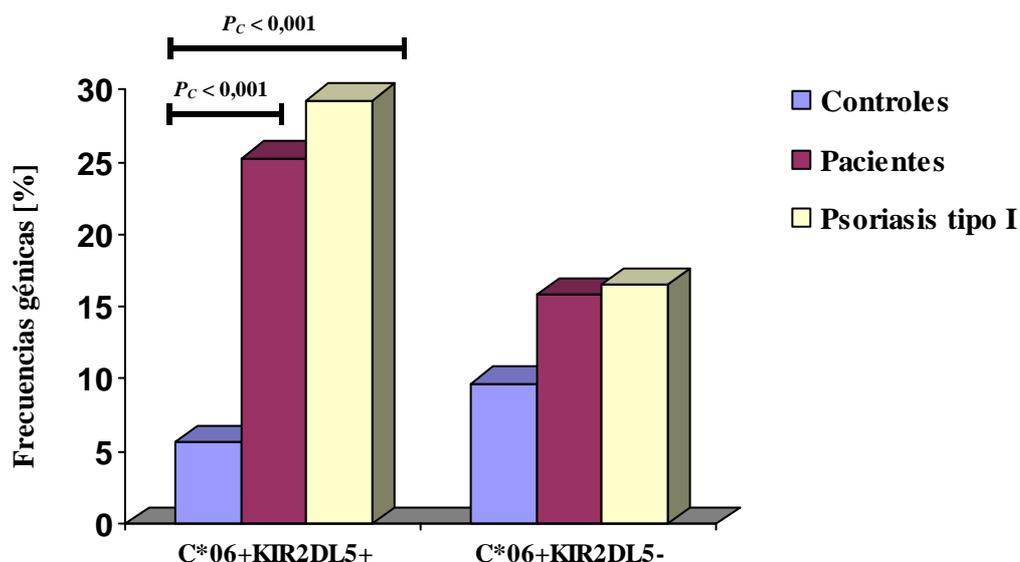
a la presencia o ausencia de ambos genes, y se volvieron a realizar comparaciones de cada grupo con el resto de pacientes y controles (Tabla 26). Este análisis se aplicó también al grupo de pacientes con psoriasis tipo I (pacientes con una mayor asociación a HLA-C\*06). Así, se puede demostrar que la presencia de ambos genes en un individuo, HLA-C\*06 + *KIR2DL5*, se comporta sinérgicamente favoreciendo el riesgo de padecer psoriasis, tanto si se consideran todos los pacientes (OR 5,66;  $P_C < 0,001$ ) como los pacientes tipo I (OR 6,91;  $P_C < 0,001$ ), y que en estos individuos portadores de ambos genes, el riesgo de padecer psoriasis supera al detectado cuando sólo se considera el efecto de HLA-C\*06 en todos los pacientes (OR 3,85;  $P_C < 0,001$ ) o en los de psoriasis tipo I (OR 4,66;  $P_C < 0,001$ ). Es más, como muestra la Figura 38, en los pacientes HLA-C\*06<sup>+</sup> que no portan *KIR2DL5* (o *KIR2DL5*<sup>-</sup>), la asociación estadística con psoriasis se pierde tras la corrección de Bonferroni ( $P_C > 0,05$ ) para ambos grupos clínicos. Por tanto, se puede concluir que cuando un individuo es portador de la combinación de ambos genes, *KIR2DL5* y HLA-C\*06, su predisposición a padecer psoriasis es mayor que en los pacientes que exclusivamente portan HLA-C\*06.

Por último, para valorar la posibilidad de que la significación observada con *KIR2DL5* se debiera a la asociación de este gen con otros genes KIR activadores, se calcularon las frecuencias de la combinación de *KIR2DL5* con cada uno de los genes KIR activadores en pacientes y controles (Tabla 27). Así, se observa un incremento en pacientes de las combinaciones *KIR2DL5-KIR2DS4* y *KIR2DL5-KIR2DS5*, que es estadísticamente significativo tras compararlas con controles ( $P = 0,024$  y  $P = 0,039$ , respectivamente). Además, la frecuencia de la combinación *KIR2DL5-KIR2DS2* presenta un aumento en pacientes respecto a controles que bordea la significación ( $P = 0,063$ ).

**TABLA 26.** Frecuencias del alelo HLA-C\*06 y del gen KIR2DL5, o sus combinaciones posibles

Variables	Controles		Pacientes				
	N = 248	n (%)	Todos los pacientes			Psoriasis tipo I	
			N = 241			N = 188	
		n (%)	P	OR (95% IC)	n (%)	P	OR (95% IC)
<b>C*06<sup>+</sup> 2DL5<sup>+</sup></b>	14 (5,6)	61 (25,3)	< <b>0,001</b> <sup>a</sup>	5,664 (3,070-10,451)	55 (29,3)	< <b>0,001</b> <sup>a</sup>	6,912 (3,703-12,902)
<b>C*06<sup>+</sup> 2DL5<sup>-</sup></b>	24 (9,7)	38 (15,8)	0,056	1,747 (1,013-3,014)	31 (16,5)	<b>0,041</b>	1,843 (1,042-3,261)
<b>C*06<sup>-</sup> 2DL5<sup>+</sup></b>	100 (40,3)	79 (32,8)	0,091	0,722 (0,499-1,045)	56 (29,8)	<b>0,026</b>	0,628 (0,420-0,939)
<b>C*06<sup>-</sup> 2DL5<sup>-</sup></b>	110 (44,4)	63 (26,1)	< <b>0,001</b> <sup>a</sup>	0,444 (0,303-0,650)	46 (24,5)	< <b>0,001</b> <sup>a</sup>	0,406 (0,268-0,616)

<sup>a</sup>,  $P_C < 0,001$ ; P, test de Fisher para comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes y el grupo control.



**Figura 38.** Efecto de la presencia (izquierda) o ausencia (derecha) del gen *KIR2DL5* en pacientes HLA-*C\*06* positivos. Controles (barras azules); total de pacientes (barras granates); psoriasis tipo I (barras amarillas). El valor de *P* fue determinado mediante el test exacto de Fisher de dos colas.  $P_C$ , tras aplicar la corrección de Bonferroni.

**TABLA 27.** Frecuencia de la combinación del gen *KIR2DL5* con otros genes *KIR* activadores en el total de pacientes y en controles

Genotipo	Controles	Pacientes	OR (95% IC)	<i>P</i>
	N = 248 n (%)	N = 241 n (%)		
KIR2DL5 <sup>+</sup> 2DS1 <sup>+</sup>	82 (33,1)	97 (40,2)	1,364 (0,943-1,972)	0,111
KIR2DL5 <sup>+</sup> 2DS2 <sup>+</sup>	86 (34,7)	104 (43,2)	1,430 (0,992-2,060)	0,063
KIR2DL5 <sup>+</sup> 2DS3 <sup>+</sup>	68 (27,4)	78 (32,4)	1,268 (0,859-1,867)	0,237
KIR2DL5 <sup>+</sup> 2DS4 <sup>+</sup>	106 (42,7)	128 (53,1)	1,517 (1,062-2,168)	<b>0,024</b>
KIR2DL5 <sup>+</sup> 2DS5 <sup>+</sup>	64 (25,8)	83 (34,4)	1,510 (1,023-2,229)	<b>0,039</b>
KIR2DL5 <sup>+</sup> 3DS1 <sup>+</sup>	90 (36,3)	96 (39,8)	1,162 (0,807-1,675)	0,456

*P*, test de Fisher para comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes y el grupo control.

### 3.1.2. Genes activadores

Cuando se analizan exclusivamente los pacientes con artropatía psoriásica, también se encuentra una asociación significativa con 2 genes KIR activadores. Así, cuando se comparan estos pacientes frente a controles y frente a pacientes sin artropatía, tanto *KIR2DS2* ( $P = 0,046$  y  $P = 0,017$  respectivamente) como *KIR2DS3* ( $P = 0,039$  y  $P = 0,034$  respectivamente) resultan ser factores que aparecen significativamente aumentados en la forma de psoriasis con artropatía.

### 3.1.3. Papel de genotipos KIR en la psoriasis

Las frecuencias del genotipo *AA* y la del conjunto de los genotipos *B* (*BX*) se analizaron igualmente en pacientes y controles, sin encontrar en ningún caso diferencias significativas (Tabla 28).

A continuación se desagregaron los genotipos *BX* en sus diversas combinaciones: *AB*, *BB*, y *AB/BB* en los pacientes en los que no se pudo precisar si eran *AB* o *BB*. En este supuesto, el análisis revela un aumento significativo del genotipo *BB* en pacientes, aunque la significación estadística se pierde tras la corrección de Bonferroni ( $P = 0,044$ ;  $P_C > 0,05$ ).

**TABLA 28.** Frecuencia de genotipos KIR en el total de pacientes y en controles

Genotipo	Controles	Pacientes		
	N = 248 n (%)	n (%)	P	OR (95% IC)
<b>AA</b>	68 (27,4)	59 (24,5)	0,472	0,858 (0,572-1,287)
<b>BX</b>	180 (72,6)	182 (75,5)	0,472	1,165 (0,777-1,747)
⇒ <b>AB</b>	128 (51,6)	122 (50,6)	0,857	0,961 (0,674-1,370)
⇒ <b>BB</b>	35 (14,1)	51 (21,2)	<b>0,044<sup>a</sup></b>	1,634 (1,018-2,620)
⇒ <b>AB/BB</b>	17 (6,9)	9 (3,7)	0,158	0,527 (0,230-1,207)

*P*, test de Fisher para comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes y el grupo control;  
<sup>a</sup>,  $P_C > 0,05$ .

### 3.2. Análisis de genes KIR y ligandos HLA-C en psoriasis y sus tipos clínicos

Para este estudio se realizaron dos tipos de análisis diferentes, tanto en el total de pacientes y controles como en los distintos subgrupos de la enfermedad: evaluación del impacto de los genes KIR (inhibidores y activadores) de los que se conoce su ligando HLA-C, y papel de la homocigosis o heterocigosis de *KIR2DL2/L3* en combinación con sus ligandos específicos.

#### 3.2.1. Estudio de cada par de genes KIR y HLA-C en la cohorte total y en controles

El análisis de la combinación de cada uno de los genes KIR y sus ligandos, en el total de pacientes y controles, se realizó para valorar si alguna de estas combinaciones

podía mejorar las asociaciones previamente observadas para los distintos genes KIR individuales.

Este análisis se recoge en la Tabla 29, y revela que en los individuos *KIR2DL1*<sup>+</sup> la presencia simultánea del ligando específico C2 es significativamente más frecuente en pacientes que en controles ( $P = 0,016$ ). Más aún, si se considera la combinación de *KIR2DL1* con cada uno de los genotipos de HLA-C, también se puede observar que existen diferencias significativas entre pacientes y controles ( $\chi^2 = 8,449$ ;  $P = 0,015$ ). De hecho, este análisis demuestra que la menor frecuencia de la combinación *KIR2DL1/C1C1* en los pacientes respecto a controles es estadísticamente significativa incluso tras aplicar la corrección de Bonferroni ( $P = 0,016$ ;  $P_C = 0,048$ ). Debido a que *KIR2DL1* está altamente representado en pacientes y controles (> 96% en ambos grupos), se procedió a estratificar los pacientes *KIR2DL1*<sup>+</sup> en *KIR2DS1*<sup>+</sup> y *KIR2DS1*<sup>-</sup>. Tras esta clasificación, la comparación de pacientes y controles muestra que la presencia del ligando C2, que es específico para *KIR2DL1/S1*, aumenta también significativamente en pacientes *KIR2DL1*<sup>+</sup>/*S1*<sup>-</sup> ( $P = 0,046$ ).

Por otro lado, al evaluar los individuos poseedores de *KIR2DL2* en presencia o ausencia de sus correspondientes ligandos C1, se observa que la combinación *KIR2DL2/C1* es menos frecuente en pacientes con psoriasis que en controles, aunque en este caso las diferencias no llegan a ser significativas. Sin embargo, cuando en lugar de considerar que el individuo sea positivo únicamente para un ligando C1 se considera la dosis de este ligando, se observa que la frecuencia de la combinación *KIR2DL2/C1C1* (doble dosis de ligando) sí aparece significativamente reducida en pacientes respecto a controles ( $P = 0,032$ ). Esto indica que esta combinación puede ejercer una posible protección frente a la psoriasis, hecho que ocurre a la inversa cuando se considera la combinación de *KIR2DL2* con los otros 2 genotipos HLA-C (*C1C2* o *C2C2*). Efectiva-

TABLA 29. Combinaciones de pares de genes KIR/HLA-C en el total de pacientes y controles

Genes KIR	Ligandos HLA-C	Controles n/N (%)	Pacientes n (%)	OR (95% IC)	$P_I$	$P_C$
<b>KIR2DL1</b> N = 232	C2 <sup>+</sup>	163/247 (66,0)	177 (76,3)	1,658 (1,111-2,477)	<b>0,016</b>	
	C2 <sup>-</sup>	84/247 (34,0)	55 (23,7)	0,603 (0,404-0,900)		
	C1C1	84/247 (34,0)	55 (23,7)	0,603 (0,404-0,900)	<b>0,016</b>	<b>0,048</b>
	C1C2	126/247 (51,0)	124 (53,4)	1,103 (0,770-1,579)	0,647	
	C2C2	37/247 (15,0)	53 (22,8)	1,681 (1,056-2,675)	<b>0,035</b>	> 0,05
$\chi^2 = 8,449; P = 0,015$						
<b>KIR2DL1<sup>+</sup> / KIR2DS1<sup>-</sup></b> N = 139	C2 <sup>+</sup>	100/159 (62,9)	103 (74,1)	1,688 (1,026-2,776)	<b>0,046</b>	
	C2 <sup>-</sup>	59/159 (37,1)	36 (25,9)	0,592 (0,360-0,974)		
	C1C1	59/159 (37,1)	36 (25,9)	0,592 (0,360-0,974)	<b>0,046</b>	> 0,05
	C1C2	76/159 (47,8)	69 (49,6)	1,076 (0,683-1,697)	0,816	
	C2C2	24/159 (15,1)	34 (24,5)	1,821 (1,018-3,258)	0,056	
$\chi^2 = 6,317; P = 0,042$						
<b>KIR2DL2</b> N = 146	C1 <sup>+</sup>	123/149 (82,6)	112 (76,7)	0,696 (0,393-1,233)	0,248	
	C1 <sup>-</sup>	26/149 (17,4)	34 (23,3)	1,436 (0,811-2,542)		
	C1C1	54/149 (36,2)	36 (24,7)	0,576 (0,348-0,952)	<b>0,032</b>	> 0,05
	C1C2	69/149 (46,3)	76 (52,1)	1,259 (0,797-1,989)	0,352	
	C2C2	26/149 (17,4)	34 (23,3)	1,436 (0,811-2,542)	0,248	
$\chi^2 = 4,975; P = 0,083$						

$\chi^2$ , test de Chi-cuadrado de Pearson;  $P_I$ , test de Fisher para comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes y el grupo control;  $P_C$ , tras aplicar la corrección de Bonferroni.

**TABLA 29 (CONTINUACIÓN).** Combinaciones de pares de genes KIR/HLA-C en el total de pacientes y controles

Genes KIR	Ligandos HLA-C	Controles n/N (%)	Pacientes n (%)	OR (95% IC)	$P_I$	$P_C$
<b>KIR2DL3</b> N = 197	C1 <sup>+</sup>	192/224 (85,7)	152 (77,2)	0,563 (0,341-0,929)	<b>0,031</b>	
	C1 <sup>-</sup>	32/224 (14,3)	45 (22,8)	1,776 (1,077-2,931)		
	C1C1	78/224 (34,8)	45 (22,8)	0,554 (0,360-0,853)	<b>0,007</b>	<b>0,021</b>
	C1C2	114/224 (50,9)	107 (54,3)	1,147 (0,782-1,684)	0,495	
	C2C2	32/224 (14,3)	45 (22,8)	1,776 (1,077-2,931)	<b>0,031</b>	> 0,05
$\chi^2 = 9,578; P = 0,008$						
<b>KIR2DS1</b> N = 97	C2 <sup>+</sup>	63/88 (71,6)	77 (79,4)	1,528 (0,777-3,003)	0,234	
	C2 <sup>-</sup>	25/88 (28,4)	20 (20,6)	0,655 (0,333-1,286)		
	C1C1	25/88 (28,4)	20 (20,6)	0,655 (0,333-1,286)	0,234	
	C1C2	50/88 (56,8)	58 (59,8)	1,130 (0,629-2,030)	0,765	
	C2C2	13/88 (14,8)	19 (19,6)	1,405 (0,648-3,046)	0,440	
$\chi^2 = 1,840; P = 0,399$						
<b>KIR2DS2</b> N = 145	C1 <sup>+</sup>	126/152 (82,9)	112 (77,2)	0,700 (0,395-1,243)	0,246	
	C1 <sup>-</sup>	26/152 (17,1)	33 (22,8)	1,428 (0,805-2,534)		
	C1C1	55/152 (36,2)	36 (24,8)	0,582 (0,353-0,962)	<b>0,044</b>	> 0,05
	C1C2	71/152 (46,7)	76 (52,4)	1,257 (0,797-1,982)	0,354	
	C2C2	26/152 (17,1)	33 (22,8)	1,428 (0,805-2,534)	0,246	
$\chi^2 = 4,805; P = 0,090$						

$\chi^2$ , test de Chi-cuadrado de Pearson;  $P_I$ , test de Fisher para comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes y el grupo control;  $P_C$ , tras aplicar la corrección de Bonferroni.

mente, las frecuencias de las combinaciones con estos dos últimos genotipos aparecen aumentadas en pacientes respecto a controles, sugiriendo que la simple pérdida de un epítipo C1, y más aún, la de los 2 ligandos C1 (genotipo C2C2), revierte el tipo de asociación con la psoriasis, de forma que aparentemente las combinaciones con genotipos portadores de C2 muestran una tendencia a predisponer al padecimiento de psoriasis, aunque en ningún caso se llega a alcanzar significación estadística ( $\chi^2 = 4,975$ ;  $P = 0,083$ ).

El análisis del gen *KIR2DL3* en combinación con su ligando específico C1 muestra la misma tendencia que la de *KIR2DL2/C1*, con la diferencia de que en este caso sí se alcanza la significación estadística. Así, la presencia del ligando C1 en los individuos *KIR2DL3*<sup>+</sup> aparece disminuida en pacientes respecto a controles, indicando que esta combinación puede considerarse un factor de protección frente a la psoriasis ( $P = 0,031$ ). Más aún, una mayor dosis del ligando específico C1 refuerza el efecto protector en los individuos *KIR2DL3*<sup>+</sup> ( $\chi^2 = 9,578$ ;  $P = 0,008$ ), como ocurría con las combinaciones previamente referidas, y en el caso de una doble dosis de ligando (genotipo C1C1) se alcanza una significación estadística que soporta la corrección de Bonferroni ( $P = 0,007$ ;  $P_C = 0,021$ ). Por el contrario, la consideración de los genotipos C1C2 y C2C2 en los pacientes *KIR2DL3*<sup>+</sup> invierte la relación con la psoriasis, pero en ninguno de los casos se alcanza una significación estadística que soporte la corrección de Bonferroni.

Por otro lado, en cuanto a los genes KIR activadores, hay que señalar que el análisis independiente de las combinaciones de *KIR2DS1* o *KIR2DS2*, y los ligandos C1, C2 o sus correspondientes genotipos, sólo muestra diferencias significativas para el caso de la combinación de los individuos *KIR2DS2*<sup>+</sup> con el genotipo C1C1. Así, el examen de la combinación *KIR2DS2/C1* revela una disminución no significativa de la misma en

pacientes respecto a controles. Sin embargo, la combinación de individuos  $KIR2DS2^+$  con el genotipo C1C1 si que aparece significativamente disminuida en pacientes ( $P = 0,044$ ), aunque la significación no soporta la corrección de Bonferroni. Este dato es concordante con el obtenido con la combinación  $KIR2DL2/C1C1$ .

### 3.2.2. Estudio de los genes $KIR2DL2/L3$ en situación de homo o heterocigosis y HLA-C en la cohorte total y en controles

En un nuevo análisis se tuvo en cuenta, como ya se ha comentado, que los genes  $KIR2DL2$  y  $KIR2DL3$  son alelos de un mismo locus, y que por tanto pueden estar presentes en algunos pacientes en homocigosis ( $KIR2DL2/2DL2$  o  $KIR2DL3/2DL3$ ) o en heterocigosis ( $KIR2DL2/2DL3$ ), y que esta circunstancia podría llevar asociado un distinto comportamiento en pacientes con psoriasis.

Por ello, tanto pacientes como controles se estratificaron de acuerdo a este concepto, y se volvió a realizar un análisis de comparación entre las cohortes totales de pacientes e individuos sanos, en el que se tuvieron en cuenta las distintas posibles combinaciones con los distintos alotipos HLA-C, tanto para el caso en el que dichos alotipos estuviesen presentes como ausentes (Tabla 30).

Así, cuando en los individuos homocigotos para  $KIR2DL2$  se evalúa la simple presencia o ausencia del ligando C1 ( $C1^+$  o  $C1^-$ ), o la de los distintos genotipos C1C1, C1C2 o C2C2, no se observa ninguna diferencia estadísticamente significativa ( $\chi^2=0,100$ ;  $P = 0,951$ ).

Sin embargo, cuando se analizan los individuos  $KIR2DL2/L3$  heterocigotos en presencia o ausencia del epítipo C1, se observa una reducida representatividad de individuos  $KIR2DL2/L3/C1^+$  en el grupo de pacientes. No obstante, el análisis comparativo tampoco llega a alcanzar significación estadística ( $P = 0,139$ ). Por el

contrario, la consideración en los individuos *KIR2DL2/L3* de la presencia de genotipos C1C1, C1C2 y C2C2 sí que revela una disminución estadísticamente significativa de la combinación *KIR2DL2/L3/C1C1* en pacientes respecto a controles ( $P = 0,009$ ;  $P_C = 0,027$ ). Inversamente, cuando se considera la presencia de *KIR2DL2/L3* junto con los genotipos C1C2 o C2C2, se observa una mayor representación de estas combinaciones en pacientes con psoriasis que en controles, pero las diferencias en ninguno de los dos casos alcanzan significación estadística.

Por último, señalar que el análisis de la homocigosis *KIR2DL3* en combinación con los distintos genotipos presenta la misma tendencia que en el grupo de individuos heterocigotos, pero las combinaciones con el epítipo C1 y con el genotipo C1C1 no llegan a alcanzar significación estadística.

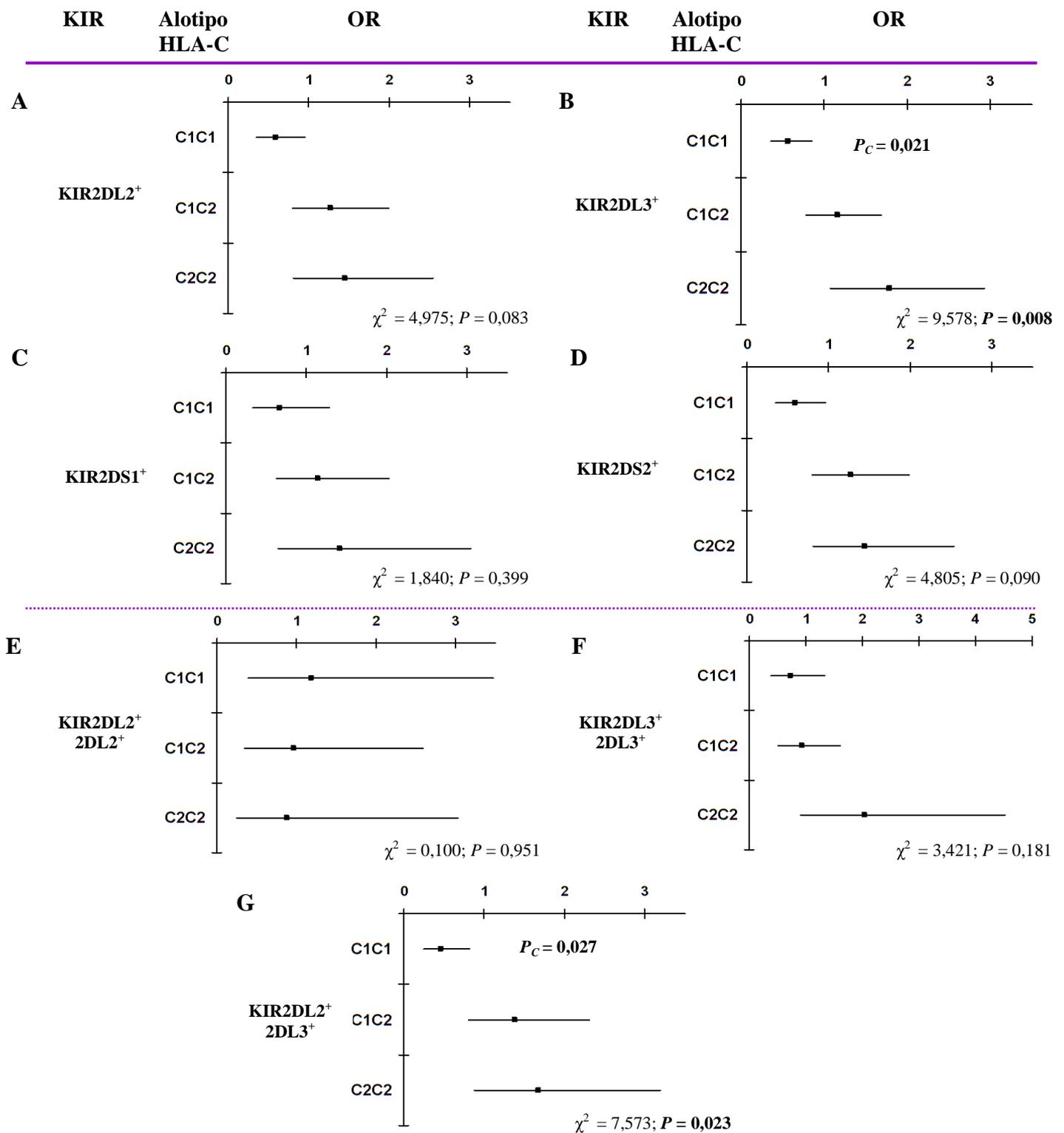
En conclusión, de este análisis se puede deducir que las combinaciones de *KIR2DL3* con los alotipos C1 protegen frente al riesgo de padecer psoriasis, aunque únicamente en el caso de individuos *KIR2DL2/L3* heterocigotos se alcanzan significaciones estadísticas, probablemente porque el grupo de individuos *KIR2DL3/L3* homocigotos es más reducido y supone una limitación para el análisis estadístico.

Todos estos resultados se resumen en la Figura 39, donde se puede comparar el efecto de la dosis del ligando para cada uno de los KIR activadores e inhibidores. Así, se puede observar que en todos los casos la disminución de la dosis de ligandos C1 hace decrecer la OR, excepto en los individuos *KIR2DL2/L2* homocigotos, donde la presencia del alotipo C2 no ejerce un efecto aparente.

TABLA 30. Frecuencias de los pares KIR2DL2/L3 y HLA-C en el total de pacientes y controles

Genotipo	Ligandos HLA-C	Controles n/N (%)	Pacientes n (%)	OR (95% IC)	$P_I$	$P_C$
<b>KIR2DL2/2DL2</b> homocigotos  N = 43	C1 <sup>+</sup>	19/24 (79,2)	35 (81,4)	1,151 (0,330-4,015)	1,000	
	C1 <sup>-</sup>	5/24 (20,8)	8 (18,6)	0,869 (0,249-3,029)		
	C1C1	7/24 (29,2)	14 (32,6)	1,172 (0,395-3,477)	1,000	
	C1C2	12/24 (50,0)	21 (48,8)	0,955 (0,352-2,592)	1,000	
	C2C2	5/24 (20,8)	8 (18,6)	0,869 (0,249-3,029)	1,000	
$\chi^2 = 0,100; P = 0,951$						
<b>KIR2DL2/2DL3</b> heterocigotos  N = 103	C1 <sup>+</sup>	104/121 (83,2)	77 (74,8)	0,598 (0,313-1,141)	0,139	
	C1 <sup>-</sup>	21/121 (16,8)	26 (25,2)	1,672 (0,876-3,191)		
	C1C1	47/121 (37,6)	22 (21,4)	0,451 (0,249-0,817)	<b>0,009</b>	<b>0,027</b>
	C1C2	57/121 (45,6)	55 (53,4)	1,367 (0,810-2,307)	0,287	
	C2C2	21/121 (16,8)	26 (25,2)	1,672 (0,876-3,191)	0,139	
$\chi^2 = 7,573; P = 0,023$						
<b>KIR2DL3/2DL3</b> homocigotos  N = 94	C1 <sup>+</sup>	88/99 (88,9)	75 (79,8)	0,493 (0,221-1,102)	0,111	
	C1 <sup>-</sup>	11/99 (11,1)	19 (20,2)	2,027 (0,907-4,528)		
	C1C1	31/99 (31,3)	23 (24,5)	0,711 (0,377-1,339)	0,337	
	C1C2	57/99 (57,6)	52 (55,3)	0,912 (0,516-1,612)	0,773	
	C2C2	11/99 (11,1)	19 (20,2)	2,027 (0,907-4,528)	0,111	
$\chi^2 = 3,421; P = 0,181$						

$\chi^2$ , test de Chi-cuadrado de Pearson;  $P_I$ , test de Fisher para comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes y el grupo control;  $P_C$ , tras aplicar la corrección de Bonferroni.



**Figura 39.** Distintas combinaciones de KIR/ligando y susceptibilidad a la psoriasis. Los distintos genes KIR aparecen combinados con los genotipos HLA-C. Las combinaciones representadas en la figura se han comparado con el total de pacientes portadores de cada KIR. Se muestra para cada gen KIR el valor de  $\chi^2$  según el genotipo HLA-C. El valor de  $P_C$  fue determinado mediante el test exacto de Fisher de dos colas aplicando la corrección de Bonferroni.

### 3.2.3. Discriminación del efecto del alelo HLA-C\*06

Tras analizar estos resultados, se valoró la posibilidad de que la mayor frecuencia observada de la combinación *KIR2DL1/C2* en pacientes con psoriasis se debiera a una mayor frecuencia del alelo HLA-C\*06, que como se ha comentado pertenece al alotipo C2 y predispone a la psoriasis (Cargill, 2007; Capon, 2008; Liu, 2008; Nair, 2009; Zhang, 2009). Para ello, tanto pacientes como controles *KIR2DL1/C2*<sup>+</sup> se clasificaron en función de la presencia o ausencia del alelo HLA-C\*06, y de esta forma se evidenció que, efectivamente, era el alelo HLA-C\*06 el responsable de esta asociación. Así, mientras que la combinación *KIR2DL1/C2*<sup>+</sup>/HLA-C\*06<sup>+</sup> era más frecuente en pacientes que en controles (OR = 3,811; *P* < 0001, test exacto de Fisher), en el caso de los individuos *KIR2DL1/C2*<sup>+</sup>/HLA-C\*06<sup>-</sup> se invertía dicha tendencia (OR = 0,262; *P* < 0001, test exacto de Fisher)

De igual manera, también cabría pensar que la asociación negativa encontrada para pacientes *KIR2DL2/L3* heterocigotos con el alotipo C1 (C1C1 o C1C2) pudiera deberse simplemente a la ausencia, o una menor frecuencia, del alelo HLA-C\*06 en estos pacientes. Para corroborar o refutar esta posibilidad, en primer lugar se analizó si en pacientes con la combinación *KIR2DL2/L3/C1*<sup>+</sup>, la presencia del alelo HLA-C\*06 podía influir en los resultados. Para ello, se consideraron pacientes y controles *KIR2DL2/L3/C1*<sup>+</sup> y se estratificaron de nuevo en función de si eran o no HLA-C\*06<sup>+</sup>. Como cabía esperar, en los individuos *KIR2DL2/L3/C1*<sup>+</sup>/HLA-C\*06<sup>-</sup> se mantenía la menor frecuencia en pacientes frente a controles, que no resultó significativa (OR = 0,749; *P* = 0,224, test exacto de Fisher). A su vez, en el caso de individuos *KIR2DL2/L3/C1*<sup>+</sup>/HLA-C\*06<sup>+</sup> también se mantenía dicha tendencia (OR = 0,732; *P* = 0,520, test exacto de Fisher). Es decir, en los pacientes con el genotipo

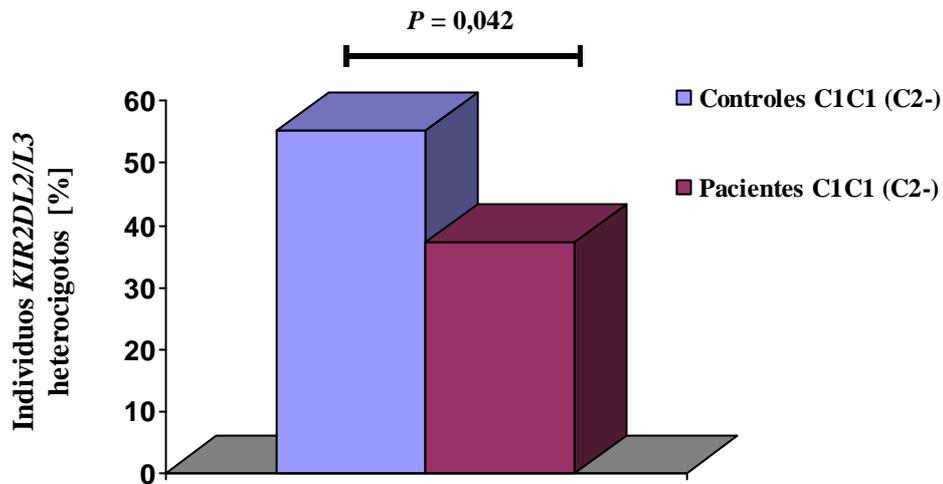
*KIR2DL2/L3/C1*<sup>+</sup> la presencia o ausencia de HLA-C\*06 no modifica el efecto protector observado para dicha combinación.

Por último, en un análisis adicional el total de pacientes y controles C1C1 (es decir, C2) se estratificaron en función de su coexistencia con el genotipo *KIR2DL2/L3* heterocigoto, de forma que se excluía la posible influencia del alelo C\*06 como factor de confusión (alotipo C2). Los resultados se recogen en la Figura 40, donde se puede observar una disminución significativa de pacientes C1C1/*KIR2DL2/L3* con respecto a controles C1C1 con dicha combinación (37,3% vs. 55,3%, OR 0,48; *P* = 0,042). Por lo tanto, se trata de una asociación independiente de que el individuo porte o no porte el alelo HLA-C\*06. En definitiva, tanto este análisis como el anterior demuestran que una vez excluido el papel del alelo HLA-C\*06, el papel de la combinación *KIR2DL2/L3/C1* como factor protector de la psoriasis se sigue manteniendo, indicando que es la presencia del alotipo C1 en combinación con estos receptores la que únicamente condicionaría la aparición o no de la psoriasis.

#### ***3.2.4. Estudio de cada par de genes KIR y HLA-C en los distintos subgrupos de enfermedad***

Finalmente, se analizaron las distintas combinaciones KIR-ligandos HLA-C comparando lo que ocurría en la serie total con los distintos subgrupos de la enfermedad.

