



**IMPACTO DEL COVID-19 EN EL CURSO CLÍNICO DE
LA ENFERMEDAD DE LA PSORIASIS EN PACIENTES
DERMATOLÓGICOS MAYORES DE 18 AÑOS:
REVISIÓN DE TEMA.**

PRESENTADO POR:

Jose Luis Figueroa Yance

Victoria Helena Esguerra Zuñiga

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PRESENTADO EN EL CURSO: PROYECTO
DE GRADO II**

UNIVERSIDAD DEL NORTE

DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA

BARRANQUILLA, MARZO 2023



**IMPACTO DEL COVID-19 EN EL CURSO CLÍNICO DE
LA ENFERMEDAD DE LA PSORIASIS EN PACIENTES
DERMATOLÓGICOS MAYORES DE 18 AÑOS:
REVISIÓN DE TEMA.**

PRESENTADO POR:

Jose Luis Figueroa Yance

Victoria Helena Esguerra Zuñiga

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PRESENTADO EN EL CURSO: PROYECTO
DE GRADO II**

DIRECTOR:

Martha Elena Peñuela Epalza
Médico Cirujano - Universidad del Norte
MS CHDC - Universidad de Londres, UK
MS Med Education - Universidad de Dundee, UK
Certif Epidemiología - Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, USA

CODIRECTOR:

Dra. Beatriz Elena Orozco Seba.
Médico-Cirujano - Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia
Especialista en dermatología - Universidad de Buenos Aires.

UNIVERSIDAD DEL NORTE

DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA

BARRANQUILLA, MARZO 2023

CONTENIDO

| | |
|--|----|
| RESUMEN..... | 5 |
| INTRODUCCIÓN..... | 6 |
| 3. ENFERMEDAD DE LA PSORIASIS..... | 8 |
| 3.1. Definición y aspectos epidemiológicos | 8 |
| 3.2. Fisiopatología y factores asociados..... | 9 |
| 3.3 Clasificación y manifestaciones clínicas | 12 |
| 3.4 Herramientas para el diagnóstico y tratamiento..... | 14 |
| 4. COVID-19..... | 20 |
| 4.1. Definición y aspectos epidemiológicos | 20 |
| 4.2. Composición del virus y fisiopatología | 21 |
| 4.3. Clasificación y manifestaciones clínicas | 22 |
| 4.4. Herramientas para el diagnóstico y tratamiento..... | 23 |
| 5. IMPACTO DEL COVID-19 EN EL CURSO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD DE LA PSORIASIS EN PACIENTES MAYORES DE 18 AÑOS. | 25 |
| 5.1. Vías fisiopatológicas en la interacción de la infección por el COVID 19 y el curso de la enfermedad psoriásica. | 25 |
| 5.2. Comportamiento de la enfermedad psoriásica posterior a infección del virus SARS- COV-2..... | 26 |
| 5.3. Comportamiento de la enfermedad psoriásica posterior a vacunación contra el SARS-CoV-2 | 29 |
| 5.4. Impacto psicosocial de la pandemia COVID-19 en la enfermedad psoriásica..... | 36 |
| 6. CONCLUSIONES | 41 |
| 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 43 |

LISTA DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Clasificación de las distintas formas clínicas de la psoriasis..... | 14 |
| Tabla 2. Herramientas diagnósticas para evaluar la severidad de la psoriasis..... | 16 |

RESUMEN

La Psoriasis es una dermatosis inmunitaria sistémica y descamativa la cual puede llegar a comprometer cualquier área de la piel. Actualmente, esta enfermedad impacta en la calidad de vida de los pacientes; tiene una alta prevalencia y su presentación varía de acuerdo con la edad y la región en la que se encuentren quienes la padecen. A partir del año 2020 y durante los dos años posteriores, la población global se enfrentó a una emergencia sanitaria provocada por el SARS-CoV-2; virus cuya fisiopatología involucra receptores, factores proinflamatorios y citoquinas que desencadenan en las personas un estado de hiperinflamación, el cual puede llegar a exacerbar enfermedades dermatológicas como la psoriasis. A su vez, el manejo de la enfermedad psoriásica requiere un tratamiento basado en inmunomoduladores, los cuales alteran el sistema inmunitario lo que en definitiva hace que los pacientes con psoriasis sean más vulnerables al daño causado por el Covid-19. Esta revisión de tema primeramente busca abordar las generalidades tanto de la enfermedad psoriásica como de la patología causada por el COVID 19, analizando sus definiciones, características sociodemográficas, fisiopatología y factores asociados, clasificación y manifestaciones clínicas y por último, herramientas para el diagnóstico así como posibles tratamientos. Una vez proporcionada una visión integral de estas condiciones, se planea investigar en la literatura actual la interacción potencial de ambas entidades. La relación de la vía fisiopatológica del SARS-CoV-2 con la de la psoriasis hace que valga la pena investigar y describir el impacto del COVID 19 en el curso clínico de la enfermedad psoriásica. Según literatura actualmente disponible, se ha descrito que puede haber una proporción significativa de personas con psoriasis que experimentan una exacerbación de la enfermedad después de la vacunación y en menor medida, pero también documentado en la literatura, casos de psoriasis de novo postvacunal. Por otro lado, también se ha documentado empeoramiento de la severidad de los síntomas de la enfermedad psoriásica posterior a la infección por el virus SARS-CoV-2. Adicionalmente, hallazgos sugieren una conexión entre el impacto psicosocial de la pandemia y la severidad de la enfermedad. Estos resultados pueden aportar más adelante una descripción actualizada sobre el papel de nuevos factores poco explorados previamente, como lo es la influencia de la pandemia COVID 19, en el curso clínico de la enfermedad psoriásica. De esta manera se podrán abordar estos problemas de manera integral y brindar un mayor apoyo en este tipo de pacientes, garantizándoles un acceso continuo a la atención médica y un seguimiento constante de su enfermedad con un manejo adecuado.

Palabras claves según términos DeCS: COVID-19, SARS-CoV-2, adultos, psoriasis, pandemia, impacto, exacerbación, alivio.

INTRODUCCIÓN

Mundialmente, la enfermedad psoriásica es una patología que aflige aproximadamente al 3% de la sociedad, lo cual se traduce a una cifra de aproximadamente 125 millones de personas (1). En general, la incidencia de esta enfermedad ronda aproximadamente en 43.5/100.000 habitantes (2). Los pacientes con psoriasis experimentan una morbilidad considerable y un aumento de las tasas de enfermedades asociadas, tales como artritis inflamatoria, enfermedades cardiometabólicas, diabetes mellitus tipo 2, obesidad y patologías de índole psiquiátrica, tales como como ansiedad y depresión (3). Esta alta carga de comorbilidades genera además de una mayor morbimortalidad, un mayor riesgo de discapacidad en el paciente con psoriasis y a su vez un deterioro de su bienestar (4). Se estima que los pacientes que presentan psoriasis de moderada a severa exhiben una calidad de vida equiparable a la de los individuos afectados por condiciones médicas como lo son el cáncer de mama y la insuficiencia cardiaca (5). A nivel psicosocial, la apariencia de las lesiones y su ubicación en regiones anatómicas visibles como cabeza, manos y la aparición en genitales, afectan la autoestima del paciente de manera considerable, ya que se generan conflictos de autoimagen, sentimiento de vergüenza, inhibición de interacciones sociales y relaciones de pareja, así como una disminución en la realización de actividades lúdicas para el paciente (6). Sumado a lo anterior, el prurito y sangrado de las lesiones generadas por la psoriasis, provocarán trastornos del sueño, lo cual afectará el rendimiento laboral del paciente, existiendo tasas mayores de desempleo en esta población y por ende repercusiones financieras (7). En Estados Unidos, los costes indirectos atribuibles a la psoriasis oscilan entre 23,9 y 35.4 millones de dólares. Los gastos pueden variar según el grado de severidad de la enfermedad, el tipo de tratamiento y patologías derivadas de la psoriasis; por ejemplo, aquellos pacientes bajo tratamiento biológico pueden llegar a gastar \$29,832 dólares al año, por otro lado, aquellos que padecen de artritis psoriásica pagan hasta \$23,427 dólares al año en gastos de la enfermedad, y los que padecen un grado leve a moderado de la enfermedad \$21,481 dólares al año (8). Estos altos gastos generan consecuencias significativas en el sistema de salud de cada país.

