

Estudio epidemiológico de la psoriasis inducida por fármacos

An epidemiological study of psoriasis induced by drugs

José Paciel Vaz^a, Raúl Vignale^b, Liliana Calandria^b, Daniela Paciel López^a.
^aINBEST Melo, Cerro Largo. ^bClínica Dermatológica, Montevideo. Uruguay.

Correspondencia:

Raul Vignale
Palmar 2542 Montevideo. Uruguay.
Email: rvignale@adinet.com.uy

Resumen

La psoriasis puede ser inducida o exacerbada por numerosas fármacos.

Objetivo. La hipótesis de trabajo es la de demostrar una asociación genética de la psoriasis inducida por fármacos.

Material y métodos. 114 casos con psoriasis vulgar (61 hombres y 53 mujeres). Se registró: (1) antecedentes familiares de psoriasis; (2) otras enfermedades; (3) fármacos referidas en la bibliografía como inductoras de psoriasis y que se demuestran como tales en la población estudiada; y (4) que exacerbaron la psoriasis. Análisis de la distribución por edad de inicio de la psoriasis, antecedente familiar y psoriasis inducida por fármacos.

Resultados. 28/114 casos (24,56 %) iniciaron su psoriasis luego de la administración de fármacos. 6/35 casos (17,14 %) con antecedentes familiares y 22/79 casos (27,84 %) sin antecedentes familiares ($\chi^2 = 0,98$ $p > 0,05$). La aparición de psoriasis inducida por fármacos ocurrió en: (1) 1/56 < 30 años y en 27/58 > 30 años ($\chi^2 = 17,56$ $p < 0,001$), (2) 1/39 < 30 años y en 21/40 > 30 años sin antecedentes familiares ($\chi^2 = 12,64$ $p < 0,001$), y (3) 0/17 < 30 años y en 6/18 > 30 años con antecedentes familiares ($\chi^2 = 3,18$ $p > 0,05$). La edad de inicio es mayor en los casos de psoriasis inducida por fármacos (51,42±13,06 años) comparado a la que no se vincula a fármacos (26,55±12,77 años), $p < 0,001$.

Conclusiones. La psoriasis inducida por fármacos no depende de una condición genética o heredable, sugiriendo que es debida a una alteración bioquímica.

(Paciel Vaz J, Vignale R, Calandria L, Paciel López D. Estudio epidemiológico de la psoriasis inducida por fármacos. Med Cutan Iber Lat Am 2006;34:109-116)

Palabras clave: psoriasis, fármacos, epidemiología.

Summary

Psoriasis could be induced or exacerbated by several drugs.

Objective. The hypothesis is the demonstration of a genetic association for the psoriasis induced by drugs.

Material and methods. One hundred and fourteen cases with psoriasis vulgaris (61 men and 53 women). The data for analysis was: (1) family background of psoriasis; (2) others illness; (3) drugs referred in the bibliography to induce psoriasis and that they are demonstrated as such in the studied population; and (4) drugs that exacerbated the psoriasis. Analysis of the distribution by age of beginning the psoriasis, sex, family background and psoriasis induced by drugs.

Results. Twenty eight out of 114 cases (24,56%) began their psoriasis after the administration of drugs. Six out of 35 cases (17,14%) with family background and 22 out of 79 cases (27,84%) without family background ($\chi^2 = 0,98$ $p > 0,05$). The beginning of psoriasis induced by drugs was: (1) 1/56 < 30 years-old and in 27/58 > 30 years-old ($\chi^2 = 17,56$ $p < 0,001$), (2) 1/39 < 30 years-old and in 21/40 > 30 years-old without family background ($\chi^2 = 12,64$ $p < 0,001$), and (3) 0/17 < 30 years-old and in 6/18 > 30 years-old with family background ($\chi^2 = 3,18$ $p > 0,05$). The beginning age is over in the cases with psoriasis induced by drugs (51,42±13,06 years-old) compared with the one that is not linked to drugs (26,55±12,77 years-old), $p < 0,001$.

Conclusions. The psoriasis induced by drugs does not depend on a genetic or inheritable condition, suggesting that it is due to a biochemical alteration.

Key words: psoriasis, drugs, epidemiology.

La psoriasis se define como una afección inflamatoria de la piel causada por numerosos mecanismos etiopatogénicos. Se reconocen tres defectos primarios en la psoriasis: en los fibroblastos dérmicos[1], en el queratinocito[2, 3], e inmune[4, 5]. Así mismo, se han propuesto múltiples causas etio-

lógicas asociadas a la herencia[6-17]. Recientemente se ha sugerido que la psoriasis incluye diferentes enfermedades asociadas al genoma[18] por lo que se le debería considerar como un síndrome inflamatorio cutáneo en respuesta a múltiples mecanismos etiopatogénicos.

La psoriasis puede comenzar tras de la administración de fármacos. Se han descrito más de cien fármacos que pueden iniciar o exacerbar la psoriasis, una lista de ellas, se puede consultar en el Drug Reactions Data Base de la American Academy of Dermatology[19]. De muchas de esas fármacos se conoce el mecanismo bioquímico comprometido en la inducción de psoriasis. No obstante, no es conocido como interviene el genoma o la heredabilidad en la psoriasis inducida por fármacos. De comprobarse una relación genética, podría establecerse una acción farmacogenética sobre el fibroblasto, el queratinocito o el linfocito T, con consecuencias sobre la inflamación y proliferación celular de la psoriasis.