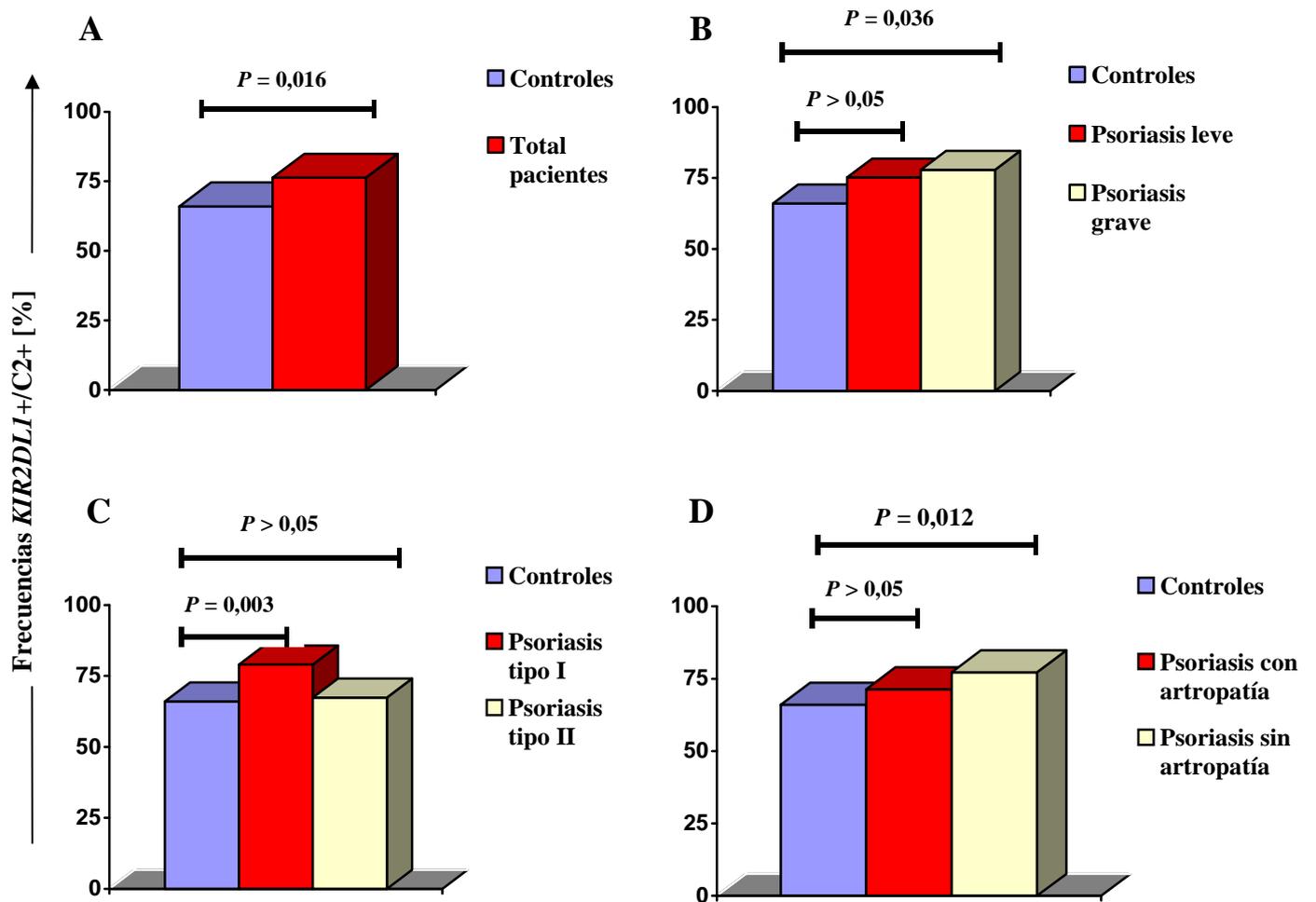
En primer lugar, como se puede observar en la Figura 41, la presencia de la combinación *KIR2DL1/C2* no solo se asocia a la psoriasis cuando se considera el total de pacientes *KIR2DL1*<sup>+</sup> (Figura 41A), si no también cuando se considera la psoriasis grave (B), la tipo I (C) y la no artropática (D). Unos resultados con similares tendencias



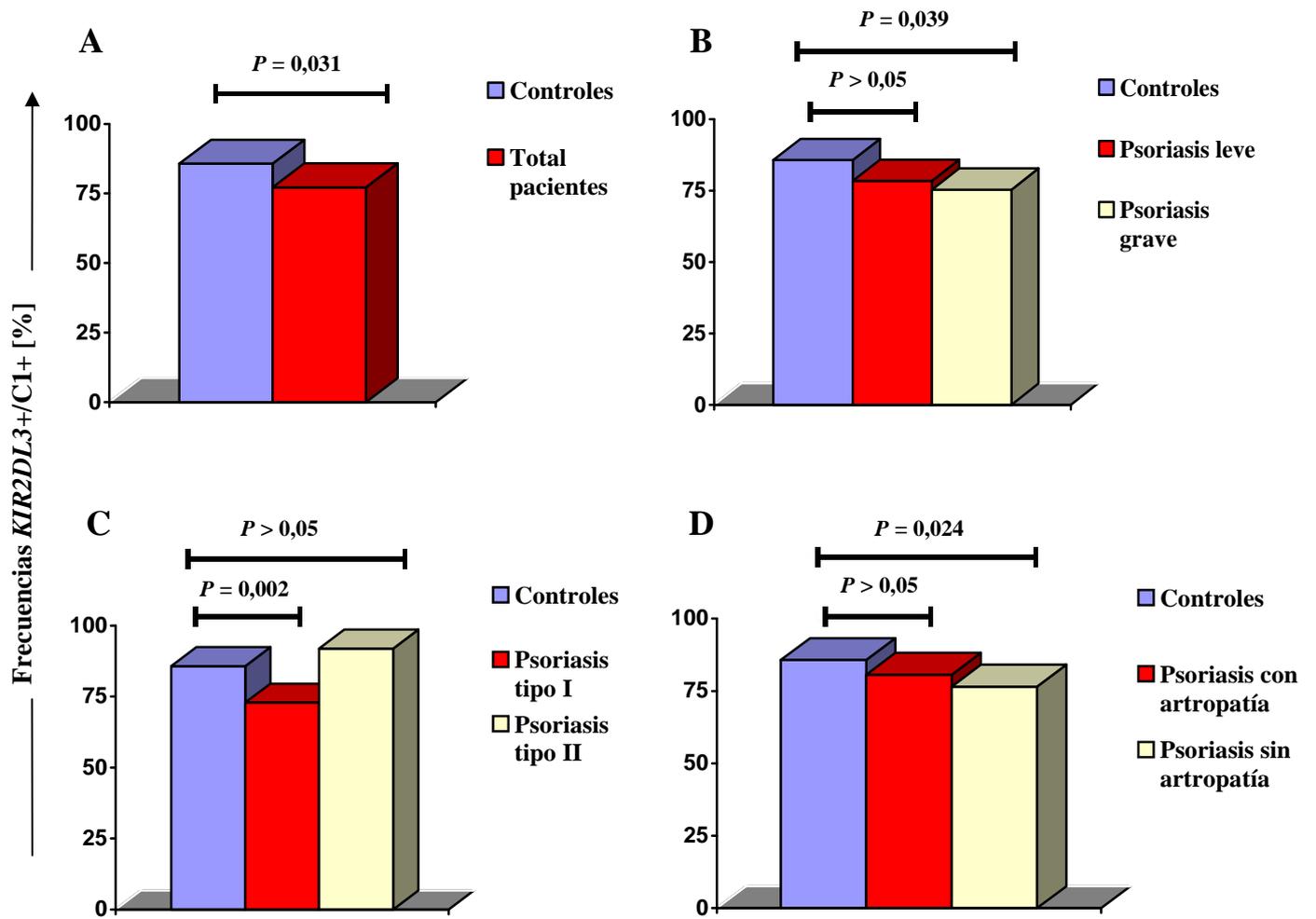
**Figura 40.** Impacto de la presencia del genotipo heterocigoto *KIR2DL2/L3* en pacientes con alotipo *C1C1*. La barra azul representa frecuencia observada del genotipo *KIR2DL2/L3* heterocigoto en individuos control, y la morada la observada en pacientes. El valor de *P* fue determinado mediante el test exacto de Fisher de dos colas.

se pueden observar en el caso de la combinación del ligando específico C2 en pacientes y controles *KIR2DL3*<sup>+</sup> (Figura 42). Para estas 2 combinaciones llama la atención el aumento de significación estadística cuando se consideran los enfermos con psoriasis tipo I.

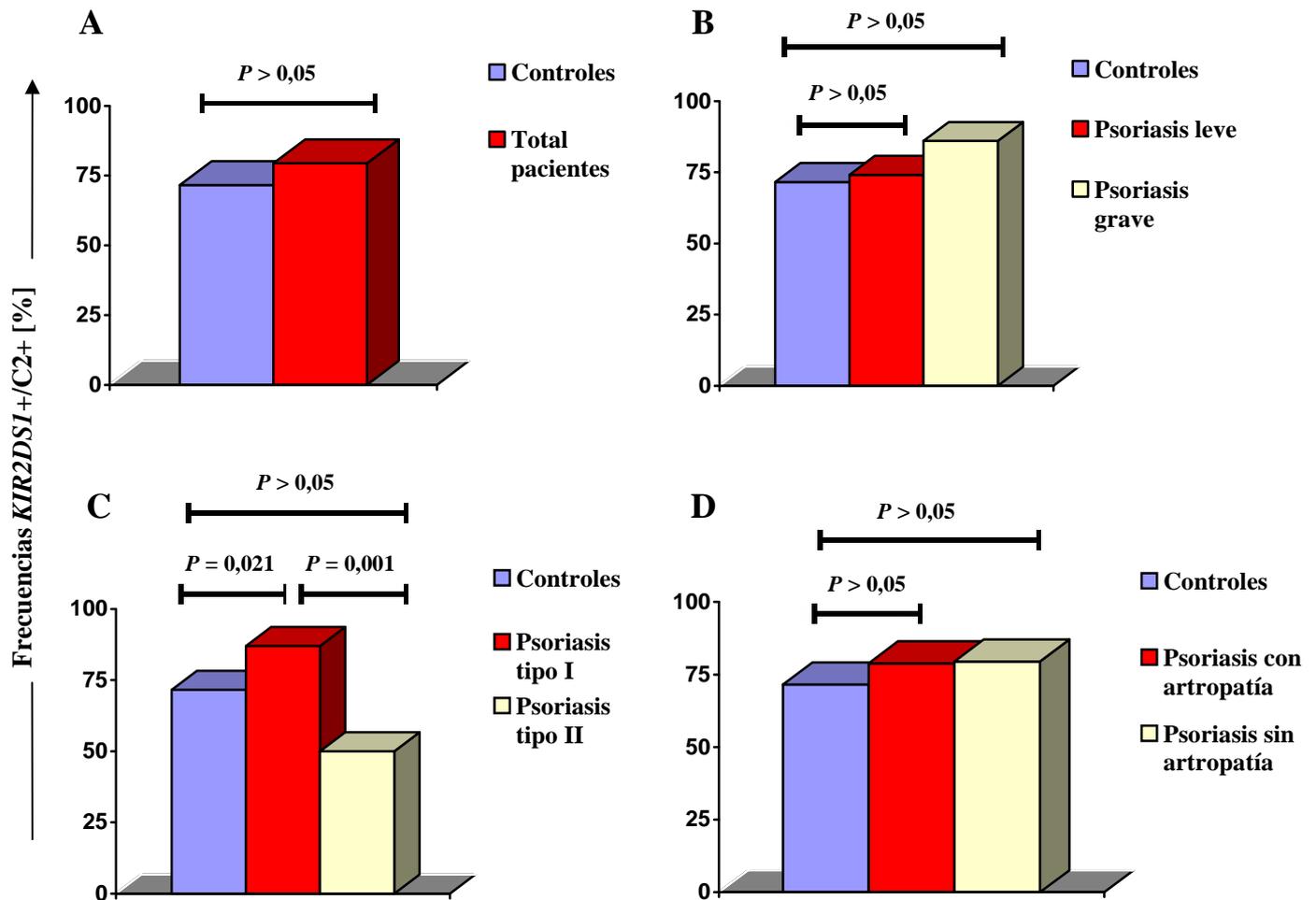
En el caso de la combinación *KIR2DS1/C2*, que no resultó asociada a psoriasis en la serie total ( $P = 0,234$ ), sí se obtiene una asociación estadísticamente significativa cuando se consideran exclusivamente a los pacientes con psoriasis tipo I ( $P = 0,021$ ) (Figura 43C). Más aún, la diferencia presenta una mayor significación estadística si se compara la combinación *KIR2DS1/C2* entre pacientes con psoriasis tipo I y psoriasis tipo II ( $P = 0,001$ ).



**Figura 41.** Frecuencia de la combinación de pacientes  $KIR2DL1^+$  con el alotipo C2. (A), en el total de pacientes; (B-D), en los diferentes subgrupos de la enfermedad. El valor de  $P$  fue determinado mediante el test exacto de Fisher de dos colas.  $P_C$ , obtenida tras aplicar la corrección de Bonferroni.



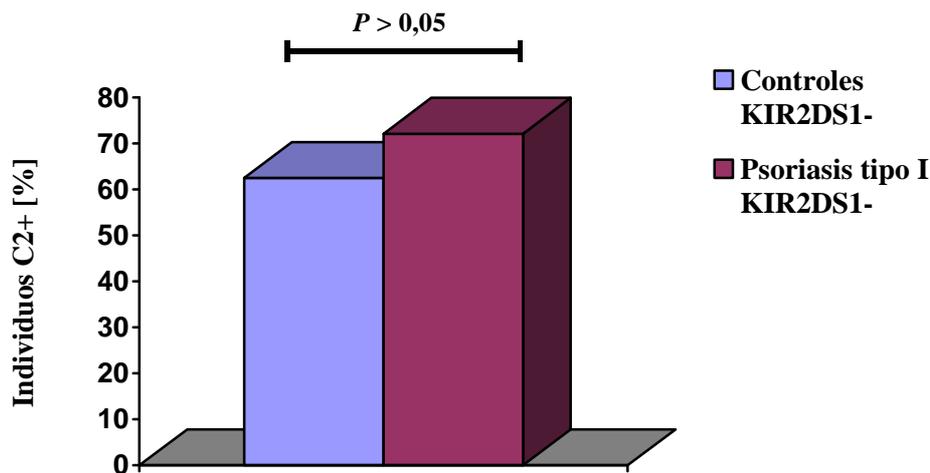
**Figura 42.** Frecuencia de la combinación de pacientes  $KIR2DL3^+$  con el alotipo C1. (A), en el total de pacientes; (B-D), en los diferentes subgrupos de la enfermedad. El valor de  $P$  fue determinado mediante el test exacto de Fisher de dos colas.  $P_C$ , obtenida tras aplicar la corrección de Bonferroni.



**Figura 43.** Frecuencia de la combinación de pacientes  $KIR2DS1^+$  con el alotipo C2. (A), en el total de pacientes; (B-D), en los diferentes subgrupos de la enfermedad. El valor de  $P$  fue determinado mediante el test exacto de Fisher de dos colas.  $P_C$ , obtenida tras aplicar la corrección de Bonferroni.

De nuevo, cabría pensar que la asociación de la combinación  $KIR2DS1/C2$  con la psoriasis tipo I se debiera a la influencia del alelo HLA-C\*06. Por ello, en un segundo análisis los individuos que no portaban  $KIR2DS1$  ( $KIR2DS1^-$ ) se clasificaron según la presencia o ausencia del alotipo C2, y se compararon las frecuencias obtenidas de esta combinación en pacientes con psoriasis tipo I y controles (Figura 44). De modo importante, y a pesar del previsible efecto de HLA-C\*06, en los individuos  $C2^+$  que no

portan *KIR2DS1* (*KIR2DS1*<sup>-</sup>) la consideración del papel de los ligandos C2 no aparece asociada a psoriasis tipo I ( $P = 0,117$ ). De hecho, en los individuos portadores de HLA-C\*06 la coexistencia con *KIR2DS1* resulta asociada con psoriasis tipo I de una forma más fuerte ( $OR = 6,17$ ,  $P_C < 0,001$ ) que cuando los individuos no portan dicho receptor activador ( $OR = 3,93$ ,  $P_C < 0,001$ ).



**Figura 44.** Impacto de la presencia del alotipo C2 en pacientes con psoriasis tipo I que no portan el gen *KIR2DS1*. Las barra azul representa frecuencia observada del alotipo C2 en individuos control, y la morada la observada en pacientes con psoriasis tipo I. El valor de  $P$  fue determinado mediante el test exacto de Fisher de dos colas.

No se han hallado diferencias significativas al comparar las frecuencias de las combinaciones *KIR2DL2/C1* y *KIR2DS2/C1* entre pacientes y controles en los distintos subgrupos de la enfermedad (datos no mostrados).

Por último, se estudió en los diferentes subgrupos de psoriasis la presencia del gen *KIR2DL2/L3*, en homo o heterocigosis, y en combinación con sus ligandos específicos C1. El único valor estadísticamente significativo al comparar las frecuencias de dichas combinaciones fue la disminución de pacientes *KIR2DL2/L3* heterocigotos portadores

del alotipo C1 en la psoriasis tipo I respecto a controles (73,6% vs. 88,9%, OR = 0,35;  $P = 0,014$ ), diferencia que no se había encontrado al considerar el total de pacientes con esta combinación ( $P = 0,111$ ).

### 3.3. Variantes de genes KIR y respuesta a fármacos biológicos

A continuación se intentaron correlacionar las diferentes variantes de los genes KIR con la respuesta a los fármacos biológicos usados en los pacientes incluidos en este estudio. Para ello, los pacientes que habían recibido fármacos biológicos se clasificaron en “respondedores” o “no respondedores”. Se consideraron respondedores todos aquellos pacientes que habían experimentado una mejoría de al menos el 75% del PASI basal (PASI75) en la semana 24 (en el caso del etanercept), semana 12 (para infliximab) o en la semana 16 (con ustekinumab).

Así, de los 12 pacientes que recibieron infliximab 9 fueron respondedores (75%), de los 17 pacientes que recibieron etanercept 10 fueron respondedores (58,8%), y de los 5 pacientes tratados con ustekinumab 2 fueron respondedores (40%).

Se estudiaron únicamente los genes KIR en los que previamente se habían obtenido resultados significativos (*KIR2DL1*, *KIR2DL2/L3*, *KIR2DL5*, *KIR2DS2*, *KIR2DS3*), además de *KIR2DS1* y *KIR2DS4*.

En los diferentes grupos de tratamiento, ningún gen KIR se pudo asociar con respuesta o no respuesta, es decir, las distribuciones genotípicas en los diferentes grupos sometidos a tratamiento con fármacos biológicos no fueron estadísticamente diferentes entre pacientes respondedores y no respondedores (datos nos mostrados). En cualquier caso, el número reducido de pacientes tratados puede ser un factor limitante para encontrar asociación entre respuesta a fármacos biológicos y presencia o ausencia de genes KIR.

#### 4. POLIMORFISMOS DE CITOQUINAS EN LA PSORIASIS

El análisis inmunogenético en pacientes con psoriasis se completó con el estudio del polimorfismo de varios genes de citoquinas inflamatorias. Los polimorfismos analizados fueron todos tipo SNP o de un solo nucleótido, y fueron los siguientes: *IFNG* +874, *IL6* -174, *IL12B* -1188, *TNF* -238 y *TNF* -308. En algún caso de la serie de controles no se pudieron determinar todos estos polimorfismos por problemas técnicos o por muestra inadecuada, quedando una población total de 212 controles para los polimorfismos *IFNG* +874, *IL6* -174, *TNF* -238 y *TNF* -308, y 211 controles para *IL12B* -1188. En la Tabla 31 se resumen los resultados obtenidos para cada uno de los polimorfismos, en pacientes y en individuos sanos usados como controles.

A continuación se exponen por separado los resultados hallados para cada tipo de citoquina y sus polimorfismos.

##### 4.1. Polimorfismo del Interferón- $\gamma$

El SNP estudiado en la posición +874 del gen *IFNG* (rs2430561, +874T>A) está situado en un intrón del mismo, y está determinado por el cambio de una timina (T) por adenina (A). De acuerdo al mismo, pueden existir individuos homocigotos, A/A o T/T, y heterocigotos, A/T. En la Figura 45 se detalla la distribución de estos genotipos en los pacientes con psoriasis y en individuos control, en la Tabla 32 se ofrece un resumen de las frecuencias alélicas y genotípicas observadas en los distintos subgrupos de pacientes, y en la Figura 46 se compara la frecuencia del alelo A entre estos subgrupos y los individuos control.

**TABLA 31.** Polimorfismos de citoquinas en la serie total de pacientes y en controles

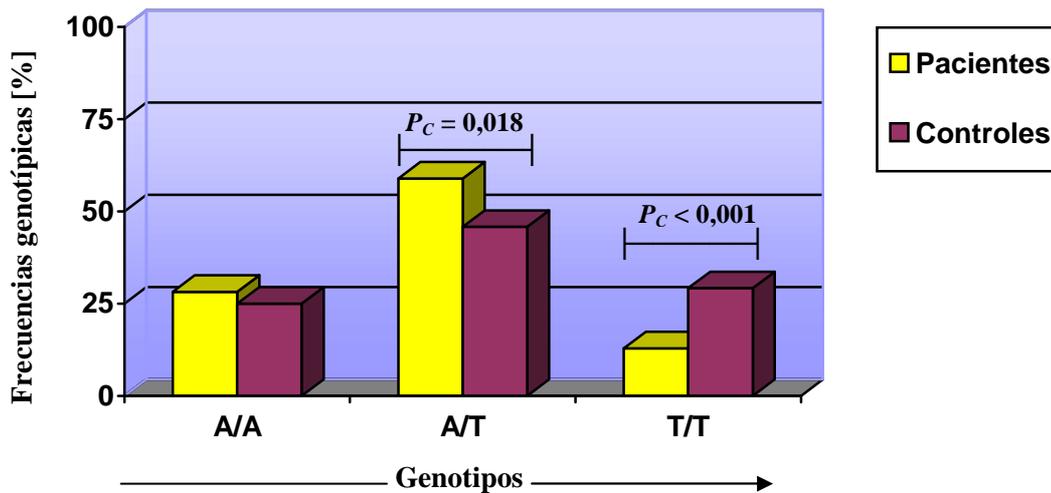
Polimorfismo	Controles n/N (%)	Pacientes	OR (95% IC)	P	P <sub>C</sub>
		N = 241 n (%)			
<b>INFG +874</b>					
Alelo A	150/212 (70,8)	210 (87,1)	2,800 (1,734-4,522)	<0,001	<0,001
Alelo T	159/212 (75,0)	173 (71,8)	0,848 (0,558-1,289)	0,458	
Genotipo AA	53/212 (25,0)	68 (28,2)	1,179 (0,776-1,792)	0,458	
Genotipo AT	97/212 (45,8)	142 (58,9)	1,701 (1,172-2,468)	<b>0,006</b>	<b>0,018</b>
Genotipo TT	62/212 (29,2)	31 (12,9)	0,357 (0,221-0,577)	<0,001	<0,001
<b>IL6 -174</b>					
Alelo C	112/212 (52,8)	160 (66,4)	1,764 (1,207-2,578)	<b>0,004</b>	<b>0,008</b>
Alelo G	194/212 (91,5)	210 (87,1)	0,629 (0,341-1,160)	0,172	
Genotipo CC	18/212 (8,5)	31 (12,9)	1,591 (0,862-2,936)	0,172	
Genotipo CG	94/212 (44,3)	129 (53,5)	1,446 (0,998-2,095)	0,060	
Genotipo GG	100/212 (47,2)	81 (33,6)	0,567 (0,338-0,829)	<b>0,004</b>	<b>0,012</b>
<b>IL12B -1188</b>					
Alelo A	203/211 (96,2)	227 (94,2)	0,639 (0,263-1,555)	0,384	
Alelo C	85/211 (40,3)	80 (33,2)	0,737 (0,502-1,082)	0,142	
Genotipo AA	126/211 (59,7)	161 (66,8)	1,358 (0,925-1,993)	0,142	
Genotipo AC	77/211 (36,5)	66 (27,4)	0,656 (0,441-0,978)	<b>0,043</b>	
Genotipo CC	8/211 (3,8)	14 (5,8)	1,565 (0,643-3,807)	0,384	

P, test de Fisher para comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes y el grupo control; P<sub>C</sub>, tras aplicar la corrección de Bonferroni.

**TABLA 31 (CONTINUACIÓN).** Polimorfismos de citoquinas en la serie total de pacientes y en controles

Polimorfismo	Controles n/N (%)	Pacientes	OR (95% IC)	P	P <sub>C</sub>
		N = 241 n (%)			
<b>TNF -238</b>					
Alelo A	32/212 (15,1)	65 (27,0)	2,077 (1,296-3,329)	<b>0,003</b>	<b>0,006</b>
Alelo G	210/212 (99,1)	238 (98,8)	0,756 (0,125-4,565)	1,000	
Genotipo AA	2/212 (0,9)	3 (1,2)	1,324 (0,219-7,997)	1,000	
Genotipo AG	30/212 (14,2)	62 (25,7)	2,101 (1,297-3,404)	<b>0,002</b>	<b>0,006</b>
Genotipo GG	180/212 (84,9)	176 (73,0)	0,481 (0,300-0,771)	<b>0,003</b>	<b>0,009</b>
<b>TNF -308</b>					
Alelo A	58/210 (27,6)	66 (27,4)	0,988 (0,653-1,496)	1,000	
Alelo G	204/210 (97,1)	240 (99,6)	7,059 (0,843-59,116)	0,054	
Genotipo AA	6/210 (2,9)	1 (0,4)	0,142 (0,017-1,186)	0,054	
Genotipo AG	52/210 (24,8)	65 (27,0)	1,122 (0,735-1,713)	0,667	
Genotipo GG	152/210 (72,4)	175 (72,6)	1,012 (0,669-1,531)	1,000	

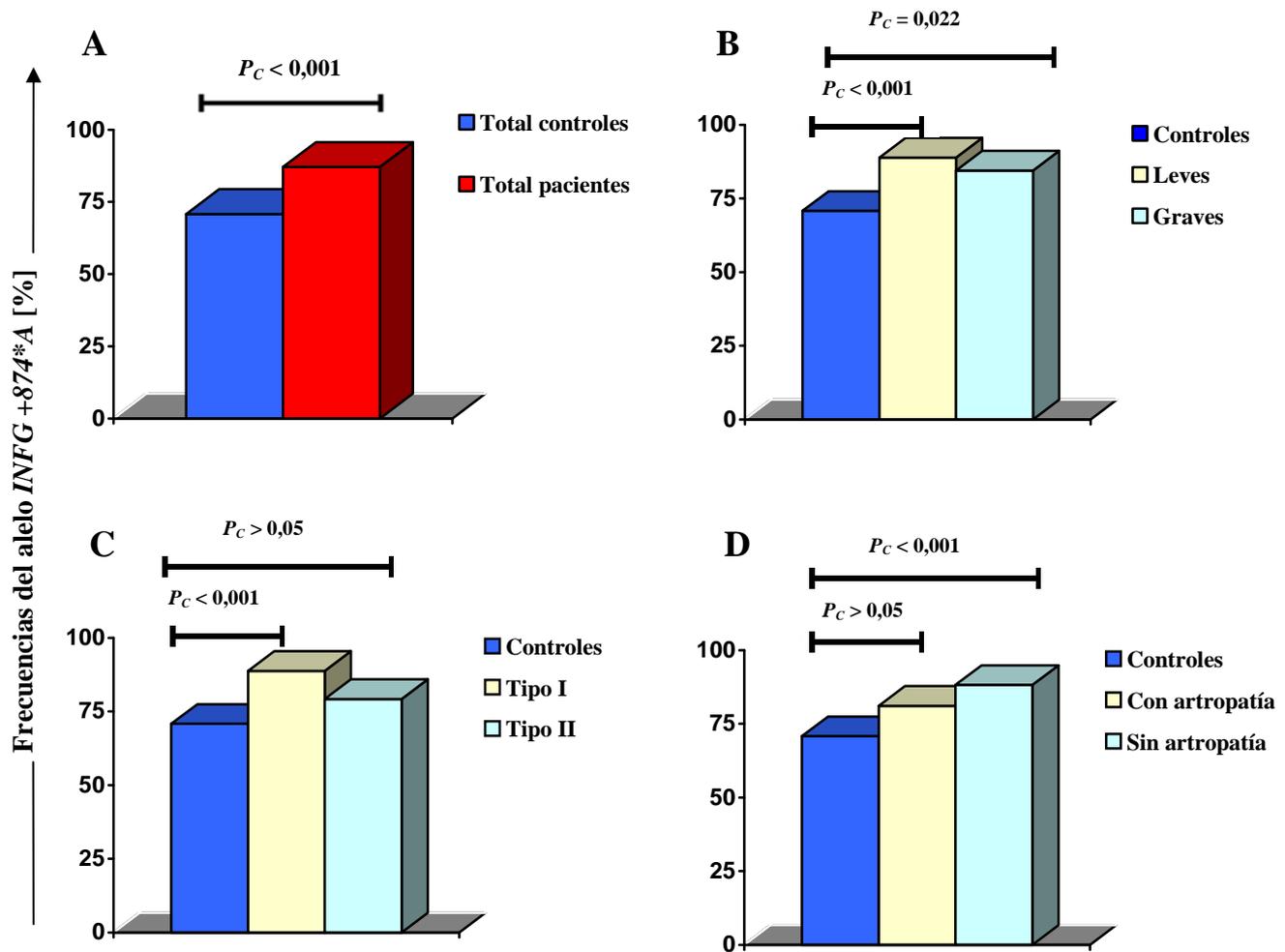
*P*, test de Fisher para comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes y el grupo control; *P<sub>C</sub>*, tras aplicar la corrección de Bonferroni.



**Figura 45.** Distribución de genotipos de acuerdo al polimorfismo *IFNG* +874 en el total de pacientes con psoriasis y en controles. Los resultados representan frecuencias genotípicas. En las barras amarillas se representa la frecuencia en pacientes, y en morado la de controles. El valor de  $P_C$  fue determinado mediante el test exacto de Fisher de dos colas tras aplicar la corrección de Bonferroni.

El análisis del polimorfismo *IFNG* +874 revela que la presencia del alelo A se asocia significativamente a la psoriasis ( $P_C < 0,001$ ), sobre todo con formas leves ( $P_C < 0,001$ ), de debut precoz o tipo I ( $P_C < 0,001$ ), y no artropáticas ( $P_C < 0,001$ ) (Figura 46). Ante estos datos se valoró la posibilidad de una interacción epistática del alelo A con el alelo HLA-C\*06. Sin embargo, no pudimos encontrar ninguna asociación entre ambos ( $P = 0,079$ , test exacto de Fisher), lo que indica que se trata de factores independientemente asociados a la predisposición para padecer psoriasis.

En la Tabla 32 se puede observar también la comparación de frecuencias tomando en consideración los genotipos. El genotipo T/T, el cual se ha definido como de mayor secreción de IFN- $\gamma$ , se asocia negativamente con psoriasis, tanto si se considera la enfermedad en general ( $P_C < 0,001$ ), como si se estratifica en sus distintos subtipos: leve ( $P_C < 0,001$ ), tipo I ( $P_C < 0,001$ ) y psoriasis no asociada a artropatía ( $P_C < 0,001$ ).



**Figura 46.** Frecuencia del alelo *INFG* +874A. Se muestra la frecuencia del alelo en el total de pacientes con psoriasis (A) y en los diferentes subgrupos de la enfermedad (B-D). El valor de  $P$  fue determinado mediante el test exacto de Fisher de dos colas.

Esto indica que este genotipo puede proteger frente a la aparición de psoriasis. También es significativa su reducción en la psoriasis grave, aunque la  $P$  corregida es mayor ( $P_C = 0,033$ ).

En cambio, el genotipo A/T, correspondiente al fenotipo de secreción intermedia de *IFN- $\gamma$* , resulta ser significativamente más frecuente en pacientes que en controles ( $P_C =$

0,018), y en pacientes con psoriasis grave ( $P_C = 0,045$ ), psoriasis tipo I ( $P_C = 0,021$ ) y psoriasis no asociada a artropatía ( $P_C = 0,006$ ).

Sin embargo, con respecto al genotipo A/A, o de secreción baja de IFN- $\gamma$ , no se observaron diferencias significativas. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar este genotipo en pacientes con psoriasis leve y psoriasis grave, pacientes con psoriasis tipo I y tipo II, o pacientes con formas artropáticas y sin ellas.

**TABLA 32.** Polimorfismos en posición +874 de INFG en los distintos subgrupos de pacientes y en controles

Alelo / genotipo	Controles		PSORIASIS LEVE			PSORIASIS GRAVE			PSORIASIS TIPO I			PSORIASIS TIPO II		
	N = 212	n (%)	Pacientes			Pacientes			Pacientes			Pacientes		
			N = 144	P	P <sub>C</sub>	N = 97	P	P <sub>C</sub>	N = 188	P	P <sub>C</sub>	N = 48	P	P <sub>C</sub>
		n (%)												
Alelo A	150 (70,8)	128 (88,9)	<0,001	<0,001 <sup>a</sup>	82 (84,5)	0,011	0,022 <sup>b</sup>	167 (88,8)	<0,001	<0,001 <sup>c</sup>	38 (79,2)	0,286		
Alelo T	159 (75,0)	99 (68,8)	0,227		74 (76,3)	0,887		133 (70,7)	0,368		35 (72,9)	0,854		
Genotipo AA	53 (25,0)	45 (31,3)	0,227		23 (23,7)	0,887		55 (29,3)	0,368		13 (27,1)	0,854		
Genotipo AT	97 (45,8)	83 (57,6)	0,031		59 (60,8)	0,015	0,045 <sup>d</sup>	112 (59,6)	0,007	0,021 <sup>e</sup>	25 (52,1)	0,522		
Genotipo TT	62 (29,2)	16 (11,1)	<0,001	<0,001 <sup>f</sup>	15 (15,5)	0,011	0,033 <sup>g</sup>	21 (11,2)	<0,001	<0,001 <sup>h</sup>	10 (20,8)	0,286		

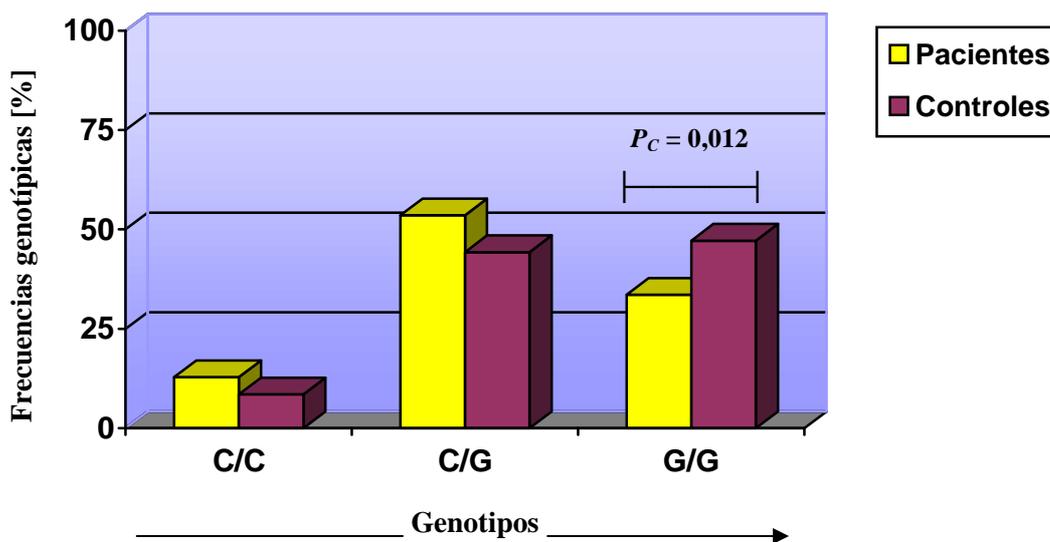
Alelo / genotipo	Controles		ARTROPATÍA SÍ			ARTROPATÍA NO		
	N = 212	n (%)	Pacientes			Pacientes		
			N = 37	P	P <sub>C</sub>	N = 204	P	P <sub>C</sub>
		n (%)						
Alelo A	150 (70,8)	30 (81,1)	0,235		180 (88,2)	<0,001	<0,001 <sup>i</sup>	
Alelo T	159 (75,0)	25 (67,6)	0,417		148 (72,5)	0,579		
Genotipo AA	53 (25,0)	12 (32,4)	0,417		56 (27,5)	0,579		
Genotipo AT	97 (45,8)	18 (48,6)	0,858		124 (60,8)	0,002	0,006 <sup>j</sup>	
Genotipo TT	62 (29,2)	7 (18,9)	0,235		24 (11,8)	<0,001	<0,001 <sup>k</sup>	

<sup>a</sup> OR 3,307 (1,818-6,013); <sup>b</sup> OR 2,260 (1,210-4,221)  
<sup>c</sup> OR 3,287 (1,912-5,650); <sup>d</sup> OR 1,841 (1,129-3,002)  
<sup>e</sup> OR 1,747 (1,174-2,599); <sup>f</sup> OR 0,302 (0,166-0,550)  
<sup>g</sup> OR 0,443 (0,237-0,827); <sup>h</sup> OR 0,304 (0,177-0,523)  
<sup>i</sup> OR 3,100 (1,846-5,207); <sup>j</sup> OR 1,838 (1,244-2,714)  
<sup>k</sup> OR 0,323 (0,192-0,542)

P, test de Fisher para comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes y el grupo control; P<sub>C</sub>, tras aplicar la corrección de Bonferroni.

#### 4.2. Polimorfismo de la Interleuquina-6

Uno de los polimorfismos conocido del gen de la IL-6 (rs1800795, -174G>C) se sitúa en la posición -174 de la porción proximal de su promotor, donde puede existir una guanina (G) o una citosina (C). De acuerdo a esto, pueden existir individuos homocigotos, G/G o C/C, y heterocigotos, G/C. Los sujetos de genotipo G/G o G/C son considerados de fenotipo alto secretor de IL-6, mientras que el genotipo C/C ocasiona un fenotipo bajo secretor de dicha citoquina. En la Figura 47 se compara la distribución de estos genotipos en pacientes y controles, y en la Tabla 33 se ofrece un resumen de las frecuencias alélicas y genotípicas en los distintos subgrupos de pacientes.



**Figura 47.** Distribución de genotipos según el polimorfismo IL6 -174 en el total de pacientes con psoriasis y en controles. Los resultados representan frecuencias genotípicas. En las barras amarillas se representa la frecuencia en pacientes, y en morado la de controles. El valor de  $P_C$  fue determinado mediante el test exacto de Fisher de dos colas tras aplicar la corrección de Bonferroni.