Actualmente el estudio de la psoriasis cuenta con herramientas estandarizadas en la práctica clínica, permitiendo un abordaje clínico íntegro y eficaz. Entre las más utilizadas encontramos el índice de severidad por área de psoriasis (PASI) y el índice de calidad de vida dermatológica o DLQI (9).

La severidad de la enfermedad es el factor determinante en la decisión del enfoque terapéutico (9), por esto, luego de haber medido la gravedad con los índices anteriores, se prosigue en la intervención. Conforme a las directrices respaldadas por la evidencia científica para el manejo de la psoriasis en pacientes con una gravedad leve se prefiere el uso de terapias con agentes tópicos como corticoides, inhibidores de la calcineurina y derivados de la vitamina D (6). Por otro lado, cuando la afectación es más pronunciada, la literatura hace énfasis en la elección de manejo a nivel sistémico, como lo son los medicamentos biológicos y la fototerapia (6).

El SARS-CoV-2 ha supuesto un reto a nivel de salud pública globalmente. Dicho virus está conformado por 4 proteínas estructurales: las cuales son envelope (E), membrana (M), nucleocapsid (N) y spike (S) (10). Siendo esta última proteína de gran importancia, ya que presenta una fuerte afinidad por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), el cual además de expresarse en varios tejidos de la economía corporal, también se encuentra ampliamente en la piel, especialmente en la capa epidérmica basal y en células de las glándulas sebáceas (11). Estas observaciones podrían significar que la piel puede ser un posible objetivo particular del SARS-CoV-2, debido a que se han informado varias expresiones patológicas a nivel cutáneo durante el padecimiento de COVID-19; entre las cuales se menciona la psoriasis (11).

Por todo lo mencionado anteriormente, el objetivo de esta monografía es describir el impacto que tuvo la pandemia del COVID-19 en el curso clínico de la enfermedad de la psoriasis en pacientes dermatológicos mayores de 18 años. Así como también, se busca revisar el comportamiento de la enfermedad psoriásica posterior a infección del virus SARS-COV-2 y posterior a vacunación contra el mismo. Por último, se quiere relatar el impacto social de la pandemia COVID-19 en la enfermedad psoriásica.

El propósito principal de esta investigación es proporcionar a los profesionales de la salud, en particular al campo de la dermatología, una descripción actualizada en cuanto a el papel de nuevos factores poco explorados previamente, como lo es el COVID-19, en el curso clínico de la enfermedad psoriásica; tema que representó un reto para la dermatología en el seguimiento y tratamiento de los pacientes (12).

El desarrollo de esta investigación suministra información sobre las modificaciones en el desarrollo de la enfermedad en condiciones atípicas como las vividas en la pandemia, incluyendo la respuesta de la psoriasis post infección y postvacunación al virus del SARS-CoV-2, las cuales, según la evidencia, modifican la evolución de la enfermedad (11). Por último, esta investigación sirve de guía para la ejecución de estudios subsiguientes sobre la temática en cuestión.

3. ENFERMEDAD DE LA PSORIASIS.

3.1. Definición y aspectos epidemiológicos

En la antigüedad, diversas Afecciones enfermedades inflamatorias de la piel, como la psoriasis, lepra, entre otras, se consideraban la misma condición. En el Antiguo Testamento éstas patologías se englobaban juntas dentro de una misma clasificación; el término bíblico tsaraat o zaraath, describe una variedad de afecciones de la piel, incluidas la lepra y la psoriasis. Es por ésta razón que, la agrupación indiscriminada de todas las enfermedades inflamatorias de la piel condujo a la estigmatización de los pacientes con psoriasis, llevando a que no solo a los individuos que padecían de lepra fueran condenados al ostracismo porque se les consideraba castigados divinamente, sino también se imponía crueldad a los que padecían psoriasis, siendo así que muchos pacientes con psoriasis más no con lepra, fueron rechazados por sus comunidades y en última instancia su destino recaía en ser quemados en la hoguera (13).

Solo hasta el siglo 19, la psoriasis fue reconocida como una entidad distinta. Los griegos, destacados como pioneros en la medicina, dividen las enfermedades de la piel en las categorías psora (picor), lepra (se deriva de las palabras griegas lopos (epidermis) y lepo (escamar) y leichen (liquen). Adicionalmente, Hipócrates (460-377 a.C.) fue uno de los primeros autores en describir los trastornos cutáneos y las características clínicas de las lesiones distintivas de los trastornos inflamatorios de la piel. Posteriormente, se le atribuye al pensador romano Celsus (aprox. 25 a.C.-45 d.C.) la primera descripción clínica de las enfermedades papuloescamosas, sugiriendo a la psoriasis como una (13).

Más tarde, Galeno de Pérgamo (130-200 aC) utilizó por primera vez el término psoriasis, la cual describió como una enfermedad cutánea pruriginosa y escamosa de los párpados y el escroto. Sin embargo, en la actualidad se postula que su descripción posiblemente hace referencia a la dermatitis seborreica, más que a la psoriasis (14). Posteriormente en el siglo XVIII y XIX, se realizaron grandes avances por parte de los dermatólogos Robert Willan, Ferdinand von Hebra y Moritz Kaposi; el primero ubica a la psoriasis en la categoría de las enfermedades eritroescamativas de la piel y los últimos dos aíslan la psoriasis de la lepra, diferenciando sus características clínicas y patológicas (15).

En la actualidad, la definición de psoriasis se entiende como una dermatosis inmunitaria sistémica acompañado de una placa eritematosa, claramente delimitada, persistente, pruriginosa, que se acompaña de escamas de color blanco-plateado y que se pueden localizar frecuentemente en zonas como el cuero cabelludo, tronco, pies, manos y uñas (16).

Mundialmente, la psoriasis es una enfermedad que aflige alrededor del 3% de la sociedad en general, lo cual se traduce a una cifra de aproximadamente 125 millones de personas (1). En adultos, la prevalencia se estima entre el 0,5 al 11,4%, mientras que en niños es del 0 a 1,4% (1). En cuanto al sexo, afecta a todos por igual (17). La psoriasis afecta a las personas en dos etapas de la vida, antes de los

40 años, e incluso desde la infancia o más tarde. Con respecto a la edad, se encontró que el promedio es de 46 años; los rangos de edad de expresión más frecuentes son entre 16 a 22 años y entre 57 y 60 años (18). La psoriasis es una patología que afecta a individuos pertenecientes a todos los estratos socioeconómicos, de acuerdo con estudios realizados, se reporta un mayor impacto en los estratos de pobreza moderada-baja (19).

La prevalencia de la psoriasis puede variar según la ubicación geográfica, siendo relativamente baja en países como Japón, en donde existe una prevalencia del 0,5%, mientras que, en países como Noruega, llega a 8% (3). En lo que respecta a los Estados Unidos, se establece una incidencia de 80 casos por cada 100,000 personas al año, es decir un 3,2% de la población (3). A pesar de que la información disponible sobre la enfermedad psoriásica en la región latinoamericana es limitada, en un estudio nacional realizado entre 2010 y 2015, se evidenció una prevalencia de 4,2 casos por cada 10,000 personas por año (20). En Colombia, dentro de ese mismo rango de tiempo, se encontró que Antioquia fue la región con mayor incidencia en este período: 7.4 casos por 10.000 personas por año (20).