El presente trabajo se realiza en la hipótesis de que la psoriasis se vincula a la herencia de mecanismos patogénicos los que al ser modificados por diferentes fármacos, llevan al desarrollo de la enfermedad.

Material y Métodos

Casos

Se incluyen 114 casos de psoriasis que presentaron una afección definitiva dada por la clínica y por la histopatología. Se incluyeron únicamente pacientes con psoriasis vulgar. Para ser incluidos en el estudio se exigió que los pacientes fueran mayores de 30 años, con el fin de conocer detalladamente sus antecedentes familiares, en particular los de la hermandad[17].

Encuesta de los casos

La información relevante para el análisis se realizó mediante el registro de: (1) sexo, (2) edad de inicio, (3) antecedentes familiares, (4) otras enfermedades (Tabla1), y (5) fármacos recibidas vinculadas directamente con el inicio de la psoriasis y que hubieran sido previamente referenciadas en la bibliografía.

Para aceptar que una fármaco fuera la causante de la psoriasis o de su exacerbación se procedió a realizar una puntuación de acuerdo a lo que se muestra en la (Tabla2). Si la puntuación es igual o superior a 5 se acepta como definitivo que la fármaco causó la psoriasis o que la exacerbó.

Análisis estadístico

Se realizó al análisis de la población incluida en el estudio en su conjunto o en subconjuntos dados por: (1) edad de inicio (2) sexo, (3) antecedente familiar, y (4) psoriasis inducida por fármacos. Con un fin didáctico práctico, la representación gráfica de la distribución de frecuencias de edades se

muestra lineal uniendo la frecuencia de cada clase y no en la forma descriptiva habitual de barras.

Para las comparaciones se empleó la prueba t de Student Fisher, se calculó la media (m) y el desvío estándar (de) que se muestra en el texto y en los figuras como $m \pm de$, considerándose significativo todo valor de $p < 0,05$. Para la distribución de casos se empleó χ^2 con la corrección de Yates, considerándose significativo todo valor de $p < 0,05$.

Resultados

La distribución de casos según la edad de inicio de la psoriasis en los casos incluidos en el estudio se muestra en el figura 1. La edad media de inicio de la psoriasis en la población estudiada fue de $32,66 \pm 16,70$ años. En los hombres la edad de media de inicio fue $32,59 \pm 16,74$ años y en las mujeres de $32,75 \pm 16,82$ años. En los hombres se observó dos picos de mayor incidencia: 11-20 años y 31-40 años. En las mujeres también se observaron dos picos de incidencia mayor pero a edades mayores comparado a los hombres: 21-30 años y 41-50 años.

La distribución de casos con antecedentes familiares de psoriasis la edad media de inicio fue de $32,14 \pm 16,70$ años y de casos sin antecedentes familiares la edad media de inicio fue de $32,89 \pm 17,75$ años (Figura 2). Si se considera la existencia de antecedente familiar y el sexo, en hombres la edad media de inicio fue de $28,72 \pm 12,32$ años y en mujeres de $35,76 \pm 15,70$ años (Figura 3). Cuando no existían antecedentes familiares, en hombres la edad media de inicio fue de $34,20 \pm 18,17$ años y en mujeres fue de $31,33 \pm 17,35$ años (Figura 4).

Tabla 1. Otras enfermedades presentes en los pacientes con psoriasis

Enfermedad	Con antecedentes familiares de psoriasis	Sin antecedentes familiares de psoriasis	Total de casos
- Atopia	7	24	31
- Amigdalitis de repetición	5	18	23
- Hipertensión arterial	2	17	19
- Artritis	4	10	14
- Diabetes	2	3	5
- Insuficiencia venosa de miembros inferiores	1	4	5
- Enfermedad cardiovascular	1	3	4
- Vitiligo	1	0	1
- Glaucoma	0	1	1

Tabla 2. Puntuación para decidir si un fármaco es causante de psoriasis

Pregunta	Respuesta		
	Si	No	Se desconoce
- ¿Existen informes previos?	+1	0	0
- ¿Apareció tras la administración?	+2	-1	0
- ¿Mejóro cuando se suspendió?	+1	0	0
- ¿Reapareció cuando se administró nuevamente?	+2	-1	0
- ¿Otras causas la pueden haber iniciado?	-1	+2	0
- ¿Reapareció con otro fármaco?	-1	0	0
- ¿Tuvo alguna reacción similar previa?	+1	0	0
- Se confirmó mediante evidencia objetiva?	+1	0	0

Las fármacos recibidas por los pacientes previo al inicio de su psoriasis se muestra en la Tabla 3. Se incluye un caso que exacerbó su psoriasis, que no es incluido en el análisis, y corresponde a un paciente que previo a su psoriasis había recibido ibuprofeno. En la población 28/114 casos (24,56 %) mostraron una relación entre la administración de fármacos y el inicio de la psoriasis. La edad media de inicio de psoriasis inducida por fármacos fue 51,42±13,06 años (Figura 5). La edad de inicio de la psoriasis es significativamente mayor cuando es inducida por fármacos 51,42±13,06 años, comparada a la no vinculada a fármacos 26,55±12,77 años, t = 8,897 p < 0,001 (Figura 5). La frecuencia de casos de psoriasis inducida por fármacos es significativamente mayor en mayores de 30 años, 27/58 casos, comparado a menores de 30 años, 1/56 casos, $\chi^2 = 17,56$ p < 0,001. Si se considera además el sexo, en hombres la edad media de inicio fue 50,06±15,22 años y en mujeres fue de 53,00±10,40 años (Figura 6).