De la sola observación de las frecuencias alélicas de este polimorfismo de IL-6 en los distintos subgrupos (Tabla 33) se deduce que el alelo C aparece significativamente sobrerrepresentado en la serie total de pacientes con psoriasis ( $P_C = 0,008$ ), pero sobre

todo en formas leves ( $P_C = 0,008$ ), de debut precoz o tipo I ( $P_C = 0,006$ ), y no artropáticas ( $P_C = 0,010$ ). No se ha hallado sin embargo correlación estadística entre el alelo C y el HLA-C\*06 ( $P = 0,128$ ), al igual que lo ocurrido con el polimorfismo *IFNG* +874. No se obtuvo ninguna asociación significativa con el alelo G cuando se analizó por separado.

Respecto al estudio de los genotipos, tanto la figura como la tabla muestran que el genotipo G/G aparece significativamente disminuido en la psoriasis, tanto si el total de pacientes se compara con controles ( $P_C = 0,012$ ), como si se compara la psoriasis leve ( $P_C = 0,012$ ), la tipo I ( $P_C = 0,009$ ) o la no asociada a artropatía ( $P_C = 0,015$ ). Este genotipo se caracteriza por una mayor secreción de IL-6 como ya se ha comentado, y ello podría indicar que la mayor secreción de esta citoquina previene frente a la psoriasis.

Por otro lado, el genotipo C/G presenta una tendencia a la significación estadística en las psoriasis graves y de tipo I cuando se compara con controles, pero no soporta la corrección de Bonferroni ( $P = 0,05$ ,  $P_C > 0,05$ , y  $P = 0,045$ ,  $P_C > 0,05$ , respectivamente).

Respecto al genotipo C/C, no se hallan diferencias significativas entre el total de pacientes con psoriasis y los controles sanos. Asimismo, tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas al comparar las frecuencias de este genotipo en los pacientes con psoriasis leve y psoriasis grave, los pacientes con psoriasis tipo I y tipo II, y los pacientes con formas artropáticas o sin ellas.

**TABLA 33.** Polimorfismos en posición -174 de *IL6* en los distintos subgrupos de pacientes y en controles

Alelo / genotipo	Controles			PSORIASIS LEVE			PSORIASIS GRAVE			PSORIASIS TIPO I			PSORIASIS TIPO II		
	N = 212	Pacientes			Pacientes			Pacientes			Pacientes				
		n (%)	N = 144	P	P <sub>C</sub>	N = 97	P	P <sub>C</sub>	N = 188	P	P <sub>C</sub>	N = 48	P	P <sub>C</sub>	
		n (%)			n (%)			n (%)			n (%)				
<b>Alelo C</b>	112 (52,8)	98 (68,1)	<b>0,004</b>	<b>0,008<sup>a</sup></b>	62 (63,9)	0,083		127 (67,6)	<b>0,003</b>	<b>0,006<sup>b</sup></b>	30 (62,5)	0,262			
<b>Alelo G</b>	194 (91,5)	120 (83,3)	<b>0,029</b>		90 (92,8)	0,824		164 (87,2)	0,192		42 (87,5)	0,408			
<b>Genotipo CC</b>	18 (8,5)	24 (16,7)	<b>0,029</b>		7 (7,2)	0,824		24 (12,8)	0,192		6 (12,5)	0,408			
<b>Genotipo CG</b>	94 (44,3)	74 (51,4)	0,196		55 (56,7)	<b>0,050</b>		103 (54,8)	<b>0,045</b>		24 (50,0)	0,523			
<b>Genotipo GG</b>	100 (47,2)	46 (31,9)	<b>0,004</b>	<b>0,012<sup>c</sup></b>	35 (36,1)	0,083		61 (32,4)	<b>0,003</b>	<b>0,009<sup>d</sup></b>	18 (37,5)	0,262			

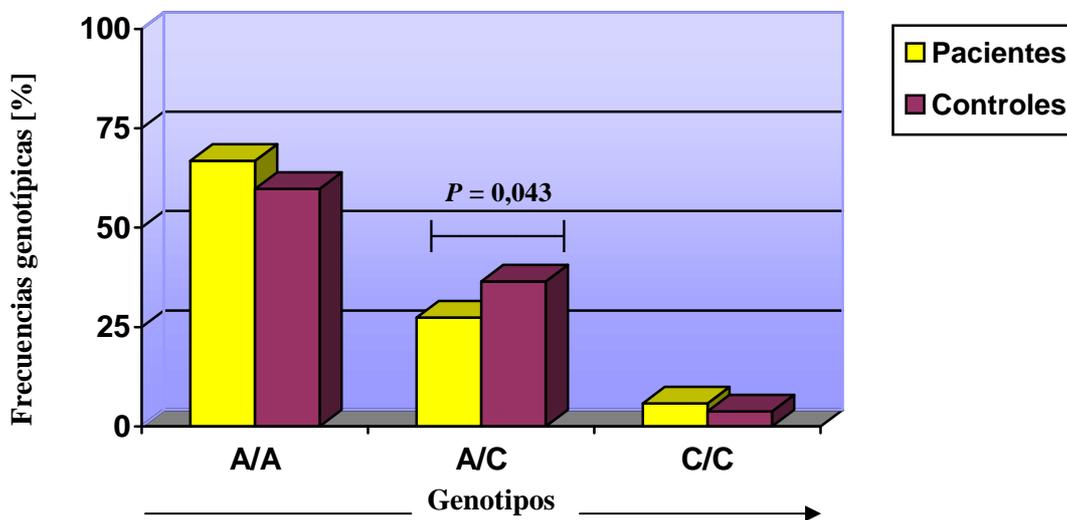
Alelo / genotipo	Controles			ARTROPATÍA SÍ			ARTROPATÍA NO		
	N = 212	Pacientes			Pacientes				
		n (%)	N = 37	P	P <sub>C</sub>	N = 204	P	P <sub>C</sub>	
		n (%)			n (%)				
<b>Alelo C</b>	112 (52,8)	24 (64,9)	0,211		136 (66,7)	<b>0,005</b>	<b>0,010<sup>e</sup></b>		
<b>Alelo G</b>	194 (91,5)	35 (94,6)	0,747		175 (85,8)	0,088			
<b>Genotipo CC</b>	18 (8,5)	2 (5,4)	0,747		29 (14,2)	0,088			
<b>Genotipo CG</b>	94 (44,3)	22 (59,5)	0,108		107 (52,5)	0,116			
<b>Genotipo GG</b>	100 (47,2)	13 (35,1)	0,211		68 (33,3)	<b>0,005</b>	<b>0,015<sup>f</sup></b>		

<sup>a</sup> OR 1,902 (1,223-2,960); <sup>b</sup> OR 1,859 (1,237-2,794)  
<sup>c</sup> OR 0,526 (0,338-0,818); <sup>d</sup> OR 0,538 (0,358-0,808)  
<sup>e</sup> OR 1,786 (1,201-2,655); <sup>f</sup> OR 0,560 (0,377-0,833)

P, test de Fisher para comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes y el grupo control; P<sub>C</sub>, tras aplicar la corrección de Bonferroni.

### 4.3. Polimorfismo de la Interleuquina-12

El polimorfismo del gen *IL12B* correspondiente a la posición -1188 (rs3212227, -1188A>C) se encuentra en la región 3'UTR. Este polimorfismo se caracteriza por un cambio de adenina (A) por una citosina (C). Según ello, pueden existir individuos homocigotos, A/A o C/C, y heterocigotos, A/C. En la Figura 48 se ilustran las frecuencias de los genotipos en pacientes y controles, y en la Tabla 34 se resumen las distintas frecuencias alélicas y genotípicas en los diferentes subgrupos de pacientes.



**Figura 48.** Distribución de genotipos de acuerdo al polimorfismo *IL12B* -1188 en el total de pacientes con psoriasis y en controles. Los resultados representan frecuencias genotípicas. En las barras amarillas se representa la frecuencia en pacientes, y en morado la de controles. El valor de  $P$  fue determinado mediante el test exacto de Fisher.  $P_C > 0,05$  tras aplicar la corrección de Bonferroni.

Tras el análisis de la presencia de alelos por separado, se puede observar que el alelo C disminuye de forma significativa en pacientes con psoriasis grave respecto a controles ( $P = 0,042$ ), en psoriasis tipo II ( $P = 0,050$ ) y en pacientes con artropatía psoriásica ( $P = 0,042$ ). Esto sugiere un papel protector de este alelo en diversos grupos de psoriasis,

aunque la significación se pierde tras la corrección de Bonferroni, quizás por una limitación impuesta por el tamaño de la serie.

La frecuencia del genotipo A/C aparece significativamente disminuida en psoriasis, aunque su significación se pierde igualmente tras aplicar la corrección de Bonferroni ( $P = 0,043$ ,  $P_C > 0,05$ ). Además, cuando se analizan los diversos subgrupos de pacientes (Tabla 34) este genotipo se observa asociado negativamente con las formas graves de psoriasis y con las de debut tardío o tipo II ( $P = 0,018$ ,  $P_C = 0,054$  en ambos casos), con unos resultados tras la corrección de Bonferroni que bordean la significación. Sin embargo, dicha significación sí que se alcanza en los pacientes con artropatía psoriásica, donde el genotipo A/C también aparece asociado negativamente con ella ( $P_C = 0,045$ ).

Inversamente, la frecuencia del genotipo A/A es mayor en los subgrupos de psoriasis grave ( $P = 0,030$ ), tipo II ( $P = 0,050$ ) y con artropatía ( $P = 0,042$ ), pero no se alcanza la significación estadística en ninguno de los casos tras la corrección por el número de comparaciones.

Con el genotipo C/C no se hallan resultados significativos en la serie total, ni en pacientes con psoriasis leve y grave, pacientes con psoriasis tipo I y tipo II, así como pacientes con formas artropáticas o sin ellas.

**TABLA 34.** Polimorfismos en posición -1188 de *IL12B* en los distintos subgrupos de pacientes y en controles

Alelo / genotipo	Controles			PSORIASIS LEVE			PSORIASIS GRAVE			PSORIASIS TIPO I			PSORIASIS TIPO II		
	N = 211	Pacientes			Pacientes			Pacientes			Pacientes				
		n (%)	N = 144	P	P <sub>C</sub>	N = 97	P	P <sub>C</sub>	N = 188	P	P <sub>C</sub>	N = 48	P	P <sub>C</sub>	
Alelo A	203 (96,2)	134 (93,1)	0,221		93 (95,9)	1,000		178 (94,7)	0,480		45 (93,8)	0,433			
Alelo C	85 (40,3)	54 (37,5)	0,658		26 (26,8)	<b>0,030</b>		66 (35,1)	0,302		12 (25,0)	<b>0,050</b>			
Genotipo AA	126 (59,7)	90 (62,5)	0,658		71 (73,2)	<b>0,030</b>		122 (64,9)	0,302		36 (75,0)	<b>0,050</b>			
Genotipo AC	77 (36,5)	44 (30,6)	0,256		22 (22,7)	<b>0,018</b>		56 (29,8)	0,168		9 (18,8)	<b>0,018</b>			
Genotipo CC	8 (3,8)	10 (6,9)	0,221		4 (4,1)	1,000		10 (5,3)	0,480		3 (6,3)	0,433			

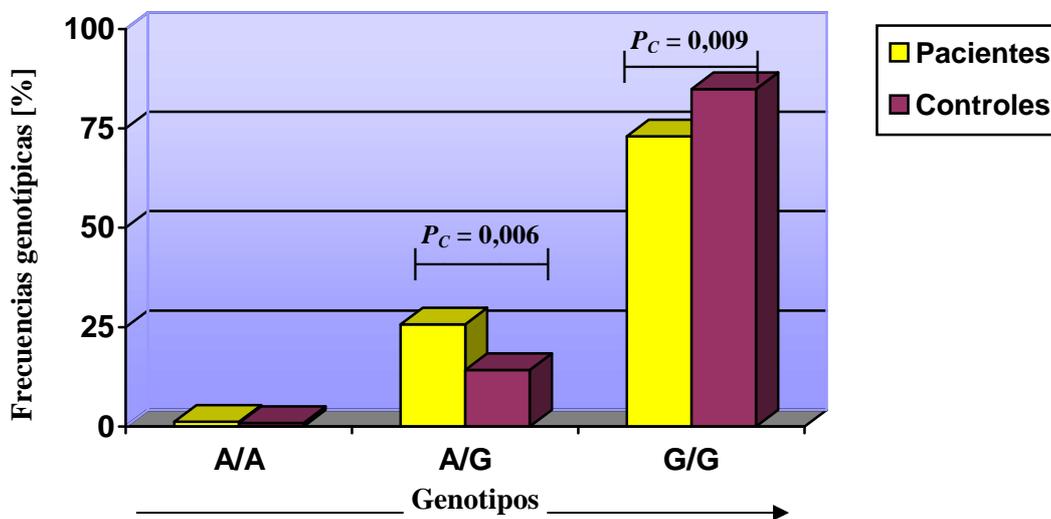
Alelo / genotipo	Controles			ARTROPATÍA SÍ			ARTROPATÍA NO			<sup>a</sup> OR 0,337 (0,135-0,843)  <i>P</i> , test de Fisher para comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes y el grupo control; <i>P<sub>C</sub></i> , tras aplicar la corrección de Bonferroni.
	N = 211	Pacientes			Pacientes					
		n (%)	N = 37	P	P <sub>C</sub>	N = 204	P	P <sub>C</sub>		
Alelo A	203 (96,2)	35 (94,6)	0,648		192 (94,1)	0,365				
Alelo C	85 (40,3)	8 (21,6)	<b>0,042</b>		72 (35,3)	0,312				
Genotipo AA	126 (59,7)	29 (78,4)	<b>0,042</b>		132 (64,7)	0,312				
Genotipo AC	77 (36,5)	6 (16,2)	<b>0,015</b>	<b>0,045<sup>a</sup></b>	60 (29,4)	0,144				
Genotipo CC	8 (3,8)	2 (5,4)	0,648		12 (5,9)	0,365				

#### 4.4. Polimorfismo del Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$

De esta citoquina se han estudiado 2 posiciones polimórficas: -238 y -308.

##### 4.4.1. Polimorfismo en posición -238 del gen *TNF*

Este polimorfismo se sitúa en la región promotora del gen *TNF* (rs361525, -238G>A), y consiste en la sustitución de guanina por adenina en la posición -238. Por lo tanto, se puede encontrar una guanina (G) o una adenina (A), y de acuerdo a esto pueden existir individuos homocigotos, G/G o A/A, y heterocigotos, G/A. El genotipo G/G se asocia con un incremento de los niveles de TNF- $\alpha$ . En la Figura 49 se expone la distribución de los genotipos en pacientes y controles, y en la Tabla 35 se ofrece un resumen de las distintas frecuencias alélicas y genotípicas en los diferentes subgrupos de pacientes y en los individuos control.



**Figura 49.** Distribución de genotipos de acuerdo al polimorfismo *TNF* -238 en el total de pacientes con psoriasis y en controles. Los resultados representan frecuencias genotípicas. En las barras amarillas se representa la frecuencia en pacientes, y en morado la de controles. El valor de  $P_C$  fue determinado mediante el test exacto de Fisher de dos colas tras aplicar la corrección de Bonferroni.

**TABLA 35. Polimorfismos en posición -238 de TNF en los distintos subgrupos de pacientes y en controles**

Alelo / genotipo	Controles		PSORIASIS LEVE			PSORIASIS GRAVE			PSORIASIS TIPO I			PSORIASIS TIPO II		
	N = 212	n (%)	Pacientes			Pacientes			Pacientes			Pacientes		
			N = 144	P	P <sub>C</sub>	N = 97	P	P <sub>C</sub>	N = 188	P	P <sub>C</sub>	N = 48	P	P <sub>C</sub>
		n (%)	n (%)			n (%)			n (%)			n (%)		
<b>Alelo A</b>	32 (15,1)	40 (27,8)	<b>0,005</b>	<b>0,010<sup>a</sup></b>	25 (25,8)	<b>0,028</b>		55 (29,3)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001<sup>b</sup></b>	10 (20,8)	0,384		
<b>Alelo G</b>	210 (99,1)	141 (97,9)	0,398		97 (100,0)	1,000		186 (98,9)	1,000		47 (97,9)	0,459		
<b>Genotipo AA</b>	2 (0,9)	3 (2,1)	0,398		0 (0,0)	1,000		2 (1,1)	1,000		1 (2,1)	0,459		
<b>Genotipo AG</b>	30 (14,2)	37 (25,7)	<b>0,008</b>	<b>0,024<sup>c</sup></b>	25 (25,8)	<b>0,016</b>	<b>0,048<sup>d</sup></b>	53 (28,2)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002<sup>e</sup></b>	9 (18,8)	0,501		
<b>Genotipo GG</b>	180 (84,9)	104 (72,2)	<b>0,005</b>	<b>0,015<sup>f</sup></b>	72 (74,2)	<b>0,028</b>		133 (70,7)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002<sup>g</sup></b>	38 (79,2)	0,384		

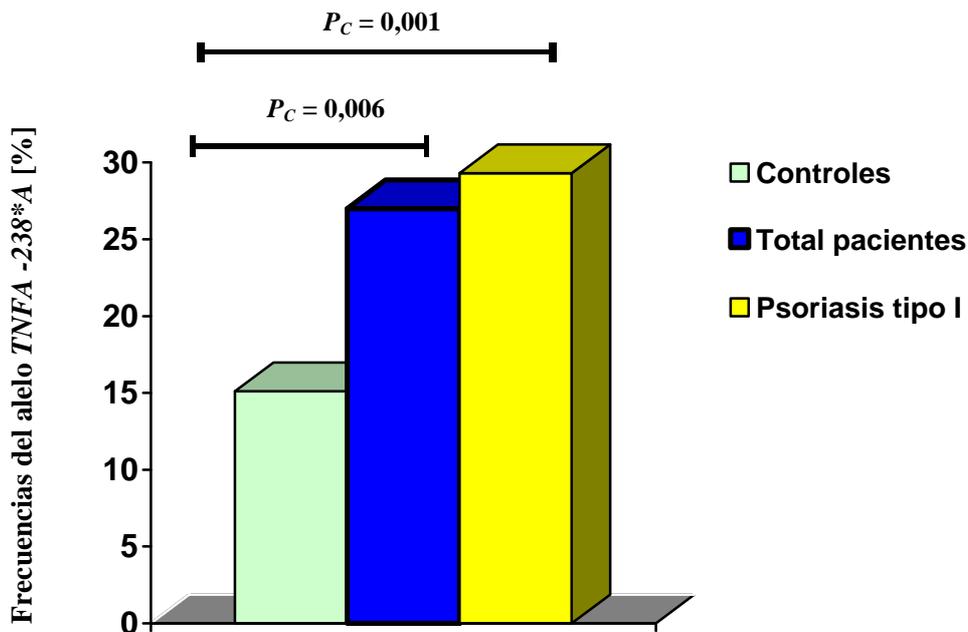
  

Alelo / genotipo	Controles		ARTROPATÍA SÍ			ARTROPATÍA NO		
	N = 212	n (%)	Pacientes			Pacientes		
			N = 37	P	P <sub>C</sub>	N = 204	P	P <sub>C</sub>
		n (%)	n (%)			n (%)		
<b>Alelo A</b>	32 (15,1)	8 (21,6)	0,334		57 (27,9)	<b>0,002</b>	<b>0,004<sup>h</sup></b>	
<b>Alelo G</b>	210 (99,1)	37 (100,0)	1,000		201 (98,5)	0,680		
<b>Genotipo AA</b>	2 (0,9)	0 (0,0)	1,000		3 (1,5)	0,680		
<b>Genotipo AG</b>	30 (14,2)	8 (21,6)	0,319		54 (26,5)	<b>0,002</b>	<b>0,006<sup>i</sup></b>	
<b>Genotipo GG</b>	180 (84,9)	29 (78,4)	0,334		147 (72,1)	<b>0,002</b>	<b>0,006<sup>j</sup></b>	

<sup>a</sup> OR 2,163 (1,281-3,653); <sup>b</sup> OR 2,326 (1,425-3,797)  
<sup>c</sup> OR 2,098 (1,226-3,591); <sup>d</sup> OR 2,106 (1,160-3,826)  
<sup>e</sup> OR 2,382 (1,444-3,927); <sup>f</sup> OR 0,462 (0,274-0,780)  
<sup>g</sup> OR 0,430 (0,263-0,702); <sup>h</sup> OR 2,181 (1,343-3,541)  
<sup>i</sup> OR 2,184 (1,330-3,586); <sup>j</sup> OR 0,458 (0,282-0,744)

P, test de Fisher para comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes y el grupo control; P<sub>C</sub>, tras aplicar la corrección de Bonferroni.

El análisis de la distinta presencia de alelos muestra que el alelo A se relaciona con una mayor susceptibilidad de padecer psoriasis ( $P_C = 0,006$ ), sobre todo formas tipo I ( $P_C = 0,001$ ) (Figura 50), mientras que el alelo G no se asocia a ningún tipo de psoriasis.



**Figura 50.** Frecuencia del alelo *TNF* -238A. Se muestra la frecuencia del alelo en controles, en el total de pacientes con psoriasis y en los pacientes con psoriasis tipo I. El valor de  $P_C$  fue determinado mediante el test exacto de Fisher de dos colas tras aplicar la corrección de Bonferroni.

Ante estos datos se valoró la existencia de una posible correlación del alelo *TNF* -238A y del alelo HLA-C\*06, máxime teniendo en cuenta la cercanía de ambos genes dentro del cromosoma 6. En este caso, a diferencia de otros, sí se halla una fuerte asociación entre ambos alelos, tanto para el total de los pacientes ( $P = 0,00038$ , test exacto de Fisher) como para los pacientes tipo I ( $P = 0,0007$ ), lo que parece indicar un desequilibrio de unión, o una sinergia de acción, en el efecto de ambos genes.

Por último, ya que algunos trabajos apuntan hacia una distribución diferencial entre hombres y mujeres (Reich, 2002; Vasku, 2013), se estudió la distribución del alelo *TNF* -238A según el sexo. Para ello se compararon las frecuencias del alelo en función del sexo, tanto en controles como en el total de pacientes, pacientes con psoriasis tipo I y pacientes con psoriasis tipo II (Tabla 36).

**TABLA 36.** Frecuencias del alelo *TNF* -238A en función del sexo

Sexo	Controles	Pacientes	<i>P</i>	Tipo I	<i>P</i>	Tipo II	<i>P</i>
	n/N (%)	n/N (%)		n/N (%)		n/N (%)	
<b>Hombres</b>	14/114 (12,3)	45/135 (33,3)	<b>0,00009<sup>a</sup></b>	40/109 (36,7)	<b>0,00002<sup>b</sup></b>	5/26 (19,2)	0,350
<b>Mujeres</b>	18/98 (18,4)	20/106 (18,9)	1,000	15/79 (19,0)	1,000	5/22 (22,7)	0,764

<sup>a</sup> OR = 3,571 (95% IC, 1,839-6,937); <sup>b</sup> OR = 4,141 (95% IC, 2,095-8,186); *P*, test de Fisher para comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes y el grupo control.

Efectivamente, se observa que en los hombres existe un aumento significativo del alelo *TNF* -238A cuando padecen psoriasis, sobre todo para psoriasis de debut precoz antes de los 40 años (psoriasis tipo I).

Ante estos hallazgos, se contempló la posibilidad de que la asociación previamente observada entre los alelos *TNF* -238A y HLA-C\*06 se comportara de manera diferente en función del sexo de los pacientes. Este análisis demostró que, tanto en hombres como en mujeres con psoriasis, estos alelos se asociaban estadísticamente, aunque el grado de significación fue mayor en la población masculina ( $P = 0,001$  en hombres y  $P = 0,027$  en mujeres).

Respecto al análisis de genotipos, la presencia o ausencia del alelo A determina las frecuencias encontradas. Así, se observa que el genotipo A/G aumenta el riesgo de padecer psoriasis significativamente ( $P_C = 0,006$ ). De igual forma, cuando se analizan los subgrupos de pacientes se observa una asociación estadísticamente significativa entre el genotipo A/G y un mayor riesgo de padecer psoriasis leve ( $P_C = 0,024$ ), grave ( $P_C = 0,048$ ), de tipo I ( $P_C = 0,002$ ) y sin artropatía ( $P_C = 0,006$ ).

Alternativamente, la posesión del genotipo G/G podría constituir un factor de protección frente a la psoriasis, ya que disminuye significativamente en el total de los pacientes ( $P_C = 0,009$ ), en psoriasis tipo I ( $P_C = 0,002$ ), psoriasis leve ( $P_C = 0,015$ ) y en formas no artropáticas ( $P_C = 0,006$ ).

#### **4.4.2. Polimorfismo en posición -308 del gen TNF**

Este polimorfismo se sitúa también en la región promotora del gen *TNF* (rs1800629, -308G>A), y consiste en la sustitución de guanina por adenina en la posición -308. Por lo tanto se puede encontrar una guanina (G) o una adenina (A), y de acuerdo a esto pueden existir individuos homocigotos, G/G o A/A, y heterocigotos, G/A. El genotipo G/G se asocia con un incremento de los niveles de TNF- $\alpha$ .

A diferencia de lo observado con el polimorfismo de este gen en posición -238, las variaciones en -308 no se han asociado con el riesgo de padecer psoriasis, ni para los diferentes genotipos ni entre los alelos. Tampoco cuando se han analizado los distintos subgrupos de pacientes.

#### 4.5. Polimorfismos de citoquinas y respuesta a fármacos biológicos

A continuación se intentaron correlacionar los diversos polimorfismos de citoquinas con la respuesta a los fármacos biológicos usados en el estudio. De esta forma se podría valorar si una mejor respuesta a los distintos tratamientos era predecible en función de la presencia de determinados polimorfismos. Para ello, se utilizó la misma clasificación de los pacientes en “respondedores” o “no respondedores” empleada al estudiar las variantes de genes KIR y la respuesta a estos fármacos (apartado 3.3).

En los pacientes que habían recibido tratamiento con agentes anti-TNF $\alpha$  (etanercept o infliximab) se estudiaron los polimorfismos *IL6* -174 G/C, *TNF* -238 A/G y *TNF* -308 A/G, y en los pacientes que habían recibido ustekinumab, que es un agente anti-p40, se estudió el polimorfismo *IL12B* -1188 A/C.

En los diferentes grupos de tratamiento, ningún genotipo o alelo se pudo asociar con respuesta o no respuesta, es decir, las distribuciones alélicas y genotípicas en los diferentes grupos sometidos a tratamiento con fármacos biológicos no fueron estadísticamente diferentes entre pacientes respondedores y no respondedores (Tabla 37). De todos modos, este análisis requiere un estudio más amplio, pues el número reducido de pacientes tratados puede ser un factor limitante para encontrar asociación en variantes polimórficas.

No obstante, cabe destacar que las frecuencias alélicas o los genotipos en la posición -174 de *IL6* fueron idénticos entre respondedores y no respondedores a infliximab, lo que aun con una serie reducida indica que *IL6* o sus variantes no son relevantes en la respuesta a este tratamiento. Por el contrario, aun con las reservas del tamaño de la serie, sí se puede intuir una diferencia de comportamiento en pacientes que reciben etanercept, donde el genotipo G/G aparece sobrerrepresentado cuando se responde a este tratamiento, mientras el C/C lo está en el grupo no respondedor. Igualmente, los

alelos C y G tienen también una frecuencia invertida en respondedores y no respondedores a etanercept, con peor respuesta de los portadores del alelo C (Tabla 37). Cabe señalar, como ya se ha comentado, que los genotipos G/G y G/C son considerados de fenotipo alto secretor de IL-6, por lo que el etanercept podría ser más eficaz en los pacientes portadores de genotipos asociados a un mayor nivel sérico de TNF $\alpha$ .

En el caso de *TNF* -238, el genotipo G/G, pero no el alelo G, sugieren peor respuesta, mientras el genotipo G/G en la posición -308 parece responder más eficientemente a infliximab. En relación a etanercept, el genotipo G/G en posición -238 ofrece mejor respuesta, pero sin embargo el G/G en posición -308 ofrece una peor respuesta al fármaco, mientras el genotipo G/A, o simplemente la presencia del alelo A en posición -308, pueden favorecer la respuesta al mismo. Estos resultados son aparentemente contradictorios en relación a los niveles séricos del TNF $\alpha$ , ya que el genotipo G/G se asocia en ambos polimorfismos con un incremento en los niveles de producción de esta molécula.

Por último, señalar que en relación a ustekinumab todos los pacientes no respondedores eran portadores del genotipo A/A, y ninguno del genotipo A/C o C/C, de las variantes polimórficas dependientes del polimorfismo en posición -1188 de *IL12B*.

No obstante, son datos preliminares que sugieren la necesidad de ampliar la serie para poder obtener conclusiones.

**TABLA 37.** Respuesta a fármacos biológicos en función de los polimorfismos de las citoquinas que intervienen en su mecanismo de acción

Polimorfismo	Respondedor		P	No respondedor		P
	Infliximab n/N (%)	Infliximab n/N (%)		Etanercept n/N (%)	Etanercept n/N (%)	
<b>IL6 -174</b>						
Alelo G	9/9 (100)	3/3 (100)	1	8/10 (80,0)	5/7 (71,4)	1
Alelo C	3/9 (33,3)	1/3 (33,3)	1	6/10 (60,0)	6/7 (85,7)	0,338
Genotipo GG	6/9 (66,7)	2/3 (66,7)	1	4/10 (40,0)	2/7 (28,6)	1
Genotipo GC	3/9 (33,3)	1/3 (33,3)	1	4/10 (40,0)	3/7 (42,9)	1
Genotipo CC	0/9 (0)	0/3 (0)	1	2/10 (20,0)	3/7 (42,9)	0,593
<b>TNFa -238</b>						
Alelo G	9/9 (100)	3/3 (100)	1	10/10 (100)	7/7 (100)	1
Alelo A	3/9 (33,3)	0/3 (0)	0,509	5/10 (50)	5/7 (71,4)	0,622
Genotipo GG	6/9 (66,7)	3/3 (100)	0,509	5/10 (50,0)	2/7 (28,6)	0,622
Genotipo GA	3/9 (33,3)	0/3 (0)	0,509	5/10 (50,0)	5/7 (71,4)	0,622
Genotipo AA	0/9 (0)	0/3 (0)	1	0/10 (0)	0/7 (0)	1
<b>TNFa -308</b>						
Alelo G	9/9 (100)	3/3 (100)	1	10/10 (100)	7/7 (100)	1
Alelo A	1/9 (11,1)	1/3 (33,3)	0,455	4/10 (40,0)	1/7 (14,3)	0,338
Genotipo GG	8/9 (88,9)	2/3 (66,7)	0,455	6/10 (60,0)	6/7 (85,7)	0,338
Genotipo GA	1/9 (11,1)	1/3 (33,3)	0,455	4/10 (40,0)	1/7 (14,3)	0,338
Genotipo AA	0/9 (0)	0/3 (0)	1	0/10 (0)	0/7 (0)	1

P, test de Fisher para comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes respondedores al fármaco y el grupo de pacientes no respondedores al mismo.

**TABLA 37 (CONTINUACIÓN).** *Respuesta a fármacos biológicos en función de los polimorfismos de las citoquinas que intervienen en su mecanismo de acción*

Polimorfismo	Respondedor	No respondedor	P
	Ustekinumab n/N (%)	Ustekinumab n/N (%)	
<b>IL12B -1188</b>			
Alelo A	2/2 (100)	3/3 (100)	1
Alelo C	1/2 (50)	0/3 (0)	0,4
Genotipo AA	1/2 (50)	3/3 (100)	0,4
Genotipo AC	1/2 (50)	0/3 (0)	0,4
Genotipo CC	0/2 (0)	0/3 (0)	1

*P*, test de Fisher para comparaciones realizadas entre el grupo de pacientes respondedores al fármaco y el grupo de pacientes no respondedores al mismo.

## **5. RESULTADOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS DE LOS PACIENTES TRATADOS CON FÁRMACOS SISTÉMICOS Y SEGUIDOS DE FORMA PROSPECTIVA**

### **5.1. Pacientes tratados con ciclosporina A**

En la Tabla 38 se resumen los principales datos clínicos y epidemiológicos de los 20 pacientes tratados con ciclosporina A, de los cuales 18 padecían una psoriasis en placas (90%) y 2 una eritrodermia (10%). Entre ellos, la mayoría (17 pacientes) alcanzaron al final del tratamiento el PASI75 (85%), y 12 (60%) el PASI90.

Durante el tratamiento se registraron un total de 22 acontecimientos adversos en 11 pacientes (55%). De estos efectos adversos (Tabla 38), 12 fueron catalogados como leves (54,5%), 7 moderados (31,8%) y 3 graves (13,6%). Entre los efectos leves, se detectaron 3 casos de hipertrichosis, de predominio preauricular y supralabial, 1 cólico nefrítico, 1 gingivitis aguda, 1 edema en cara, manos y pies, además de astenia, 1 caso de mialgias y rinofaringitis aguda, y por último 2 casos de infección subclínica de orina. Todos los efectos leves revirtieron al poco tiempo o tras la finalización del tratamiento, y por lo tanto no motivaron la suspensión prematura del mismo. Dentro de los efectos adversos moderados, se observó un 1 caso de hipertrigliceridemia, 1 de elevación de las transaminasas, 1 de linfopenia, 1 de hiperpotasemia, 1 de otitis media supurativa bilateral en el tercer mes, y 3 de hipertensión arterial moderada (fase 1) en el último mes de tratamiento. A diferencia de los efectos leves, algunos de estos efectos adversos motivaron la suspensión del tratamiento y revirtieron al suspender el mismo. Por último, solo en 3 pacientes se detectaron efectos adversos graves: 2 con hipertensión arterial grave (fase 2), y 1 con hipertensión arterial diastólica aislada grave. Estos hallazgos ocurrieron en el tercer mes del tratamiento y motivaron la suspensión definitiva del

mismo. En un caso, la hipertensión arterial se mantuvo tras la suspensión del tratamiento.

## 5.2. Pacientes tratados con etanercept

Los principales datos clínicos y epidemiológicos de este grupo de pacientes tratados con etanercept se resumen en la Tabla 39. Se trataron 17 pacientes con psoriasis en placas, con 2 dosis de 50 mg a la semana durante los 3 primeros meses, y desde el mes 3 al 6 con 2 dosis de 25 mg a la semana. A partir del mes 6 y hasta el mes 9 se mantuvieron sin este tratamiento.

Al mes 6, 9 pacientes (53%) alcanzaron el PASI75, y 7 pacientes (41%) alcanzaron el PASI90, pero al mes 9 solo 3 pacientes mantenían una respuesta PASI75, y uno de ellos había seguido con el tratamiento de etanercept por indicación del Servicio de Reumatología. Por lo tanto, solo el 12,5% de los 16 pacientes que discontinuaron el etanercept mantuvo una respuesta PASI75, y solo 7 pacientes (43,7%) mantuvieron un PASI50.

En 5 pacientes (29,4%) aparecieron efectos adversos categorizados como leves; a saber, rinitis alérgica, prurito *sine materiae*, un pequeño brote de penfigoide ampolloso en una paciente previamente diagnosticada de esta enfermedad, aparición de verrugas vulgares en lugares donde el paciente ya las había tenido en su infancia, y una endometriosis proliferativa. Excepto quizá en el caso de reactivación de la infección por el VPH (Virus del Papiloma Humano) en las verrugas, los otros acontecimientos adversos no pudieron achacarse con seguridad al etanercept. Otros 5 pacientes (29,4%) padecieron efectos adversos clasificados como moderados: 2 casos de monocitosis, 2 de eosinofilia y una dermatofitosis en tronco e ingle. Ninguno de estos efectos adversos supuso la retirada del fármaco.

### **5.3. Pacientes tratados con infliximab**

En la Tabla 40 se resumen los principales datos clínicos y epidemiológicos de los pacientes tratados con infliximab. De ellos, se trataron 9 con una psoriasis en placas, 2 con una eritrodermia, y 1 con una psoriasis pustulosa generalizada. De los pacientes con formas no pustulosas, 8 de ellos (72,7%) alcanzaron un PASI75 en la semana 14 tras el tratamiento con 3 infusiones del fármaco, y 4 (36,4%) pacientes un PASI90. La única paciente con una psoriasis pustulosa generalizada estaba prácticamente sin lesiones en la semana 14.

Algún tipo de efecto adverso se observó también en 4 pacientes (33,3%), y en 2 de ellos (16,7%) se categorizó como leve. La paciente con psoriasis pustulosa generalizada presentó una leucocitosis moderada, probablemente relacionada con su forma de psoriasis, y una paciente describía odinofagia leve mientras se le administraba el fármaco sin otra repercusión clínica. En los otros 2 pacientes (16,7%) el tratamiento tuvo que discontinuarse, debido a la aparición de hipertransaminemia muy significativa en un caso, y de una reacción aguda durante la 4ª infusión en otro caso, que se presentó con una clínica de urticaria y disnea. Este último paciente había padecido además una bronquitis aguda en las primeras semanas de tratamiento.

### **5.4. Pacientes tratados con ustekinumab**

Los principales datos clínicos y epidemiológicos de los 5 pacientes que recibieron este tratamiento se resumen en la Tabla 41. Todos ellos padecían psoriasis en placas. De ellos, 2 (40%) alcanzaron un PASI75 en la semana 16, tras 2 administraciones del fármaco, y ninguno alcanzó el PASI90 en la semana 16.