Esta variación global se podría explicar debido a que la psoriasis es una enfermedad multifactorial influenciada tanto por la genética como el ambiente (2). No está de más agregar que, aunque la letalidad y la mortalidad atribuible a la psoriasis es mínima, alcanza una morbilidad significativa y a un mayor riesgo de mortalidad debido a su asociación a otras patologías subyacentes, como la enfermedad cardiovascular (8). Por lo anterior, es preciso entonces, en materia de investigación, y en pro de solucionar la afección cutánea mencionada anteriormente, contribuir a lo que se sabe sobre esta condición, en busca de sumar a la información epidemiológica que se tiene sobre la enfermedad.

3.2. Fisiopatología y factores asociados

Para que se desarrolle la psoriasis deben haber dos elementos fundamentales: Predisposición genética y factores ambientales desencadenantes (21). Numerosos estudios apoyan la existencia de una predisposición genética de la psoriasis;

En un estudio realizado por Gudjonsson y Elder, se evidenció que cuando ambos padres sufren de la patología, el riesgo de los hijos de esa pareja a desarrollar psoriasis es del 41%. En el caso de que un solo padre la padezca, el riesgo de que los progenitores la desarrollen es del 14% y en el caso de un hermano afectado, el riesgo es del 6% (22). Es por esta razón que, en el 33,3% de pacientes con psoriasis, tienen antecedentes familiares con esta patología. Lo anterior se puede explicar a partir de los distintos estudios en biología molecular, geoepidemiología y genética que se han descrito hasta el momento (23). Todos éstos han permitido identificar varias regiones de susceptibilidad, siendo la más importante la PSORS, cuyo principal gen es el HLA-Cw6, que interviene en la presentación de antígeno. Sin embargo, existen otros genes asociados como el HLA b27 y el MHC II DRB1*0701/2 (23). En esos individuos que portan uno o más genes de susceptibilidad a la psoriasis, al ser expuestos a factores ambientales como traumas, infecciones o fármacos, son susceptibles a desencadenar una respuesta inmune desregulada (21).

Gracias a la interacción genético-ambiental antes descrita, los queratinocitos que son afectados liberarán ADN y ARN, estos últimos formarán complejos con la catelicidina LL 37, y una vez creado el complejo, se estimula a las células dendríticas plasmocitoides para que activen a las células dendríticas dérmicas. Estas células producen citoquinas como IL-12 e IL-23, las cuales promueven la diferenciación de los linfocitos T no diferenciados en diferentes subtipos de linfocitos T cooperadores (Th). Estas subpoblaciones estimulan la proliferación de queratinocitos, la liberación de defensinas y la liberación de quimiocinas que atraen neutrófilos. El conjunto de todos estos sucesos, característicos de un proceso inflamatorio, contribuyen al componente eritematoso y pruriginoso de la lesión. Al haber una proliferación de queratinocitos acelerada, habrá una maduración celular inadecuada y se formará un estrato córneo poco adherente que conduce a la presentación escamosa y descamativa de las lesiones de psoriasis. Adicionalmente, los queratinocitos liberan angiopoyetina (Ang), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), promoviendo así la neoangiogenesis. Es por esto por lo que los hallazgos clave en la piel afectada de los pacientes con psoriasis incluyen el estrechamiento vascular debido a la dilatación de los vasos sanguíneos superficiales (21).

Dentro de los factores desencadenantes que influyen en el curso clínico de la enfermedad psoriásica, la literatura menciona el estrés como uno de estos. A lo largo del tiempo el estrés se ha visto involucrado en la etiología de diversas enfermedades, ya sea por su papel desencadenante o agravante de los diferentes cuadros patológicos. Según estudios, el estrés es considerado un factor desencadenante importante en cuanto a las enfermedades dermatológicas se refiere y cumple un rol fundamental en los procesos de exacerbación de estas.

En el caso de la psoriasis, el *International Journal of Dermatology* realizó una revisión de literatura reportando que el 31-88% de los pacientes presentan esta asociación. También se informó una mayor incidencia de psoriasis en sujetos que tuvieron un evento estresante el año 2020, lo que sugiere que el estrés puede influir como factor desencadenante de la enfermedad en individuos predispuestos. Esto es explicado debido a que cuando se da el reconocimiento de los factores estresantes, se activan las células dendríticas de la piel, lo que a su vez conduce a la liberación de catecolaminas y neuromediadores que contribuyen a la exacerbación de la psoriasis (24). El estrés agudo se ha asociado a una mayor liberación de CRH (Hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa) por parte de la piel, lo que induce la activación y degranulación de los mastocitos y en consecuencia, se aumenta la liberación de citocinas proinflamatorias con una posterior agudización de la patología dermatológica de base (25).

Además, se ha evidenciado que el aumento de las citocinas inhibe la síntesis de serotonina y eleva la producción de CRH, lo que potencia el estrés; esto también explica el hecho de que algunos pacientes con diagnóstico de psoriasis a su vez cursan con trastornos depresivos (26).

Adicionalmente, las infecciones, especialmente las infecciones bacterianas, pueden causar o complicar la psoriasis, así, entre las más comunes están las infecciones de garganta por estreptococo, especialmente la faringitis y la amigdalitis; en estas se da una respuesta inmunitaria desregulada en las amígdalas

palatinas de los pacientes con psoriasis por una expresión aumentada de CLA y del receptor de IL-23 (21). Aunque no se comprende del todo cómo influyen las infecciones estreptocócicas en la patogenia de la psoriasis, datos *in vitro* sugieren que los estreptococos influyen en la función de las células T en la psoriasis de una manera dependiente de HLA; este hallazgo podría indicar que en el caso de los pacientes con psoriasis positivos para HLA Cw*0602, los estreptococos contribuyen a la manifestación o exacerbación del proceso inflamatorio independiente del fenotipo de la enfermedad (27). Así mismo, se cree que hay una asociación de la psoriasis con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis C, pues se ha observado que, en la primoinfección por el VIH, los pacientes con psoriasis severa controlada sufren dentro de las manifestaciones iniciales exacerbación de síntomas y menor respuesta al tratamiento, por lo que, en inmunosuprimidos, esta enfermedad presenta mayor severidad (28).

Los pacientes con COVID-19 pueden mostrar características de hiperinflamación causada por la sobreproducción de citocinas. Los biomarcadores de inflamación, como la proteína C reactiva y la ferritina, se han encontrado significativamente elevados en pacientes con COVID-19 (29). Dado el papel crucial de la inflamación en la patogénesis de la psoriasis, se puede sugerir que el estado de hiperinflamación causado por COVID-19 también puede alterar el curso de la psoriasis (11).

Como se ha mencionado anteriormente, la psoriasis es una enfermedad crónico-inflamatoria de la piel, fisiopatológicamente autoinmune con mecanismos complejos de evolución intermitente (30). Por esta razón, la psoriasis se asocia con comorbilidades sistémicas y cutáneas que impactan en la calidad de vida del individuo que la padece. Las afecciones relacionadas con la psoriasis son la artritis psoriásica, el síndrome metabólico (obesidad, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y dislipidemias, la enfermedad cardiovascular), entre otras (31).

En Colombia, se han realizado varios estudios: uno de estos fue un estudio observacional descriptivo de cohorte, realizado en el Centro Dermatológico del CES (Sabaneta, Antioquia) durante el periodo 2006-2009, así como un estudio transversal llevado a cabo en la Clínica de Psoriasis del Hospital Universitario del Valle, Cali realizado entre mediados del año 2008 y 2009. Ambas investigaciones, concuerdan en que las principales enfermedades asociadas a la psoriasis fueron: hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes (6).

En cuanto al síndrome metabólico, Gisondi et al. (32) compararon a pacientes con psoriasis moderada a grave con pacientes que padecían otras enfermedades dermatológicas y encontraron que los primeros tenían una alta prevalencia de presentar síndrome metabólico a comparación de los segundos (OR=1,65; IC95%: 1,16-2,35), siendo las recurrentes la hipertrigliceridemia y la obesidad abdominal.