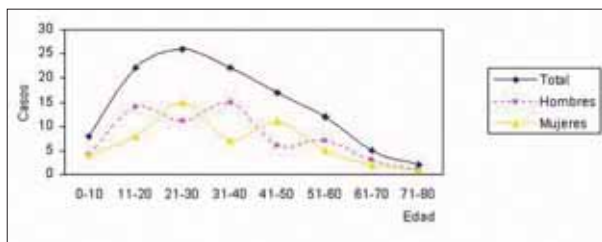


Figura 1. Distribución de casos de psoriasis por sexo y edad de inicio. Total de casos 114: edad media 32,66±16,70. Hombres 61: edad media 32,59±16,74. Mujeres 53: edad media 32,75±16,82. En los hombres se observan dos picos de incidencia mayor: 11-20 años y 31-40 años. En las mujeres se observan dos picos de incidencia mayor: 21-30 años y 41-50 años.

Tabla 3. Fármacos recibidos por los pacientes

Fármacos	Casos
- Amiodarona	1
- Amlodipina	2
- Captopril	8
- Clonazepan	3
- Diclofenac	2
- Diltiazem	1
- Enalapril	8
- Fluoxetina	2
- Gemfibrozil	2
- Ibuprofeno	7
- Indometacina	1
- Ketoprofeno	1
- Losasertán	1
- Nifedipina	4
- Omeprazol	2
- Omega 3 (exacerbación)	1

En hombres la edad de inicio fue significativamente mayor cuando la psoriasis fue inducida por fármacos 50,06±15,22 años, comparada a la psoriasis no relacionada a fármacos 26,89±12,91 años, t = 5,772 p < 0,001 (Figura 7). En las mujeres la edad media de inicio también fue significativamente mayor en casos que la psoriasis fue inducida por fármacos 53,00±10,40 años, comparada a la no relacionada a fármacos 26,17±12,76 años, t = 6,850 p < 0,01 (Figura 8).

Cuando existían antecedentes familiares la psoriasis inducida por fármacos se observó en 6/35 casos (17,14 %) y cuando no existían antecedentes en 22/79 casos (27,84 %). La frecuencia de psoriasis inducida por fármacos entre ambos grupos no es significativamente diferente ($\chi^2 = 0,98$ p > 0,05).

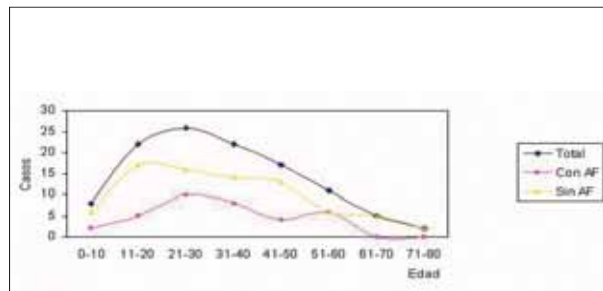


Figura 2. Distribución de casos de psoriasis por antecedente familiar y edad de inicio. Total casos 114, edad media 32,66±16,70. Con antecedentes familiares de psoriasis 35, edad media 32,14±16,70. Sin antecedentes familiares de psoriasis 79, edad media 32,89±17,75.

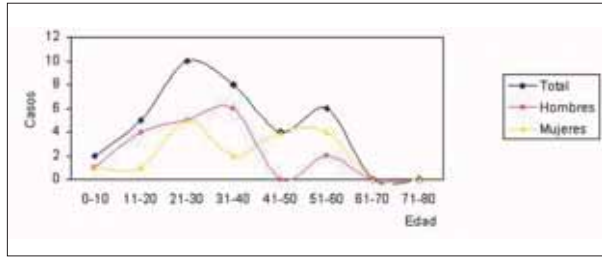


Figura 3. Distribución de casos de psoriasis con antecedentes familiares por sexo y edad de inicio. Total casos 35, edad media $32,14 \pm 14,30$. Hombres 18, edad media $28,72 \pm 12,32$. Mujeres 17, edad media $35,76 \pm 15,70$.

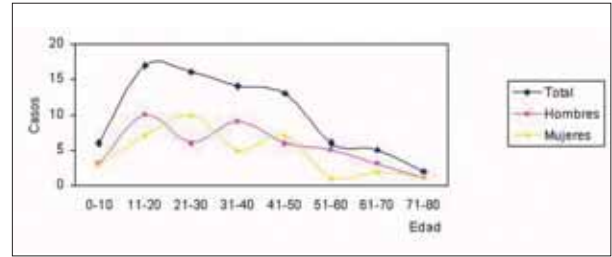


Figura 4. Distribución de casos de psoriasis sin antecedentes familiares por sexo y edad de inicio. Total casos 79, edad media $32,89 \pm 17,75$. Hombres 43, edad media $34,20 \pm 18,17$. Mujeres 36, edad media $31,33 \pm 17,35$.