El fármaco fue bien tolerado y sólo se registró una faringitis aguda leve en un paciente en la semana 13.

**TABLA 38 . Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes tratados con ciclosporina A**

Nº	Sexo	Edad	Tipo I/II	Tipo clínico	Artropatía	DLQI	PASI basal	PASI mes 3	PASI mes 6	PASI mes 9	Efectos adversos
1	Mujer	41	I	En placas	No	16	7,6	1,3	0,4	0	Múltiples acontecimientos adversos <sup>a</sup>
2	Mujer	61	I	En placas	Si	1	10,3	2,2	0	0	HTA grave, hiperpotasemia
3	Hombre	44	I	En placas	No	4	23,4	11,7	2	0	Ninguno
4	Mujer	36	I	En placas	No	6	13,8	7	4,5	0	Infección subclínica de orina, hipertricosis
5	Hombre	35	I	En placas	No	16	9,8	8,8	4,9	2,1	Ninguno
6	Mujer	63	I	En placas	No	11	25	11,4	1,5	0	Hipertransaminemia <sup>b</sup>
7	Hombre	53	I	En placas	No	5	11,9	7,2	3	2,8	Ninguno
8	Hombre	43	II	Eritrodermia	No	7	NR <sup>c</sup>	0	0	0	Ninguno
9	Mujer	66	II	En placas	No	7	20,8	9	4,7	3,6	Ninguno
10	Hombre	40	I	En placas	No	13	9	9,7	7,1	6	HTA
11	Hombre	30	I	En placas	No	11	23,8	4,2	0	1,2	Ninguno
12	Hombre	31	I	En placas	No	7	16	4,7	2,9	3,6	Linfopenia del 12% (0,8x10 <sup>9</sup> /L linfocitos)

**TABLA 38 (CONTINUACIÓN).** *Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes tratados con ciclosporina A*

Nº	Sexo	Edad	Tipo I/II	Tipo clínico	Artropatía	DLQI	PASI basal	PASI mes 3	PASI mes 6	PASI mes 9	Efectos adversos
13	Mujer	44	I	Eritrodermia	No	18	34,8	14,9	0	0	Ninguno
14	Mujer	18	I	En placas	No	12	17,8	5	3	1,6	HTA, hipertricosis, gingivitis, otitis media bilateral
15	Mujer	45	I	En placas	No	11	12,2	0,8	NR	0	HTA diastólica grave
16	Mujer	34	I	En placas	No	27	6,6	4,3	3,3	2,2	Astenia, edema zonas acras
17	Mujer	23	I	En placas	No	17	15,8	8,2	3,7	5,4	Ninguno
18	Hombre	53	I	En placas	No	8	14,9	8,1	5,4	2,4	Rinofaringitis aguda, mialgias
19	Mujer	39	I	En placas	No	17	14,2	4,2	0,7	0	HTA grave
20	Hombre	36	I	En placas	No	8	4,2	2,8	1,1	0,3	Ninguno

<sup>a</sup> La paciente nº 1 desarrolló los siguientes efectos secundarios: hipertensión arterial moderada (fase 1), hipertrigliceridemia, cólico nefrítico, infección subclínica de orina, leve hipertricosis preauricular; <sup>b</sup> ALT de hasta 140 U/L; durante los 2 primeros meses recibió tratamiento concomitante con prednisona (10-30 mg/día) por su penfigoide ampolloso; <sup>c</sup> No se calculó el PASI debido a la dificultad que entrañaba por su eritrodermia. Se encontraba sin lesiones al mes del tratamiento; HTA: hipertensión arterial; NR: no registrado.

**TABLA 39.** Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes tratados con etanercept

Nº	Sexo	Edad	Tipo I/II	Tipo clínico	Artropatía	DLQI	PASI basal	PASI mes 3	PASI mes 6	PASI mes 9	Efectos adversos
1	Hombre	39	I	En placas	Si	24	17,2	4,5	3,6	27,6	Ninguno
2	Hombre	47	I	En placas	Si	20	21	2	0	7,9	Rinitis alérgica
3	Hombre	36	I	En placas	No	13	22	6,1	7,8	14,2	Prurito en antebrazos
4 <sup>a</sup>	Hombre	57	I	En placas	Si	25	12,6	4,8	3	0,4	Ninguno
5	Mujer	22	I	En placas	No	11	26,4	0	0	7,5	Ninguno
6	Hombre	63	I	En placas	No	12	9,4	15,3	7,5	23,7	Tiña <i>corporis</i> + <i>cruris</i> <sup>b</sup>
7	Mujer	63	I	En placas	No	7	24,8	0	2,1	15,6	Brote de penfigoide ampoloso <sup>c</sup>
8	Hombre	41	I	En placas	No	14	13,4	2,7	0	2,1	Ninguno
9	Hombre	27	I	En placas	No	10	9,4	0,9	3,7	5	Monocitosis mes 6 <sup>d</sup>
10	Hombre	54	I	En placas	No	8	9,2	3,2	6,9	9,8	Eosinofilia de hasta el 9,1%
11	Hombre	44	II	En placas	No	8	11,9	6,1	10,6	4,2	Monocitosis de hasta el 14%

**TABLA 39 (CONTINUACIÓN).** *Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes tratados con etanercept*

Nº	Sexo	Edad	Tipo I/II	Tipo clínico	Artropatía	DLQI	PASI basal	PASI mes 3	PASI mes 6	PASI mes 9	Efectos adversos
12	Hombre	30	I	En placas	No	28	30,2	3,2	1,2	5,8	Ninguno
13	Hombre	54	I	En placas	No	15	12,2	1	1,2	4,7	Ninguno
14	Hombre	33	I	En placas	No	18	13,8	6,6	8	9,4	Eosinofilia del 10,2% en mes 9
15	Hombre	51	II	En placas	No	8	11,4	2,7	0,9	5	Verrugas vulgares <sup>e</sup>
16	Hombre	46	I	En placas	No	1	14,4	2	2,6	9,4	Ninguno
17	Mujer	46	I	En placas	No	11	7,6	2,1	3,8	7,4	Endometriosis proliferativa

<sup>a</sup> Durante los meses 4 a 9 estuvo además con 10 mg/semana de metotrexato, y durante los meses 6-9 estuvo con etanercept 50 mg/semana.

<sup>b</sup> En el 6º mes. Causadas por dermatofitos (cepa pleomorfizada). Se resolvieron tras terbinafina tópica + itraconazol 200 mg/día durante 9 días.

<sup>c</sup> Brote de ampollas por su penfigoide ampolloso durante el 2º trimestre del tratamiento, que desaparecieron en el 3º trimestre (sin etanercept).

<sup>d</sup> Monocitosis en el mes 6 de  $4,3 \times 10^9/L$ , sin anomalías morfológicas significativas y que se resolvió en el mes 9, junto con neutropenia relativa moderada del 17%.

<sup>e</sup> Aparición de verrugas víricas en dedos de las manos en el mes 6, donde en su juventud ya las había presentado (en el mes 9 estas verrugas habían desaparecido).

**TABLA 40.** *Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes tratados con infliximab*

Nº	Sexo	Edad	Tipo I/II	Tipo clínico	Artropatía	DLQI	PASI basal	PASI semana 2	PASI semana 6	PASI semana 14	Efectos adversos
1	Hombre	32	I	Eritrodermia	No	11	58,4	50,4	5,5	0	Hipertransaminemia grave <sup>a</sup>
2	Mujer	46	N/A <sup>b</sup>	PPG	No	12	N/A <sup>c</sup>	N/A <sup>c</sup>	N/A <sup>c</sup>	N/A <sup>c</sup>	Leucocitosis moderada (15,1 x 10 <sup>9</sup> /L)
3	Mujer	69	I	En placas	Si	5	11,1	7,5	2,5	0	Ninguno
4	Hombre	40	I	En placas	Si	25	29,2	28,6	9,2	2,2	Ninguno
5	Mujer	30	I	En placas	No	16	23	14,4	9	7,8	Ninguno
6	Hombre	30	I	En placas	Si	26	12,6	8,9	2,8	2,4	Ninguno
7	Hombre	34	I	En placas	No	27	44	11,7	0	0,8	Ninguno
8	Mujer	31	I	En placas	Si	17	13,4	9,2	5,9	5,7	Odinofagia en cada infusión
9	Mujer	41	I	En placas	No	18	18	2,6	0	2	Ninguno
10	Hombre	25	I	En placas	Si	16	28,7	14,3	3,6	3,1	Ninguno
11	Hombre	60	I	En placas	Si	16	21,8	10,5	8,7	4	Ninguno

**TABLA 40 (CONTINUACIÓN).** *Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes tratados con infliximab*

Nº	Sexo	Edad	Tipo I/II	Tipo clínico	Artropatía	DLQI	PASI basal	PASI semana 2	PASI semana 6	PASI semana 14	Efectos adversos
12	Hombre	64	II	Eritrodermia	No	21	39,6	21,6	11,6	14,5	Bronquitis aguda; reacción infusional en la 4ª infusión <sup>d</sup>

<sup>a</sup> ALT 365 U/L, AST 136 U/L; en la semana 14 se suspendió el tratamiento con infliximab.

<sup>b</sup> En la clasificación de psoriasis en tipos I y II se excluyen las formas pustulosas.

<sup>c</sup> El PASI no es aplicable en formas de psoriasis pustulosa generalizada. A las 2 semanas ya no presentaba pústulas, y sólo eritema y descamación (0% cabeza + 80% tronco + 50% extremidades superiores + 90% extremidades inferiores); a las 6 semanas sólo eritema y leve descamación en escote y zona submamaria; a las 14 semanas sólo eritema y leve descamación en zona submamaria.

<sup>d</sup> Bronquitis aguda en las 2 primeras semanas, clínica y radiológica, resuelta con levofloxacin (500 mg/d durante 7 días); reacción infusional aguda (urticaria + disnea) en la 4ª infusión. Se suspende el tratamiento con infliximab.

N/A: no aplicable; PPG: Psoriasis Pustulosa Generalizada.

**TABLA 41.** *Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes tratados con ustekinumab*

Nº	Sexo	Edad	Tipo I/II	Tipo clínico	Artropatía	DLQI	PASI basal	PASI semana 4	PASI semana 16	Efectos adversos
1	Hombre	34	I	En placas	No	3	33,7	37	27,4	Ninguno
2	Hombre	50	I	En placas	No	23	8,5	8,4	2,1	Ninguno
3	Hombre	51	I	En placas	Si	2	26,9	8,6	10,4	Faringitis leve
4	Mujer	28	I	En placas	No	27	19,4	9,8	3,8	Ninguno
5	Mujer	66	I	En placas	No	19	14,4	11,8	5,8	Ninguno



---

# Discusión



## Discusión

### 1. DATOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS

El presente trabajo corresponde a un estudio transversal, realizado sobre una población seleccionada de enfermos de psoriasis remitidos a un Servicio de Dermatología de un hospital terciario. Desde el punto de vista epidemiológico no se ha podido establecer la prevalencia y la incidencia de la enfermedad al tratarse de un estudio transversal sobre una población ya diagnosticada de psoriasis, y por otro lado existe además un sesgo evidente de selección, ya que los pacientes remitidos a las consultas externas del hospital son *a priori* los más graves. Sin embargo, la información obtenida sobre esta muestra ha permitido establecer de forma bastante precisa las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con psoriasis del Área de Salud II de la Región de Murcia.

En primer lugar se discuten los diversos parámetros clínico-epidemiológicos estudiados, en relación fundamentalmente con trabajos previos sobre población española, y después los resultados de los estudios inmunogenéticos realizados.

#### 1.1. Características epidemiológicas

La primera observación tiene que ver con el sexo de los pacientes estudiados, ya que los hombres han representado un 55,1% y las mujeres un 44,9%. Resultados similares han sido descritos también en población española. Así, en un estudio observacional, transversal y multicéntrico en consultas de dermatología, se encontró un 53,1% de hombres y un 46,9% de mujeres afectados de la enfermedad (Ferrándiz, 2002), y en otro estudio sobre pacientes con psoriasis moderada-grave los porcentajes observados fueron un 60,8% de hombres y un 39,2% de mujeres (Daudén, 2013b). En un estudio reciente,

la prevalencia estimada de psoriasis en España fue de un 2,7% para los hombres y de un 1,9% para las mujeres (Ferrándiz, 2014). En otros trabajos a nivel mundial se ha visto que el debut de la psoriasis ocurre en las mujeres antes que en los hombres, aunque en la edad adulta los valores de prevalencia se igualan y en pacientes mayores de 55 años algunos artículos apuntan a una mayor prevalencia entre hombres (Menter, 2011). En nuestra serie, la edad en el momento del diagnóstico fue similar en hombres y en mujeres (30,5 años de media en hombres y 29,3 años en mujeres), y por lo tanto no hubo diferencias estadísticamente significativas respecto al sexo entre psoriasis tipo I y tipo II. El mayor número de hombres tampoco apareció relacionado con la gravedad de la enfermedad. Se puede especular sobre la posibilidad de que las mujeres consulten menos por su psoriasis, o sean más proclives a ser controladas por sus médicos de atención primaria. En cualquier caso, usar los datos procedentes de unidades de dermatología, como en nuestro estudio, para valoraciones sobre prevalencia según sexo puede ser controvertido (Menter, 2011).

Respecto a la presencia de antecedentes familiares de primer grado, sólo se confirmó que ocurría en un 30,6% de nuestros pacientes. Otros trabajos en población española ofrecen resultados similares, que varían desde el 27,7 al 36,4% (Ferrándiz, 2002; García-Díez, 2008b), aunque destaca el 65,4% hallado en el estudio epidemiológico VACAP sobre 1217 pacientes con psoriasis moderada-grave (Daudén, 2013b). Se ha postulado que en la psoriasis podría existir una impronta genómica, y que la penetrancia sería mayor si el familiar afectado es el padre (Millington, 2006). Sin embargo, en nuestra serie la madre padecía psoriasis en el 9,8% de los casos, el padre en el 8,6% y ambos progenitores en el 1,2%.

Tampoco se han encontrado diferencias significativas respecto a los antecedentes familiares cuando se comparan los pacientes con psoriasis grave vs. leve ( $P = 0,33$ ), o

entre los pacientes con psoriasis tipo I vs. tipo II ( $P = 0,49$ ). En la definición teórica de psoriasis tipo I se ha postulado que existiría una mayor proporción de antecedentes familiares de primer grado, pero nuestros datos no permiten confirmar los grupos de Henseler-Christophers en lo que se refiere a la existencia de antecedentes familiares.

La edad media de los pacientes de esta cohorte fue de 45,8 años, la media de edad en el momento del diagnóstico de 30,0 años, y por lo tanto el tiempo medio de evolución de la enfermedad de 15,8 años. Estos resultados son también muy similares a los obtenidos en otros estudios de población española, pero la edad de debut de la enfermedad es ligeramente superior que la registrada en otros países de Europa occidental donde se ha informado de una mayor prevalencia (Ferrándiz, 2002; García-Díez, 2008b; Daudén, 2013b). En otros estudios se detecta un debut más precoz de la psoriasis entre mujeres (Ferrándiz, 2005) pero, como se ha dicho antes, la diferencia en nuestros datos es muy escasa y no resulta significativa.

En nuestra serie tampoco se ha observado efecto de la edad, el tiempo de evolución, o la edad en el momento del diagnóstico, entre pacientes con psoriasis leve y psoriasis grave. Sin embargo, sí se ha detectado que estos factores influyen en la psoriasis tipo I y tipo II ( $P < 0,001$ ), aunque estos hallazgos se minimizan si se tiene en cuenta que por definición los pacientes con psoriasis tipo I son todos aquellos con un debut de la enfermedad antes de los 40 años.

## 1.2. Características clínicas

En relación a la forma clínica y a las áreas corporales afectadas, el 91,4% de los pacientes padecía una psoriasis vulgar o en placas de forma exclusiva, seguido de psoriasis vulgar con exacerbaciones tipo psoriasis *guttata* en un 2,9%. Estos grados de afectación resultaron ser superiores que los encontrados en otros trabajos de población

española, donde se ha descrito que la psoriasis en placas representa un 76,0-86,6%, y la psoriasis *guttata* un 5-12,1% (Ferrándiz, 2002; Daudén, 2011). Esta variabilidad puede deberse a diferencias en la definición de los tipos clínicos. Así, en el presente estudio la psoriasis palmo-plantar no representa un grupo aparte, sino que es una forma particular de la psoriasis en placas; y para la psoriasis *guttata* hemos sido más restrictivos que otros trabajos al considerar solo aquellos enfermos con lesiones de pequeño tamaño pero que habían aparecido bruscamente y en poco tiempo. Además, es también posible que el menor porcentaje en nuestra serie de psoriasis *guttata* se deba a la demora de acceso al dermatólogo en nuestra Área de Salud. Un dato que sí es coincidente con la literatura es la menor edad de los pacientes con psoriasis *guttata* (media de 29,9 años vs. 45,8 años en el conjunto de pacientes de la serie).

La distribución de áreas corporales afectadas fue similar a la descrita en un estudio reciente en población española realizado en una serie de 771 pacientes con psoriasis (Daudén, 2011), donde brazos y antebrazos estaban afectos en un 80,3% de los casos (84,5% en el presente trabajo), 76% muslos y piernas (77,5% en nuestros datos) y 59% cuero cabelludo (61,6% en este trabajo). Sin embargo, la afectación de espalda (55,9%) y región anterior del tronco (55,5%) observada en los pacientes incluidos en nuestra cohorte, difiere de la del estudio de Daudén y cols. en lo que respecta a la afectación troncular (72,6%), pero es posible que se deba a la división en nuestro caso del tronco en dos regiones anatómicas distintas (región anterior del tronco y espalda).

### **1.3. Antecedentes médicos de los pacientes**

Las estimaciones sobre la frecuencia de artritis en los pacientes con psoriasis varían de forma muy amplia en las distintas series, y pueden constituir de un 1 a un 42% (Ferrándiz, 2005). Esta variabilidad depende, sin duda, de los diferentes criterios usados

para su definición y de la selección de pacientes. En la presente serie un 15,5% de pacientes habían sido diagnosticados de artropatía psoriásica por un reumatólogo tras la revisión de las historias clínicas. En proporción similar, en una serie española más amplia de 1774 pacientes diagnosticados de psoriasis, el 17,3% manifestaron que sufrían algún tipo de afectación articular (artralgia, artritis, deformidad), aunque solo un 9,4% refirió artritis y/o deformidad radiológicamente comprobadas (Ferrándiz, 2002). Otros estudios españoles describen valores similares, que oscilan entre un 12,8% encontrados en el trabajo de García-Díez y cols., además de otro 7,6% donde se sospechaba pero no se confirmaba (García-Díez, 2008b) y, por último, un 17,5% en el estudio *Secuence* (Hernández, 2012).

En concordancia con trabajos previos (Gudjonsson, 2003; Bowcock, 2004), la presencia de artropatía observada en este estudio no difiere entre pacientes con psoriasis tipo I y tipo II. Este resultado apoya la validez de la clasificación fenotípica de Henseler-Christophers, donde la presencia de artropatía no es un criterio diferencial entre ambos tipos. Por el contrario, el hallazgo en este trabajo de diferencias en la presencia de artropatía entre pacientes con psoriasis grave y leve ( $P = 0,0036$ ) no ha sido referido en ningún otro estudio realizado en población española.

Por otra parte, es difícil extraer conclusiones relevantes respecto a otros antecedentes médicos, ya que no existen en muchas ocasiones datos epidemiológicos exactos sobre prevalencia de comorbilidades, a pesar de que la mayoría son muy frecuentes en la población general. En cualquier caso, los porcentajes obtenidos no difieren sensiblemente de lo observado en la población general y recogido por las distintas Sociedades Científicas. Los datos para los diferentes subgrupos de estudio tampoco difieren de los descritos para la totalidad de la serie. No obstante, sí merece la

pena mencionar que el 11% de los pacientes estaba recibiendo tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes, un grupo farmacológico que puede agravar la psoriasis.

#### **1.4. Medidas de gravedad de la psoriasis e impacto en la calidad de vida (PASI y DLQI)**

El PASI medio de nuestros pacientes fue de un 9,23. Sin embargo, este dato no es representativo de la totalidad de los pacientes con psoriasis en el Área de Salud, ya que, *a priori*, solo son remitidas a las consultas de dermatología las formas más graves de la enfermedad.

Así pues, las diferencias encontradas en el PASI entre psoriasis leve y grave se deben a la definición de psoriasis grave. Por otra parte, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre psoriasis tipo I y tipo II ( $P = 0,516$ ). Probablemente este hecho tenga que ver con el sesgo de selección antes comentado, ya que los pacientes remitidos al dermatólogo, y por lo tanto incluidos en este estudio, son los que presentan un PASI más elevado.

Respecto a la afectación de la calidad de vida, medida con el cuestionario DLQI y sobre un total de 30 puntos, la media en nuestros pacientes fue de 8,31, por lo que se puede afirmar que la calidad de vida se afecta de forma notoria en la población estudiada (un resultado  $\geq 10$  define la presencia de una psoriasis grave a efectos subjetivos y terapéuticos). En un estudio multicéntrico reciente sobre 442 pacientes con psoriasis moderada-grave en población española la media del DLQI fue de 6,7 (Hernández, 2012). Llama por lo tanto la atención que el DLQI medio en nuestra cohorte sea superior, a pesar de que también aquí, a diferencia del trabajo de Hernández y cols., se han incluido formas leves de psoriasis. Sin embargo, en el estudio VACAP efectuado

sobre 1164 pacientes con psoriasis moderada-grave, el PASI medio fue de 13,21, con un 39,8% de los pacientes afectados de depresión y un 37,7% de ansiedad (Pujol, 2013).

En el análisis de subgrupos de nuestra serie se observó que existían diferencias significativas en el valor del DLQI cuando se comparaba la psoriasis grave y la leve ( $P < 0,001$ ), pero no cuando se hacía entre psoriasis tipo I y tipo II. Tampoco se hallaron diferencias en la calidad de vida en los pacientes psoriásicos con artropatía respecto a los pacientes sin artropatía. Tras efectuar posteriormente un análisis de regresión logística multivariante considerando los factores que afectan la calidad de vida de los pacientes, se observó que la mayor puntuación PASI era un predictor de peor calidad de vida (OR = 1,089;  $P = 0,005$ ), mientras que una mayor edad resultaba un factor protector y se asociaba a una mejor calidad de vida (OR = 0,967;  $P = 0,003$ ). Estos resultados coinciden en parte con otros estudios previamente publicados, donde se señala que el DLQI es una medida subjetiva que no sólo se ve influenciada por la edad y por la gravedad objetiva de la psoriasis, medida con el PASI, sino que también puede hacerlo por otros parámetros como la presencia de comorbilidades psiquiátricas, la afectación del cuero cabelludo o la presencia de lesiones en zonas visibles del cuerpo (de Korte, 2004; Hernánz, 2012; Daudén, 2013a). En este trabajo, sin embargo, no se observaron diferencias con estas últimas variables.

Esta alteración de la calidad de vida en los pacientes con psoriasis refleja un aumento del malestar psicológico y del estrés, que a su vez son factores importantes como desencadenantes de los brotes, se asocian a un peor resultado del tratamiento, contribuyen de forma relevante a la aparición de ideación suicida y, junto con otros factores, pueden ser los responsables de un incremento de la mortalidad cardiovascular. Además, la calidad de vida de los pacientes con psoriasis también repercute sobre el trabajo y se asocia a pérdidas de productividad (Daudén, 2011). La “discapacidad

acumulada en el transcurso vital” constituye un nuevo concepto que tiene en cuenta esta discapacidad progresiva que el paciente va acumulando durante el transcurso de su vida a causa de la psoriasis (Ros, 2014). Por todo ello, es necesario evaluar la calidad de vida de los pacientes con psoriasis de forma sistemática y rutinaria, tanto en la primera visita como a lo largo del seguimiento, especialmente en pacientes jóvenes y con formas más graves.

### **1.5. Tratamientos aplicados a la psoriasis**

Cabe destacar que un 80,8% de los pacientes sólo recibía tratamientos tópicos, con corticosteroides como grupo terapéutico más usado (un 93,9% de pacientes los había utilizado en alguna ocasión), y los derivados de la vitamina D en segundo lugar (un 57,1%). Resultados parecidos se describen en el trabajo de Daudén y cols., en el que un 86,9% de los pacientes usaba tratamientos tópicos, en monoterapia o en terapia combinada, los corticoides en un 77,0% y los derivados de la vitamina D en un 57,6% (Daudén, 2011). Hay que tener en cuenta que el trabajo de Daudén y cols. sólo contemplaba los tratamientos que recibía el paciente en ese momento, mientras que en nuestro trabajo se recogieron todos los tratamientos tópicos usados alguna vez por el paciente. En el estudio *Secuence* sobre 442 pacientes con psoriasis moderada-grave en España, un 64% de los pacientes había recibido tratamientos tópicos durante los 5 años previos, y un 27,2% los estaba recibiendo en la actualidad (Hernández, 2012). En el estudio VACAP sobre 1217 pacientes con psoriasis moderada-grave se habían prescrito tratamientos tópicos a un 53,6% de los pacientes, solos o en combinación (Daudén, 2013b).

Como era de esperar, el uso exclusivo de fármacos tópicos para tratar la psoriasis era superior en pacientes con psoriasis leve que en grave ( $P < 0,001$ ), y no difería en psoriasis tipo I y II.

En cuanto a tratamientos sistémicos o de fototerapia, un 33,1% de los pacientes los había recibido en algún momento de su vida, y un 13,1% en el momento de la recogida de datos. Como es lógico, hubo claras diferencias en los tratamientos sistémicos y de fototerapia aplicados a psoriasis grave y leve ( $P < 0,001$ ), aunque tampoco se encontraron diferencias entre psoriasis tipo I y tipo II.

En la Tabla 42 se resumen los principales estudios en España sobre epidemiología de la psoriasis que recogen datos sobre tratamientos sistémicos.

**TABLA 42.** Resumen de las pautas de tratamientos sistémicos y de fototerapia usados en psoriasis, según varios estudios epidemiológicos nacionales y los datos de este trabajo

PORCENTAJE DE PACIENTES						
	Retinoides	Metotrexato	Ciclosporina	PUVA	UVB	Biológicos
<b>García-Díez y cols, 2008</b> <sup>1</sup>	25,5	15,4	18,0	17,3	10,4	3,2
<b>Daudén y cols, 2011</b> <sup>2</sup>	29,5	31	19,8	32,1 (ambos tipos)		24,1
<b>Hernández, 2012</b> <sup>3</sup>	68 (conjunto de los 3 tratamientos)			22,3 (ambos tipos)		39,1
<b>Daudén y cols, 2013</b> <sup>4</sup>	27,6 (conjunto de los 3 tratamientos)			14,1 (ambos tipos)		36,1
<b>Pardo, 2015</b> <sup>5</sup>	19,2 (35)	13,1 (25)	9,4 (21)	4,9 (8)	1,2 (3)	15,5 (38)

(1) 3320 pacientes de España y Portugal con psoriasis moderada-grave; tratamientos recibidos en los últimos 2 años.

(2) 771 pacientes con psoriasis en España; tratamientos actuales y pasados.

(3) 442 pacientes con psoriasis moderada-grave en España; tratamientos recibidos en los últimos 5 años.

(4) 1217 pacientes con psoriasis moderada-grave en España; tratamientos recibidos entre la visita basal y la 2ª visita efectuada 4 meses después.

(5) Serie actual. 245 pacientes del Área de Salud II de la Región de Murcia; tratamientos sistémicos y de fototerapia recibidos a lo largo de la vida del paciente. Entre paréntesis, pacientes con psoriasis grave.

Como se puede observar, los porcentajes en nuestra serie de utilización de fármacos sistémicos clásicos son similares a los publicados en población española, aunque la comparación es difícil debido a los distintos criterios de inclusión de pacientes en cada trabajo.

Respecto a la fototerapia, las cifras de pacientes que la habían recibido en nuestra serie (4,9% PUVA, 1,2% UVB) son inusualmente bajas, pero hay que tener en cuenta que no fue hasta el año 2009 cuando las cabinas de fototerapia comenzaron a funcionar en nuestro Hospital, y que antes de derivar a los pacientes a otros centros, a muchos kilómetros de distancia de sus casas, se optaba por otras alternativas terapéuticas.

A medida que pasa el tiempo los fármacos biológicos son más usados en la práctica clínica diaria. Así, los primeros fármacos biológicos se introdujeron en España en el año 2005, y a pesar de las reticencias del principio, hoy son indudablemente cada vez más prescritos por los dermatólogos. En la presente serie se usaron en un 15,5% de pacientes en algún momento de su vida, pero si se considera solo a la psoriasis moderada-grave el porcentaje asciende a un 38%, cifra muy similar a las de los estudios *Secuence* (Hernández, 2012) y VACAP (Daudén, 2013b).

En general, la serie de este trabajo refleja unos datos concordantes con otros estudios nacionales en lo que respecta a la utilización de fármacos sistémicos. Sin embargo, llama la atención que en nuestra serie un 68% de pacientes con psoriasis grave no recibiera ningún tratamiento, o solo medicamentos tópicos, en el momento de la visita. Es más, un 38% nunca había recibido un tratamiento sistémico o fototerápico. Es posible que el temor por parte de los enfermos a los efectos adversos de los fármacos sistémicos clásicos o de la fototerapia haya influido, pero en cualquier caso no parece asumible que una psoriasis grave sea tratada de forma tan poco eficaz.

## 2. HLA-C Y PSORIASIS

En nuestra serie, HLA-C\*06 se detectó en el 41,2% de los pacientes frente a un 15,3% observado en los controles. Estos hallazgos son similares a los ampliamente descritos en la literatura sobre la asociación de la psoriasis con HLA-C. Así, en estudios previos la representación del alelo HLA-C\*06 asciende hasta un 60% en pacientes con psoriasis, mientras solo representa un 15% de la población general. La mayor frecuencia de este alelo, clásicamente asociado a psoriasis tipo I más que a psoriasis tipo II, también se confirmó en el presente trabajo, de modo que HLA-C\*06 representó un 45,7% en pacientes con psoriasis tipo I, y se encontró menos representado en las formas tipo II, donde solo alcanzó un 27,1%.

Los resultados obtenidos al estratificar los pacientes en función de la gravedad son, sin embargo, bastante divergentes con respecto a los descritos en la literatura. En la clasificación fenotípica de Henseler-Christophers la psoriasis grave suele ser tipo I y asociarse en mayor medida a la presencia de HLA-C\*06 en el genotipo del paciente, mientras que la psoriasis leve es más frecuentemente tipo II y no aparece asociada a HLA-C\*06. Sin embargo, al igual que lo antes comentado respecto a la ausencia de diferencias del PASI en nuestro estudio entre la psoriasis tipo I y la tipo II, HLA-C\*06 no mostró diferencias en su frecuencia entre formas graves y leves, y tampoco permitió distinguir entre pacientes con artropatía psoriásica y sin ella. Por lo tanto, en la presente serie de pacientes el alelo HLA-C\*06 sí se asocia con la psoriasis tipo I de la clasificación de Henseler-Christophers ( $P < 0,001$ ), pero no con las otras características distintivas de este grupo.

En análisis realizados previamente en individuos homocigotos para HLA-C\*06 se han descrito que tienen 2,5 veces más posibilidades de desarrollar psoriasis que los individuos heterocigotos, y que experimentan formas de inicio más precoz aunque no

más graves (Gudjonsson, 2003). Sin embargo, el reducido número de individuos homocigotos de nuestro estudio (4 pacientes y 3 controles) no ha permitido extraer conclusiones en este sentido.

Hasta la fecha, todos los análisis pangenómicos de asociaciones (estudios GWAS) realizados en psoriasis muestran sin ninguna duda que el alelo HLA-C\*06 es el mayor determinante genético de la enfermedad, responsable aproximadamente del 50% de la carga genética (ver principalmente Cargill, 2007; Capon, 2008; Liu, 2008; Nair, 2009; Zhang, 2009). Sorprendentemente, en muy pocos artículos se intenta dar una explicación inmunopatogénica más profunda de esta relación. No obstante, con el conocimiento actual se pueden proponer dos modelos etiopatogénicos principales:

1. Reacción cruzada entre proteínas estreptocócicas y proteínas estructurales del paciente ("mimetismo molecular"): la porción C-terminal de la proteína M de la pared del estreptococo  $\beta$ -hemolítico presenta una gran homología con queratinas epidérmicas tipo I humanas, concretamente con K16 y K17. Además, los heterodímeros K16/K6a y K17/K6b no se encuentran en piel normal, salvo en los niveles más profundos de los folículos pilosos, pero sí se expresan en las placas de psoriasis. Se ha observado, por otra parte, que estas secuencias homólogas entre la proteína M estreptocócica y las queratinas tipo I (Figura 51) presentan una gran afinidad de unión a HLA-C\*06. Así, HLA-C\*06 presentaría de forma preferente péptidos de la proteína M estreptocócica, pero también de la queratina hiperproliferativa K17, a linfocitos T CD8<sup>+</sup> CLA<sup>+</sup>, contribuyendo así a iniciar la formación de la placa de psoriasis (Johnston, 2004). Esta hipótesis se ve corroborada por el hecho de que, efectivamente, una forma de la enfermedad, la psoriasis *guttata*, se asocia con HLA-C\*06 y sea precedida en la mayoría de los casos por faringoamigdalitis de etiología estreptocócica. Otras infecciones causadas por el mismo germen, como erisipelas o impétigos, también han

sido descritas en brotes de psoriasis *guttata* aunque de forma no tan significativa (Elder, 2010). Además, en pacientes portadores de HLA-C\*06 se podría producir una amplificación del proceso mediante un fenómeno de “desenmascaramiento” de epítomos, tal como se ha propuesto en el trabajo de Johnston y cols. (Johnston, 2004).

Para otros autores las proteínas estreptocócicas responsables serían otras (RopA, RocF, FCR) y las proteínas estructurales serían también distintas (ezrina, maspina, PRDX2, hsp27, potencialmente K6), y estas nuevas proteínas ayudarían a explicar ciertas comorbilidades de la psoriasis como la enfermedad inflamatoria intestinal, la uveítis o la arteriosclerosis (Besgen, 2010). En otros trabajos que defienden la “teoría del estreptococo” se ha publicado que la mayoría de antígenos estreptocócicos serían presentados por HLA-DR, sobre todo DR7, DR15 y DR1, aunque estos alelos (fundamentalmente DR7) se encuentran frecuentemente en desequilibrio de unión con HLA-C\*06 (Baker, 2003b), pero no han sido directamente asociados con psoriasis.

Cabe destacar que en este sentido, de los 7 pacientes de nuestra serie con psoriasis *guttata*, en 6 se pudo constatar una infección de vías respiratorias superiores, y 5 de ellos portaban HLA-C\*06. En cualquier caso el número es muy pequeño como para poder extraer conclusiones definitivas.

La mayor afinidad de unión a HLA-C\*06 de los antígenos de susceptibilidad a padecer psoriasis se relaciona con cambios en la configuración tridimensional de los alelos HLA-C en el lugar de unión a los péptidos. En este caso existirían ciertos aminoácidos cuya presencia en determinadas posiciones de la molécula HLA-C configurarían una estructura tridimensional particular de la misma que facilitaría esta unión. Estos residuos polimórficos (Asp 9, Ser 24, Ala 73, Asp 90, Trp 97, Trp 156 y Asn 77/Lys 80) se localizan en el dominio  $\alpha 1$  de la molécula, y determinan la configuración tridimensional del bolsillo de unión a péptidos de HLA-C (Tsai, 2002).

Tanto HLA-C\*06 como HLA-C\*07 compartirían 2 de estos aminoácidos: Asp 9 y Ala 73 (Asahina, 1996).

**Queratina 17**

1	(N) MTTCSRQFTS	SSSMKGSCGI	GGGIGAGSSR	ISSVLAGASC	PASTYGGASV
51	SSRFSSGGAC	GLGGGYGGGF	SSSSSFGSGF	GGGYGGGLGA	GFGGGLGAGF
101	GGGFAGGDGL	LVGSEKKVTMQ	NLNDRLASYL	DKVRALEEAN	ADLEVKIRDW
151	YQRQRPSEIK	DYSPYFKTIE	DLRNKIIAAT	IENAHALLQI	DNARLAADDF
201	RTKYEARTGL	RQTVEADVNG	LRRVDELTL	ARTDLEMQIE	GKEELAYLR
251	KNHEEEMLAL	RGQTGGDVNV	EMDAAPGVDL	SRIINEMRDQ	YEQMAEKNRR
301	DAETWFLSKT	EELNKEVASN	SELVQSSRSE	VTELRRVLQG	LEIELQSQLR
351	MKASLENSLE	ETKGRYCMQL	SQIQGLIGSV	EEQLAQLRCE	MEQQSQEYQI
401	LLDVKTRLEQ	EIATYRRLLE	GEDAHLSSQQ	ASGQSYSSRE	VTFSSSSSSA
451	VRPGPSSEQS	SSSFSQGQSS	©		

**Proteína M**

1		(N) MAKNNNTNRHY	SLRKLKKGTA	SVAVALSVIG
31	AGLVVNTNEV	SARVFPRTV	ENPDKARELL	NKYDVENSML
81	NNNLTDQKN	LTTENKNLTD	QNKNLTTENK	NLTDQNKNT
131	NRLTTENKGL	TKKLSEAEAE	AANKERENKE	AIGTLKKTLD
181	QESKETIGTL	KKTLDETVKD	KIAKEQESKE	TIGTLKKTLD
231	QESKETIGTL	KKILDETVKD	KIAREQKSKQ	DIGALKQELA
281	ASRKGRLRRDL	DASREAKKQV	EKDLANLTAE	LDKVKEEKQI
331	DLASREAKK	QVEKALEEAN	SKLAALEKLN	KELEESK
381	LEAEAKALKE	QLAKQAEELA	KLRAGKASDS	QTPDAKPGNK
431	AGTKPNQNKA	PMKETKRQLP	STGETANPFF	TAAALVMAT
481	EEN	©		

**Figura 51.** Secuencias de aminoácidos de la queratina 17 (K17) y de la proteína M estreptocócica. En la parte alta, las zonas sombreadas corresponden a: hélice 1A (verde) y hélice 1B (azul) de la queratina K17; en la parte inferior se remarcan 2 segmentos de 27 aminoácidos con secuencias directamente repetidas (zona sombreada en rosa), y una secuencia conservada de 22 aminoácidos (sombreada en amarillo) de la proteína M. Subrayados en rojo se pueden observar los motivos ‘ALEEANxxL’ y ‘GLRRxLD’, que muestran una gran homología entre las dos proteínas (modificado de Johnston y cols., 2004).