Además, tanto la psoriasis como la obesidad tienen un mecanismo inflamatorio crónico compartido (33). En el caso de la obesidad el estado inflamatorio se da principalmente en el tejido adiposo, en donde los macrofagos inducen la liberación de mediadores inflamatorios, entre los que se encuentran adipocitocinas, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6 y lectinas. Estos mediadores son importantes en la patogénesis de la psoriasis, ya que los pacientes que presentan esta

enfermedad tienen de por sí niveles altos de IL-6 y FNT-a, lo cual favorece al estado proinflamatorio. Por lo anterior podría determinarse que la psoriasis es un factor para el desarrollo de obesidad, también la obesidad predispone a la psoriasis (34). Estudios de metaanálisis han mostrado que un índice de masa corporal elevado aumenta las probabilidades de desarrollar psoriasis y el control adecuado del peso puede mejorar el pronóstico de la psoriasis ya existente (35).

Existe un término denominado marcha psoriásica, el cual hace referencia al incremento de la mortalidad cardiovascular que se da por los factores precipitantes de la psoriasis, como lo son el consumo de tabaco y el síndrome metabólico (36); La presencia de ambos, promueven a que se prolongue el estado de inflamación sistémica del paciente, llevando al individuo a la insulinoresistencia y desequilibrio proaterogénico y antiaterogénico; cambio que produce disfunción endotelial e incluso infarto de miocardio si llega a haber compromiso de vasos coronarios (36).

Otra comorbilidad asociada es la artritis psoriásica, que es definida como una afección articular de característica inflamatoria, la cual se puede evidenciar en pacientes con psoriasis (37), es considerada una comorbilidad, pero también es señalada como una manifestación, ya que ambas son enfermedades autoinmunitarias que comparten procesos patológicos. Por otra parte, alrededor de un tercio de los pacientes con psoriasis pueden desarrollar artritis psoriásica, la cual se puede presentar después del comienzo de la psoriasis en aproximadamente 70% de los pacientes. En promedio, este tipo de artritis se presenta 10 años después de los primeros signos de psoriasis, pero puede retrasarse hasta 20 años y se caracteriza por ser negativa para el factor reumatoide (38).

3.3 Clasificación y manifestaciones clínicas

La psoriasis puede tener manifestaciones dermatológicas y no dermatológicas. Las manifestaciones dermatológicas se caracterizan por ser lesiones en placa, eritematosa, bien delimitada, persistente, pruriginosa, que se acompaña de escamas de color blanco-plateado. Son mayormente bilaterales, con tendencia a la simetría, predominando en cuero cabelludo, codos, región sacra, ombligo, pliegues de flexión, genitales, rodillas, caras de extensión de extremidades y plantas de los pies (39).

Adicionalmente, la psoriasis se manifiesta en distintas formas clínicas, aproximadamente el 90% de pacientes presentan psoriasis en placas (40), que se caracteriza por presentar una distribución simétrica de lesiones descamativas, eritematosas, claramente delimitadas, de forma y tamaño variable y con una tendencia a prevalecer durante un periodo prolongado de tiempo.

Otra forma de presentación es la psoriasis pustulosa generalizada, en la cual se ven pústulas visibles macroscópica y microscópicamente predomina infiltrado neutrofílico. Los factores desencadenantes para este tipo de presentación son la gestación, reducción rápida de corticoides (o de otros tratamientos sistémicos), hipocalcemia, infecciones y, en el caso de enfermedad localizada, irritantes tópicos. También podemos encontrar la pustulosis de palmas y plantas como otra forma de presentación, ésta se caracteriza por la aparición de pústulas en las superficies de

las palmas de las manos y plantas de los pies mezcladas con máculas de color amarillo parduzco, aunque también pueden verse placas eritematosas escamosas. Otra forma es la psoriasis en pliegue o inversa, la cual se caracteriza por placas delgadas bien delimitadas, rosadas o rojizas y brillantes. Esta forma se puede localizar más frecuentemente en pliegues de la piel, como superficies flexoras y perineales, áreas inframamarias, axilares, inguinales e interglúteas. El calor, el trauma y la infección pueden contribuir a su desarrollo (40).

Otra forma es la psoriasis en gotas o guttata, donde se encuentran numerosas pápulas y placas pequeñas (de 1 a 10 mm aproximadamente), ampliamente diseminadas, frecuentemente localizadas en el tronco. Se da mayormente en individuos menores de 30 años, abarcando tanto a niños como a jóvenes adultos, posterior a infecciones de vías respiratorias altas, como lo es la infección por estreptococo beta-hemolítico del grupo A (40).

Por último, pero no menos importante, se encuentra la psoriasis eritrodérmica, en esta forma de psoriasis se encuentra afectada casi toda la superficie corporal, cambios ungueales característicos y ausencia de afectación facial. En casos específicos de complicaciones asociadas a psoriasis como la eritrodermia, puede haber fiebre de 39 a 40 oC y afección del estado general (41).

Por otro lado, las afecciones en mucosas y algunas afecciones sistémicas como las artropatías constituyen presentaciones no dermatológicas. La afección en mucosas puede generar lengua fisurada o glositis migratoria. La artropatía o artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria seronegativa, la cual generalmente se manifiesta después de la dermatosis y en menor frecuencia, antes o al mismo tiempo de esta; esta se puede presentar como poliartritis crónica progresiva, afectando en mayor medida las articulaciones interfalángicas de los pies, en donde puede haber limitación de los movimientos. La prevalencia oscila entre el 6 y el 42 por ciento de los pacientes y la gravedad de la artritis no está relacionada con la gravedad de la enfermedad de la piel. Por último, es posible encontrar reumatismo axial, simulando una espondilitis anquilosante común con localización pélvica (41).

Otra manifestación no dermatológica es la onicodistrofia psoriásica, la cual ocurre en 80 a 90% de los pacientes con psoriasis a lo largo de su vida y se da más en las uñas de las manos. Aquí lo que ocurre es un crecimiento anormal de la placa ungueal, se provoca fóvea, hiperqueratosis subungueal y onicolisis. (40) (ver Tabla 1).

| Tipo de psoriasis | Manifestaciones principales |
|--------------------------------|--|
| Psoriasis en placa | Forma más común. Se caracteriza por la presencia de lesiones descamativas, eritematosas, delimitadas, simétricas, con forma y tamaño variable y con una tendencia a prevalecer durante un periodo prolongado de tiempo. |
| Psoriasis pustulosa | Se distingue por la existencia de pústulas visibles macroscópicamente y máculas de color amarillo parduzco aunque también pueden verse placas eritematosas escamosas. Microscópicamente predomina infiltrado neutrofilico. |
| Psoriasis en gota o guttata | Se caracteriza por la presencia de numerosas pápulas y placas pequeñas (de 1 a 10 mm aproximadamente), ampliamente diseminadas, frecuentemente localizadas en el tronco. |
| Psoriasis en pliegue o inversa | Se observan placas delgadas, rosadas o rojizas, brillantes, localización en pliegues de la piel. |
| Psoriasis eritrodermica | Afectación casi total de la superficie corporal, cambios ungueales característicos, ausencia de afectación facial. |

Tabla 1. Clasificación de las distintas formas clínicas de la psoriasis

3.4 Herramientas para el diagnóstico y tratamiento

Actualmente el estudio de la psoriasis cuenta con herramientas estandarizadas en la práctica clínica, permitiendo un abordaje clínico íntegro y eficaz. A nivel global, la herramienta mayormente reconocida para medir la gravedad de esta enfermedad dermatológica es el índice de severidad de la psoriasis (cuya abreviatura en inglés es PASI), dicha prueba fue incluida en el campo de la dermatología en el año 1978 gracias a la contribución de los doctores Frederiksson y Petterson (42). El PASI tiene como objetivo determinar la gravedad de las lesiones teniendo en cuenta el eritema, la induración, la descamación; así como también la extensión del área afectada dividida en cuatro áreas del cuerpo: cabeza, tronco y extremidades superiores e inferiores (21). La intensidad del eritema, la induración y la descamación (cada una de estas características) se clasifican en una escala de 5 puntos en donde 0, 1, 2, 3 y 4 indican: 0 ninguna afectación, 1 afectación leve, 2 afectación moderada, 3 afectación grave y 4 afectación muy grave. En cuanto al área de afectación de la superficie corporal, se le asigna un valor numérico de 0 a 6 a cada una de las cuatro regiones anatómicas anteriormente mencionadas, en donde 0 indica que no hay compromiso de la superficie corporal, 1 indica afectación del 1 al 9 %, 2 del 10 al 29 %, 3 del 30 al 49 %, 4 del 50 al 69 %, 5 del 70 al 89 % y 6 del 90 al 100 % del área de superficie corporal (43).