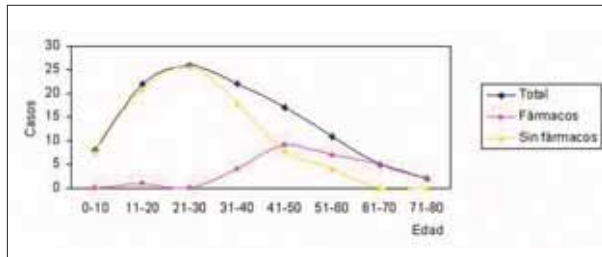


Figura 5. Distribución de casos de psoriasis inducida por fármacos y por edad de inicio. Total casos 114, edad media $32,66 \pm 16,70$. Inducida por fármacos 28, edad media $51,42 \pm 13,06$. No relacionada a fármacos 86, edad media $26,55 \pm 12,77$. La edad de inicio de la psoriasis inducida por fármacos es significativamente mayor, $t = 8,897$ $p < 0,001$. En casos de psoriasis inducida por fármacos: 1/56 casos < 30 años y 27/58 casos > 30 años, $\chi^2 = 17,56$ $p < 0,001$.

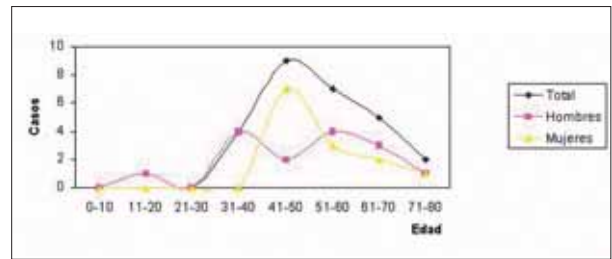


Figura 6. Distribución de casos de psoriasis inducida por fármacos por sexo y edad de inicio. Total casos 28, edad media $51,42 \pm 13,06$. Hombres 15, edad media $50,06 \pm 15,22$. Mujeres 13, edad media $53,00 \pm 10,40$.

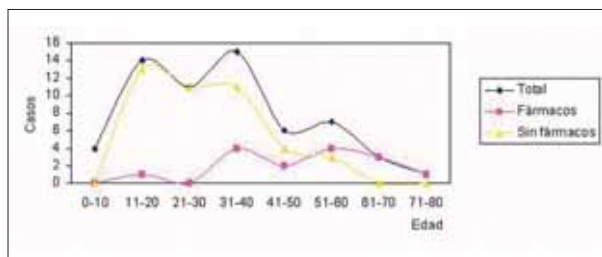


Figura 7. Distribución de casos de psoriasis en hombres inducida por fármacos y por edad de inicio. Total hombres 61, edad media $32,59 \pm 16,74$. Inducida por fármacos 15, edad media $50,06 \pm 15,22$. No relacionada a fármacos 46, edad media $26,89 \pm 12,91$. La edad de inicio de la psoriasis inducida por fármacos es significativamente mayor, $t = 5,772$ $p < 0,001$.

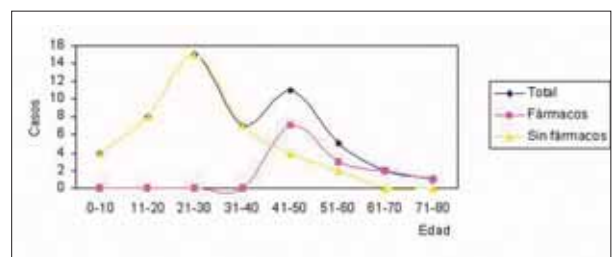


Figura 8. Distribución de casos de psoriasis en mujeres inducida por fármacos y por edad de inicio. Total mujeres 53, edad media $32,75 \pm 16,82$. Inducida por fármacos 13, edad media $53,00 \pm 10,40$. No relacionada a fármacos 40, edad media $26,17 \pm 12,76$. La edad de inicio de la psoriasis inducida por fármacos es significativamente mayor, $t = 6,850$ $p < 0,01$.

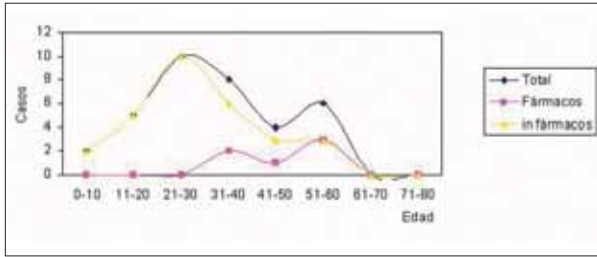


Figura 9. Distribución de casos de psoriasis con antecedentes familiares inducida por fármacos y por edad de inicio. Total casos 35, edad media 32,14±14,30. Inducida por fármacos 6, edad media 46,66±9,20. No relacionada a fármacos 29, edad media 29,13±13,37. La edad de inicio de la psoriasis inducida por fármacos es significativamente mayor, $t = 3,045$ $p < 0,01$. En casos de psoriasis inducida por fármacos: 0/17 casos < 30 años y 6/18 casos > 30 años, $\chi^2 = 3,18$ $p > 0,05$.

En casos con antecedentes familiares la edad media de inicio de la psoriasis es significativamente mayor cuando es inducida por fármacos 46,66±9,20 años, comparada a la no relacionada a fármacos 29,13±13,37 años, $t = 3,045$ $p < 0,01$ (Figura 9). La frecuencia de psoriasis no es diferente si se compara número de casos de psoriasis inducida por fármacos en menores de 30 años: 0/17 casos, comparado a mayores de 30 años: 6/18 casos, $\chi^2 = 3,18$ $p > 0,05$.