2. Participación del par receptor-ligando KIR-HLA: las moléculas HLA pueden participar también en el sistema inmunitario innato como ligandos de los receptores KIR. Por eso, el papel del alelo HLA-C\*06 como ligando de los receptores KIR se discute con detalle en el apartado correspondiente a la relación KIR-ligando.

Por otro lado, y en términos generales, nuestros datos apuntan también hacia un efecto de otros alelos, bien sea en sentido protector en el caso de HLA-C\*07 y C\*16, o bien relacionado con un aumento de la susceptibilidad en pacientes portadores de HLA-C\*12 y C\*14. Así, el alelo HLA-C\*07 resultó menos representado en pacientes con psoriasis grave ( $P = 0,02$ ) y con psoriasis tipo I ( $P = 0,007$ ). No obstante, no se pudo establecer asociación tras aplicar la corrección de Bonferroni, por lo que la observación de estas tendencias sugiere la necesidad de estudiar series más amplias que permitan evaluar si realmente HLA-C\*07 es un factor con impacto en la susceptibilidad o protección frente a psoriasis. En contraste con nuestros datos, en la revisión actualizada de la literatura el alelo HLA-C\*07 se observa con mayor frecuencia en pacientes con psoriasis que en controles, y existen numerosos artículos que se pronuncian en este sentido. Estos modelos se refieren particularmente a la inmunidad específica, ya que indican que HLA-C\*07 podría exhibir una similar configuración en el lugar de unión al péptido que el alelo HLA-C\*06:02, pues ambos poseen, como ya se ha comentado, una alanina en la posición 73 y un ácido aspártico en la posición 9 del dominio  $\alpha 1$ . La proximidad de ambos residuos en estas moléculas podría modificar la estructura tridimensional de dichos alelos para favorecer la unión con ciertos antígenos con capacidad potencial para desencadenar la enfermedad (Asahina, 1996; Tsai, 2002). Sin embargo, cabe señalar que atendiendo a su papel en la inmunidad innata y al efecto que pueden ejercer en la interacción KIR-ligando, ambos alelos pertenecen a distintos

grupos de ligandos para receptores KIR, ya que mientras HLA-C\*07 porta asparagina en la posición 80 del dominio  $\alpha 1$ , HLA-C\*06 porta lisina, lo que les confiere distinta capacidad para interactuar con receptores KIR activadores o inhibidores (Parham, 2005; Rajalingam 2011).

Una segunda hipótesis propone que HLA-C\*07 pueda formar parte de haplotipos completos que han sido asociados con susceptibilidad a padecer la enfermedad, tales como HLA-C\*07-B8-DRB1\*0301-DQB1\*02 (Jenisch, 1999) o HLA-C\*07-B58 (Orrù, 2005). Sin embargo, en virtud de nuestros resultados cabe pensar que el hallazgo de que HLA-C\*07 pudiera asociarse con la psoriasis fuese debido más al efecto de los otros alelos que le acompañan en el haplotipo que a un efecto propio.

Por último, una tercera hipótesis propone que pueda existir un desequilibrio de unión de HLA-C\*07 con otros genes ubicados fuera de la región HLA, entre los que se incluirían genes que han sido también relacionados con la enfermedad, tales como *SCI* o *CDSN* (Teraoka, 2000; Orrù, 2005).

Por el contrario, otros artículos encuentran una asociación de HLA-C\*07 con la psoriasis tipo II (Kundakçi, 2002), o incluso un efecto protector frente a la enfermedad (Łuszczek, 2003; Ryan, 2014), hallazgos que se aproximan más a los nuestros. Así, en el estudio de Ryan y cols. sobre 138 pacientes con psoriasis, HLA-C\*07 se asociaba de forma muy significativa ( $P < 0,001$ ) con la protección frente a la enfermedad. En este sentido, hay que destacar los trabajos de Moya-Quiles y cols. y López-Álvarez y cols. donde se encontraba que HLA-C\*07 predominaba en pacientes con una menor frecuencia de rechazo agudo en trasplante hepático, hecho indicativo de una protección de HLA-C\*07 frente a la alta reactividad inmunitaria con que se conduce el rechazo agudo (Moya-Quiles, 2007; López-Álvarez, 2011).

Así pues, la tendencia observada en nuestro trabajo hacia una menor susceptibilidad a la psoriasis en pacientes portadores del alelo HLA-C\*07, relación también observada en otros trabajos, sugiere la existencia de un efecto protector sobre todo frente a las formas graves/tipo I. Como excepción, comentar lo ya comentado respecto a la psoriasis *guttata*, ya que de los 7 pacientes en los que se pudo analizar el HLA-C, 3 de ellos eran HLA-C\*06<sup>+</sup>, 2 eran C\*07<sup>+</sup>, 2 poseían ambos alelos, y además en 6 de ellos se objetivó una infección de vías respiratorias altas. El número de estos pacientes en nuestra serie es muy pequeño para extraer conclusiones, pero apoyaría la teoría inmunológica general de la participación de un microorganismo como factor desencadenante del brote de psoriasis *guttata*, que podría ser presentado en el contexto de HLA-C\*06 o C\*07.

Con relación a otro alelo que confiere cierto grado de protección, el HLA-C\*16, y que exhibió menor frecuencia en la psoriasis tipo I que en controles y en psoriasis tipo II (Tabla 18), la significación tampoco soportó la corrección de Bonferroni. En la revisión actualizada de la literatura no se ha podido encontrar ninguna otra referencia a este alelo en psoriasis, y son en general muy escasas en otras patologías. Sin embargo, en un trabajo reciente se ha descrito que este alelo puede conferir protección frente a la otosclerosis en una población tunecina (Bel Hadj Ali, 2012). En otro trabajo, que estudió 950 pacientes ingleses con enfermedad de Graves, también se refiere una posible protección de este alelo frente a dicha enfermedad (Simmonds, 2007), y además se propone un modelo inmunopatogénico que muestra similitudes con lo comentado para la psoriasis. Estos autores especulan con la posibilidad de que los alelos HLA de clase I intervengan en la patogénesis de la enfermedad de Graves a través de su papel en la inmunidad innata (interacciones KIR/HLA-C). Además, desde el punto de vista de la inmunidad adaptativa, podría cursar con fenómenos de mimetismo molecular, ya que parece existir una reacción cruzada entre los antígenos de la bacteria *Yersinia*

*enterocolitica*, desencadenante conocido de la enfermedad, y el receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSH, del inglés *Thyroid-stimulating hormone*). Por el contrario, HLA-C\*16 parece predisponer a otros procesos autoinmunitarios como la enfermedad de Behçet familiar de aparición tardía (Gülbay, 2012).

En nuestra serie el alelo HLA-C\*12 fue también, como HLA-C\*06, más frecuente en pacientes graves que en controles. Aunque la asociación no se pudo confirmar definitivamente tras aplicar la corrección de Bonferroni, la clara tendencia observada sugiere que su papel deba confirmarse en series más amplias de pacientes graves. En cualquier caso se trata de resultados que coinciden con los observados en una población brasileña de 69 pacientes con psoriasis vulgar moderada-grave, donde se encontró una asociación de HLA-C\*12 con esta forma de psoriasis (Magalhães, 2010). Una explicación plausible de la relación de HLA-C\*12 con la psoriasis es la gran homología estructural que existe entre este alelo y el HLA-C\*06, pues se ha visto realizando estudios de alta resolución que HLA-C\*12:03 y HLA-C\*06:02 sólo difieren en un total de 5 aminoácidos, todos ellos situados en el dominio  $\alpha 1$ . Sin embargo, una de estas diferencias, la del residuo 80, hace que estos alelos se incluyan en grupos distintos en lo que se refiere a su unión con los receptores KIR (ver más adelante). El resto de la secuencia, como los dominios  $\alpha 2$  o los bolsillos de unión a péptidos A, D y E, es idéntica. Además, ambos alelos presentan un lugar de unión para factores de transcripción de la familia RUNX/AML en el intrón 7, y se ha visto que las alteraciones en estos lugares de unión pueden desembocar en un silenciamiento de la expresión con repercusión sobre la activación de las células T (Helms, 2005). A pesar de todo, la relación del alelo HLA-C\*12 con la psoriasis sigue sin ser concluyente en todos los estudios realizados (Feng, 2009).

Por último, y en relación con el alelo HLA-C\*14, que ha resultado más frecuente en pacientes con artropatía psoriásica que en los que no la padecen, no se han encontrado referencias en la literatura sobre su papel en la psoriasis. No obstante, se trata de un alelo que ha sido incluido en un haplotipo que podría proteger frente a la infección por el VIH, y que también se ha relacionado con la displasia broncopulmonar, con el pénfigo paraneoplásico en pacientes chinos, con la enfermedad de Behçet en japoneses, y que parece proteger también frente a la esclerodermia (Antoni, 2013).

De cualquier forma, dada la baja frecuencia de algunos de estos alelos, todo lo aquí observado debería ser motivo de un estudio confirmatorio en series más amplias.

### **3. GENES KIR Y PSORIASIS**

Los genes KIR confieren a las células NK la propiedad de interactuar con diversos tipos celulares a través de la producción de citoquinas y por contacto directo célula-célula, y de esta forma tienen el potencial de intervenir en los procesos de inflamación crónica (Rajalingam, 2011). Las células NK fueron descritas inicialmente en el contexto de la inmunovigilancia frente a tumores y virus, y hoy se sabe que esta vigilancia la ejercen según la hipótesis de la “pérdida de lo propio” (del inglés, “*missing self*”), planteada por Ljunggren y Kärre en 1990. De esta forma, cuando se produce una pérdida de expresión de moléculas HLA de clase I, como ocurre en ciertas células infectadas por virus o en las células tumorales, la inhibición mediada por la interacción del receptor KIR con su ligando se reduce, y por tanto la capacidad lítica de las células NK frente a tejidos propios deja de ser inhibida correctamente y se desencadenan los fenómenos de citolisis (Ljunggren, 1990; Seich, 2011).

El mecanismo por el que se consigue la inhibición necesaria ante las células propias tiene lugar a través de la unión de receptores inhibidores a moléculas HLA de clase I. En efecto, la expresión normal de moléculas HLA de clase I proporciona ligandos específicos para los receptores de las células NK, a través de cuya unión se transmite la información necesaria para inhibir o activar la función NK. En humanos, se han descrito 2 tipos de receptores inhibidores complementarios en las células NK que reconocen moléculas HLA de clase I. Por un lado, el receptor de tipo lectina CD94:NKG2A, que reconoce moléculas HLA-E en asociación con péptidos derivados de la secuencia líder de otros antígenos HLA de clase I. Estas moléculas constituyen una característica constante en los sistemas inmunitarios humanos y se han preservado a lo largo de la evolución.

En el extremo opuesto se encuentran las numerosas interacciones existentes entre epítomos específicos de las moléculas polimórficas HLA-A, -B y -C, y la familia de receptores codificados por los genes KIR, que diversifican e individualizan los sistemas inmunitarios humanos. Fundamentalmente, las interacciones entre KIR y HLA-C son las más importantes para prevenir o activar el ataque a las células autólogas sanas por parte de las células NK (Moesta, 2012).

De forma paulatina un creciente número de observaciones ha relacionado a los genes y receptores KIR con la patogénesis de otros procesos inmunológicos, incluyendo los autoinmunitarios. De esta forma, determinadas combinaciones KIR-HLA podrían modular la acción de las células NK, propiciando interacciones activadoras que resultan ventajosas en el contexto de enfermedades infecciosas, pero a su vez pueden resultar perjudiciales por predisponer en muchos casos a enfermedades autoinmunitarias.

En este contexto, la psoriasis resulta una entidad atractiva para investigar estas hipótesis. Como ya se dijo en la Introducción, la piel representa la primera línea de

defensa frente a microorganismos patógenos, y por ello posee una red de mecanismos propios de la inmunidad innata, diversa y bien conservada, que apareció evolutivamente mucho antes que la inmunidad adaptativa.

### 3.1. Genes KIR inhibidores y psoriasis

*KIR2DL1* mapea en la parte centromérica del complejo KIR, justo entre los pseudogenes *2DPI* y *3DPI*. Se trata de un gen altamente representado en la población caucasoide y evolutivamente más reciente que los receptores *KIR2DL2/L3*, y de hecho no se encuentra conservado en primates (Parham, 2005).

En la población de pacientes de este estudio hay una menor frecuencia de *KIR2DL1*, cuya disminución se ha asociado a un mayor riesgo de padecer psoriasis ( $P = 0,005$ ). No obstante, todos estos individuos que perdían *KIR2DL1* presentaban un genotipo *BB*, y este genotipo es más rico en receptores de activación, lo que sumado a la pérdida del KIR inhibidor más potente podría justificar su relación con la psoriasis más que la pérdida en sí del gen *KIR2DL1*.

Por todo ello, resulta tentador pensar que en los individuos que pierden *KIR2DL1* (*KIR2DL1*<sup>-</sup>) se produzca un aumento de la capacidad citolítica de las células NK con receptores de activación, y al no poder inhibirse correctamente aumentaría la actividad NK frente a células propias. Aunque el número de pacientes *KIR2DL1*<sup>-</sup> de este estudio es reducido y permite extraer pocas conclusiones, sí llama la atención que todos esos pacientes sean homocigotos para *KIR2DL2* (*KIR2DL2*<sup>+</sup>/*KIR2DL2*<sup>+</sup>), precisamente un genotipo KIR que se ha podido asociar a psoriasis en nuestra población.

Los conocimientos actuales sobre *KIR2DL1* apuntan a que su función inhibidora es fundamental para evitar la lisis de células propias por parte de clones de células NK que expresan este receptor, ya que la afinidad por su ligando C2 es mayor y más específica

que la observada para KIR2DL2 o KIR2DL3 y su ligando C1 (Parham, 2005). Por lo tanto, y en el contexto de la hipótesis de la “pérdida de lo propio”, un aumento en la frecuencia y/o expresión de KIR2DL1 puede constituir un impedimento para desarrollar una respuesta citolítica adecuada por parte de las células NK, y esto a su vez puede repercutir en la susceptibilidad a padecer diversas enfermedades infecciosas o procesos tumorales. En este sentido, la presencia de KIR2DL1 en el individuo se ha asociado a una mayor susceptibilidad para padecer infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*, leucemias o carcinoma de células renales, mientras que este receptor protegería del desarrollo de procesos autoinmunitarios como la colangitis esclerosante primaria (Kulkarni, 2008).

Sin embargo, la presencia simultánea de *KIR2DL1* y su ligando específico C2 es más frecuente en pacientes con psoriasis, resultado que también se observa en el subgrupo de pacientes *KIR2DL1<sup>+</sup>/2DS1<sup>-</sup>*. Este hallazgo, *a priori* aparentemente discrepante sobre el comportamiento inhibitorio de KIR2DL1, podría explicarse por el predominio en estos pacientes de HLA-C\*06, dentro del alotipo C2, un alelo que como ya se ha visto se asocia de forma independiente a la psoriasis.

Como ya se ha comentado, los receptores inhibidores KIR2DL2 y KIR2DL3 segregan en realidad como alelos de un único locus situado en la mitad centromérica del complejo KIR (Rajalingam, 2011), siendo *KIR2DL2* un producto híbrido producido por la recombinación de la parte centromérica de *2DL3* con la parte telomérica de *2DL1* (Parham, 2005). Ambos receptores comparten un residuo de lisina en la posición 44, lo que les permite unirse a ligandos HLA-C del grupo 1, en contraposición a KIR2DL1, que posee metionina en esta posición 44 y se une a ligandos HLA-C del grupo 2. Desde el punto de vista de la avidéz de la unión, ya se ha referido que la interacción de C2 con KIR2DL1 es más fuerte y más específica que la unión de C1 con KIR2DL2/L3

(Parham, 2005). A su vez, la avidez de la unión de KIR2DL3 por ligandos C1 es menor que la de 2DL2, y por lo tanto la transmisión de la señal inhibitoria a las células efectoras más débil (Bashirova, 2006). El haplotipo *A* contiene el receptor KIR2DL3, mientras que un buen número de haplotipos *B* contienen KIR2DL2 (Parham, 2005).

Aquí es importante señalar que el aumento de frecuencia de *KIR2DL2* en pacientes con psoriasis no ha sido descrito hasta ahora en la literatura, salvo de forma indirecta como marcador de los haplotipos *B* (Suzuki, 2004), pero sí que se ha hallado asociado a otras enfermedades autoinmunitarias (ver Tabla 43, donde se resumen los artículos que han descrito esta asociación). De todos ellos, destaca el trabajo de Hollenbach y cols. realizado en la enfermedad de Crohn (Hollenbach, 2009), donde se describe por primera vez que la susceptibilidad a una enfermedad está relacionada con la heterocigosidad de un determinado locus KIR, y que el ligando HLA determina el efecto relativo del genotipo KIR. En estudios previos se observaba un efecto jerárquico de los distintos KIR activadores e inhibidores en las enfermedades autoinmunitarias (Nelson, 2004).

En el presente trabajo la heterocigosidad *KIR2DL2/L3* también se ha relacionado con la enfermedad, pero frente a *KIR2DL2* en homocigosis, esta combinación lo hace como factor de protección cuando se porta conjuntamente con su ligando HLA-C1. Así, la presencia de *KIR2DL2/L3* en ausencia de C1 no se asocia claramente a la enfermedad, pero sí cuando este ligando está presente. No obstante, se trata de una asociación débil y que no soporta la corrección de Bonferroni. Por tanto, se trata de una pareja KIR/ligando cuyo papel en la psoriasis debe estudiarse en series más amplias a fin de confirmar los resultados obtenidos en este estudio.

**TABLA 43.** Asociaciones del receptor *KIR2DL2* con enfermedades autoinmunitarias

<b>Enfermedad</b>	<b>Asociaciones KIR</b>	<b>Referencia</b>
<b>Artritis reumatoide</b>	La presencia de <i>KIR2DL2</i> y <i>KIR2DS2</i> , y la ausencia de <i>KIR2DL3</i> , se asocian con la enfermedad, así como la presencia de genotipos <i>BX</i> .	Ramírez-De los Santos, 2012
	Los genes <i>KIR2DL2</i> y <i>KIR2DS2</i> se asocian con manifestaciones extra-articulares de la enfermedad, sobre todo vasculitis.	Majorczyk, 2007
<b>Trombocitopenia</b>	La presencia de <i>KIR2DL2</i> , <i>KIR2DS2</i> y <i>KIR2DS3</i> , y la ausencia de <i>KIR2DS5</i> , se asocian con la enfermedad.	Seymour, 2014
<b>Lupus eritematoso sistémico</b>	Incremento de la frecuencia del gen <i>KIR2DL2</i> .	Hou, 2010
<b>Esclerosis múltiple</b>	Los genes <i>KIR2DL2</i> y <i>KIR2DS2</i> se asocian con formas más graves de la enfermedad.	Lorentzen, 2009
<b>Asociaciones KIR y ligandos HLA-C</b>		
<b>Esclerosis múltiple</b>	Aumento de homocigotos <i>KIR2DL2</i> ( <i>KIR2DL3</i> <sup>-</sup> ) en presencia del alotipo C1.	Jelčić, 2012
<b>Enfermedad de Crohn</b>	Predisposición en heterocigotos <i>KIR2DL2/L3</i> que portan también el alotipo C1.	Hollenbach, 2009
<b>Diabetes mellitus tipo 1</b>	La combinación <i>KIR2DL2</i> -C1 se asocia con la enfermedad, sobre todo en ausencia de <i>KIR2DS1</i> y <i>KIR2DS2</i> .	Shastry, 2008
<b>Colitis ulcerosa</b>	La combinación <i>KIR2DL2/2DS2</i> se asocia con la enfermedad, mientras la presencia de <i>KIR2DL3</i> en homocigosis ( <i>KIR2DL2</i> <sup>-</sup> ) en combinación con el ligando C1 resulta protectora para la enfermedad.	Jones, 2006

Más interesante es el hecho de que cuando *KIR2DL2/L3* en heterocigosis coincide con la presencia del ligando específico en homocigosis (C1C1) aumenta la protección frente a la enfermedad, y en este caso la asociación sí soporta la corrección de Bonferroni. Es decir, en los pacientes *KIR2DL2/L3* heterocigotos la presencia de una mayor dosis de ligando en los individuos C1C1 homocigotos redundaría en una mejora de la protección frente a la enfermedad. Además, y muy importante, la influencia de los ligandos C1 en los individuos *KIR2DL2/L3* heterocigotos resulta independiente del alelo HLA-C\*06.

La interpretación de estos resultados puede hacerse a la luz de la mayor capacidad inhibitoria de *KIR2DL2* respecto a *KIR2DL3*, máxime cuando la presencia de *KIR2DL3* en homocigosis no produce variación en la susceptibilidad de padecer psoriasis. Esto parece indicar que en individuos heterocigotos, la existencia simultánea de *KIR2DL2* y de su ligando C1 sería suficiente para una inhibición de las células NK implicadas en la psoriasis, de tal modo que la protección frente a la enfermedad parece beneficiarse de la presencia de una mayor dosis de ligando (ver Figura 39).

El otro hallazgo importante del presente estudio en relación con *KIR2DL2/L3* ha sido la observación de una mayor predisposición a padecer psoriasis de individuos homocigotos para *KIR2DL2* (*KIR2DL2*<sup>+</sup>*2DL2*<sup>+</sup>), sobre todo en formas leves de la enfermedad, tipo II y no artropáticas, pero en contraposición a los pacientes heterocigotos, ni la presencia ni la dosis del ligando C1 parecen influir en estos pacientes homocigotos para *KIR2DL2*. La explicación de este hallazgo no es aparentemente fácil o intuitiva, pero sin embargo pueden esbozarse diversas hipótesis. Así, se puede observar que en nuestros datos existe un 9,7% de controles y un 17,9% de pacientes que son homocigotos para el gen *KIR2DL2*. Aproximadamente la mitad de esta diferencia se trata de pacientes que son además *KIR2DL1*<sup>-</sup>, y de hecho todos los

pacientes *KIR2DL1*<sup>-</sup> son *KIR2DL2* homocigotos. Esta pérdida de *KIR2DL1* conllevaría una menor capacidad inhibitoria, y es posible que en ausencia de *KIR2DL1* la inhibición vía *KIR2DL2/2DL3* resulte insuficiente, máxime si tenemos en cuenta que todos los individuos *KIR2DL2* homocigotos portan, además de *KIR2DS2*, otros genes activadores, *KIR2DS4* en todos ellos y *KIR2DS1* y *KIR2DS5* en aproximadamente el 50% de los casos. Esto supone una carga de genes KIR activadores que podría contribuir a contrarrestar el efecto inhibitor de *KIR2DL2*, y en consecuencia a un aumento de la actividad NK inducida por parte de las señales activadoras.

En línea con estos hallazgos hay que mencionar un trabajo muy interesante de Schönberg y cols., donde se describe una influencia epistática, importante e inesperada, del gen *KIR2DL2/L3* en la frecuencia y función del receptor *KIR2DL1*, de modo que la frecuencia de clones de células NK *KIR2DL1*<sup>+</sup> quedaría disminuida en presencia del alelo *KIR2DL2*, además de observarse una menor proporción de degranulación en estas células (Schönberg, 2011). Por lo tanto, en el caso de los pacientes *KIR2DL2* homocigotos podría especularse con una mayor disminución en la frecuencia y función de estas células NK *KIR2DL1*<sup>+</sup>. Sin embargo, esto no conllevaría una falta generalizada de células NK que expresaran receptores capaces de reconocer a ligandos C2, ya que las células *KIR2DL2*<sup>+</sup> serían capaces de “asumir” esa función y reconocerían de forma indiscriminada tanto ligandos C1 como C2, aunque en este caso su capacidad de inhibición sería menor que la de *KIR2DL1*. Por lo tanto, en este escenario los clones de células NK *KIR2DL2*<sup>+</sup> podrían funcionar reconociendo los ligandos tanto en individuos C1/C1 como C2/C2 (Schönberg, 2011).

Por otra parte, como veremos después, la mayor predisposición a psoriasis en los individuos *KIR2DL2* homocigotos podría tener que ver con el hecho de que *KIR2DS2* se encuentra normalmente en desequilibrio de ligamiento con *KIR2DL2*, pero no con

*KIR2DL3*. Por lo tanto, puede especularse también sobre que los efectos funcionales atribuidos a *KIR2DL2* puedan ser realmente contribuciones de *KIR2DS2*, aunque se conocen muy pobremente las funciones y ligandos de este receptor activador, como se analizará en el apartado correspondiente a la discusión de los genes *KIR* activadores.

Como se ha comentado, la base de la diversidad de los receptores *KIR* en el hombre se pone de manifiesto en la diferencia entre los haplotipos *A* y *B*, y en la composición genética de sus segmentos centromérico y telomérico. Así, una propiedad frecuente de los haplotipos *B* es que se asocien con enfermedades autoinmunitarias (Parham, 2005), como ya se ha comentado para la artritis reumatoide (Ramírez-De los Santos, 2012), la colitis ulcerosa (Jones, 2006), la misma psoriasis (Suzuki, 2004) o la artropatía psoriásica (Nelson, 2004). En este sentido, los individuos *KIR2DL2*<sup>+</sup>/*2DS2*<sup>+</sup> pueden portar un mayor número de genes activadores, con excepción de *KIR2DS4*, que se encuentra representado en ambos haplotipos *A* y *B*. Por lo tanto, cabe pensar que el papel de *KIR2DL2/2DS2* sea reflejo de un haplotipo *KIR* con mayor número de genes activadores.

En nuestro estudio existen *a priori* evidencias que sugieren la implicación de haplotipos *B*, ya que los dos genes que han resultado asociados con la predisposición a padecer psoriasis, *KIR2DL2* y *KIR2DL5*, están contenidos en haplotipos *B*. Sin embargo, el análisis de la influencia de los genotipos *KIR* no ha permitido demostrar diferencias de comportamiento entre el genotipo más inhibitor *AA* comparado con el más activador *BX*. Sólo en los individuos portadores de genotipos *BB* se ha observado una mayor predisposición a padecer psoriasis, aunque la consideración del número de genes activadores de los distintos genotipos *KIR* tampoco ha podido establecer una asociación clara con la enfermedad (datos no mostrados).

Otro aspecto a tener en cuenta es la potencial diversidad de ligandos para el receptor KIR2DL2. Se ha visto que en general la interacción del receptor KIR con el ligando HLA de clase I es sensible a la sustitución de un sólo aminoácido en el receptor KIR, tras lo cual es posible un cambio en la especificidad frente al epítipo, o incluso que pierda la capacidad de reconocimiento del epítipo HLA-C. En concreto, en el caso de KIR2DL1 y KIR2DL3 una mutación en la posición 44 resulta ser suficiente para “cambiar” la especificidad frente a C1 o C2, de modo que el mutante KIR2DL1 con lisina en la posición 44 adquiere una especificidad para C1, mientras que si el mutante es de KIR2DL3 con metionina en la posición 44 adquiere especificidad para C2 (Moesta, 2012). En el caso de KIR2DL2 la posición adyacente es la determinante, ya que el cambio de fenilalanina por tirosina en posición 45 es capaz de abolir toda interacción con HLA-C. La tirosina en posición 45 se encuentra de forma natural en KIR2DS2, por lo que ello incide en la pérdida de un correcto reconocimiento de HLA-C por parte de KIR2DS2, y así se ha visto que la sustitución de la tirosina por fenilalanina en la posición 45 es suficiente para que este receptor vuelva a reconocer al epítipo C1 (Moesta, 2010; Hilton, 2012).

En este sentido, se ha demostrado que KIR2DL2, y en menor medida KIR2DL3, presentan reactividad cruzada con C2 *in vivo*, e incluso que pueden usar estos epítopos como ligandos funcionales (Moesta, 2012). Pende y cols. demostraron que en trasplantes haploidénticos de células madre hematopoyéticas existe un subgrupo de células NK alorreactivas KIR2DL2/L3<sup>+</sup>2DS1<sup>+</sup> capaces de eliminar células leucémicas C2<sup>+</sup>, y que existe un reconocimiento por parte de los receptores KIR2DL2/L3 de los alelos C2 (Pende, 2009). En otros ensayos se ha demostrado que ciertos alelos C2 se unen a moléculas de KIR2DL2 solubles, y que estos alelos C2 pueden inhibir líneas celulares NK que expresen KIR2DL2 (Schönberg, 2011), siendo HLA-C\*02 y HLA-

C\*05 los alelos C2 que más frecuentemente se unen a KIR2DL2 (Moesta, 2008). No obstante, la interacción de C2 con KIR2DL2 es más débil que la interacción de C2 con KIR2DL1, pero a su vez más fuerte que la unión de C2 con KIR2DL3. En cualquier caso, en la serie de pacientes incluidos en este estudio la presencia del alotipo C2 en los individuos *KIR2DL2/L2* homocigotos no se asocia con la psoriasis (ver Tabla 30), por lo que la hipotética interacción del par KIR2DL2-ligando C2 tampoco explicaría *per se* de forma satisfactoria la predisposición a padecer psoriasis encontrada en pacientes con este genotipo.

Además de todo lo expuesto, hay que considerar que parecen existir otros ligandos de KIR2DL2/L3 distintos a HLA-C, como algunos alelos del locus HLA-B que poseen asparagina en la posición 80 y valina en la 76 y que se consideran ligandos C1, entre los que figuran HLA-B\*46 y B\*73 (Moesta, 2012). Sin embargo, el diseño de nuestro trabajo no incluyó el estudio de estos alelos HLA-B, y por lo tanto no se ha podido analizar si existe o no asociación con los mismos, lo que sugiere la necesidad de ampliar el estudio para evaluar este aspecto.

Cabe la posibilidad de que la mayor predisposición observada en los pacientes *KIR2DL2* homocigotos esté en relación con la existencia de polimorfismos alélicos de este gen KIR que disminuyan su capacidad inhibitoria. Los estudios aquí realizados han quedado restringidos a examinar la presencia o ausencia de genes KIR, pero no se han llegado a analizar los polimorfismos alélicos de estos genes para discernir si determinados alelos de genes KIR son los realmente responsables de la mayor o menor fuerza de asociación a procesos autoinmunitarios. No obstante, se sabe que los polimorfismos más frecuentes se dan en los genes KIR inhibidores y que estos pueden influir en su funcionalidad. De hecho, pueden modular la avidéz y especificidad del receptor por los ligandos, su integridad, su expresión en la superficie celular o incluso la

fuerza de la señal que transducen (Moesta, 2012). Un ejemplo es el alelo *KIR2DL2\*004*, frecuente en poblaciones afroamericanas, que difiere de otros alelos *KIR2DL2* en un conjunto de 3 sustituciones de aminoácidos en el dominio extracelular D1, y de éstas, la sustitución de treonina por arginina en la posición 41 (T41R) interrumpe el plegamiento de dicho dominio, dando como resultado la retención del receptor en el interior celular y en consecuencia que no sea transportado a la membrana plasmática, lo que conlleva una disminución de su expresión (VandenBussche, 2006). Otro polimorfismo, rs2756923 A>G, situado en el exón 8 del gen *KIR2DL2* y que es parte del alelo *KIR2DL2\*005*, se ha relacionado también con la psoriasis en un estudio en pacientes alemanes y belgas. Así, el alelo G aparece con mayor frecuencia en pacientes con psoriasis, mientras que el alelo ancestral A estaría menos representado y otorgaría protección frente a esta enfermedad. Los análisis de citotoxicidad han demostrado una disminución de la misma en los portadores del genotipo A/A, comparado con los genotipos G/G o A/G (Ramos-López, 2009).

Por último, la presencia de autoanticuerpos anti-KIR2DL es un hallazgo observado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias: un 23,5% en pacientes con lupus eritematoso sistémico, 30% en artritis reumatoide y 27,3% en la enfermedad de Behçet (Matsui, 2001). Los pacientes con estos autoanticuerpos muestran además un aumento en los niveles de la IgG sérica, de la velocidad de sedimentación eritrocitaria y una disminución de leucocitos. Por lo tanto, la presencia de autoanticuerpos anti-KIR2DL estaría involucrada en la pérdida de la tolerancia frente a lo propio, y se asociaría con la gravedad de las enfermedades autoinmunitarias correspondientes. No se ha determinado si la presencia del gen *KIR2DL2* en homocigosis desencadenaría una mayor producción de estos autoanticuerpos, lo que podría explicar la predisposición a la psoriasis encontrada en los individuos *KIR2DL2* homocigotos en el presente estudio.

En resumen, existen diversos factores que pueden explicar la predisposición a padecer psoriasis en los pacientes *KIR2DL2* homocigotos, fundamentalmente la coexistencia del receptor *KIR2DS2* o la ausencia de *KIR2DL1*, aunque con nuestros datos no pueden descartarse otras causas. Por tanto, resulta necesario realizar estudios en series con un mayor número de pacientes y pruebas específicas para corroborarlas.

Respecto al aumento de la frecuencia del gen *KIR2DL5* en la población incluida en el presente trabajo, los resultados más significativos aparecen en pacientes con psoriasis grave, con psoriasis tipo I y con artropatía, por lo que la presencia de este receptor podría considerarse un marcador de psoriasis precoz y con una clínica peor, incluyendo la aparición de artropatía psoriásica. Estas características de la enfermedad son asimismo más frecuentes en los pacientes portadores de HLA-C\*06, pero no se ha encontrado asociación entre HLA-C\*06 y *KIR2DL5* ( $P = 0,426$ ). Sin embargo, cuando se ha estudiado la posible relación entre ambos parámetros se observa un comportamiento sinérgico entre ellos, de modo que la asociación de ambos parámetros resulta más relevante para la psoriasis que la presencia única de HLA-C\*06. Así, cuando ambos alelos coexisten, la susceptibilidad aumenta con respecto a los pacientes que sólo portan HLA-C\*06, tanto si se considera el total de los pacientes como los afectados de psoriasis tipo I. De hecho, en ausencia de *KIR2DL5* la predisposición debida a la presencia del alelo HLA-C\*06 deja de ser significativa.

Los datos sobre la relación del gen *KIR2DL5* y la susceptibilidad o protección frente a diversas enfermedades son todavía muy escasos. En el contexto de las enfermedades autoinmunitarias se ha descrito un papel protector en el lupus eritematoso sistémico, pero a su vez incrementaría el riesgo de infecciones en esta enfermedad (Kimoto, 2010). Además, ha sido descrito que la presencia de este gen podría contribuir a aumentar la

susceptibilidad a padecer la enfermedad celíaca (Santín, 2007), la esclerosis múltiple (García-León, 2011) y la espondilitis anquilosante (Díaz-Peña, 2008).

En relación a la psoriasis solo hay un artículo relevante en la literatura en donde *KIR2DL5* se asocia a esta enfermedad (Suzuki, 2004). No obstante, en este trabajo se describe también una asociación con *KIR2DS1*, y por ello los autores atribuyen a que sería la combinación de genes KIR de los haplotipos *B* la que influiría en la psoriasis, ya que casi todos los pacientes *KIR2DS1*<sup>+</sup> eran también *KIR2DL5*<sup>+</sup>, y ambos dos genes son integrantes del haplotipo *B*. Sin embargo, como ya se ha visto, en nuestra serie no se ha encontrado una asociación de la enfermedad con *KIR2DS1*, lo que sugiere que el efecto de *KIR2DL5* pueda estar relacionado con la acción de otros KIR activadores distintos a *KIR2DS1*. Para corroborar esta hipótesis se realizaron 2 análisis adicionales. Por un lado, se valoró la frecuencia de la combinación de *KIR2DL5* con cada uno de los genes KIR activadores, observándose una mayor representación de las combinaciones *KIR2DL5/2DS4*, *KIR2DL5/2DS5* y *KIR2DL5/2DS2* en pacientes respecto a controles, diferencia estadísticamente significativa en los 2 primeros casos y que bordeaba la significación en el caso de *KIR2DS2*, lo que hace pensar en el papel de estos KIR activadores.