Para obtener el puntaje de PASI de un paciente, se realiza de la siguiente manera:
1- Primero, se realiza una suma de las puntuaciones obtenidas individualmente en

cada una de las cuatro regiones anatómicas en la evaluación de los ítems: eritema, induración y descamación. 2- El valor obtenido en la suma anterior en cada región anatómica se multiplica por el puntaje atribuido en la evaluación del área de afectación de la superficie corporal de cada región. 3- El valor de esta multiplicación a su vez se multiplica por la constante del área que se evaluó; siendo para la cabeza de 0.1, el tronco de 0.3, los miembros superiores 0.2 y los miembros inferiores 0.4. 4- Los resultados de cada región anatómica se suman, obteniendo así el PASI del paciente (44). Se considera menor a 5 un índice leve, de 5 a 9 un índice moderado y mayor a 9 severo (9).

El PASI tiene una gran ventaja debido a su alta correlación con otras medidas clinimétricas, su validación a nivel global y la buena correlación entre observadores. Sin embargo, presenta varias desventajas, entre éstas, su falta de sensibilidad, su baja precisión por tener una escala no lineal y la falta de aplicabilidad en otro tipo de psoriasis aparte a la psoriasis en placa, como la psoriasis pustulosa, invertida y eritrodérmica. Además de la poca correlación de los síntomas con la calidad de vida del paciente (9).

Es por esto último que, para determinar el impacto de la enfermedad en el bienestar biopsicosocial, se usa el índice de calidad de vida dermatológica o DLQI, el cual consta en un formulario de 10 preguntas diseñado para evaluar el efecto personal, laboral y social experimentado por el individuo durante la semana anterior a causa de la enfermedad (6).

Este índice presenta varias ventajas, como lo es su fácil forma de usar y su alta veracidad a nivel global. Sin embargo, el índice ha sido criticado debido a su limitada capacidad para detectar una posible afectación emocional, además de que al ser una prueba que se enfoca solamente en la última semana, no aborda adecuadamente la naturaleza crónica de la enfermedad (7).

Por otro lado, tenemos a la herramienta llamada Body Surface Area o Área de superficie corporal (BSA), la cual se ha considerado la manera más simple y rápida para evaluar la extensión de las lesiones de psoriasis, lo que se hace es tomar la palma de la mano del individuo que padece de psoriasis, incluyendo sus dedos, y eso se toma como homólogo al 1% de la superficie corporal total. En términos de afectación, se clasifica leve cuando afecta menos de 3%, moderada cuando es entre 3 y 8% y, por último, grave si es mayor del 10%. Sin embargo, a pesar de que sea fácil y rápida de usar, cuenta con la desventaja de que su cálculo es complejo en las personas que padezcan de la forma clínica de psoriasis gotas, esto debido a la morfología pequeña de la lesión. Además, existe el sesgo de calcular áreas de alteración de color remanente que no deberían ser tomadas en cuenta durante el cálculo ya que afectan el resultado (7).

A pesar de las limitaciones, el PASI es la puntuación de gravedad clínica de la psoriasis más utilizada, y se considera el sistema de puntuación de referencia con el que se comparan otras herramientas de evaluación. Según las revisiones sistemáticas, no se ha desarrollado ningún instrumento destacado para la evaluación de la psoriasis, y ninguna de las puntuaciones de gravedad utilizadas para la psoriasis cumple todos los criterios de validación necesarios para un instrumento de evaluación ideal (44) (Ver Tabla 2).

| Herramienta diagnóstica | Características |
|---|--|
| Índice de Severidad del Área de la Psoriasis (PASI) | Evalúa la gravedad de la psoriasis en términos de induración, eritema y descamación |
| | Mide la superficie corporal afectada en cuatro regiones anatómicas: cabeza, tronco, miembros superiores e inferiores |
| | Clasifica la severidad en una escala de 0 a 4 para cada característica y asigna valores numéricos al área afectada |
| | Cálculo del puntaje mediante una fórmula basada en la suma ponderada de los resultados parciales |
| | Considera una clasificación de leve, moderada o severa según el índice obtenido |
| | Ventajas: alta correlación con otras medidas clínicas, su validación a nivel global y la buena correlación entre observadores. |
| | Desventajas: su baja precisión por tener una escala no lineal y la falta de aplicabilidad en otro tipo de psoriasis aparte a la psoriasis en placa, como la psoriasis pustulosa, invertida y eritrodérmica. Además de la poca correlación de los síntomas con la calidad de vida del paciente. |
| Índice de Calidad de Vida Dermatológica (DLQI) | Evalúa el impacto de la enfermedad en el bienestar biopsicosocial del individuo |
| | Formulario de 10 preguntas diseñado para evaluar el efecto personal, laboral y social experimentado por el individuo durante la semana anterior a causa de la enfermedad |
| | Ventajas: fácil forma de usar y su alta veracidad a nivel global. |
| | Desventajas: limitada capacidad para detectar una posible afectación emocional, además de que al ser una prueba que se enfoca solamente en la última semana, no aborda adecuadamente la naturaleza crónica de la enfermedad. |

Tabla 2. Herramientas diagnósticas para evaluar la severidad de la psoriasis

Es la gravedad de la enfermedad, la que determina el tratamiento instaurado (9), por esto, luego de haber medido la gravedad con los índices anteriores, se prosigue en la intervención.

Hasta el momento, no se ha descubierto un tratamiento curativo absoluto de la enfermedad. No obstante, se disponen de múltiples opciones de tratamiento para mitigar las manifestaciones clínicas y a su vez, promover el bienestar en aquellos que experimentan esta patología. Dichos tratamientos varían según la gravedad de las lesiones y algunos necesitan ser aplicados varias veces al día (45). Conforme a las directrices basadas en la evidencia para el manejo global de la psoriasis, en pacientes con una gravedad leve se prefiere el uso de terapias con agentes tópicos como corticoides, inhibidores de la calcineurina y derivados de la vitamina D (6). Por otro lado, cuando la afectación es más pronunciada, la literatura hace énfasis en la elección de manejo a nivel sistémico, como lo son los medicamentos biológicos y la fototerapia (6).

En el tratamiento tópico se utiliza excipiente en cremas y pomadas para facilitar la penetrabilidad del fármaco. Los fármacos más utilizados son los corticoides, por su rápida acción y eficacia, ya que poseen actividad antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunosupresora, induciendo la transcripción de proteínas que regulan el proceso inflamatorio y la expresión de citocinas. Algunos ejemplos de estos tratamientos tópicos son betametasona al 0,05% o propionato de clobetasol al 0,05%. El efecto de los corticosteroides se observa muy rápidamente, toma de 3 a 7 días para que la corteza de la lesión se desprege y se aclare, sin embargo, sus efectos disminuyen de uno a dos meses después de iniciada la aplicación (46). Los corticoides pueden causar efectos secundarios sistémicos, por lo que se debe evitar sobrepasar los 45 g semanales, así como ser usados en pliegues (45). También se utilizan análogos de la vitamina D como el calcipotriol, análogos de la vitamina A, alquitranes o ditranol, este último actúa disminuyendo la proliferación epidérmica por su efecto antimitótico (47).