En casos sin antecedentes familiares la edad media de inicio de la psoriasis es significativamente mayor cuando es inducida por fármacos 52,72±13,81 años, comparada a la no relacionada a fármacos 25,24±12,37 años, $t = 8,563$ $p < 0,001$ (Figura 10). La frecuencia de casos de psoriasis inducida por fármacos es significativamente mayor en ma-

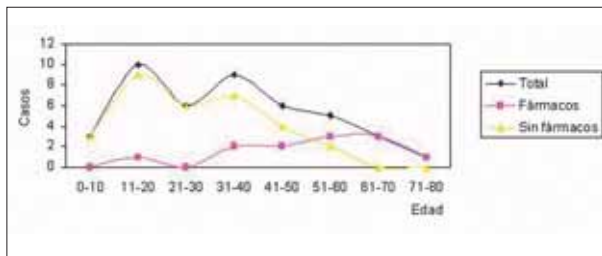


Figura 11. Distribución de hombres con psoriasis sin antecedentes familiares, inducida por fármacos y por edad de inicio. Total casos 43, edad media 32,89±17,75; que recibieron fármacos 12, edad media 51,03±16,02; que no recibieron fármacos 31, edad media 27,38±13,98. La edad de inicio de la psoriasis inducida por fármacos es significativamente mayor ($t = 4,936$ $p < 0,001$).

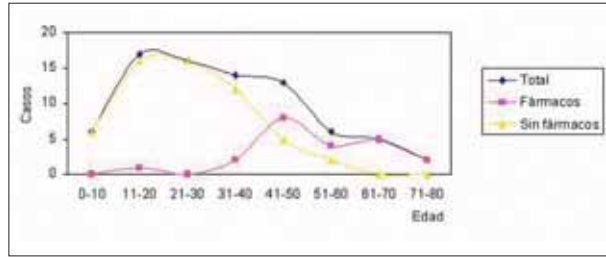


Figura 10. Distribución de casos de psoriasis sin antecedentes familiares inducida por fármacos y por edad de inicio. Total casos 79, edad media 32,89±17,75. Inducida por fármacos 22, edad media 52,72±13,81. No relacionada a fármacos 57, edad media 25,24±12,37. La edad de inicio de la psoriasis inducida por fármacos es significativamente mayor, $t = 8,563$ $p < 0,001$. En casos de psoriasis inducida por fármacos: 1/39 casos < 30 años y 21/40 casos > 30 años, $\chi^2 = 12,64$ $p < 0,001$.

yores de 30 años: 21/40 casos, comparado a menores de 30 años: 1/39 casos, $\chi^2 = 12,64$ $p < 0,001$.

En hombres sin antecedentes familiares la edad media de inicio de psoriasis inducida por fármacos es significativamente mayor 51,03±16,02 años, comparado a psoriasis no inducida por fármacos 27,38±13,98 años, $t = 4,936$ $p < 0,001$ (Figura 11). En mujeres la edad media de inicio es significativamente mayor 53,75±11,37 años, comparada a casos de psoriasis no inducida por fármacos 22,69±9,70 años, $t = 8,173$ $p < 0,001$ (Figura 12).

Comentario

La distribución de casos con psoriasis por edad de inicio se superpone a las descritas anteriormente[6,7,20-26]. Este

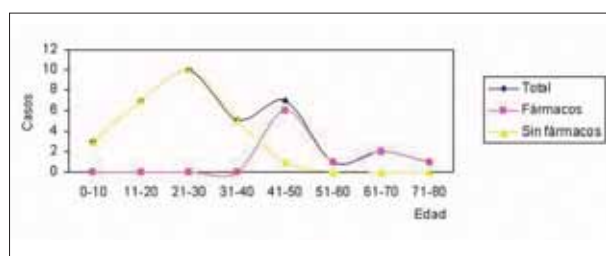


Figura 12. Distribución de mujeres con psoriasis sin antecedentes familiares, inducida por fármacos y por edad de inicio. Total casos 36, edad media 31,33±17,35; que recibieron fármacos 10, edad media 53,75±11,37; que no recibieron fármacos 26, edad media 22,69±9,70. La edad de inicio de la psoriasis inducida por fármacos es significativamente mayor ($t = 8,173$ $p < 0,001$).

tipo de distribución ha llevado a que se postule la existencia de dos tipos de psoriasis: precoz o Tipo I y tardía o Tipo II. La psoriasis precoz se ha relacionado al genoma y heredable ya que se asocia más frecuentemente a genes de susceptibilidad, HLA B13 y HLA Cw6[25,26]. En la muestra estudiada, la distribución por sexos es diferente, en los hombres las edades de máxima incidencia fueron a edades menores que en las mujeres. El resultado es compatible a lo que ocurre en distribuciones de este tipo cuando coexisten dos poblaciones diferentes en la muestra, lo que no necesariamente es evidencia de un genotipo heredable[27]. Tal distribución puede ser la evidencia de diferentes mecanismos etiopatogénicos[26], de condiciones ambientales a que están sometidos los individuos, de mezclas de individuos de diferentes edades y por dimorfismo sexual[27]. Si la fármaco que induce la psoriasis lo hace mediante una alteración bioquímica del microambiente tisular, se puede inferir que los resultados obtenidos son consecuencia de un factor ambiental más que de un factor genético.