Por otro lado, se investigó la distribución de haplotipos en nuestra serie, el haplotipo *A*, con pocos genes KIR y la mayoría inhibidores, y el haplotipo *B*, con un mayor número de genes KIR activadores. Como ya se ha comentado anteriormente, sólo el genotipo *BB* se asoció de forma débil con la psoriasis, aunque la limitación de esta observación podría ser impuesta por el tamaño de la serie.

Por lo tanto, no se puede descartar la existencia de desequilibrios de ligamiento de *KIR2DL5* con otros genes que expliquen la asociación encontrada en nuestra serie entre este gen y la presencia de psoriasis. Tanto el locus centromérico (*KIR2DL5B*) como el

telomérico (*KIR2DL5A*) del gen son seguidos invariablemente por parálogos del gen duplicado *KIR2DS3S5*, por lo que los portadores de *KIR2DL5* portan también o *KIR2DS3*, o *KIR2DS5*, o ambos. En el presente trabajo ninguno de estos genes, *KIR2DS3* o *KIR2DS5*, se han podido asociar con la presencia de psoriasis, aunque *KIR2DS5* bordea la significación ( $P = 0,063$ ) y la alcanza cuando se valora conjuntamente con *KIR2DL5* ( $P = 0,039$ ). En la región centromérica, *KIR2DL5B* se encuentra frecuentemente adyacente, aunque no de forma exclusiva, a *KIR2DL2*, mientras que en la región telomérica *KIR2DL5A* se encuentra con frecuencia adyacente a *KIR3DS1*. La presencia de ligamiento genético en ambos casos ha sido demostrada en algunos estudios (Roberts, 2014). En nuestros datos se observa efectivamente un número alto de individuos en los que coexisten los genes *KIR2DL2* y *KIR2DL5*, tanto en pacientes como en controles. De hecho, un 73,7% de individuos sanos y un 75% de pacientes *KIR2DL5*<sup>+</sup> son también *KIR2DL2*<sup>+</sup>, lo cual resulta estadísticamente significativo cuando se compara frente a los individuos que no portan *KIR2DL5* ( $P < 0,001$ , test exacto de Fisher). Hallazgos similares se encuentran al considerar la presencia de *KIR2DS2*, ya que un 75,4% de controles y un 74,3% de pacientes *KIR2DL5*<sup>+</sup> son también *KIR2DS2*<sup>+</sup>, y de nuevo existe una diferencia estadísticamente significativa cuando se compara frente a los individuos *KIR2DL5*<sup>-</sup> ( $P < 0,001$ , test exacto de Fisher). Por lo tanto, es posible que la asociación encontrada en nuestro estudio de *KIR2DL5* con la psoriasis se deba en realidad a la coexistencia con *KIR2DL2* o *KIR2DS2*, máxime teniendo en cuenta la mayor frecuencia de pacientes *KIR2DL2* homocigotos, tal como ya se ha comentado.

Respecto a la mayor representación observada en pacientes respecto a controles de la combinación *KIR2DL5/2DS4*, hay que tener en cuenta que el gen *KIR2DS4* es muy

frecuente en la población, por lo que cabe pensar que en pacientes con esta combinación el efecto observado corresponda más bien a *KIR2DL5*.

Otra explicación patogénica plausible de la mayor influencia del gen *KIR2DL5* en la psoriasis y en otras enfermedades autoinmunitarias sería que los pacientes portaran variantes silentes del gen, con pérdida de su capacidad inhibitoria y la consiguiente reducción del umbral de activación de las células NK, lo que llevaría a un incremento de su actividad citolítica. En cualquier caso la función de *KIR2DL5* aún no está bien caracterizada, y es posible que module la producción de citoquinas, o regule mediante mecanismos no bien conocidos la acción de células T y/o células dendríticas, así como el reclutamiento de células NK (Cisneros, 2012).

### 3.2. Genes KIR activadores y psoriasis

En el caso de la psoriasis en general, ningún receptor activador aparece relacionado con esta enfermedad, tanto de forma aislada como en combinación con sus ligandos conocidos HLA-C (*KIR2DS1/C2* y *KIR2DS2/C1*). Sin embargo, sí se ha observado una asociación de la combinación *KIR2DS1/C2* cuando se han analizado exclusivamente a los pacientes con psoriasis tipo I ( $P = 0,021$ ).

En estudios previos ya se ha informado de una predisposición a padecer psoriasis en los pacientes *KIR2DS1*<sup>+</sup> (Suzuki, 2004; Holm, 2005; Płoski, 2006), y en otro trabajo solo se encontró asociación con la enfermedad cuando se consideraba a los portadores del gen *KIR2DS1* en combinación con su ligando C2 (Jobim, 2008). Además, *KIR2DS1* se ha asociado con la artropatía psoriásica (Williams, 2005).

Como ya se ha mencionado, en nuestra cohorte solo se han reproducido estos resultados para la psoriasis tipo I. Quizá en este grupo de pacientes, en los cuales influye muy significativamente la presencia de HLA-C\*06, *KIR2DS1* pueda coexistir y

sinergizar con el efecto de HLA-C\*06, de tal forma que dicha coexistencia propiciaría una superación de la acción inhibitoria mediada por receptores KIR inhibidores. De hecho, no se observó ninguna asociación en el grupo de pacientes con psoriasis tipo I y alotipo C2 que no portaban *KIR2DS1*.

Respecto a *KIR2DS2*, y a pesar de que no se ha podido establecer una asociación significativa con la psoriasis en general, hay que considerar su intenso desequilibrio de ligamiento con el gen *KIR2DL2*. Conviene recordar aquí que el gen *KIR2DL2/L3* se encuentra en la región centromérica del LRC, con *KIR2DL3* situado en la zona denominada *Cen-A* (Centromérica-A), mientras que *KIR2DL2* y *KIR2DS2* lo hacen en otra adyacente denominada *Cen-B* (Centromérica-B). Ese posicionamiento de *KIR2DS2* y *KIR2DL2* favorece un desequilibrio de ligamiento casi completo (Moesta, 2012). Desde un punto de vista funcional, es importante hacer notar que la combinación *KIR2DS2-KIR2DL2* es alélica para *KIR2DL3*, una propiedad que complica la interpretación de las enfermedades que se correlacionan con diferencias en *Cen-A* y *Cen-B*. En cualquier caso, y aunque *KIR2DS2* transmite señales activadoras a las células NK, la función exacta de este receptor permanece sin conocerse, ya que sólo ha conseguido detectarse interacción con moléculas HLA de clase I de forma muy débil. Así, tal y como describen Moesta y cols., *KIR2DS2* establece una unión muy débil con el alelo HLA-C\*16:01, pero no se une en absoluto a otros 6 alelos integrantes del grupo HLA-C1, ni a HLA-A o HLA-B (Moesta, 2010).

Como se ha expuesto previamente, todos los pacientes de este estudio *KIR2DL2* homocigotos son a su vez portadores de *KIR2DS2*, además del 98,1% de los *KIR2DL2/L3* heterocigotos. De hecho, solo un paciente ha resultado ser portador de *KIR2DS2* en ausencia de *KIR2DL2*. Sin embargo, y a pesar de su fuerte unión a *KIR2DL2*, el gen *KIR2DS2* no se ha podido asociar con psoriasis, bien considerado

individualmente o en combinación con HLA-C1. Aunque no se ha analizado el número de copias del gen *KIR2DS2*, resulta plausible pensar que los pacientes *KIR2DL2* homocigotos sean a su vez *KIR2DS2* homocigotos, y en estas circunstancias se puede especular que las señales activadoras, a través de la unión con potenciales ligandos aún no conocidos, pueden anular la inhibición mediada por *KIR2DL2*. Sin embargo, en los pacientes heterocigotos *KIR2DL2/L3*, donde solo existiría una copia del gen *KIR2DS2*, la inhibición mediada por *KIR2DL2/L3* se impondría sobre la señal activadora, y por lo tanto estos pacientes tendrían una mayor protección frente a la psoriasis como ocurre en nuestros datos.

A pesar de la dificultad para desligar la contribución de *KIR2DL2* y *KIR2DS2*, se ha visto que en la colitis ulcerosa la doble presencia de *KIR2DL2/2DS2* incrementa el riesgo de la enfermedad independientemente del ligando HLA-C que se posea, mientras que *KIR2DL3* requiere la presencia de HLA-C1 para ser considerado como protector (Jones, 2006). Adicionalmente, en otros procesos la presencia de los genes *KIR2DL2* y *KIR2DS2* se relaciona con formas más graves de la enfermedad, como en la trombocitopenia del adulto (Seymour, 2014), la esclerosis múltiple (Lorentzen, 2009) o la artritis reumatoide (Majorczyk, 2007). Además, se ha visto que los haplotipos *B* (la mayoría de los cuales contienen el gen *KIR2DL2*), pero no los haplotipos *A* (que contienen el gen *KIR2DL3*) se asocian a diversos procesos autoinmunitarios, incluyendo la artritis reumatoide (Ramírez-De los Santos, 2012) o la artropatía psoriásica (Nelson, 2004). Para intentar discernir el papel patogénico de *KIR2DL2* y *KIR2DS2* resultan muy informativos los haplotipos KIR más raros que contienen el gen *KIR2DS2* pero no portan *KIR2DL2*. Así, un estudio realizado en pacientes con esclerodermia constató que esta enfermedad se asociaba a la presencia de *KIR2DS2* precisamente en ausencia de *KIR2DL2* (Momot, 2004).

A diferencia de lo comentado para el total de la serie, en el caso de pacientes con artropatía psoriásica sí se ha encontrado asociación con *KIR2DS2* y *KIR2DS3*, en clara diferencia no sólo con los controles, sino también con pacientes sin artropatía. La relación de *KIR2DS2* con la artropatía psoriásica ya ha sido previamente descrita en otros estudios (Nelson, 2004; Chandran, 2014), lo que podría apoyar la idea de que la mayor predisposición a padecer psoriasis observada en los pacientes homocigotos para *KIR2DL2* en la presente cohorte, pudiera corresponder al intenso desequilibrio de ligamiento entre *KIR2DL2* y *KIR2DS2*. Respecto a *KIR2DS3* las referencias en la literatura son contradictorias, pues este gen se ha considerado como un factor protector en varias enfermedades autoinmunitarias incluyendo la psoriasis (Płoski, 2006). El distinto perfil de genes KIR observado en el subgrupo de pacientes con artropatía psoriásica podría significar que esta sea una entidad genética e inmunológicamente distinta, o que existiera una especial influencia de estos genes en su desarrollo, donde tendrían un papel preponderante los genes KIR activadores. Sin embargo, el escaso número de pacientes con artropatía en el presente estudio hace recomendable proseguir el mismo para valorar mejor esta artropatía psoriásica.

Recientemente, se ha sugerido que *KIR2DS2* puede tener un papel en otro tipo de artropatía a través de los linfocitos T *KIR*<sup>+</sup> (Van Bergen, 2010). Concretamente, se ha visto que la presencia de vasculitis en la artritis reumatoide se asocia a un aumento de la transcripción de *KIR2DS2* en clones de células T *CD4*<sup>+</sup> *CD28*<sup>-</sup> (linfocitos T efectores de memoria), mientras que estos productos de la transcripción son muy difíciles de encontrar en individuos sanos. Según esto, *KIR2DS2* actuaría como un receptor selectivo coestimulador en células T *CD4*<sup>+</sup> *CD28*<sup>-</sup> que contribuiría a incrementar su proliferación y la producción de IFN- $\gamma$ , aunque no su citotoxicidad. Estas células T *CD4*<sup>+</sup> *CD28*<sup>-</sup> *KIR2DS2*<sup>+</sup> en pacientes con artritis reumatoide, responderían además y

serían específicas frente al citomegalovirus, y de hecho la aparición de vasculitis en una artritis reumatoide puede desencadenarse por una infección por este tipo de virus. Según esto, quedaría por determinar en la psoriasis el papel patogénico exacto de los linfocitos T KIR<sup>+</sup>.

#### 4. POLIMORFISMOS DE CITOQUINAS Y PSORIASIS

Durante los últimos años se ha observado que muchos de los genes que codifican citoquinas reguladoras importantes en humanos presentan variabilidad o polimorfismo genético, y que sus variantes alélicas pueden constituir marcadores de susceptibilidad o protección para algunas enfermedades de base inmunológica. En los pacientes con psoriasis se ha detectado un incremento en los niveles de ciertas citoquinas en la placa psoriásica, así como en la piel clínicamente indemne del paciente con psoriasis, en el suero o en el líquido sinovial de las articulaciones afectadas. En concreto, como ya se ha comentado con anterioridad, existe una sobreexpresión cutánea y sistémica de citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-12, IL-23, TNF- $\alpha$  o INF- $\gamma$  en la psoriasis, que se ha relacionado con la iniciación, mantenimiento y recurrencia de las lesiones. El estudio de los polimorfismos en los genes que transcriben estas citoquinas, como el realizado en el presente trabajo, puede permitirnos identificar pacientes con peor pronóstico en fases precoces de la enfermedad, o lo que es lo mismo, identificar aquellos a los que se deba aplicar un tratamiento más agresivo.

El *interferón- $\gamma$*  es la principal citoquina activadora de macrófagos, y tiene funciones fundamentales tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa frente a microorganismos intracelulares. El estudio en nuestra serie del polimorfismo rs2430561 (+874T>A) del gen *IFNG* ha indicado que el alelo A, y no el alelo T, predispone a la

psoriasis ( $P_C < 0,001$ ). En concordancia con estos resultados, el estudio de genotipos mostró una menor frecuencia del genotipo T/T en pacientes respecto a controles, lo que sugiere que este genotipo es un factor de protección frente a la psoriasis en general ( $P_C < 0,001$ ), la psoriasis leve, la tipo I y la no artropática. Por el contrario, el genotipo A/T es factor de susceptibilidad a la enfermedad ( $P_C = 0,018$ ) y a los diversos subgrupos de la misma (psoriasis grave, tipo I y no artropática). De modo interesante, el efecto de este alelo A parece independiente, pues no se ha podido demostrar una interacción epistática con HLA-C\*06.

Hasta ahora solo se ha publicado un único artículo en la literatura que haya explorado el efecto del polimorfismo rs2430561 (+874T>A) en la psoriasis. En él se describió una disminución en la frecuencia del genotipo A/T en pacientes afectados de la enfermedad ( $P < 0,002$ ), lo que sugeriría un papel protector frente a la misma. Respecto a los genotipos A/A y T/T, aunque presentaban frecuencias aumentadas, no llegó a confirmarse una verdadera predisposición a la psoriasis. El efecto observado para el genotipo A/T era extensivo también en la psoriasis tipo I, pero no así en la psoriasis tipo II (Baran, 2008a). Por lo tanto, estos resultados previos no son en gran medida confirmados por los nuestros, pues en el presente trabajo el genotipo A/T apareció más representado en los pacientes (58,9% en nuestra serie vs. 47,4% en la serie de Baran y cols.). El genotipo A/A mostró sin embargo una representación similar (28,2% en ambas series), mientras que en contraste con el trabajo de Baran y cols. el genotipo T/T estuvo menos representado en nuestra serie (12,9% vs. 24,4%).

La presencia del alelo T en posición +874 se ha asociado habitualmente con una alta producción de IFN- $\gamma$  *in vitro*, sobre todo en los genotipos T/T. Por lo tanto el genotipo A/T, con el que se ha podido asociar la psoriasis en este estudio, se caracterizaría por una menor producción de IFN- $\gamma$  que el T/T. Sin embargo, esta hipótesis parece cierta en

individuos sanos, pero en pacientes la situación no es tan clara y existen trabajos donde se han descrito resultados contrapuestos (Cartwright, 1999). Esto puede ser debido a que en los distintos estudios se han incluido poblaciones con diferencias en sus patologías, o a los diversos protocolos utilizados para la estimulación en cultivos *in vitro* (concanavalina A, fitohemaglutinina, lipopolisacáridos o aloestimulación) (Warlé, 2003). No obstante, este punto no se puede comparar dado que el estudio estuvo definido para realizar solo un análisis inmunogenético. En cualquier caso, la relevancia del alelo A sobre la predisposición a padecer psoriasis sí resulta muy significativa en nuestra serie.

La *interleuquina-6* es conocida como una citoquina pleiotrópica que juega un papel importante en la respuesta inmunitaria, las reacciones de fase aguda y la hematopoyesis. En la artritis psoriásica, por ejemplo, los niveles séricos y en líquido sinovial de la IL-6 se correlacionan con el número de articulaciones inflamadas y dolorosas (Balding, 2003). Tras el estudio del polimorfismo rs1800795 (-174G>C) en el gen *IL6*, los resultados obtenidos en nuestra serie apuntan a una tendencia de que la presencia de citosina en la posición -174 predispone a padecer psoriasis en general, y de forma específica psoriasis de debut precoz o tipo I, y que dicha tendencia es independiente de la presencia de HLA-C\*06. Por el contrario, la presencia del genotipo G/G sugiere un papel protector frente a la enfermedad.

Solo otros 4 trabajos en la literatura han explorado este polimorfismo en pacientes con psoriasis. En dos de ellos no encontraron asociaciones con la enfermedad en población caucásica (Baran, 2008b; Di Renzo, 2012), aunque el trabajo de Di Renzo y cols. describió que los portadores del alelo C respondían mejor al tratamiento con agentes anti-TNF $\alpha$ . Sin embargo, en consonancia con nuestro resultado, un trabajo sobre una población egipcia del delta del Nilo encontró un aumento de la

susceptibilidad a padecer psoriasis en pacientes portadores del genotipo C/C (Settin, 2009). Por el contrario, se ha publicado recientemente otro trabajo en pacientes italianos en los que se observa una menor proporción de pacientes portadores del alelo C que en individuos sanos (Boca, 2014). Además de los trabajos mencionados sobre psoriasis cutánea, existe otro sobre artropatía psoriásica en el que tampoco se halló ningún tipo de relación con el polimorfismo -174G>C de *IL6* (Balding, 2003).

Los resultados expuestos en la presente memoria son a primera vista discutibles, si se considera que la presencia del genotipo G/G aumentaría *a priori* la producción de la IL-6. Los efectos del polimorfismo G>C en posición -174 sobre los niveles séricos de la IL-6 son en cualquier caso controvertidos, y a su vez tampoco reflejan los efectos biológicos de la citoquina sobre los tejidos. Existen otros muchos factores que influyen en los niveles plasmáticos de IL-6, como la cantidad de tejido adiposo, la edad, el índice de masa corporal (IMC), el estrés fisiológico o psicosocial, diversos factores metabólicos o el ritmo circadiano (Di Renzo, 2012). Los estudios que han investigado el papel del polimorfismo rs1800795 (-174G>C) sobre la regulación *in vivo* de la concentración plasmática de la IL-6 han mostrado resultados discordantes, y cada vez hay más estudios que apuntan a que el alelo *IL6* -174C se asocia con un mayor nivel sérico de la IL-6, como por ejemplo en la polimialgia reumática, el aneurisma de la aorta abdominal o tras la cirugía de derivación coronaria (Boiardi, 2006). Es posible que esta discordancia se deba a que este polimorfismo ejerza su mayor influencia en la producción de IL-6 en la fase inflamatoria aguda de las distintas enfermedades. En cualquier caso, puesto que en nuestro trabajo no se han determinado las concentraciones séricas de la IL-6, no se ha podido analizar la relación entre esta concentración con el polimorfismo *IL6* -174G>C.

La *interleuquina-12* es un mediador de la respuesta inmunitaria innata frente a microorganismos intracelulares, y además es inductora de la respuesta adaptativa frente a los mismos. El gen *IL12B* codifica la subunidad p40, que es común a IL-12 e IL-23. Tras analizar el polimorfismo rs3212227 (-1188A>C) de este gen en nuestros pacientes, no se observó un aumento del riesgo de psoriasis en presencia del alelo ancestral A, pero sí una tendencia a la protección con el alelo C en la psoriasis grave, tipo II y formas con artropatía. Respecto al estudio de genotipos, el genotipo A/C mostraba una tendencia a proteger de la psoriasis en general, y más claramente de la artropatía psoriásica en particular. También podría proteger de formas graves de psoriasis y de psoriasis tipo II (ver Tabla 34). Por otra parte, el genotipo A/A podría suponer quizás un factor de riesgo en psoriasis grave o en la forma artropática.

Nuestros resultados sugieren que este polimorfismo tendría si acaso un efecto modesto sobre el riesgo de padecer la enfermedad, y están en la línea de los observados en la literatura, aunque con unos valores mucho más moderados. Así, los datos de nuestra serie concuerdan con los de un reciente meta-análisis que ha comparado 7 estudios que analizan el polimorfismo rs3212227 (-1188A>C) en la psoriasis vulgar sobre un total de 10074 enfermos y 28290 controles, y que ha permitido confirmar que el alelo C puede ser un factor de protección frente a la enfermedad ( $P < 0,001$ ) (Lee, 2013). Otro meta-análisis similar ha comparado 9 trabajos y obtiene resultados muy parecidos, incluso en poblaciones no caucásicas (Zhu, 2013b). En España se ha publicado un solo trabajo previo sobre un total de 304 pacientes con psoriasis que no confirma esta asociación (Eiris, 2012).

Respecto a la artropatía psoriásica, el meta-análisis de Zhu y cols. ha descrito también un efecto protector del alelo C (Zhu, 2013b), aunque otros autores exponen que

este alelo se asociaría con la psoriasis en general, pero no sería un factor asociado con las formas artropáticas (Hüffmeier, 2009).

Existen estudios en cultivos de leucocitos humanos que muestran que este polimorfismo rs3212227 (-1188A>C) condiciona tanto la expresión de IL-12 como de IL-12p40, pero los resultados no son muy consistentes (Eiris, 2012). Curiosamente, en otro trabajo reciente el riesgo asociado a este polimorfismo acontece solo entre individuos con un IMC superior a 25, lo que demostraría la importancia de la interacción entre genes y medio ambiente en el desarrollo de la psoriasis (Li, 2013). Es interesante remarcar el hecho de que en algunos trabajos sea el alelo A el que se asocie positivamente con la psoriasis. Es decir, el alelo común se asociaría con la enfermedad, aunque con una menor fuerza. Este fenómeno se encuadra en la hipótesis denominada “enfermedad común-variante común” (Hüffmeier, 2009).

En cualquier caso, los datos obtenidos para el polimorfismo rs3212227 (-1188A>C) en el gen *IL12B* pueden indicar un papel de los componentes de la vía inflamatoria mediada por la *interleuquina-23*, ya que como se ha comentado la subunidad p40 que codifica este gen es parte de esta interleuquina. La IL-23 promueve la respuesta inmunitaria celular permitiendo la supervivencia y la expansión de las células T<sub>H</sub>17. La participación de esta vía T<sub>H</sub>17 en la psoriasis ya ha sido ampliamente revisada en la Introducción.

El *factor de necrosis tumoral alfa* es el principal mediador de la respuesta inflamatoria aguda, y ejerce un papel crucial en la formación de la placa de psoriasis. En nuestro estudio del polimorfismo rs361525 (-238G>A) del gen *TNF*, es destacable que el alelo A es el que se relaciona con la predisposición a padecer psoriasis ( $P_C = 0,006$ ), sobre todo con las formas tipo I ( $P_C = 0,001$ ). En el análisis de genotipos se ha encontrado que el genotipo A/G también predispone a la psoriasis en general, y tipo I en

particular, mientras que el genotipo G/G parece proteger en ambas formas de la enfermedad.

Estos datos son concordantes a los hallados en 2 meta-análisis publicados recientemente en relación con los polimorfismos de la región promotora del gen *TNF* en psoriasis. Uno ha sido un extenso trabajo en el que se han valorado todos los artículos publicados hasta el año 2013 en relación con los polimorfismos rs361525 (-238G>A) y rs1800629 (-308G>A) (Jia, 2013), con un total de 17 estudios caso-control con 2847 pacientes y 2243 controles, y donde el riesgo de psoriasis en portadores del alelo A en posición -238 ha sido prácticamente idéntico al obtenido en nuestra serie (OR = 2,08). Respecto al análisis de los genotipos, en el estudio de Jia y cols., se ha descrito una asociación del genotipo A/G con la enfermedad en población caucásica, y en menor medida en asiáticos, pero únicamente en pacientes con psoriasis tipo I, hallazgo también observado en nuestra serie. El segundo meta-análisis, publicado también en 2013, ha sido realizado sobre 17 estudios, con 2159 pacientes afectados de psoriasis vulgar y 2360 con artropatía psoriásica (Zhu, 2013a), y donde se confirma de nuevo tanto la asociación del alelo A como la de los genotipos A/G y A/A con la psoriasis vulgar.

Sin embargo, otros trabajos recientes no han conseguido demostrar una asociación de este alelo con la psoriasis. Tal es el caso de un trabajo realizado en pacientes brasileños, donde los autores explican esta ausencia por las similitudes genéticas existentes entre la población amerindia brasileña y las poblaciones asiáticas (Magalhães, 2010). En población española hay hasta ahora un único artículo publicado con solo 89 pacientes con psoriasis moderada-grave y 76 controles procedentes de las Comunidades Autónomas de Madrid y Castilla-La Mancha (Gallo, 2012). Curiosamente, y a pesar de lo reducido de la serie, este trabajo logra evidenciar que el genotipo G/G es un factor de susceptibilidad a la psoriasis.

Con respecto a la artropatía psoriásica, en otro meta-análisis se encontró una predisposición a padecerla en portadores del alelo A (Rahman, 2006), que fue similar en el meta-análisis de Zhu y cols. (Zhu, 2013a). Sin embargo, nuestros datos no han podido mostrar la existencia de relación entre el alelo *TNF* -238A y la presencia de artropatía psoriásica, aunque esta discrepancia puede ser debida a la influencia del menor tamaño muestral de la forma artropática.

En nuestro estudio del polimorfismo rs1800629 (-308G>A) en el gen *TNF*, no se ha encontrado ninguna asociación con psoriasis, lo que contrasta con los meta-análisis de Jia y cols., y de Zhu y cols., en los que se describe una disminución significativa del riesgo de padecer la enfermedad en los portadores del alelo A, tanto en población caucásica como en la asiática (Jia, 2013; Zhu, 2013a). El posible efecto protector del alelo A descrito en ambos meta-análisis no se confirma en el trabajo de Rahman y cols., efectuado en artropatía psoriásica (Rahman, 2006), ni para pacientes con artropatía en el meta-análisis de Zhu y cols. (Zhu, 2013a). Por otro lado, nuestros resultados sí concuerdan con el estudio español de Gallo y cols. que tampoco encuentra diferencias en la distribución de genotipos del polimorfismo *TNF* -308G>A en una población con psoriasis moderada-grave procedente de Madrid y Castilla-La Mancha (Gallo, 2012).

La influencia sobre el riesgo de padecer psoriasis de estos polimorfismos de la región promotora del gen *TNF*, rs361525 (-238G>A) y rs1800629 (-308G>A), puede deberse a diferencias en la producción de TNF- $\alpha$  tal como se ha detectado para los distintos alelos *in vitro*. Sin embargo, en el caso del polimorfismo *TNF* -238G>A, el alelo A que predispone a la psoriasis se asocia a una menor producción de la citoquina (Kaluza, 2000). Se ha postulado que un menor nivel de esta citoquina se relaciona con un aclaramiento disminuido de infecciones cutáneas por estreptococos o *Candida* spp., lo cual puede desencadenar el brote inicial de psoriasis. Por el contrario, otros autores

han determinado que en los pacientes psoriásicos portadores del alelo A en posición -238 se produce un aumento de la producción de TNF- $\alpha$  *in vitro* en respuesta a estímulos con lipopolisacáridos (Reich, 2002), lo que deja abierta la posibilidad de un papel funcional del polimorfismo *TNF* -238G>A en la etiología de la psoriasis. Asimismo, en relación con el polimorfismo *TNF* -308G>A, en la literatura se describe que el alelo A puede ejercer un efecto protector frente a la psoriasis como ya se ha comentado (Jia, 2013; Zhu, 2013a), pero en otros trabajos este alelo se ha relacionado con un aumento de la producción de TNF- $\alpha$ , tanto su forma constitutiva como inducible (Kroeger, 1997).

Sin embargo, una de las explicaciones más plausibles para la asociación del alelo *TNF* -238A con la psoriasis quizá sea el fuerte desequilibrio de unión observado en nuestro estudio entre este alelo y HLA-C\*06 ( $P = 0,00038$ ), hecho que ya había sido descrito anteriormente en la literatura (Reich, 2007). Este desequilibrio puede ser fácil de entender si se tiene en cuenta la posibilidad de heredar ambos genes de manera conjunta dada la proximidad genética de los locus *TNF* y HLA-C en el cromosoma 6. A su vez, este fenómeno permite explicar la asociación encontrada en nuestro estudio entre el alelo *TNF* -238A y la psoriasis tipo I ( $P_C = 0,002$ ).

Por lo tanto, con el diseño utilizado no se puede concretar si el alelo *TNF* -238A ejerce por sí mismo un papel, o si el efecto observado se debe más a la herencia asociada de otros alelos involucrados en la etiología de la psoriasis, ya que *TNF* -238A es parte constitutiva del haplotipo ancestral B57.1 que tal como propone Höhler incluye a HLA-C\*06 (*TNF*-238A-HLA\*B57-C\*06), y es además el haplotipo más común entre individuos caucásicos con psoriasis en el oeste de Europa (Höhler, 2000). Es posible que la contribución de *TNF*238\*A a la psoriasis tenga lugar a través de interacciones epistáticas con los verdaderos alelos predisponentes a la enfermedad, como puede ser el alelo HLA-C\*06.

Por último, el análisis sobre la distribución del alelo *TNF* -238A en función del sexo demuestra la mayor predisposición a padecer psoriasis y psoriasis tipo I en varones portadores de este alelo, pero no en mujeres. Este sorprendente dato ya fue apuntado en primer lugar por el grupo de Reich y cols. (Reich, 2002), con unos datos similares a los nuestros (*Reich y cols.*: 32% portadores *TNF* -238A en varones con psoriasis tipo I vs. 7% varones sanos; *Pardo*: 36,7% vs. 12,3%). Recientemente un grupo de la República Checa ha obtenido resultados parecidos usando haplotipos de 5 genes, que incluyen el alelo *TNF* -238A (Vasku, 2013). Diferencias en lo relativo al sexo ya se han descrito también para otros polimorfismos relacionados con el TNF en otros trabajos. Así, se encontraron diferencias en la susceptibilidad de padecer leishmaniasis mucocutánea en una población venezolana en función de ciertos polimorfismos en el gen *LTA* o de la linfotoxina  $\alpha$ , cuyo producto de la transcripción también es llamado TNF- $\beta$ , y estas diferencias eran mayores en el caso de las mujeres (Cabrera, 1995). En otro trabajo también se observó una mayor susceptibilidad a colitis ulcerosa en mujeres portadoras de determinados haplotipos del gen *TNF*, pero no en los hombres (Koss, 2000). Estos fenómenos son difíciles de interpretar, pero se sabe que las mujeres experimentan una mayor frecuencia de recombinaciones meióticas respecto a los hombres, debido a que en ocasiones suceden en lugares específicos del sexo, fenómeno que podría explicar parcialmente estos resultados (Shiroishi, 1991). Además, la presencia simultánea de los alelos *TNF* -238A y HLA-C\*06 muestra una distribución similar en el grupo de hombres y en el de mujeres, aunque la asociación tiende a ser más potente en los hombres. En cualquier caso, se necesitan estudios en series más amplias para confirmar la especial asociación del alelo *TNF* -238A con el sexo.

## 5. ESTUDIO PROSPECTIVO DE PACIENTES CON DIFERENTES TRATAMIENTOS

### 5.1. Tratamiento con ciclosporina A

Los beneficios del tratamiento con *ciclosporina A* fueron ya patentes en la primera visita de control realizada a las 4 semanas, pues en este tiempo un 85% de pacientes había alcanzado una respuesta PASI75 y un 60% un PASI90, y la mejoría prosiguió en las visitas realizadas a los 2 y 3 meses. Este beneficio se manifestó a su vez en un alivio muy rápido de los síntomas subjetivos y en una mejoría de la calidad de vida. La eficacia también fue rápida en los 2 casos tratados de eritrodermia psoriásica, donde uno de los pacientes estaba sin lesiones al mes y el otro a los 2 meses. Ello reafirma la utilidad de la *ciclosporina A* en el tratamiento de la eritrodermia, y está en concordancia con lo previamente referido en la literatura especializada (Rosmarin, 2010).

El régimen de elección propuesto para inducir la remisión de la psoriasis en el presente trabajo fue el uso de “ciclos cortos intermitentes”, con una dosis inicial recomendada en la literatura de 2,5-3 mg/kg/día, repartidos en dos tomas, y con periodos de tratamiento de unos 3 meses (Griffiths, 2004; García-Patos, 2005). Se ha publicado que el uso de la *ciclosporina* con este régimen (3 mg/kg/día durante 10-16 semanas) permite obtener un PASI75 entre un 28-71% de los casos (Maza, 2011). En el presente estudio, el porcentaje de PASI75 obtenido fue incluso superior, de un 85%, y al final del tratamiento 11 pacientes (55%) estaban sin lesiones o con una actividad mínima (PASI < 2). Dosis superiores conseguirían mejorías más rápidas y evidentes, pero también implicarían mayor toxicidad. Otra pauta de tratamiento menos utilizada es el “tratamiento continuo a largo plazo”, de modo que el paciente tome el fármaco de forma continua para mantener controlada la enfermedad. Sin embargo, no se debe sobrepasar los 5 mg/kg/día, y se debe procurar que el tiempo de administración no

supere los 2 años de tratamiento continuo. El principal efecto secundario observado con el tratamiento de *ciclosporina* con esta pauta es la nefrotoxicidad, con atrofia tubular y fibrosis intersticial, razón por la que es imprescindible monitorizar estrechamente la tensión arterial, la creatinina sérica y la tasa de filtración glomerular durante el tratamiento.

La tolerancia a la *ciclosporina* suele ser excelente, y los efectos adversos son en su mayoría leves siempre que se sigan las recomendaciones establecidas en cuanto a selección del paciente, dosis-duración del tratamiento y monitorización. Con el esquema terapéutico de “ciclos cortos intermitentes” los efectos adversos son reversibles en su práctica totalidad al suspender el tratamiento. No obstante, en nuestra serie se registraron acontecimientos adversos en un 55% de los pacientes, de los cuales 54,5% fueron leves, 31,8% moderados y 13,6% graves. Excepto un caso de cólico nefrítico, en el cual la implicación de la *ciclosporina* fue dudosa, la participación del fármaco en los efectos adversos leves registrados fue posible o probable. La hipertricosis ocurre en un 6% de casos (15% en nuestra serie) y sobre todo en mujeres de pelo oscuro, los problemas gingivales en forma de gingivitis, sangrado o hiperplasia ocurren entre un 1-3% de pacientes (5% en nuestra serie), las mialgias y la astenia se registran hasta en un 5% (10% en nuestra serie) y las infecciones leves entre un 1-3% (15% en nuestra serie). Hubo además un caso de edema en zonas acras sin alteraciones analíticas ni de la tensión arterial. Sin embargo, todos estos efectos adversos leves fueron autolimitados o desaparecieron tras suspender el tratamiento.

De los casos con efectos adversos moderados, 3 fueron de hipertensión arterial en fase 1 y en el último mes (15% de los pacientes tratados), y un caso (5%) de cada una de las siguientes complicaciones: hipertrigliceridemia, elevación de las transaminasas, linfopenia, hiperpotasemia y otitis media supurativa bilateral en el tercer mes. La

mayoría de estos acontecimientos adversos motivaron la suspensión del tratamiento y se resolvieron al suspender el mismo.

En 3 pacientes (15%) las alteraciones de la tensión arterial fueron catalogadas como graves e implicaron la suspensión definitiva del tratamiento. En una paciente la hipertensión arterial se mantuvo a pesar de dicha suspensión.

La incidencia de la hipertensión arterial cuando se emplean ciclos cortos intermitentes es del 5-10%, aunque cuando se emplea terapia continua la incidencia sube durante el periodo de tratamiento hasta el 50%. No obstante, suele ser leve o moderada, con baja trascendencia clínica y generalmente reversible al interrumpir el fármaco (García-Patos, 2005). En relación con la dosis, una reciente revisión sistemática de la *Cochrane Library* refiere un aumento medio de 5 mmHg de la presión arterial cuando se prescriben dosis entre 1-4 mg/kg/día de *ciclosporina A*, cifras que aumentan a 11 mmHg con dosis superiores a 10 mg/kg/día (Robert, 2010). Tanto la hipertensión arterial como la nefrotoxicidad causada por la *ciclosporina A* son el resultado de la capacidad del fármaco de inducir una vasoconstricción sistémica, y en particular de la arteriola glomerular aferente. Estas alteraciones renales son funcionales, frecuentes, reversibles y se observan incluso con dosis bajas. Sin embargo, en tratamientos crónicos pueden desarrollarse alteraciones estructurales como la atrofia tubular proximal, la hialinosis arteriolar, la fibrosis intersticial o la glomeruloesclerosis. Estos cambios son infrecuentes, dosis-dependientes, pero irreversibles a pesar de que se suspenda el tratamiento (García-Patos, 2005; Fernández, 2009). En nuestra serie una paciente desarrolló una hipertensión arterial que se mantuvo tras la suspensión del fármaco, pero es importante señalar que en ninguna de las analíticas efectuadas en esta paciente, antes, durante o después del tratamiento, se registró una alteración de la creatinina sérica o del filtrado glomerular.