La respuesta a los análogos de la vitamina D es más retardada que los corticosteroides de alta potencia. Sin embargo, su perfil de seguridad superior los convierte en una opción beneficiosa para el uso prolongado del tratamiento (46); Adicionalmente son capaces de reducir la inflamación al inducir la proliferación de células T reguladoras que mejoran el cuadro clínico (48). Aunque el Ditranol es usado para psoriasis en placas, no es muy bien aceptado por los pacientes por sus consecuencias estéticas, debido a que causa tinción en la zona de la lesión, provocando manchas en piel y ropa (45). Es importante complementar este tratamiento con cremas hidratantes porque restablece la elasticidad de la piel y disminuye la hiperqueratosis al formar una capa superficial de grasa que impide la pérdida de agua por el tejido ayudando a su humectación (47).

Otra alternativa terapéutica es la fototerapia. Este tratamiento es usado en los casos de psoriasis moderada-leve donde podemos encontrar un área de superficie corporal afectada mayor al 20 por ciento y/o que no responda a tratamiento con tópicos (45). Se usa la fototerapia por su efecto antiproliferativo e inmunosupresor que extiende el tiempo de eliminación de las células muertas y reduce de esta manera la descamación y la inflamación de las lesiones (47). La UVB de banda estrecha ha demostrado ser más efectiva y menos propensa a causar quemaduras en comparación con la UVB de banda ancha. No obstante, su defecto es que posee un costo más elevado (46). Generalmente se administran dos ciclos al año en varias sesiones, las cuales se pueden ir aumentando o disminuyendo según lo requiera el paciente. Es importante destacar que se requiere un número mínimo de 25 a 30 sesiones para lograr un beneficio significativo (45, 58). Por otro lado, la fotoquimioterapia tiene una mayor efectividad y duración prolongada que la fototerapia, por lo que necesita un menor número de sesiones, sin embargo, su uso es más cauteloso porque se ha relacionado con carcinoma basocelular y melanoma (46).

Además del tratamiento tópico y la fototerapia, otra alternativa terapéutica son los fármacos sistémicos. El metotrexato es el fármaco más utilizado, por su acción inmunosupresora y también porque ha demostrado ser efectivo en casos graves e incluso en artritis psoriásica (45,46). El Metotrexato actúa inhibiendo la enzima dihidrofolato reductasa, reduciendo así la división celular, pero debe tenerse en cuenta que tiene efectos secundarios importantes como: hepatotoxicidad, fibrosis

pulmonar y mielosupresión (49). Otros fármacos sistémicos utilizados son acitretina, ciclosporina, hidroxycarbamida o hidroxíurea, entre otros, que operan modulando la diferenciación epidérmica y la función inmunológica (45). La acitretina es un retinoide análogo de la vitamina D que ayuda a disminuir las lesiones psoriásicas, especialmente las pustulosas, pero es menos eficaz que la ciclosporina, la cual tiene una eficacia parecida al metotrexato, pero debe ser suministrada bajo vigilancia por el riesgo de causar nefrotoxicidad o hipertensión (HTA) (48). Un estudio tomado de la revista JAMA encontró que un gran número de pacientes con la enfermedad psoriásica moderada a grave experimentaron una mejoría mayor o igual al 75% en el índice de severidad PASI al recibir manejo terapéutico con metotrexate (60%) en comparación con otros manejos como la ciclosporina (2,5-3 mg/kg/día), Etanercept (25-50 mg/kg/2 veces a la semana) y Efalizumab (1-2 mg/kg/semana) (50).

Los fármacos biológicos se reservan a las formas más severas de psoriasis y a los pacientes que no hayan respondido a al menos 2 fármacos sistémicos (46). Las terapias biológicas funcionan al interrumpir etapas específicas del proceso de desarrollo de la patología, por eso los fármacos como Etanercept, Adalimumab, Ustekinumab y Secukinumab se administran por vía subcutánea por medio de una inyección, y otros como Infliximab por vía endovenosa. Estos son anticuerpos monoclonales humanizados o quiméricos anti-CD25 que actúan inhibiendo el factor de necrosis tumoral alfa, bloqueando así la activación de los linfocitos T o produciendo la apoptosis selectiva de células T CD45. (51).

Se puede concluir que, la psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica, cuya fisiopatología principalmente se fundamenta en un estado proinflamatorio que genera una proliferación de queratinocitos, formando placas eritematodescamativas a lo largo de toda la extensión de superficie corporal. Esta enfermedad tiene un alto componente genético y a su vez se ve influenciada por diversos estímulos ambientales, entre los cuales están las infecciones. Existen múltiples presentaciones clínicas de esta enfermedad, entre las cuales se destacan la psoriasis en placa, psoriasis pustulosa generalizada, psoriasis guttata, psoriasis eritrodérmica y la onicodistrofia psoriásica. A nivel global, la herramienta mayormente reconocida para medir la gravedad de esta enfermedad dermatológica es el índice de severidad de la psoriasis (cuya abreviatura en inglés es PASI), dicha prueba fue incluida en el campo de la dermatología en el año 1978 gracias a la contribución de los doctores Frederiksson y Petterson (42). El PASI tiene como objetivo determinar la gravedad de las lesiones teniendo en cuenta el eritema, la induración, la descamación; así como también la extensión del área afectada dividida en cuatro áreas del cuerpo (21). Sin embargo, a pesar de tener validación global, presenta varias desventajas, entre éstas, su falta de sensibilidad, su baja precisión por tener una escala no lineal, entre otras (7). Como se sabe, esta enfermedad tiene un alto impacto en el bienestar biopsicosocial en los pacientes que la padecen, por lo tanto, y para determinar dicho impacto se usa el índice de calidad de vida dermatológica o DLQI, el cual consta en un formulario de 10 preguntas diseñado para evaluar el efecto personal, laboral y social experimentado por el individuo durante la semana anterior a causa de la enfermedad (6). Es la gravedad de la enfermedad, la que determina el tratamiento instaurado (9). Conforme a las directrices basadas en la evidencia para el manejo global de la psoriasis, en pacientes con una gravedad leve se prefiere el uso de terapias con

agentes tópicos como corticoides, inhibidores de la calcineurina y derivados de la vitamina D (6). Por otro lado, cuando la afectación es más pronunciada, la literatura hace énfasis en la elección de manejo a nivel sistémico, como lo son los medicamentos biológicos y la fototerapia. La terapia con anticuerpos monoclonales, es la opción para los individuos con una gravedad mayor, entre estos están el Etanercept, el Ustekinumab, el Secukinumab, el Infliximab, entre otros (6).

4. COVID-19

4.1. Definición y aspectos epidemiológicos

El coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) es un nuevo coronavirus que se identificó por primera vez Wuhan-China, provincia de Hubei, y es el responsable de la pandemia de 2019-20 (53). La entidad encargada de designar el nombre SARS-CoV-2 fue el Grupo de Estudio Coronaviridae (CSG) del Comité Internacional de Taxonomía de los Virus, el cual se encarga de elaborar la clasificación de los virus y la nomenclatura taxonómica de la familia *Coronaviridae* (54).

Los coronavirus son uno de los principales microorganismos que afectan primordialmente al sistema respiratorio. Anteriormente, existieron brotes de coronavirus en donde estuvieron inmiscuidos el síndrome respiratorio de oriente medio (MERS-CoV) y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-Cov), los cuales previamente se distinguieron por representar una amenaza para la salud pública. A finales del mes de diciembre del 2019, un grupo de pacientes vinculados a un mercado mayorista de mariscos en la ciudad de Wuhan ingresó a varios hospitales con un diagnóstico preliminar consistente en neumonía de etiología desconocida. El inicio de un posible brote de Coronavirus fue sospechado a partir de los primeros informes, el cual fue nombrado por la OMS el 11 de febrero de 2020 como COVID-19) (55).