Al igual que en otras enfermedades, en la psoriasis existe un patrón de agregación familiar. Pero la agregación familiar con ausencia de un patrón de segregación mendeliano simple, es difícil de describir en términos genéticos. Para la psoriasis se ha sugerido: (1) una herencia multifactorial[11,28,29,30], (2) dominante con limitada penetrancia[8,31-35], y (3) por dos genotipos diferentes con dos genes autosómicos y otro ligado al sexo[7,9,10,23]. Como alternativa a los modelos mendelianos se planteó un modelo multifactorial de herencia compleja[36,37], pero tal modelo no informa sobre el número y naturaleza de los genes. De modo similar ocurre con las pruebas de exploración amplia del genoma, que muestran una asociación a numerosos genes de susceptibilidad a psoriasis, PSORS1 a PSORS7 y otros[38]. Estas asociaciones más que demostrar la existencia de genes de susceptibilidad, son evidencia de diferentes mecanismos etiopatogénicos o enfermedades que llevan a la psoriasis[18], por lo que ésta debe ser reconocida como un síndrome inflamatorio específico cutáneo más que una única enfermedad.

Las fármacos que indujeron psoriasis en los casos incluidos en el estudio fueron (1) inhibidores de la ECA que modifican el sistema renina angiotensina de la piel[39,40], la inflamación neurogénica[41], la transglutaminasa tisular[42], (2) fármacos que inhiben los canales de calcio[43,44,45], (3) fármacos que actúan sobre los receptores de benzodiazepinas[46], (4) modificación de la serotonina[47], y (5) fármacos que modifican la cascada del ácido araquidónico[48]. Estas fármacos son capaces de modificar vías metabólicas que están comprometidas con la proliferación del

queratinocito ya sea directamente sobre esa célula o por su regulación por el fibroblasto o de linfocitos T. Si las alteraciones bioquímicas ocurrieran en un ambiente genéticamente definido, éste debe ser específico para la psoriasis e incluir numerosas alteraciones del proteoma, enzimas, receptores celulares, membranas celulares, etc.

En la población estudiada la psoriasis inducida por fármacos se observó en aproximadamente la cuarta parte de los pacientes. La mayor frecuencia se observó en casos de psoriasis tardía con o sin antecedentes familiares, que puede ser explicada por el tratamiento con fármacos que recibían por las otras enfermedades que portaban los pacientes. En la población estudiada la frecuencia de hipertensión arterial es menor a la que se ha comunicado anteriormente, aunque ésta no fue diferente comparada a los controles[49]. Lo anterior permite reconocer una psoriasis inducida por fármacos debida a la modificación de un proceso bioquímico no relacionada a la herencia o a la agregación familiar, debido a que el comienzo tardío de la psoriasis se vincula a las enfermedades por las que las fármacos deben ser empleadas.

Para conocer si la psoriasis inducida por fármacos se vincula al genoma, se debe recurrir a la información obtenida previamente en estudios de asociación al HLA[50]. En nuestra población la frecuencia de antígenos HLA B13 y HLA Cw6 en psoriasis y controles sanos es similar a la comunicada por otros autores[51,52]. Una primera aproximación incluye la asociación de psoriasis precoz y tardía al HLA. Al igual que en otras poblaciones, la frecuencia de HLA Cw6 y HLA B13 es mayor en la psoriasis precoz, pero esos antígenos también estaban presentes en la psoriasis tardía y en controles sanos. Razón por la que la división de psoriasis por su edad de inicio no explica totalmente la heredabilidad de la enfermedad, aunque si demuestra la presencia un mecanismo etiopatogénico. Este mecanismo no es patognomónico ya que los mismos antígenos HLA se encuentran en controles[53,54,55]. Lo mismo ocurre para los diferentes genes de susceptibilidad[38], debido a que PSORS1 está localizado en una región contigua al HLA C y HLA B[56,57]. Al igual que la asociación al HLA, existe psoriasis PSORS1+ y psoriasis PSORS1-. La psoriasis PSORS1- es generalmente PSORS2+, dado que PSORS2 excluye a PSORS1. La psoriasis PSORS1- tampoco se asocia al HLA Cw6[58]. La asociación a HLA Cw6 y en particular al alelo HLA C*w0602 vincula la respuesta contra el superantígeno del estreptococo e infecciones de garganta[59], siendo evidencia de un mecanismo etiopatogénico dado por genes de la respuesta inmune en la psoriasis PSORS1+ y HLA Cw6+, pero no para la psoriasis PSORS2+. Lo anterior permite reconocer psoriasis vinculadas al mecanismos etiopatogénicos expresados en el genoma [18,38], pero no asevera su herencia.

Conclusión

Los resultados indican que la psoriasis inducida por fármacos no se vincula a una condición heredable y su aparición tardía la vincula al tratamiento de otras enfermedades en los pacientes. Es entonces posible, reconocer al menos dos grupos de psoriasis: (1) psoriasis inducida por fármacos o secundaria a una modificación bioquímica, y (2) psoriasis asociada al genoma, HLA y por extensión al PSORS1 y otros

genes de susceptibilidad. También permite postular que la psoriasis es un síndrome evocado por factores variables y diversos que la originan en forma conjunta, parcial, aislada e incluso excluyente. Esta concepción además de aportar al conocimiento de la historia natural de la psoriasis conlleva un aspecto clínico práctico, de que es posible un diagnóstico definitivo de psoriasis pero que para la terapéutica y el pronóstico debe ser correctamente identificados los diversos mecanismos que la generan.