En conclusión, la *ciclosporina A* es un tratamiento efectivo y rápido para inducir la remisión de la psoriasis incluso con dosis bajas. Sin embargo, se acompaña de un porcentaje no despreciable de efectos adversos, la mayoría de los cuales son leves y reversibles tras suspender la medicación, pero en ocasiones resultan graves. Por ello, es fundamental realizar una buena selección de los pacientes, descartando los que padezcan nefropatías o hipertensión arterial, y también monitorizar de forma precisa la función renal y la presión arterial. Además, hay que tener especial cuidado con el uso concomitante de otros fármacos también nefrotóxicos, como antiinflamatorios no esteroideos o aminoglucósidos, o que incrementen los niveles plasmáticos de la *ciclosporina*, como ketoconazol, antagonistas del calcio, sulfonamidas, eritromicina, diuréticos tiazídicos o furosemida (García-Patos, 2005; Vanaclocha, 2006; Fernández, 2009). Los nuevos fármacos biológicos de aplicación en psoriasis poseen una eficacia igual o superior a la *ciclosporina*, y ofrecen un mejor perfil de seguridad siempre que se manejen de forma adecuada. No obstante, en la actualidad su indicación es de segunda línea tras los fármacos sistémicos clásicos como la *ciclosporina*, aunque es de prever que en un futuro este hecho cambie, sobre todo si el coste de los fármacos biológicos llega a ser más asumible por los sistemas nacionales de salud.

## **5.2. Tratamiento con etanercept**

En líneas generales el *etanercept* en nuestro estudio fue a corto plazo un fármaco menos eficaz que la *ciclosporina*, pero con un mejor perfil de seguridad. A los 6 meses se obtuvo un PASI75 en un 53% de los pacientes y un PASI90 en un 41%, pero tras suspender el tratamiento en el mes 6 solo el 12,5% de los pacientes mantuvo el PASI75 en la visita realizada en el mes 9.

Los estudios de eficacia y seguridad de *etanercept* a corto plazo (12 semanas) en la psoriasis moderada y grave son ya numerosos y han demostrado un excelente perfil terapéutico. En un comienzo, durante las fases de ensayo clínico, se trató de demostrar la eficacia del *etanercept* en la psoriasis moderada y grave y de definir la dosis con mejor perfil de seguridad y eficacia. Posteriormente se estudiaron los efectos de la interrupción de la terapia y la reintroducción del tratamiento, así como los resultados de la terapia de mantenimiento a largo plazo (Zulaica, 2010). En un ensayo clínico en fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que usó dosis de 25 mg subcutáneos dos veces por semana, se encontraron mejorías del 50% (PASI50) en un 70%, y del 75% (PASI75) en un 30% de los pacientes tratados con *etanercept* en la semana 12, frente a un 11% y un 2%, respectivamente, de los que recibieron placebo, y la mejoría ya fue significativa en la segunda semana de tratamiento (Gottlieb, 2003).

Otro estudio en fase III incluyó 672 pacientes, que se estratificaron de forma aleatorizada en 4 grupos en función de la dosis de *etanercept* administrada: 25 mg a la semana, 25 mg dos veces a la semana, 50 mg dos veces a la semana y placebo. Cada uno de estos grupos obtuvo en la semana 12 de tratamiento un PASI50, respectivamente, en un 41%, un 58%, un 74% y un 14% de pacientes, llegando a un PASI75 en un 14%, un 34%, un 49% y un 4%. El estudio concluyó a las 24 semanas, demostrándose así la eficacia del *etanercept* y el mantenimiento de la respuesta terapéutica. La valoración global por el médico (PGA, del inglés *Physician Global Assessment*) y el paciente (PtGA, del inglés *Patient Global Assessment*), así como la medición del DLQI, demostraron su eficacia (Leonardi, 2003).

Nuestra serie muestra unos resultados similares, con obtención del PASI75 en un 53% de los pacientes tratados con la dosis de 50 mg 2 veces a la semana durante 3 meses, y un blanqueamiento de las lesiones o casi blanqueamiento en un 41% de los

pacientes. Sin embargo, hay que destacar que a los 3 meses de suspender el tratamiento la mayor parte de los pacientes empeoraron de su psoriasis. Se ha visto en este sentido que la terapia a corto plazo conduce con frecuencia a la recaída. En un trabajo que estudiaba la eficacia del retratamiento se obtuvo un tiempo medio de recaída de 3 meses (definida como pérdida del 50% de la mejoría del PASI obtenida), sin que apareciesen rebotes (definidos como empeoramiento de la psoriasis sobre el valor basal que aparece en los 2 meses siguientes a la suspensión del tratamiento) (Gordon, 2006). En nuestra serie un 18% de pacientes experimentaron un rebote de la enfermedad, otros tantos (18%) tuvieron una recaída y sólo un 12,5% mantuvieron el PASI75.

Para evitar esta pérdida de eficacia muchos autores recomiendan el tratamiento continuo a largo plazo. Una serie amplia comparó las pautas continuas (1272 pacientes) con las intermitentes (1274 pacientes, interrupción en la semana 12), obteniendo buenos resultados en ambos grupos aunque con mejores parámetros globales en el grupo continuo. La reintroducción del fármaco obtuvo en cualquier caso buenas respuestas (Moore, 2007).

El tratamiento con *etanercept* en nuestra serie fue bien tolerado. Se observaron efectos adversos leves en un 29,4% de pacientes, y solo uno pudo achacarse como debido al *etanercept*, la aparición de verrugas vulgares en lugares donde el paciente ya las había tenido en su infancia, acontecimiento que ya ha sido publicado por otros autores (Sanz-Sánchez, 2010). Otros tantos pacientes (29,4%) padecieron efectos adversos clasificados como moderados, con 2 casos de monocitosis, 2 de eosinofilia y una dermatofitosis en tronco e ingle. Ninguno de estos efectos adversos supuso la retirada del fármaco, y no se registró ningún caso de infección grave, por patógenos oportunistas, o por micobacterias. Estas infecciones representan los acontecimientos adversos más temidos en los tratamientos con fármacos anti-TNF, pero los actuales

métodos de cribado que incluyen una historia clínica detallada, sobre todo de antecedentes de tuberculosis y de terapias inmunosupresoras previas o actuales, una prueba de la tuberculina o Mantoux (o equivalente en la actualidad) y radiografías de tórax, han minimizado este riesgo considerablemente. Al igual que en nuestro estudio, *etanercept* es un fármaco bien tolerado en los ensayos clínicos. En los ensayos clínicos se ha descrito un índice de efectos adversos comparable en el grupo de tratamiento con *etanercept* y en el control (Fernández, 2009), con un perfil de seguridad de *etanercept* a largo plazo (96 y 144 semanas), incluso con tratamiento continuo a dosis de 50 mg dos veces por semana, también similar al observado en estudios de menor duración y que emplean dosis más bajas del medicamento (García-Patos, 2010).

En conclusión, en nuestro estudio el *etanercept* no ofreció una remisión tan rápida de la psoriasis como la ciclosporina, pero a largo plazo más de la mitad de los pacientes alcanzó un PASI75 con un buen perfil de seguridad. Sin embargo, la pérdida de la mejoría tras la suspensión del tratamiento, en algunos casos rápida, sugiere la necesidad de tratamientos continuos a más largo plazo.

### **5.3. Tratamiento con infliximab**

*Infliximab* fue un fármaco muy eficaz en nuestra serie, donde un 72,7% de los pacientes tratados con formas no pustulosas alcanzó un PASI75 tras 3 infusiones del fármaco (semana 14), y un 36,4% un PASI90. Se trató además una paciente con psoriasis pustulosa generalizada, la cual quedó sin lesiones en la semana 14.

*Infliximab* fue uno de los primeros tratamientos biológicos utilizados en el tratamiento de la psoriasis, y su eficacia ha sido ratificada en múltiples ensayos clínicos. En el primer ensayo de mantenimiento en fase III durante un año (estudio EXPRESS), se incluyeron 301 pacientes que recibieron tratamiento de inducción con *infliximab* a

dosis de 5 mg/kg, y continuaban después con infusiones cada 8 semanas hasta la semana 46 (Reich, 2005). En este ensayo de Reich y cols. el 80% consiguió un PASI75 en la semana 10 en comparación con el 3% del grupo placebo, y el 57% alcanzó una respuesta PASI90 en comparación con el 1% del grupo placebo. En la semana 50, el 61% de los pacientes obtuvo una respuesta PASI75, y el 73,6% de los pacientes con PASI75 en la semana 10 mantenía esta respuesta. En nuestra serie se han obtenido resultados ligeramente inferiores, aunque en general la eficacia ha sido buena. Sin embargo, cabe señalar la eficaz y rápida respuesta de la paciente con psoriasis pustulosa generalizada que fue tratada, tal como ya se había hecho en estudios previos (Robinson, 2012).

En otros tratamientos con *infliximab* en pacientes con psoriasis se ha observado una respuesta clínicamente relevante (una disminución media del PASI del 50%) en un plazo de 2-5 semanas en función de la dosis administrada. Los estudios en fase II y III también han demostrado una mejoría significativa de los parámetros de calidad de vida, como el DLQI, en pacientes tratados con este fármaco. De hecho, el 65,9% de los pacientes del ensayo EXPRESS logró un DLQI de 0 o 1 en la semana 24, lo que significaba que la psoriasis ya no afectaba a la calidad de vida del paciente (Mössner, 2006).

En otro ensayo clínico aleatorizado, con 835 pacientes con psoriasis moderada a grave tratados con *infliximab*, se comparó la eficacia del tratamiento continuo, cada 8 semanas, frente a tratamientos intermitentes según el curso de la enfermedad. En la semana 50 se observó un mejor mantenimiento de las respuestas del PASI en el grupo tratado con el régimen continuo frente a la terapia intermitente, y también si se aplicaba a dosis de 5 mg/kg frente a 3 mg/kg. La conclusión de este estudio fue que los resultados conseguidos con los fármacos biológicos solo se mantienen de forma

duradera en el tiempo si se realiza un tratamiento de mantenimiento continuo (Menter, 2007).

En nuestro estudio, se registraron efectos adversos con esta terapia en 4 pacientes, 2 de ellos catalogados como leves (16,7% del total de pacientes tratados). Así, la paciente con psoriasis pustulosa generalizada presentó una leucocitosis moderada, habitual en estas formas de psoriasis, y una paciente refirió odinofagia leve durante las infusiones, pero sin ninguna otra repercusión clínica. En los otros 2 pacientes (16,7% del total de pacientes tratados) los efectos adversos fueron clasificados como graves y hubo que discontinuar el tratamiento, con un caso de hipertransaminemia muy significativa, y un caso de reacción infusional aguda en la 4ª infusión con urticaria y disnea. Este último paciente había padecido además una bronquitis aguda en las primeras semanas de tratamiento. De modo importante, hay que señalar que no se registró ningún caso de infección grave o micobacteriana.

Es conocido que el *infliximab* puede producir hepatotoxicidad, y se han descrito casos de insuficiencia hepática aguda, ictericia, hepatitis, colestasis y hasta de hepatitis autoinmunitaria. La elevación de las transaminasas por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad, como ocurrió en nuestro paciente, es motivo de suspensión del tratamiento (Fernández, 2009).

Respecto a las reacciones agudas en respuesta a la infusión de *infliximab*, estas ocurren con mayor frecuencia en los primeros 10 minutos y en las 4 horas siguientes. Estas reacciones pueden clasificarse como anafilácticas (mediadas por IgE) o anafilactoides. Las verdaderas reacciones anafilácticas se caracterizan por opresión torácica, disnea, sofocaciones, hipotensión, sibilantes y urticaria, un cuadro compatible con la clínica ocurrida en nuestro caso. En general, se ha descrito que las reacciones frente a la infusión del fármaco aparecen en el 19,7% de los pacientes, y representan la

causa más frecuente de interrupción del tratamiento (Daudén, 2005). Por este motivo, en los lugares donde se realiza la infusión se debe tener siempre disponible medicación para las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo paracetamol, antihistamínicos, corticosteroides y adrenalina. En nuestro hospital se realiza además premedicación antes de la infusión con paracetamol y antihistamínicos endovenosos.

Como conclusión, cabe decir que el *infliximab* es un fármaco eficaz en la psoriasis en placas, y de actuación muy rápida, lo que le hace también especialmente útil en ciertas formas clínicas como la eritrodermia psoriásica o la psoriasis pustulosa generalizada. Sin embargo, no está exento de efectos adversos, y estos pacientes deben monitorizarse adecuadamente, supervisando las infusiones para detectar y tratar de forma rápida una complicación potencialmente grave.

#### **5.4. Tratamiento con ustekinumab**

El *ustekinumab* solo fue usado en 5 pacientes con psoriasis en placas de nuestra serie. En 2 casos se obtuvo el PASI75 en la semana 16, tras 2 administraciones del fármaco, pero ninguno alcanzó el PASI90 en este punto.

Existen 2 estudios piloto que evaluaron la seguridad y eficacia de *ustekinumab*. El primero fue un ensayo clínico (PHOENIX 1) que se realizó en 766 pacientes para valorar las dosis de *ustekinumab* de 45 y 90 mg en las semanas 0 y 4, seguido de un mantenimiento cada 12 semanas. En la semana 12, se consiguió un PASI75 en el 66% de los pacientes que fueron tratados con *ustekinumab* a dosis de 90 mg, en el 67% de los que recibieron dosis de 45 mg y en el 3% del grupo placebo. En la semana 28 se alcanzaba un PASI75 en el 79% del grupo tratado con *ustekinumab* 90 mg y en el 71% de los tratados con 45 mg. Además, se observaron mejorías significativas de los valores DLQI tanto en la semana 2 como en la semana 12 del tratamiento, así como en las

mediciones del NAPSI (índice de gravedad de la psoriasis ungueal, del inglés *Nail Psoriasis Severity Index*), el índice SF-36 usado para componente físico y mental, y la escala visual analógica del prurito (Leonardi, 2008). El segundo ensayo clínico (PHOENIX 2), que evaluó a 1230 pacientes, obtuvo resultados similares, y además comprobó que el mantenimiento del PASI75 fue significativamente mejor con el tratamiento continuado que con la interrupción del mismo tras 52 semanas de seguimiento (Papp, 2008). Por último, se han publicado los resultados de un estudio multicéntrico, aleatorizado, comparativo entre *ustekinumab* y etanercept en el tratamiento de la psoriasis moderada a grave (ACCEPT) de 52 semanas de seguimiento, y del que parece desprenderse que el *ustekinumab* es más eficaz e igual de seguro que etanercept (Reich, 2009).

En nuestro estudio la eficacia fue menor, pero el escaso número de pacientes que han podido ser seguidos no permite extraer conclusiones definitivas. Además existe un sesgo de selección, ya que recibieron el *ustekinumab* pacientes con una psoriasis grave resistente por lo general a cualquier otra modalidad terapéutica, incluyendo varios fármacos biológicos.

Sólo se registró un efecto adverso leve, en un caso de faringitis aguda en la semana 13. En los ensayos clínicos, el índice de efectos adversos del *ustekinumab* es comparable en general entre el grupo de tratamiento y el de control, y los más frecuentes son las infecciones de vías respiratorias altas y las nasofaringitis (Fernández, 2009; Reich, 2009).

El uso posterior en la práctica clínica ha demostrado que el *ustekinumab* es un fármaco muy eficaz, seguro, y con un mecanismo de acción muy selectivo sobre la formación de la placa psoriásica, pero el reducido número de pacientes así tratados en este trabajo no permite extraer conclusiones a este respecto.

### **5.5. Resultados preliminares de variantes de KIR y de citoquinas en pacientes tratados con fármacos biológicos**

La farmacogenética es el estudio de las variaciones en el ADN que subyacen a las diferentes respuestas a los tratamientos, fundamentalmente a través del estudio de los SNPs presentes en genes que codifican enzimas metabolizadoras de fármacos, transportadores y receptores. Con estos análisis se pretende averiguar *a priori* si un fármaco es el idóneo para un determinado paciente, si hay que evitar otros, si conviene modificar la dosis del medicamento, o incluso si podemos “adelantarnos”, proponiendo tratamientos preventivos anteriores al debut de la enfermedad a través de un diagnóstico genético.

La introducción de los fármacos biológicos ha supuesto una revolución en el tratamiento de la psoriasis. Sin embargo, los pacientes que los reciben están expuestos a acontecimientos adversos potencialmente importantes, y en muchos casos no se consigue el beneficio clínico deseado. Por lo tanto, se necesita identificar biomarcadores que permitan de forma no invasiva predecir la respuesta a estos fármacos, y es en este panorama donde la farmacogenética se constituye como un instrumento fundamental.

Sin embargo, los resultados obtenidos al intentar correlacionar los genes KIR y los polimorfismos de citoquinas con la respuesta a los fármacos biológicos no han permitido establecer ninguna asociación, aunque la población estudiada ha sido limitada.

Se han realizado múltiples análisis farmacogenéticos en diversas enfermedades de etiología autoinmunitaria, fundamentalmente en procesos reumatológicos (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante) o digestivos (enfermedad inflamatoria intestinal). En el caso de la psoriasis existen pocos estudios publicados con fármacos biológicos, y solo en uno de ellos se han valorado las variantes de los genes KIR con la respuesta a

dichos fármacos (Ryan, 2014). Se trata de un estudio sobre 138 pacientes con psoriasis en placas tratados con etanercept o adalimumab, en el cual tampoco se obtuvo ningún tipo de correlación entre los genes KIR y la respuesta a estos fármacos.

Respecto a los polimorfismos de citoquinas, se han publicado 2 trabajos en los que se valoraron alguno de los polimorfismos estudiados en la presente memoria. Uno de ellos corresponde al ya comentado de Di Renzo y cols. sobre 60 pacientes con psoriasis moderada-grave, en el cual se observó que los portadores del alelo C en la posición -174 del gen *IL6* (rs1800795, -174G>C) respondían mejor al tratamiento con agentes anti-TNF $\alpha$  (Di Renzo, 2012). Otro estudio reciente, efectuado sobre 109 pacientes españoles con psoriasis tratados con agentes anti-TNF $\alpha$ , observó una mayor proporción de respuesta PASI75 a los 6 meses en los portadores del genotipo GG en el polimorfismo -238 del gen *TNF* (rs361525, -238G>A) respecto al resto de genotipos (Gallo, 2013).

Mención especial merece la observación de que los 2 pacientes que respondieron a la terapia con *ustekinumab* eran HLA-C\*06<sup>+</sup>, mientras que los 3 pacientes no respondedores eran C\*06<sup>-</sup>. Este mismo hallazgo ya ha sido descrito en la literatura. Así, en un estudio que evaluaba a 51 pacientes italianos tratados con *ustekinumab*, se observó un mayor porcentaje de respuesta PASI75 en el grupo de pacientes HLA-C\*06<sup>+</sup> respecto a los C\*06<sup>-</sup>, además de una respuesta mucho más rápida al fármaco (Talamonti, 2013). Datos similares se hallaron posteriormente en una población China de 66 pacientes en tratamiento con este fármaco (Chiu, 2014). Una posible explicación podría ser la presentación de los autoantígenos que desencadenan la cascada patogénica de la psoriasis a linfocitos T citotóxicos T<sub>C</sub>17 CD8<sup>+</sup> a través de HLA-C\*06, ya que este subgrupo de células es muy dependiente de la presencia de la IL-23, molécula que presenta una subunidad p40 contra la que va dirigida el *ustekinumab*. En cualquier caso,

nuestro número de pacientes con *ustekinumab* es muy limitado para obtener conclusiones.

En resumen, no se ha podido extraer con nuestros datos ningún resultado relevante debido al pequeño tamaño muestral de pacientes tratados con fármacos biológicos. Se necesitarían estudios multicéntricos con un gran número de pacientes que nos permitieran obtener un mayor conocimiento de las implicaciones farmacogenéticas, para poder seleccionar así los fármacos más efectivos y más seguros, y que se administraran desde un punto de vista de la medicina personalizada.

### 5.6. Resumen general

En definitiva, los hallazgos contenidos en la presente memoria contribuyen a confirmar el papel de los receptores KIR en la patogenia de la psoriasis. Es posible observar una mayor predisposición a padecer la enfermedad cuando en el repertorio de genes KIR predominan los genes activadores, solos o combinados con su ligando HLA-C si es conocido, lo que podría redundar en un exceso de activación de células NK que influyese en el proceso inflamatorio que afecta a la piel y que finalmente desembocaría en la formación de la placa psoriásica. Esto podría ocurrir en el caso de *KIR2DS2* y *KIR2DS3* con la artropatía psoriásica, en los individuos portadores de la combinación de *KIR2DS1* con el ligando C2, que según nuestros resultados predispone a la psoriasis tipo I, o en los que pierden el gen inhibidor *KIR2DL1*. Por el contrario, la heterocigosis de *KIR2DL2/L3*, si el ligando C1 es también portado por el paciente, sería protectora para la psoriasis, probablemente como resultado del predominio de un efecto inhibidor de la actividad de las células NK. Cabe señalar la discordancia encontrada para individuos portadores de *KIR2DL5* o para los *KIR2DL2* homocigotos, cuya asociación

con psoriasis podría explicarse por la presencia de otros genes activadores en el genotipo de estos individuos.

Así pues, una explicación plausible para los hallazgos de este trabajo vendría derivada de la función de las células NK en estos pacientes. Estas células en la psoriasis podrían intervenir gracias a su capacidad para promover inflamación a través de la secreción de citoquinas tales como INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-22, o moléculas capaces de lisar sus blancos potenciales, como la perforina o la granzima (Dunphy, 2011). Algunos polimorfismos de los genes que transcriben INF- $\gamma$  o TNF- $\alpha$  se han asociado con psoriasis en el presente estudio, al igual que la IL-12, una citoquina clave en la activación de las células NK. Además, tal como ha sido descrito, las células NK en la psoriasis pueden perder expresión de otros receptores como NKG2C (Patel, 2013) o NKG2A/CD94 (Son, 2009), y eso ser aditivo para impedir un adecuado control de la inflamación.

Todos estos resultados hablan a favor del papel de la inmunidad innata en esta enfermedad. En efecto, cada vez hay más pruebas que evidencian el protagonismo del sistema inmunitario innato en la patogenia de la psoriasis. En este sentido, un trabajo reciente ha identificado hasta 15 locus potenciales de susceptibilidad que resaltan la importancia de esta vía de la inmunidad en la enfermedad (Tsoi, 2012). A ello se suman hallazgos sobre la participación en la psoriasis de ciertos tipos de péptidos antimicrobianos, como las catelicidinas y las  $\beta$ -defensinas, que participan en la formación de la placa psoriásica (Elder, 2010). Otros receptores de la inmunidad innata, como los TLR, se encuentran también sobreexpresados en los queratinocitos de las capas superficiales de la placa psoriásica (TLR1 y TLR2), mientras que TLR5 apenas lo hace en los queratinocitos basales (Baker, 2003a).

Por ultimo, una hipótesis reciente postula que en los pacientes con psoriasis existirían diversas alteraciones genéticas del sistema inmunitario innato que conllevarían una respuesta alterada frente a la microbiota cutánea, lo que facilitaría el inicio de la respuesta inflamatoria (Fry, 2014), y por otro lado ha cobrado una especial relevancia en los últimos tiempos el papel de la IL-17 liberada por los neutrófilos y los mastocitos en el ambiente inflamatorio de la psoriasis (Cua, 2010; Keijsers, 2014; Mitra, 2014).

En definitiva, nuestros resultados ponen de manifiesto el interés que pueda tener ampliar los estudios de esta tesis, tanto desde el punto de vista del tamaño de las cohortes como de la aplicación de ensayos funcionales, que ponga en evidencia el papel de las células NK en la psoriasis, pero también la búsqueda del efecto de otros receptores mediadores de la inflamación.



---

# Conclusiones



## Conclusiones

1. Se ha podido comprobar que los pacientes con psoriasis del Área de Salud II de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia presentan características clínico-epidemiológicas similares a las descritas en otras series españolas. Sin embargo, no se han confirmado todos los rasgos distintivos que establecen la diferencia entre la psoriasis tipo I y tipo II definidos en otros estudios.
2. La calidad de vida de los pacientes con psoriasis se ve afectada de forma importante, y un porcentaje muy alto de los afectados por psoriasis grave no recibe tratamiento o el que recibe es insuficiente. Los fármacos biológicos analizados (etanercept, infliximab, ustekinumab) han resultado clínicamente eficaces y con un mejor perfil de seguridad que la ciclosporina.
3. Se ha confirmado que el alelo HLA-C\*06 constituye un factor de riesgo también en nuestra serie y especialmente para la psoriasis tipo I, mientras que el alelo HLA-C\*07 es sugestivo de protección frente a la psoriasis y en particular de la tipo I.
4. Con respecto a los genes KIR, los individuos que carecen de *KIR2DL1*, los *KIR2DL2/L2* homocigotos y los portadores de *KIR2DL5* muestran una mayor predisposición a padecer psoriasis. El gen *KIR2DL5* parece actuar de manera sinérgica con HLA-C\*06 sobre la susceptibilidad a padecer la enfermedad. Además, la presencia de *KIR2DS2* y *KIR2DS3* en el genoma del paciente puede constituir un factor de riesgo más específico para la artropatía psoriásica.
5. El estudio de la combinación de los pares receptor-ligando KIR/HLA-C revela que la presencia simultánea del alotipo C1 no modifica el efecto de susceptibilidad a la psoriasis observado en los individuos *KIR2DL2/L2*

homocigotos. Sin embargo, en los pacientes *KIR2DL2/L3* heterocigotos la presencia del ligando C1 ejerce un efecto protector frente a esta enfermedad, que es además dependiente de la dosis de este ligando e independiente de la presencia del alelo HLA-C\*06. Además, la combinación de *KIR2DS1*/ligando C2 se asocia específicamente a la psoriasis tipo I.

6. El estudio sobre los polimorfismos de citoquinas muestra que la presencia de adenina en la posición +874 en el intrón del gen *INFG*, de citosina en la posición -174 en el promotor del gen *IL6* y de adenina en la posición -238 en la región promotora del gen *TNF* determinan una mayor susceptibilidad a la psoriasis, especialmente la tipo I. Sin embargo, en el caso del gen *TNF* el alelo A aparece asociado a la presencia simultánea del alelo HLA-C\*06, por lo que su efecto podría ser subsidiario de un desequilibrio de unión entre ambos alelos, y llama la atención que la asociación del alelo A con la psoriasis, y en particular con la tipo I, se observa en varones pero no en mujeres.
7. En el gen *IL12B* la presencia de citosina en la posición -1188 en la región 3'UTR se asocia con un efecto protector modesto frente a la psoriasis.
8. El reducido número de pacientes de cada grupo de tratamiento ha impedido que puedan establecerse asociaciones entre la respuesta a los fármacos aplicados y los genes KIR o los polimorfismos de citoquinas estudiados. Es por tanto recomendable realizar estos estudios en series más amplias.

---

# Anexos



## AUTORIZACIÓN DE INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO

D / Dña. \_\_\_\_\_ con DNI nº \_\_\_\_\_

Manifiesto voluntariamente que he sido informado/informada por el equipo facultativo que me atiende sobre:

**El estudio de los pares receptor-ligando KIR/HLA-C y de los polimorfismos de citoquinas en psoriasis: valor en la susceptibilidad genética y en la respuesta al tratamiento.**

Mi participación consistirá en:

**Donar y permitir la utilización y conservación de una muestra de sangre periférica de unos 4 ml para obtener ADN, y de unos 20 ml para obtener suero, con el objetivo de realizar estudios moleculares y celulares relacionados con la regulación de la respuesta inmunitaria en el psoriasis, así como estudios de susceptibilidad y de respuesta al tratamiento.**

Riesgos descritos: Hematoma en la zona de extracción de sangre, que es poco frecuente.

**Beneficio: Mayor conocimiento de las bases moleculares en la psoriasis, lo cual puede ser importante para evaluar la susceptibilidad genética a la enfermedad y su relación con la respuesta al tratamiento, para en un futuro poder plantear abordajes terapéuticos individualizados.**

Asimismo, se me ha comunicado el derecho a ser informado de mis datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación. El estudio se realizará en el Servicio de Inmunología del Hospital Universitario “Virgen de la Arrixaca” (Murcia). Durante el estudio las muestras serán identificadas, siendo el responsable de la investigación (Dr. José Pardo, Sección de Dermatología del Hospital “Santa María del Rosell”) el único con acceso a los datos de carácter personal. Al término del mismo se procederá a la disociación de los datos de identificación de las muestras, asegurando así la más estricta confidencialidad.

Debido a la naturaleza del presente estudio, es improbable que se obtengan descubrimientos inesperados y/o trascendentales para usted (salvo la repercusión en posteriores tratamientos de su psoriasis). En cualquier caso, podrá recibir o no esta información según su deseo.

La información se me ha facilitado de forma comprensible y mis preguntas han sido contestadas, por lo que:

Tomo libremente la decisión de donar sangre y autorizar mi inclusión en el estudio, aunque podré revocar este consentimiento en cualquier momento. Esta revocación no supondrá perjuicio alguno en mi asistencia.

En prueba de mi conformidad, firmo el presente documento.

En \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

Firma del médico

Firma del paciente

Nombre del Médico: \_\_\_\_\_

### **REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

D / Dña. \_\_\_\_\_ con DNI nº \_\_\_\_\_

#### DECLARO

Que deseo revocar el consentimiento que en su día otorgué para mi inclusión en el **estudio de los pares receptor-ligando KIR/HLA-C y de los polimorfismos de citoquinas en psoriasis: valor en la susceptibilidad genética y en la respuesta al tratamiento.**

Asimismo, se me ha informado que todas mis muestras biológicas serán inmediatamente destruidas.

La firma de esta revocación no influye en modo alguno en el tratamiento de mi enfermedad, que seguirá siendo tratada y controlada según precise, independientemente de mi salida del estudio.

En prueba de mi revocación, firmo el presente documento.

En \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

Firma del médico

Firma del paciente

Nombre del Médico: \_\_\_\_\_

## CUESTIONARIO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA - DERMATOLOGIA

Nº del paciente: |\_|\_|\_|\_|

Iniciales del paciente: |\_|\_|\_|\_|

DLQI

Puntuación

**El objetivo de este cuestionario consiste en determinar cuánto le han afectado sus problemas de piel en su vida DURANTE LOS ULTIMOS 7 DIAS. Señale, por favor, con una "X" un recuadro de cada pregunta.**

1.	Durante los últimos 7 días, ¿ha sentido <b>picor</b> , <b>dolor</b> o <b>escozor</b> en la piel?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	Durante los últimos 7 días, ¿se ha sentido <b>incómodo/a</b> o <b>cohibido/a</b> debido a sus problemas de piel?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel para hacer la <b>compra</b> u ocuparse de la <b>casa</b> (o del <b>jardín</b> )?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
4.	Durante los últimos 7 días, ¿han influido sus problemas de piel en la elección de la <b>ropa</b> que lleva?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
5.	Durante los últimos 7 días, ¿han influido sus problemas de piel en cualquier actividad <b>social</b> o <b>recreativa</b> ?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
6.	Durante los últimos 7 días, ¿ha tenido dificultades para hacer <b>deporte</b> debido a sus problemas de piel?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>

7.	Durante los últimos 7 días, ¿sus problemas de piel le han impedido totalmente <b>trabajar o estudiar</b> ?	Sí No	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
	Si la respuesta es "No": Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel en su <b>trabajo</b> o en sus <b>estudios</b> ?	Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	Durante los últimos 7 días, ¿sus problemas de piel le han ocasionado dificultades con su <b>pareja, amigos íntimos o familiares</b> ?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
9.	Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel en su <b>vida sexual</b> ?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
10.	Durante los últimos 7 días, ¿el <b>tratamiento</b> de su piel le ha ocasionado problemas, por ejemplo ocupándole demasiado tiempo o ensuciando su domicilio?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>

**Compruebe, por favor, que ha contestado a CADA pregunta. Muchas gracias.**

---

# Bibliografía



**Bibliografía**

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S ed. *Inmunología celular y molecular*. 6ª ed. Madrid: Elsevier-Saunders, 2008.

Abrams JR, Lebowitz MG, Guzzo CA, Jegasothy BV, Goldfarb MT, Goffe BS et al. CTLA4Ig-mediated blockade of T-cell costimulation in patients with psoriasis vulgaris. *J Clin Invest* 1999;103(9):1243-1252.

Antoni G, Guergnon J, Meaudre C, Samri A, Boufassa F, Goujard C et al. MHC-driven HIV-1 control on the long run is not systematically determined at early times post HIV-1 infection. *AIDS* 2013;27(11):1707-1716.

Asahina A, Kuwata S, Tokunaga K, Juji T, Nakagawa H. Study of aspartate at residue 9 of HLA-C molecules in Japanese patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci* 1996;13(2):125-133.

Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, Hagforsen E, Michaëlsson G, Evans J et al. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 2003;120(4):627-632.

Aurelio Cornelio Celso. *De re medica* libro, libro quinto, folio 78. París: apud Christianum Vuchel; 1529.

Baker BS, Ovigne JM, Powles AV, Corcoran S, Fry L. Normal keratinocytes express Toll-like receptors (TLRs) 1, 2 and 5: modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2003a;148(4):670-679.

Baker BS, Ovigne JM, Fischetti VA, Powles A, Fry L. Reduced INF-gamma responses associated with HLA-DR15 presentation of streptococcal cell wall proteins to dermal Th-1 cells in psoriasis. *J Clin Immunol* 2003b;23(5):407-414.

Baker BS, Laman JD, Powles A, van der Fits L, Voerman JS, Melief MJ et al. Peptidoglycan and peptidoglycan-specific Th1 cells in psoriatic skin lesions. *J Pathol* 2006;209(2):174-181.

Baker BS. *From Arsenic to Biologicals: A 200 year History of Psoriasis*. Beckenham: Garner Press; 2008.

Balding J, Kane D, Livingstone W, Mynett-Johnson L, Bresnihan B, Smith O et al. Cytokine gene polymorphisms: association with psoriatic arthritis susceptibility and severity. *Arthritis Rheum* 2003;48(5):1408-1413.

Baran W, Szepietowski JC, Mazur G, Baran E. IFN-gamma promoter gene polymorphism in psoriasis vulgaris. *Biomarkers* 2008a;13(1):52-58.

Baran W, Szepietowski JC, Mazur G, Baran E. IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol* 2008b;88(2):113-116.

Bashirova AA, Martin MP, McVicar DW, Carrington M. The killer immunoglobulin-like receptor gene cluster: tuning the genome for defense. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2006;7:277-300.

Bel Hadj Ali I, Ben Saida A, Beltaief N, Namouchi I, Besbes G, Ghazoueni E et al. HLA class I polymorphisms in Tunisian patients with otosclerosis. *Ann Hum Biol* 2012;39(3):190-194.

Bell LM, Sedlack R, Beard CM, Perry HO, Michet CJ, Kurland LT. Incidence of psoriasis in Rochester, Minn, 1980-1983. *Arch Dermatol* 1991;127(8):1184-1187.

Besgen P, Trommler P, Vollmer S, Prinz JC. Ezrin, maspin, peroxiredoxin 2, and heat shock protein 27: potential targets of a streptococcal-induced autoimmune response in psoriasis. *J Immunol* 2010;184(9):5392-5402.

Bland JM, Altman DG. Multiple significance tests: the Bonferroni method. *BMJ* 1995 21;310(6973):170.

Boca AN, Talamonti M, Galluzzo M, Botti E, Vesa SC, Chimenti S et al. Genetic variation in *IL6* and *IL12* Breasing the risk for psoriasis. *Immunol Lett* 2013;156(1-2):127-131.

Boiardi L, Casali B, Farnetti E, Pipitone N, Nicoli D, Cantini F. Relationship between interleukin 6 promoter polymorphism at position -174, IL-6 serum levels, and the risk of relapse/recurrence in polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol* 2006;33(4):703-708.

Bowcock AM, Cookson WO. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 2004;13 Spec No 1:R43-R55.

Boyington JC, Sun PD. A structural perspective on MHC class I recognition by killer cell immunoglobulin-like receptors. *Mol Immunol* 2002;38(14):1007-1021.

Boyman O, Hefti HP, Conrad C, Nickoloff BJ, Suter M, Nestle FO. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor-alpha. *J Exp Med* 2004;199(5):731-736.

Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25(6):616-624.

Buntin DM, Skinner RB Jr, Rosenberg EW. Onset of psoriasis at age 108. *J Am Acad Dermatol* 1983;9(2):276-277.

Cabrera M, Shaw MA, Sharples C, Williams H, Castes M, Convit J. Polymorphism in tumor necrosis factor genes associated with mucocutaneous leishmaniasis. *J Exp Med* 1995;182(5):1259-1264.

Capon F, Toal IK, Evans JC, Allen MH, Patel S, Tillman D et al. Haplotype analysis of distantly related populations implicates corneodesmosin in psoriasis susceptibility. *J Med Genet* 2003;40(6):447-452.