A medida que fue transcurriendo el tiempo y aumentó la transmisión del virus a nivel global, este microorganismo sufrió mutaciones en su material genético. La OMS asignó etiquetas sencillas para las variantes del SARS-CoV-2 de interés y preocupación, utilizando letras del alfabeto griego (por ejemplo, Alfa, Beta, Gamma y Delta). Estas nuevas cepas incluyen, entre otras, la D614G, B.1.1.7 (también conocida como Alpha, VOC-202012/01, o 201/501Y.V1), B.1.526, B.1.351 (también conocida como Beta, o 501Y.V2), B.1.1.28.1 (incluida P1, también conocida como Gamma), y B.1.617(56). Las mutaciones más frecuentes en la región de la proteína S1 (que no son en el dominio de unión a receptor) son las sustituciones de sentido erróneo como lo es es la D614G seguida de la G142D; mientras que las principales mutaciones (no) sinónimas que afectan a la zona crucial, de dominio de unión a receptor incluyen la N501Y, E484K, L452R, y K417N/T(57,58). Estas mutaciones se asocian significativamente con una fuerte afinidad de unión a hACE2, una elevada producción de carga viral, una mayor transmisibilidad/infectividad entre humanos, un fenotipo más grave de la enfermedad y una eficacia parcialmente limitada (escape inmunitario) a las estrategias terapéuticas de vacunas y anticuerpos debido a los bajos índices de respuesta inmunitaria (59,60,61). Una de las variantes más importantes, es Omicron o también conocida como variante B.1.1529. Esta nueva variante está asociada a una alta transmisibilidad que conduce a una infectividad elevada y, probablemente, a un aumento de las tasas de reinfección (62).

Para dar un mejor contexto de cómo transcurrió la pandemia, es bueno hacer un recuento cronológico de algunos de los datos más importantes. A finales de diciembre del año 2019, China alertó a la OMS sobre un conjunto de casos de neumonía de origen desconocido en Wuhan. Para el séptimo día de enero del año siguiente, funcionarios de esta organización anuncian que han identificado un nuevo coronavirus denominado inicialmente 2019-nCoV. El primer caso confirmado fuera de China se dio a conocer trece días después, y se trataba de un Tailandés que recientemente había visitado la ciudad de Wuhan. En la última semana del mes de enero, la OMS declara el coronavirus emergencia mundial con casos registrados en EE.UU., Japón, Singapur, Australia, Nepal, Malasia, Francia y otros tres países asiáticos. En el mes de febrero, la OMS anunció que la enfermedad originada por el SARS-CoV-2 se llama "COVID-19". El 6 de marzo de 2020, el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia comunicó el primer caso de COVID-19 y más adelante en el mismo mes, la OMS declaró como pandemia al aumento de los nuevos casos de coronavirus. El número de casos a nivel mundial aumentó drásticamente en el mes de abril. En ese mes, el número de contagios en Estados Unidos sobrepasó el millón, Italia alcanzó su pico de transmisión con más de 132.000 casos. Para el mes de mayo, Suramérica fue el centro de la pandemia con una cifra que superó los trescientos treinta mil casos únicamente en Brasil y al finalizar el mes de junio, el número global de casos reportados superó los 10 millones (63). Para marzo del año 2023, en Colombia se han reportado 142.678 fallecidos debido a la infección por Covid-19 (64, 65).

4.2. Composición del virus y fisiopatología

Los coronavirus son grandes virus de ARN monocatenario envueltos, los cuales se encuentran tanto en humanos como en algunos mamíferos. El SARS-CoV-2 es el último de los tres coronavirus que ha causado una enfermedad grave en seres humanos y que se ha propagado por todo el mundo en las dos últimas décadas. El material genético de este virus se compone de ARN de cadena positiva envuelto (+ssRNA) y su tamaño es de -30 kb (29,9 kb). Además, codifica un polipéptido de -9860 aminoácidos de longitud, traducido en 14 marcos de lectura abiertos (ORF) y 27 proteínas (66). El extremo 3' del genoma codifica cuatro proteínas estructurales, la glicoproteína espiga de superficie (S) con dos dominios, constituidos por un dominio periférico (S1) y un dominio transmembrana (S2), la pequeña proteína de la envoltura (E), la proteína de membrana (M) y la proteína de la nucleocápside (N).

Al principio de la infección, el SARS-CoV-2 tiene como objetivos distintos tipos de células, como las células epiteliales nasales, bronquiales y los neumocitos, y se adhiere a ellas través de la proteína estructural viral (S) que a su vez se asocia al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). La proteína S se expresa en la superficie de la partícula de coronavirus en forma de trímeros. Cada uno de los monómeros de la proteína S tiene dos dominios, denominados, dominio S1 y dominio S2 (61). El dominio de unión a receptor del dominio S1 media la unión a los receptores ECA2 y el dominio S2 media en la fusión de membranas que facilita la entrada celular de la partícula viral.

La enzima convertidora de angiotensina hace parte del sistema renina-angiotensina-aldosterona, un sistema complejo vital en el cuerpo humano para la

supervivencia el cual tiene efecto en el mantenimiento del tono vascular, la regulación del líquido extracelular y la presión arterial (67). La metalopeptidasa de zinc ECA2 es el único homólogo humano conocido de la ECA. Desde su descubrimiento en el año 2000, la ECA2 se ha visto implicada en la función cardiaca, la hipertensión y la diabetes, siendo sus efectos mediados, en parte, por su capacidad de convertir de Ang II a Ang-(1-7), la cual se opone a las funciones vasopresoras, proliferativas y profibróticas de la Ag II.

La proteasa de serina transmembrana de tipo 2 (TMPRSS2), presente en la célula huésped, promueve la captación viral al escindir la ECA 2 y activar la proteína S del SARS-CoV-2, que media la entrada del coronavirus en las células huésped (63). La TMPRSS2 escinde el dominio transmembrana C-terminal (residuo 697 a 716) de la ACE2, lo que provoca cambios conformacionales en el complejo S1-ACE2 y facilita la entrada del virus impulsada por la proteína S. La TMPRSS2 escinde la proteína S en múltiples posiciones ricas en arginina (Arg667 y Arg797) en el sitio de fusión / péptido de fusión S1-S2, que resultaron ser determinantes para la entrada del virus en la célula. La ECA2 y la TMPRSS2 se expresan en las células diana del huésped, en particular en las células epiteliales alveolares de tipo II. Además, la respuesta inflamatoria vírica a la infección por el SARS-CoV-2 puede provocar la muerte de las células linfocitarias.

Por otro lado, la respuesta inflamatoria viral deteriora la linfopoyesis y aumenta la apoptosis de linfocitos. Además de ACE2 y TMPRSS2, los coronavirus utilizan otros componentes de la superficie celular para facilitar la entrada celular, como DPP4 y furina para MERS-CoV, ANPEP para HCoV-229E, TMPRSS11D para SARS-CoV, y ST6GAL1 y ST3GAL4 para HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 (66).

4.3. Clasificación y manifestaciones clínicas

El COVID-19 se clasificó clínicamente en 3 clases: primero está la enfermedad leve a moderada en función de la presencia o no de neumonía, luego encontramos la enfermedad grave en casos de presentar disnea, relación PaO₂/FiO₂ inferior a 300 y/o infiltrados pulmonares en más del 50% del campo pulmonar en un plazo de 24-48 horas), frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto, saturación parcial de oxígeno inferior al 93% a aire ambiente y por último está la fase crítica si el paciente presenta shock séptico y/o disfunción/falla multiorgánica e insuficiencia respiratoria (68) .