Bibliografía

- Saiag P, Coulomb B, Lebreton C, Bell E, Dubertret L. Psoriatic fibroblasts induce hyperproliferation of normal keratinocytes in a skin equivalent model in vitro. *Science* 1985;230:669-72.
- Krane JF, Gottlieb AB, Carter DM, Krueger JG. The insulin-like growth factor 1 receptor is overexpressed in psoriatic epidermis, but is differentially regulated from the epidermal growth factor. *J Exp Med* 1992;175:1081-90.
- Pincelli C, Fantini F, Romualdi P, Sevigiani C, Lesa G, Benassi L, Giannetti A. Substance P is diminished and vasoactive intestinal peptide is augmented in psoriatic lesions and these peptides exert disparate effects on the proliferation of cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 1992;98:421-7.
- Gottlieb AB. Immunologic mechanisms in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990;95:18-9.
- Leung DY, Walsh P, Giorno R, Norris DA. A potential role for superantigens in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1993;100:225-8.
- Romanus T. Psoriasis from a Prognostic and Hereditary Point of View. *Acta Dermatovener (Stockh)* 1945;26:1.
- Steinberg AG, Becker SW, Fitzpatrick TB, Kierland RR. A genetic and statistical study of psoriasis. *Am J Hum Genet* 1951;3:267-81.
- Abele DC, Dobson RL, Graham JB. Heredity and psoriasis: study of a large family. *Arch Dermatol* 1963;88:38-47.
- Lomholt G. Psoriasis-Praevalenz, spontaner Verlauf und Vererbung. Eine Zensusuntersuchung von den Farinseln. *Z Haut Geschlechtskr* 1965;38:223-38.
- Burch PRJ, Rowell NR. Psoriasis: aetiological aspects. *Acta Derm Venerol (Stock)* 1965;45:366-80.
- Watson W, Cann HW, Farber EM, Nall ML. The genetics of psoriasis. *Arch Dermatol* 1972;105:197-207.
- Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol* 1974;109:207-11.
- Brandrup F, Holm N, Grunnet N, Henningsen K, Hansen HE. Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution. *Acta Derm Venerol (Stock)* 1982;62:229-36.
- Happle R. Somatic recombination may explain linear psoriasis. *J Med Genet* 1991;28:337.
- Rosbotham JL, Trembath RC, Glover M, Leigh I, Barker JNWN. An association between psoriasis and hereditary multiple exostoses: a clue for the mapping of a psoriasis susceptibility gene? *Br J Dermatol* 1994;130:671-4.
- Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, Wahlstrom J. A population genetic study of psoriasis. *Br J Dermatol* 1994;131:32-9.
- Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, Enerback C, Enlund F, Samuelsson L, Yhr M, Wahlstrom J. Genetic counselling in psoriasis: empirical data on psoriasis among first-degree relatives of 3095 psoriatic probands. *Br J Dermatol* 1997;137:939-42.
- Griffiths C. Challenges of assessing psoriasis control. En: Meeting the challenge of managing psoriasis. European Academy of Dermatology and Venereology. Sero Highlight Pak. 2003.
- www.aad.org (consultada entre Julio 2001 y agosto 2004). Acceso por Derminfodisc. Derm-on-Disk/Drug Reactions.
- Steinke A. Stellungnahme zu umstrittenen Fragen beider Psoriasis. Conferencia: Berlin, 1935.
- Ingram JT. The significance and management of psoriasis. *Br Med J* 1954;2:823-41.
- Hoede K. Zur Frage der Erbllichkeit der Psoriasis. *Hautarzt* 1957;8:43-51.
- Lomholt G. Psoriasis: Prevalence, Spontaneous Course, and Genetics. A Census Study on the Prevalence of Skin Disease on the Faroe Islands. Copenhagen, Gad, 1963.
- Reinberg A. Statistics. En: Psoriasis. E Sidi, ZW Zagula_Mally, M Hincly (eds) Charles C Thomas Publisher. Springfield, Illinois. 1968;279-85.
- Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset. Characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:450-6.
- Christophers E, Henseler T. Psoriasis types I and II as subtypes of nonpustular psoriasis. *Sem Dermatol* 1992;11:261-6.