Capon F, Bijlmakers MJ, Wolf N, Quaranta M, Huffmeier U, Allen M et al. Identification of ZNF313/RNF114 as a novel psoriasis susceptibility gene. *Hum Mol Genet* 2008;17(13):1938-1945.

Capon F, Burden AD, Trembath RC, Barker JN. Psoriasis and other complex trait dermatoses: from Loci to functional pathways. *J Invest Dermatol* 2012;132(3 Pt 2):915-922.

Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, García VE, Brandon R, Callis KP et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007;80(2):273-290.

Carrascosa JM. Fototerapia. En: Hernánz JM. Temas en psoriasis. Pozuelo de Alarcón: DNA Health; 2005. p. 116-135.

Carrascosa JM, Vanaclocha F, Borrego L, Fernández-López E, Fuertes A, Rodríguez L et al. Revisión actualizada del tratamiento tópico de la psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100(3):190-200.

Carrascosa JM, López-Estebanz JL, Carretero G, Daudén E, Ferrándiz C, Vidal D et al. Documento de consenso de fototerapia en psoriasis del Grupo Español de Psoriasis: ultravioleta B de banda estrecha (UVBBE), láser y fuentes monocromáticas de excímeros y terapia fotodinámica. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102(3):163-238.

Cartwright N, Demaine A, Jahromi M, Sanders H, Kaminski ER. A study of cytokine protein secretion, frequencies of cytokine expressing cells and IFN-G gene polymorphisms in normal individuals. *Transplantation* 1999;68(10):1546-1552.

Casanova JM. Tratamientos tópicos. En: Hernánz JM. *Temas en psoriasis*. Pozuelo de Alarcón: DNA Health; 2005. p. 94-115.

Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimmun* 2010;34(3):J314-321.

Chandran V, Bull SB, Pellett FJ, Ayearst R, Pollock RA, Gladman DD. Killer-cell immunoglobulin-like receptor gene polymorphisms and susceptibility to psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(2):233-239.

Chaput JC, Poynard T, Naveau S, Penso D, Durmeyer O, Suplisson D. Psoriasis, alcohol, and liver disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291(6487):25.

Chiu HY, Wang TS, Chan CC, Cheng YP, Lin SJ, Tsai TF. Human leucocyte antigen-Cw6 as a predictor for clinical response to ustekinumab, an interleukin-12/23 blocker, in Chinese patients with psoriasis: a retrospective analysis. *Br J Dermatol* 2014;doi:10.1111/bjd.13056.

Cisneros E, Moraru M, Gómez-Lozano N, López-Botet M, Vilches C. KI2DL5: An orphan inhibitory receptor displaying complex patterns of polymorphisms and expression. *Front Immunol* 2012;3:289.

Coimbra S, Figueiredo A, Castro E, Rocha-Pereira P, Santos-Silva A. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. *Int J Dermatol* 2012;51(4):389-395.

Cua DJ, Tato CM, Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2010;10(7):479-489.

Daudén E. Terapia biológica en la psoriasis. En: Hernánz JM. *Temas en psoriasis*. Pozuelo de Alarcón: DNA Health; 2005. p. 160-169.

Daudén E. Estructura química de etanercept, farmacocinética y mecanismo de acción. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101 Suppl 1:1-4.

Daudén E, Conejo J, García-Calvo C. Percepción del médico y paciente de la gravedad de la psoriasis, su impacto en la calidad de vida y satisfacción con la atención y el tratamiento recibido. Estudio observacional en España. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102(4):270-276.

Daudén E, Herrera E, Puig L, Sánchez-Carazo JL, Toribio J, Perulero N. Impacto en la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes con psoriasis activa y estable. Estudio PSO-LIFE. *Actas Dermosifiliogr* 2013a;104(8):685-693.

Daudén E, Pujol RM, Sánchez-Carazo JL, Toribio J, Vanaclocha F, Puig L et al. Demographic characteristics and health-related quality of life of patients with moderate-to-severe psoriasis: The VACAP study. *Actas Dermosifiliogr* 2013b;104(9):807-814.

De Berker DAR, Baran R, Dawber RPR. Manual de enfermedades de las uñas y su tratamiento. Madrid: Editores Médicos; 1998.

De Korte J, Sprangers MA, Mombers FM, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004;9(2):140-147.

De Unamuno P, Reyes M. Psoriasis clínica. En: Hernánz JM. Temas en psoriasis. Pozuelo de Alarcón: DNA Health; 2005. p. 22-29.

Díaz-Peña R, Blanco-Gelaz MA, Suárez-Álvarez B, Martínez-Borra J, López-Vázquez A, Alonso-Arias J et al. Activating KIR genes are associated with ankylosing spondylitis in Asian populations. *Hum Immunol* 2008;69(7):437-442.

Di Renzo L, Bianchi A, Saraceno R, Calabrese V, Cornelius C, Iacopino L et al. - 174G/C IL-6 gene promoter polymorphism predicts therapeutic response to TNF- $\alpha$  blockers. *Pharmacogenet Genomics* 2012;22(2):134-142.

Duffin KC, Krueger GG. Genetic variations in cytokines and cytokine receptors associated with psoriasis found by genome-wide association. *J Invest Dermatol* 2009;129(4):827-833.

Dunphy S, Gardiner CM. NK cells and psoriasis. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:248317.

Eiris N, Santos-Juanes J, Coto-Segura P, Gómez J, Álvarez V, Morales B et al. Resequencing of the IL12B gene in psoriasis patients with the rs6887695/rs3212227 risk genotypes. *Cytokine* 2012;60(1):27-29.

Elder JT. Genome-wide association scan yields new insights into the immunopathogenesis of psoriasis. *Genes Immun* 2009;10(3):201-209.

Elder JT, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Stuart PE, Tejasvi T et al. Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology. *J Invest Dermatol* 2010;130(5):1213-1226.

Estefanía E, Flores R, Gómez-Lozano N, Aguilar H, López-Botet M, Vilches C. Human KIR2DL5 is an inhibitory receptor expressed on the surface of NK and T lymphocyte subsets. *J Immunol* 2007;178(7):4402-4410.

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-2497.

Feng BJ, Sun LD, Soltani-Arabshahi R, Bowcock AM, Nair RP, Stuart P et al. Multiple Loci within the major histocompatibility complex confer risk of psoriasis. *PloS Genet* 2009;5(8):e1000606.

Fernández JM. *Psoriasis: Una Visión Global*. San Sebastián de los Reyes: Loki & Dimas; 2009.

Ferrándiz C, Pujol RM, García-Patos V, Bordas X, Smandía JA. Psoriasis of early and late onset: A clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(6):867-873.

Ferrándiz C. Aspectos epidemiológicos de la psoriasis. En: Hernánz JM. *Temas en psoriasis*. Pozuelo de Alarcón: DNA Health; 2005. p. 4-11.

Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105(5):504-509.

Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): A simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19(3):210-216.

Fonseca E. Terapias biológicas para la psoriasis. A Coruña: Fundación Juan Canalejo; 2006.

Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis: Oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157(4):238-244.

Fry L, Baker BS, Powles AV, Engstrand L. Psoriasis is not an autoimmune disease? *Exp Dermatol* 2014 Oct 27. doi: 10.1111/exd. 12572.

Gallo E, Cabaleiro T, Román M, Abad-Santos F, Daudén E. Estudio de los polimorfismos genéticos de la región promotora del TNF- $\alpha$  en pacientes españoles afectados de psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103(4):301-307.

Gallo E, Cabaleiro T, Román M, Solano-López G, Abad-Santos F, García-Díez A et al. The relationship between tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$  promoter and *IL12B/IL-23R* genes polymorphisms and the efficacy of anti-TNF- $\alpha$  therapy in psoriasis: a case-control study. *Br J Dermatol* 2013;169(4):819-829.

García-Díez A, Ferrándiz C. Recomendaciones prácticas para la incorporación de efalizumab al tratamiento de la psoriasis crónica en placas moderada a grave. *Actas Dermosifiliogr* 2008a;99 Suppl 1:1-82.

García-Díez A, Ferrándiz C, Vanaclocha F, Lizán L, Badia X, Sellers G. What characterizes the severity of psoriasis? *Dermatology* 2008b;216(2):137-151.

García-León JA, Pinto-Medel MJ, García-Trujillo L, López-Gómez C, Oliver-Martos B, Prat-Arrojo I et al. Killer cell immunoglobulin-like receptor genes in Spanish multiple sclerosis patients. *Mol Immunol* 2011;48(15-16):1896-1902.

García-Patos V. Tratamiento sistémico de acitretina, metotrexato y ciclosporina. En: Hernánz JM. Temas en psoriasis. Pozuelo de Alarcón: DNA Health; 2005. p. 126-149.

García-Patos V, Mollet J. Eficacia y seguridad a largo plazo de etanercept en la psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101 Suppl 1:12-17.

Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom. *Arch Dermatol* 2005;141(12):1537-1541.

Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006a;296(14):1735-1741.

Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006b;126(10):2194-2201.

Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007;143(12):1493-1499.

Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64 Suppl II:ii14-17.

González S, Martínez-Borra J, Del Río JS, Santos-Juanes J, López-Vázquez A, Blanco-Gelaz M et al. The OTF3 gene polymorphism confers susceptibility to psoriasis independent of the association of HLA Cw6\*0602. *J Invest Dermatol* 2000;115(5):824-828.

González-Grande R, Andrade RJ. Patología hepática por metotrexato. Barcelona: Glosa; 2009.

González-Sixto B, Rodríguez-Prieto MA. Etanercept e infección latente tuberculosa. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101 Suppl 1:62-69.

Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, Elewski BE, Wang A, Jahreis A et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *J Dermatolog Treat* 2006;17(1):9-17.

Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139(12):1627-1632.

Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC et al. Ciclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004;150 Suppl 67:11-23.

Griffiths CEM, Christophers E, Barker JNWN, Chalmers RJG, Chimenti S, Krueger GG et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol* 2007a;156(2):258-262.

Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007b;370(9583):263-271.

Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, Runarsdottir EH, Hauksson VB, Upmanyu R et al. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw\*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *Br J Dermatol* 2003;148(2):233-235.

Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, ed. *Dermatología en Medicina General de Fitzpatrick*, vol. 1. 7ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2009.

Gülbay B, Acican T, Erçen Diken Ö, Pinar Önen Z. Familial Behçet's disease of adult age: a report of 4 cases from a Behçet family. *Intern Med* 2012;51(12):1609-1611.

Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;139(5):846-850.

Hagforsen E, Mustafa A, Lefvert AK, Nordlind K, Michaëlsson G. Palmoplantar pustulosis: an autoimmune disease precipitated by smoking? *Acta Derm Venereol* 2002;82(5):341-346.

Heffernan MP, Leonardo CL. Alefacept for psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29(1):53-55.

Helms C, Saccone NL, Cao L, Daw JA, Cao K, Hsu TM et al. Localization of PSORS1 to a haplotype block harboring HLA-C and distinct from corneodesmosin and HCR. *Hum Genet* 2005;118(3-4):466-476.

Henning JS, Gruson LM, Strober BE. Reconsidering liver biopsies during methotrexate therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(5):893-894.

Henseler T. The genetics of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;37(2 Pt 3):S1-S11.

Hernández JM, Sánchez-Regaña, Izu R, Mendiola V, García-Calvo C. Evaluación clínica y terapéutica de los pacientes con psoriasis moderada o grave en España. Estudio Secuence. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103(10):897-904.

Hilton HG, Vago L, Older Aguilar AM, Moesta AK, Graef T, Abi-Rached L et al. Mutation at positively selected positions in the binding site for HLA-C shows that KIR2DL1 is a more refined but less adaptable NK cell receptor than KIR2DL3. *J Immunol* 2012;189(3):1418-1430.

Höhler T. Reply to Hamamoto et al., Lack of association between promoter polymorphism of the tumor necrosis factor-alpha gene and psoriatic arthritis in Japanese patients. *J Invest Dermatol* 2000;115(6):1163-1164.

Hollenbach JA, Ladner MB, Saetern K, Taylor KD, Mei L, Haritunians T et al. Susceptibility to Crohn's disease is mediated by KIR2DL2/KIR2DL3 heterozygosity and the HLA-C ligand. *Immunogenetics* 2009;61(10):663-671.

Holm SJ, Carlén LM, Mallbris L, Ståhle-Bäckdahl M, O'Brien KP. Polymorphisms in the SEEK1 and SPR1 genes on 6p21.3 associate with psoriasis in the Swedish population. *Exp Dermatol* 2003;12(4):435-444.

Holm SJ, Sakaruba K, Mallbris L, Wolk K, Ståhle M, Sánchez FO. Distinct HLA-C/KIR genotype profile associates with guttate psoriasis. *J Invest Dermatol* 2005;125(4):721-730.

Holubar K. Psoriasis and parapsoriasis: since 200 and 100 years, respectively. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17(2):126-127.

Hou YF, Zhang YC, Jiao YL, Wang LC, Li JF, Pan ZL et al. Disparate distribution of activating and inhibitory killer cell immunoglobulin-like receptor gene in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19(1):20-26.

Hüffmeier U, Lascorz J, Böhm B, Lohmann J, Wendler J, Mössner R et al. Genetic variants of the IL-23R pathway: association with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris, but no specific risk factor for arthritis. *J Invest Dermatol* 2009;129(2):355-358.

Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(3):394-401.

International HapMap Consortium (2003). The International HapMap Project. *Nature* 2003;426(6968):789-796.

Iordanov MS, Sundholm AJ, Simpson EL, Hanifin JM, Ryabinina OP, Choi RJ et al. Cell death-induced activation of epidermal growth factor receptor in keratinocytes: implications for restricting epidermal damage in dermatitis. *J Invest Dermatol* 2005;125(1):134-142.

Jelčić I, Hsu KC, Kakalacheva K, Breiden P, Dupont B, Uhrberg M et al. Killer immunoglobulin-like receptor locus polymorphisms in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18(7):951-958.

Jenisch S, Westphal E, Nair RP, Stuart P, Voorhees JJ, Christophers E et al. Linkage disequilibrium analysis of familial psoriasis: identification of multiple disease-associated MHC haplotypes. *Tissue Antigens* 1999;53(2):135-146.

Jensen PE. Recent advances in antigen processing and presentation. *Nat Immunol* 2007;8(10):1041-1048.

Jia Y, Qin HJ, Zhang JX, Liu XL, Li LJ. Association of the tumour necrosis factor- $\alpha$  polymorphisms rs361525 and rs1800629 with susceptibility to psoriasis: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol* 2013;38(8):836-844.

Jobim M, Jobim LF, Salim PH, Cestari TF, Toresan R, Gil BC et al. A study of the killer cell immunoglobulin-like receptor gene KIR2DS1 in a Caucasoid Brazilian population with psoriasis vulgaris. *Tissue Antigens* 2008;72(4):392-396.

Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, Love TJ, Valdimarsson H. Peripheral blood T cell responses to keratin peptides that shares sequences with streptococcal M proteins are largely restricted to skin-homing CD8(+) T cells. *Clin Exp Immunol* 2004;138(1):83-93.

Jones DC, Edgar RS, Ahmad T, Cummings JR, Jewell DP, Trowsdale J et al. Killer Ig-like receptor (KIR) genotype and HLA ligand combinations in ulcerative colitis susceptibility. *Genes Immun* 2006;7(7):576-582.

Kaluza W, Reuss E, Grossmann S, Hug R, Schopf RE, Galle PR et al. Different transcriptional activity and in vitro TNF-alpha production in psoriasis patients carrying the TNF-alpha 238A promoter polymorphism. *J Invest Dermatol* 2000;114(6):1180-1183.

Keijsers RR, Joosten I, van Erp PE, Koenen HJ, van de Kerkhof. Cellular sources of IL-17 in psoriasis: a paradigm shift? *Exp Dermatol* 2014;23(11):799-803.

Kimoto Y, Horiuchi T, Tsukamoto H, Kiyohara C, Mitoma H, Uchino A et al. Association of killer cell immunoglobulin-like receptor 2DL5 with systemic lupus erythematosus and accompanying infections. *Rheumatology* 2010;49(7):1346-1353.

Kroeger KM, Carville KS, Abraham LJ. The -308 tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism effects transcription. *Mol Immunol* 1997;34(5):391-399.

Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001;137(7):280-284.

Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007;356(6):580-592.

Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(1):1-23.

Koss K, Satsangi J, Fanning GC, Welsh KI, Jewell DP. Cytokine (TNF alpha, LT alpha and IL-10) polymorphisms in inflammatory bowel diseases and normal controls: differential effects on production and allele frequencies. *Genes Immunol* 2000;1(3):185-190.

Kulkarni S, Martin MP, Carrington M. The Yin and Yang of HLA and KIR in human disease. *Semin Immunol* 2008;20(6):343-352.

Kundakçi N, Oskay T, Olmez U, Tutkak H, Gürgey E. Association of psoriasis vulgaris with HLA class I and class II antigens in the Turkish population, according to the age of onset. *Int J Dermatol* 2002;41(6):345-348.

Lee YH, Song GG. Associations between interleukin-23R and interleukin-12B polymorphisms and psoriasis susceptibility: a meta-analysis. *Immunol Invest* 2013;42(8):726-736.

Lehman JS, Rahil AK. Congenital psoriasis: case report and literature review. *Pediatr Dermatol* 2008;25(3):332-338.

Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349(21):2014-2022.

Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371(9625):1665-1674.

Li WQ, Han JL, Zhang MF, Qureshi AA. Interactions between adiposity and genetic polymorphisms on the risk of psoriasis. *Br J Dermatol* 2013;168(3):639-642.

Liu J, Xiao Z, Ko HL, Shen M, Ren EC. Activating killer cell immunoglobulin-like receptor 2DS2 binds to HLA-A\*11. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2014;111(7):2662-2667.

Liu Y, Helms C, Liao W, Zaba LC, Duan S, Gardner J et al. A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS Genet* 2008;4(3):e1000041.

Ljunggren HG, Kärre K. In search of the 'missing self': MHC molecules and NK cell recognition. *Immunol Today* 1990;11(7):237-244.

López-Álvarez MR. HLA-C y células T CD8<sup>+</sup>KIR2D<sup>+</sup> en trasplante hepático. Tesis para optar al grado de Doctor. Murcia: Universidad de Murcia, 2011. 242 p.

Lorentzen AR, Karlsen TH, Olsson M, Smestad C, Mero IL, Woldseth B et al. Killer immunoglobulin-like receptor ligand HLA-Bw4 protects against multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2009;65(6):658-666.

Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007;445(7130):866-873.

Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 cells. *J Invest Dermatol* 2008;128(5):1207-1211.

Łuszczek W, Kubicka W, Cisło M, Nockowski P, Mańczak M, Woszczek G et al. Strong association of HLA-Cw6 allele with juvenile psoriasis in Polish patients. *Immunol Lett* 2003;85(1):59-64.

Magalhães RF, Biral AC, Pancoto JA, Donadi EA, Mendes CT Jr, Magna LA et al. Human leukocyte antigen (HLA) and single nucleotide polymorphisms (SNPs) tumor necrosis factor (TNF)-alpha -238 and -308 as genetic markers of susceptibility to psoriasis and severity of the disease in a long-term follow-up Brazilian study. *Int J Dermatol* 2010;49(10):1133-1140.

Majorczyk E, Pawlik A, Łuszczek W, Nowak I, Wiśniewski A, Jasek M et al. Associations of killer cell immunoglobulin-like receptor genes with complications of rheumatoid arthritis. *Genes Immun* 2007;8(8):678-683.

Mauro C, Pacifico F, Lavorgna A, Mellone S, Iannetti A, Acquaviva R et al. ABIN-1 binds to NEMO/IKKgamma and co-operates with A20 in inhibiting NF-kappaB. *J Biol Chem* 2006;281(27):18482-18488.

Matsui T, Otsuka M, Maenaka K, Furukawa H, Yabe T, Yamamoto K et al. Detection of autoantibodies to killer immunoglobulin-like receptors using recombinant fusion proteins for two killer immunoglobulin-like receptors in patients with systemic autoimmune diseases. *Arthritis Rheum* 2001;44(2):384-388.

Maza A, Montaudié H, Sbidian E, Gallini A, Aractingi S, Aubin F et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol* 2011;25 Suppl 2:19-27.

McKee PH, Calonje E, Granter SR ed.. *Pathology of the skin with clinical correlations*, vol. 1. 3<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier-Mosby, 2005. p. 195-206.

Mease P, Goffe BS. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(1):1-19.

Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(1):31.e1-15.

Menter A, Stoff B. *Psoriasis*. London: Manson Publishing; 2011.

Millington GW. Genomic imprinting and dermatological disease. *Clin Exp Dermatol* 2006;31(5):681-688.

Mills KH. Induction, function and regulation of IL-17-producing T cells. *Eur J Immunol* 2008;38(10):2636-2649.

Mitra A, Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP. IL-17 and IL-17R: an auspicious therapeutic target for psoriatic disease. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105 Suppl 1:21-33.

Moesta AK, Norman PJ, Yawata M, Yawata N, Gleimer M, Parham P. Synergistic polymorphism at two positions distal to the ligand-binding site makes KIR2DL2 a stronger receptor for HLA-C than KIR2DL3. *J Immunol* 2008;3:180(6):3969-3979.

Moesta AK, Graef T, Abi-Rached L, Older Aguilar AM, Guethlein LA, Parham P. Humans differ from other hominids in lacking an activating NK cell receptor that recognizes the C1 epitope of MHC class I. *J Immunol* 2010;185(7):4233-4237.

Moesta AK, Parham P. Diverse functionality among human NK cell receptors for the C1 epitope of HLA-C: KIR2DS2, KIR2DL2, and KIR2DL3. *Front Immunol* 2012;3:336.

Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3(1):55-78.

Momot T, Koch S, Hunzelmann N, Krieg T, Ulbricht K, Schmidt RE et al. Association of killer cell immunoglobulin-like receptors with scleroderma. *Arthritis Rheum* 2004;50(5):1561-1565.

Moore A, Gordon KB, Kang S, Gottlieb A, Freundlich B, Xia HA et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(4):598-603.

Mössner R, Reich K. Infliximab in the treatment of psoriasis. *Expert Rev Dermatol* 2006;1(4):515-526.

Moya-Quiles MR, Álvarez R, Miras M, Gómez-Mateo J, López-Álvarez MR, Marín-Moreno I et al. Impact of recipient HLA-C in liver transplant: a protective effect of HLA-Cw\*07 on acute rejection. *Hum Immunol* 2007;68(1):51-58.

Musone SL, Taylor KE, Nititham J, Chu C, Poon A, Liao W et al. Sequencing of *TNFAIP3* and association of variants with multiple autoimmune diseases. *Genes Immun* 2011;12(3):176-182.

Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NV, Jenisch S et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet* 2006;78(5):827-851.

Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet* 2009;41(2):199-204.

Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(6):805-821.

Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(5):829-835.

Nelson GW, Martin MP, Gladman D, Wade J, Trowsdale J, Carrington M. Cutting edge: heterozygote advantage in autoimmune disease: hierarchy of protection/susceptibility conferred by HLA and killer Ig-like receptor combinations in psoriatic arthritis. *J Immunol* 2004;173(7):4273-4276.

Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *J Clin Invest* 1994;94(1):202-209.

Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med* 2005;202(1):135-143.

Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361(5):496-509.

Nickoloff BJ, Wrone-Smith T. Injection of pre-psoriatic skin with CD4+ T cells induces psoriasis. *Am J Pathol* 1999;155(1):145-158.

Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29(1):3-9.

Orrù S, Giuressi E, Carcassi C, Casula M, Contu L. Mapping of the major psoriasis-susceptibility locus (*PSORS1*) in a 70-Kb interval around the corneodesmosin gene (*CDSN*). *Am J Hum Genet* 2005;76(1):164-171.

Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371(9625):1675-1684.

Parham P. MHC class I molecules and KIRs in human history, health and survival. *Nat Rev Immunol* 2005;5(3):201-214.

Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013;133(2):377-385.

Parra V, Lecona M. Diagnóstico anatomopatológico de la psoriasis. En: Hernánz JM. *Temas en psoriasis*. Pozuelo de Alarcón: DNA Health; 2005. p. 30-35.

Patel F, Marusina AI, Duong C, Adamopoulos IE, Maverakis E. NKG2C, HLA-E and their associations with psoriasis. *Exp Dermatol* 2013;22(12):797-799.

Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtmann B, Guillaume JC et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5-y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;120(2):211-216.

Pende D, Marcenaro S, Falco M, Martini S, Bernardo ME, Montagna D. Anti-leukemia activity of alloreactive NK cells in KIR ligand-mismatched haploidentical HSCT for pediatric patients: evaluation of the functional role of activating KIR and redefinition of inhibitory KIR specificity. *Blood* 2009;113(13):3119-3129.

Pietrzak A, Zalewska A, Chodorowska G, Nockowski P, Michalak-Stoma A, Osemlak P et al. Genes and structure of selected cytokines involved in pathogenesis of psoriasis. *Folia Histochem Cytobiol* 2008;46(1):11-21.

Płoski R, Łuszczek W, Kuśnierczyk P, Nockowski P, Cisoł M, Krajewski P et al. A role for *KIR* gene variants other than *KIR2DS1* in conferring susceptibility to psoriasis. *Hum Immunol* 2006;67(7):521-526.

Pollock R, Chandran V, Barrett J, Eder L, Pellett F, Yao C et al. Differential major histocompatibility complex class I chain-related A allele associations with skin and joint manifestations of psoriatic disease. *Tissue Antigens* 2011;77(6):554-561.

Puig L. Etiopatogenia de la psoriasis. Papel del TNF y citocinas proinflamatorias. En: Hernánz JM. Temas en psoriasis. Pozuelo de Alarcón: DNA Health; 2005. p. 12-21.

Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Daudén E, Ferrándiz C, Hernánz JM et al. Documento de consenso sobre la evaluación y el tratamiento de la psoriasis moderada/grave del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100(4):277-286.

Puig L, Julià A, Marsal S. Psoriasis: bases genéticas y patogénicas. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105(6):535-545.

Pujol RM, Puig L, Daudén E, Sánchez-Carazo JL, Toribio J, Vanaclocha F et al. Mental health self-assessment in patients with moderate to severe psoriasis: an observational, multicenter study of 1164 patients in Spain (the VACAP study). *Actas Dermosifiliogr* 2013;104(10): 897-903.

Pyo CW, Guethlein LA, Vu Q, Wang R, Abi-Rached L, Norman PJ et al. Different patterns of evolution in the centromeric and telomeric regions of group A and B haplotypes of the human killer cell Ig-like receptor locus. *PLoS ONE* 2010;5(12):e15115.

Rahman P, Siannis F, Butt C, Farewell V, Peddle L, Pellett F et al. TNFalpha polymorphisms and risk of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(7):919-923.

Rajalingam R. Human diversity of killer cell immunoglobulin-like receptors and disease. *Korean J Hematol* 2011;46(4):216-228.

Ramírez-De los Santos S, Sanchez-Hernández PE, Muñoz-Valle JF, Palafox-Sánchez CA, Rosales-Rivera LY, García-Iglesias T et al. Associations of killer cell immunoglobulin-like receptor genes with rheumatoid arthritis. *Disorders* 2012;33(4):201-206.

Ramos-López E, Scholten F, Aminkeng F, Wild C, Kalhes H, Seidl C et al. Association of KIR2DL2 polymorphism rs2756923 with type 1 diabetes and preliminary evidence for lack of inhibition through HLA-C1 ligand binding. *Tissue Antigens* 2009;73(6):599-603.

Reddy M, Davis C, Wong J, Marsters P, Pendley C, Prabhakar U. Modulation of CLA, IL-12R, CD40L, and IL-2R $\alpha$  expression and inhibition of IL-12- and IL-23-induced cytokine secretion by CNTO 1275. *Cell Immunol* 2007;247(1):1-11.

Rego-Pérez I, Fernández-Moreno M, Carreira-García V, Blanco FJ. Polimorfismos genéticos y farmacogenética en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2009;5(6):268-279.

Reich K, Mössner R, König IR, Westphal G, Ziegler A, Neumann C. Promoter polymorphisms of the genes encoding tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$  are associated with different subtypes of psoriasis characterized by early and late disease onset. *J Invest Dermatol* 2002;118(1):155-163.

Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366(9494):1367-1374.

Reich K, Hüffmeier U, König IR, Lascorz J, Lohmann J, Wendler J. TNF polymorphisms in psoriasis: association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF\* $\alpha$ -857 independent of the PSORS1 risk allele. *Arthritis Rheum* 2007;56(6):2056-2064.

Reich K. Ustekinumab for the treatment of plaque psoriasis. *Expert Rev Dermatol* 2009;4(5):443-453.

Reich K, Langley RG, Lebwohl M, Szapary P, Guzzo C, Yeilding N et al. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies. *Br J Dermatol* 2011;164(4):862-872.

Ribera M. Índices de gravedad y calidad de vida en la psoriasis. En: Hernánz JM. Temas en psoriasis. Pozuelo de Alarcón: DNA Health; 2005. p. 36-51.

Ribera M. Etanercept en psoriasis. Madrid: Farmalia Comunicación; 2008.

Robert N, Wong GW, Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure. Cochrane Database Syst Rev 2010;(1):CD007893.

Roberts CH, Jiang W, Jayaraman J, Trowsdale J, Holland MJ, Traherne JA. Killer-cell Immunoglobulin-like Receptor gene linkage and copy number variation analysis by droplet digital PCR. Genome Med 2014;6(3):20.

Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Bebo BJ Jr et al. Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. J Am Acad Dermatol 2012;67(2):279-288.

Ros S, Puig L, Carrascosa JM. Discapacidad acumulada en el transcurso vital: la cicatriz de la psoriasis en la vida del paciente. Actas Dermosifiliogr 2014;105(2):128-134.

Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE, Gottlieb AB. Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. J Am Acad Dermatol 2010;62(5):838-853.

Ryan C, Kelleher J, Fagan MF, Rogers S, Collins O, Barker JN et al. Genetic markers of treatment response to tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in the treatment of psoriasis. Clin Exp Dermatol 2014;39(4):519-524.

Sagi L, Trau H. The Koebner phenomenon. Clin Dermatol 2011;29(2):231-236.

Sano S, Chan KS, Carbajal S, Clifford J, Peavey M, Kiguchi K et al. Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model. *Nat Med* 2005;11(1):43-49.

Santín I, Castellanos-Rubio A, Pérez de Nanclares G, Victoria JC, Castaño L, Bilbao JR. Association of KIR2DL5B gene with celiac disease supports the susceptibility locus on 19q13.4. *Genes Immun* 2007;8(2):171-176.

Sanz-Sánchez T, Daudén E, González-Arribas A, García-Díez A. Aparición brusca de verrugas virales durante el tratamiento con etanercept. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101(5):460-462.

Schönberg K, Sribar M, Enczmann J, Fischer JC, Uhrberg M. Analyses of HLA-C-specific KIR repertoires in donors with group A and B haplotypes suggest a ligand-instructed model of NK cell receptor acquisition. *Blood* 2011;117(1):98-107.

Seich Al Basatena NK, Macnamara A, Vine AM, Thio CL, Astemborski J, Usuku K et al. KIR2DL2 enhances protective and detrimental HLA class I-mediated immunity in chronic viral infection. *PLoS Pathog* 2011;7(10):e1002270.

Settin A, Hassan H, El-Baz R, Hassan T. Association of cytokine gene polymorphisms with psoriasis in cases from the Nile Delta of Egypt. *Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat* 2009;18(3):105-112.

Seymour LA, Nourse JP, Crooks P, Wockner L, Bird R, Tran H et al. The presence of KIR2DS5 confers protection against adult immune thrombocytopenia. *Tissue Antigens* 2014;83(3):154-160.

Shastry A, Sedimbi SK, Rajalingam R, Nikitina-Zake L, Rumba I, Wigzell H. Combination of KIR 2DL2 and HLA-C1 (Asn 80) confers susceptibility to type 1 diabetes in Latvians. *Int J Immunogenet* 2008;35(6):439-446.

Shiroishi T, Sagai T, Hanzawa N, Gotoh H, Moriwaki K, Genetic control of sex-dependent meiotic recombination in the major histocompatibility complex of the Mouse. *EMBO J* 1991;10(3):681-686.

Sierra X. *Historia de la Dermatología*. Barcelona: MRA Ediciones; 1994.

Simmonds MJ, Howson JM, Heward JM, Carr-Smith J, Franklyn JA, Todd JA et al. A novel and major association of HLA-C in Graves' disease that eclipses the classical HLA-DRB1 effect. *Hum Mol Genet* 2007;16(18):2149-2153.

Son SW, Kim EO, Ryu ES, Kim TJ, Kim JN, Choi JE et al. Upregulation of Fas and downregulation of CD94/NKG2A inhibitory receptors on circulating natural killer cells in patients with new-onset psoriasis. *Br J Dermatol* 2009;161(2):281-288.

Suomela S, Kainu K, Onkamo P, Tiala I, Himberg J, Koskinen L et al. Clinical associations of the risk alleles of HLA-Cw6 and CCHCR1\*WWCC in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2007;87(2):127-134.

Suzuki Y, Hamamoto Y, Ogasawara Y, Ishikawa K, Yoshikawa Y, Sasazuki T et al. Genetic polymorphisms of killer cell immunoglobulin-like receptors are associated with susceptibility to psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol* 2004;122(5):1133-1136.

Talamonti M, Botti E, Galluzzo M, Teoli M, Spallone G, Bavetta M et al. Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-Cw6 but not *LCE3B/3C* deletion nor *TNFAIP3*

polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker ustekinumab. *Bt J Dermatol* 2013;169(2):458-463.

Tamura T, Yanai H, Savitsky D, Taniguchi T. The IRF family transcription factors in immunity and oncogenesis. *Annu Rev Immunol* 2008;26:535-584.

Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2665-2673.

Teraoka Y, Naruse TK, Oka A, Matsuzawa Y, Shiina T, Iizuka M et al. Genetic polymorphisms in the cell growth regulated gene, SC1 telomeric of the HLA-C gene and lack of association of psoriasis vulgaris. *Tissue Antigens* 2000;55(3):206-211.

Tonel G, Conrad C, Laggner U, Di Meglio P, Gryns K, McClanahan TK et al. Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis. *J Immunol* 2010;185(10):5688-5691.

Tsai TF, Hu CY, Tsai WL, Chu CY, Lin SJ, Liaw SH et al. HLA-Cw6 specificity and polymorphic residues are associated with susceptibility among Chinese psoriatics in Taiwan. *Arch Dermatol Res* 2002;294(5):214-220.

Tsoi LC, Spain SL, Knight J, Ellinghaus E, Stuart PE, Capon F et al. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat Genet* 2012;44(12):1341-1348.

Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25(6):563-567.

van Bergen J, Koning F. The tortoise and the hare: slowly evolving T-cell responses take hastily evolving KIR. *Immunology* 2010;131(3):301-309.

Van de Kerkhof PCM. Psoriasis. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mascaró JM, Mancini AJ et al, ed. *Dermatology*, vol. 1. Edinburgh: Mosby; 2003.

Vanaclocha F. *Tratamiento sistémico de la psoriasis*. Madrid: Farmalia Comunicación; 2006.

Vanaclocha F. *Consenso en el tratamiento tópico de la psoriasis*. Madrid: Content'Ed Net; 2008.

VandenBussche CJ, Dakshanamurthy S, Posch PE, Hurley CK. A single polymorphism disrupts the killer Ig-like receptor 2DL2/2DL3 D1 domain. *J Immunol* 2006; 177(8):5347-5357.

Vasku A, Bienertova-Vasku J, Izakovicova-Holla L, Pavkova Goldbergova M, Kozacikova Z, Splichal Z et al. Polymorphisms in HLA-related genes and psoriasis heredity in patients with psoriasis. *Int J Dermatol* 2013;52(8):960-965.

Vilches C, Castaño J, Gómez-Lozano N, Estefanía E. Facilitation of *KIR* genotyping by a PCR-SSP method that amplifies short DNA fragments. *Tissue Antigens* 2007;70(5):415-422.

Warlé MC, Farhan A, Metselaar HJ, Hop WC, Perrey C, Zondervan PE et al. Are cytokine gene polymorphisms related to in vitro cytokine production profiles? *Liver Transpl* 2003;9(2):170-181.

WHO.int [Internet]. Ginebra: World Health Organization Online Resources [consultado 09 2013]. Disponible en: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>.

Williams F, Meenagh A, Sleator C, Cook D, Fernández-Vina M, Bowcock AM et al. Activating killer cell immunoglobulin-like receptor gene KIR2DS1 is associated with psoriatic arthritis. *Hum Immunol* 2005;66(7):836-841.

Zhang XJ, Huang W, Yang S, Sun LD, Zhang FY, Zhu QX et al. Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. *Nat Genet* 2009;41(2):205-210.

Zhu J, Qu H, Chen X, Wang H, Li J. Single nucleotide polymorphisms in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter region alter the risk of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: a meta-analysis. *PLoS One* 2013a;8(5):e64376.

Zhu KJ, Zhu CY, Shi G, Fan YM. Meta-analysis of IL12B polymorphisms (rs3212227, rs6887695) with psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheumatol Int* 2013b;33(7):1785-1790.

Zulaica A, Pérez-Pérez L, Allegue F. Eficacia y seguridad a corto plazo de etanercept en la psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101 Suppl 1:5-11.