27. Bolivar I. Curso Práctico de Biometría y Genética. Labor SA. Barcelona. 1952.
28. Vogel F, Krüger J. Multifactorial determination of genetics affections. En: JF Crown, JV Neel (Ed) Proc 3rd Int Congress Human Genetics. John Hopkins Press, Baltimore. 1967;437.
29. Farber EM, Nall ML. Genetics of psoriasis: twin study. In: Farber, E. M.; Cox, A. J. : Psoriasis (International Symposium). Stanford Univ. Press. Stanford, 1971;7-13.
30. Pietrzyk JJ, Turowski G, Kapinska-Mrowka M, Rozanski B. Family studies in psoriasis. I. Complex segregation analysis. Arch Dermatol Res 1982;273:287-94.
31. Aschner B, Curth HO, Gross P. Genetics aspects of psoriasis. Acta Genet (Basel) 1957;7:197-204.
32. Grayson LD, Shair HM. Psoriatic family tree. Arch Dermatol 1959;79:661-4.
33. Ward JH, Stephens FE. Inheritance of psoriasis in a Utah kindred. Arch Dermatol 1961;84:589-92.
34. Helgren L. Psoriasis. Stockholm, Suecia. Almquist & Wiksell, 1967.
35. Kimberling WJ, Dobson RL. The inheritance of psoriasis. J Invest Dermatol 1973;60: 538-40.
36. Falconer DS. The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. Ann Hum Genet 1965;29:51-71.
37. Falconer DS. The inheritance of liability to diseases with variable age of onset, with particular reference to diabetes mellitus. Ann Hum Genet 1967;31:1-20.
38. Sagoo GS, Tazi-Ahnini R, Barker JWN, Elder JT, Nair RP, Samuelsson L, Traupe H, Trembath RC, Robinson DA, Lies MM. Meta-analysis of genome-wide studies of psoriasis susceptibility linkage to chromosome 6p21 and 4q28-q31 in Caucasian and Chinese population. J Invest Dermatol 2004;122: 1401-5.
39. Hugow T, Artuc M, Henz BM, Mangoldt D, Peters J, Steckelings UM. Arch Dermatol Res 1998;290:49-54.
40. Steckelings UM, Weihstutz S, Henz BM, Artuc M. Expression of angiotensin AT1- and AT2-receptors in human skin. Arch Dermatol Res 2000;292:139-45.
41. Steckelings UM, Artuc M, Wollschläger T, Wiehstutz S, Henz BM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors as inducers of adverse cutaneous reactions. Acta Derm Venereol 2001;81:321-5.
42. Michaëlson G, Åhs S, Hammarström I, Pihl Lundin I, Hagforsen E. Gluten-free diet in psoriasis patients with antibodies to gliadin results in decreased expression of tissue transglutaminase and fewer Ki67+ cells in the dermis. Acta Derm Venereol 2003;83: 425-9.
43. Karvonen SL, Korkiamäki T, Ylä-Uotinen H, Nissinen M, Teerkangas H, Pummi K, et al. Psoriasis and altered calcium metabolism: downregulated capacitative calcium influx and defective calcium-mediated cell signaling in cultured psoriatic keratinocytes. J Invest Dermatol 2000;114:693-700.
44. Cohen AD, Kagen M, Friger M, Halevy S. Calcium channel blockers intake and psoriasis. A case-control study. Acta Derm Venereol 2001;81:347-9.
45. McKenzie RC, Oda Y, Szeptietowski JC, Behne MJ, Mauro T. Defective cyclic guanosine monophosphate-gated calcium channels and the pathogenesis of psoriasis. Acta Derm Venereol 2003;83:414-8.
46. Stoebner PE, Carayon P, Penarier G, Fréchin N, Barnéon G, Casellas P, et al. The expression of peripheral benzodiazepine receptors in human skin: the relationship with epidermal cell differentiation. Br J Dermatol 1999;140:1010-6.
47. Huang J, Li G, Xiang J, Yin D, Chi R. Immunohistochemical study of serotonin in lesion of psoriasis. Int J Dermatol 2004;43: 408-11.
48. Kargballe K, Voorhess JJ. Eicosanoids in pathogenesis and treatment. En: Psoriasis. HH Roenigk, HI Maibach. (Ed) 2^a edición. Marcel Dekker inc. New York, 1991;371-88.
49. Peserico A, Semplicini A, Degan P, Padovani S, De Toni R, Cipriani R, et al. Ipertensione arteriosa e sistema renina-angiotensina-aldosterone nella psoriasis. Gior It Derm Vener 1996;121:83-6.
50. Paciel J, Vignale RA, Pereira A, Severi J, Rodríguez M, Galbarini E. Asociación del locus HLA B a psoriasis. Análisis de una muestra de la población uruguaya. Med Cutan Iber Lat Am 1983;11:155-8.
51. Russell TJ, Schultes LM, Kuban DJ. Histocompatibility (HL-A) antigens associated with psoriasis. New Eng J Med 1972;287:738-40.
52. White SH, Newcomer VD, Mickey MR, Terasaki PI.. Disturbance of HL-A antigen frequency in psoriasis. New Eng J Med 1972;287:740-3.
53. Paciel J, Vignale RA, Pereira A. Modulación de la membrana linfocitaria con anti HLA ABC en psoriasis. Med Cutan Iber Lat Am 1984;12:403-8.
54. Paciel J, Vignale RA, Bruno J, Vazquez G, De Anda G. Aumento de linfocitos T HLA DR+ en psoriasis. Med Cutan Iber Lat Am 1984;12:497-500.
55. Elder JT, Nair RJ, Guo SW, Henseler T, Christophers E, Voorhes JJ. 1994. The genetics of psoriasis. Arch Dermatol 1994;130:216-24.
56. Leder RO, Mansbridge JN, Hallmayer J, Hodge SE. Familial psoriasis and HLA-B: unambiguous support for linkage in 97 published families. Hum Hered 1998;48: 198-211.
57. Nair RP, Stuart P, Henseler T, Jenisch S, Chia NVC, Westphal E, et al. Localization of psoriasis-susceptibility locus PSORS1 to a 60-kb interval telomeric to HLA-C. Am J Hum Genet 2000;66:1833-44. Errata: Am J Hum Genet 2002;70:1074.
58. Tomfohrde J, Silverman A, Barnes R, Fernandez-Vina MA, Young M, Lory D, et al. Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of human chromosome 17q. Science 1994;264:1141-5.
59. Mallon E, Bunce M, Savoie H, Rowe A, Newson R, Gotch F, Bunker CB. HLA-C and guttate psoriasis. Br J Dermatol 2000;143: 1177-82.