Las principales manifestaciones clínicas de las enfermedades inducidas por coronavirus están relacionadas con las patologías del tracto respiratorio superior e inferior y las respuestas inmunitarias hiperactivas que pueden ser mortales independientemente de los impactos directos de los virus causantes (69). Se ha determinado que los síntomas aparecen tras un periodo de incubación de aproximadamente 5 días. El periodo que comprende desde la aparición de los síntomas hasta el fallecimiento del paciente oscila entre seis y cuarenta y un días, siendo un periodo promedio de dos semanas. No obstante, el periodo depende de factores como la edad del paciente y de su estado de inmunocompetencia. Fue más corto entre los pacientes de más de 70 años que entre los menores de 70. Entre los síntomas más frecuentes al principio de la enfermedad por COVID-19 se

encuentran la fiebre, tos y fatiga, y también pueden aparecer cefalea, hemoptisis, diarrea, producción de esputo, disnea y linfopenia. Además, entre los hallazgos más comunes se encuentran el dolor de garganta, rinorrea, estornudos, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía y patrón de vidrio esmerilado en la radiografía de tórax (55). Si de pacientes hospitalizados se trata, se ha encontrado la aparición de fiebre hasta en el 90% de los enfermos, tos seca en aproximadamente el 86%, dificultad respiratoria entre el 53% y 80%, náuseas/vómitos o diarrea en cerca del 40%, fatiga en el 38%, y mialgia entre el 15 y el 44% (58).

Sin embargo, aparte de la predominante afectación respiratoria, existen informes de diversas manifestaciones clínicas en múltiples órganos, incluidos los síntomas cardiovasculares, urológicos, musculoesqueléticos, gastrointestinales y neurológicos. Un estudio realizado de manera retrospectiva en China, en el cual se incluyeron 214 pacientes contagiados con SARS-CoV 2 confirmados por laboratorio, informó de síntomas del sistema nervioso en 78 casos (36,4%), 45,5% en los graves y 30,2% en los no graves. Entre estos pacientes, 53 casos presentaban síntomas a nivel del sistema nervioso central, incluidos cefalea, epilepsia, ataxia, alteración del estado de conciencia, mareos y enfermedad cerebrovascular aguda. En comparación, 19 casos mostraron síntomas del sistema nervioso periférico, como dolor nervioso y reducción de las percepciones gustativas, olfativas y visuales (69). De acuerdo a lo anterior, podemos interpretar que aquellos pacientes que presentan la forma grave de la enfermedad manifiestan sintomatología diferente a la correspondiente a la del sistema respiratorio. De igual manera, se ha encontrado que las manifestaciones gastrointestinales se presentan principalmente en aquellos pacientes con la forma grave de la enfermedad. Según una revisión sistemática y metaanálisis en las que se analizó la diferencia entre los síntomas gastrointestinales entre los pacientes con la forma severa y los pacientes con la forma no severa de COVID-19, en los primeros se encontró que estos tenían más probabilidades de presentar síntomas gastrointestinales en comparación con los segundos (OR 1-60 [IC 95%: 1-09-2-36]; p=0-020; I²=44%). Más concretamente, se observó un mayor riesgo de padecer dolor abdominal (7-10 [1-93-26-07]; p=0-010; I²=0) en los pacientes con enfermedad grave que en aquellos con enfermedad no grave (70).

4.4. Herramientas para el diagnóstico y tratamiento.

La herramienta Gold Standard para el diagnóstico de la enfermedad, es la reacción en cadena de la polimerasa (71). Utilizada para detectar la presencia de la Transcriptasa Reversa, a partir de muestras de la nasofaringe. Esta técnica se consiste en dos reacciones consecutivas: al principio se da la conversión del ácido ribonucleico (ARN) en una cadena complementaria (ADNc) por medio de la enzima de transcripción reversa y de manera subsiguiente, se realiza la amplificación de la muestra de ADNc por reacción en cadena de la polimerasa utilizando cebadores específicos de genes y sondas de hidrólisis marcadas con fluorescencia. Sin embargo, la sensibilidad de la prueba depende del momento en el que se realice. Un estudio estimó la sensibilidad en un 33% 4 días después de la exposición, un 62% el día del inicio de los síntomas y un 80% 3 días después del inicio de los síntomas (63). Algunos factores que contribuyen a los resultados falsos negativos

se incluyen la inadecuada técnica de toma de la muestra, el tiempo que ha pasado desde la exposición y el origen de la muestra. Los kits de RT-PCR para la detección del SARS-CoV-2 contienen las enzimas de transcripción inversa y amplificación, sondas, conjuntos de cebadores y reactivos autorizados para los controles negativo, positivo e interno (72).

Otro tipo de prueba utilizada para determinar la infección fue la prueba de antígenos. Las pruebas de antígenos, en contraste con la prueba de PCR, detecta al virus o a las proteínas que lo componen sin pasos de amplificación térmica. Los antígenos son partículas o moléculas que pueden desencadenar una respuesta inmune con producción de anticuerpos, con el fin de eliminar a un determinado patógeno. Las pruebas de antígenos pueden ser más fidedignas que pruebas como la de anticuerpos, ya que los antígenos anteceden a estos últimos. Esta prueba se puede realizar mediante tiras de inmunoensayo de flujo lateral o mediante la técnica ELISA, esta última tiene una mejor sensibilidad. En comparación con las pruebas de ácidos nucleicos, el ensayo demostró tener una sensibilidad del 68% y una especificidad del 100%.

Además de la prueba de antígenos, está la prueba de anticuerpos. Los anticuerpos son generados por el sistema inmunitario en respuesta a un antígeno. Existen cinco clases de estos: IgA, IgD, IgG, IgM, IgE, los cuales se diferencian por su región C-terminal. Los anticuerpos se segregan en las mucosas y en la sangre, donde neutralizan los agentes patógenos uniéndose a los antígenos e activándolos. La sensibilidad de la prueba depende del momento de la enfermedad en la que se realice. La sensibilidad media para la combinación de IgG o IgM es de aproximadamente 41,1% en la primera semana, del 74,9% en la segunda semana y del 88,0% en la tercera semana luego del comienzo de los síntomas (73).

El SARS-CoV-2 trascendió a nivel global en un corto periodo de tiempo, ocasionando gran impacto en diferentes ámbitos de la vida en las personas de todo el mundo. Además, este virus generó cuadros de enfermedad grave en pacientes con comorbilidades como la diabetes, hipertensión y obesidad entre otras. Los coronavirus son uno de los principales patógenos que afectan primordialmente al sistema respiratorio humano, dejando secuelas graves, no solo a nivel pulmonar, sino también a nivel neurológico, gastrointestinal y musculoesquelético. Existen dos proteínas muy importantes involucradas en la inoculación del virus a nivel celular; El receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 y la proteasa de serina transmembrana de tipo 2 (TMPRSS2). Ambas proteínas son necesarias en la vía de entrada del virus a las células epiteliales nasales y bronquiales y los neumocitos, ya que interactúan con la proteína estructural viral (S), una de las varias proteínas estructurales del virus, como la E, M y N, la cual se une al receptor ECA2. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad comprenden desde alteraciones a nivel respiratorio hasta complicaciones a nivel pulmonar. Hasta el día de hoy, existen varias técnicas moleculares para el diagnóstico de la enfermedad, como la RT-PCR la cual es la prueba estándar de oro para la detección de la infección por el virus, las pruebas de antígeno y de anticuerpos las cuales representan un método de detección más rápido, pero tienen una especificidad menor.

5. IMPACTO DEL COVID-19 EN EL CURSO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD DE LA PSORIASIS EN PACIENTES MAYORES DE 18 AÑOS.

5.1. Vías fisiopatológicas en la interacción de la infección por el COVID 19 y el curso de la enfermedad psoriásica.

La asociación fisiopatológica que se ha descrito entre la Psoriasis y la infección por SARS-CoV-2 recae sobre los receptores ECA2. La proteína Spike (s) muestra una fuerte afinidad de unión al receptor ECA2, el cual se expresa ampliamente en los pulmones, riñón, corazón, intestino y el endotelio. Además, la capa epidérmica basal y células de las glándulas sebáceas de la piel normal también se caracterizan por inmunorreactividad de ECA2 (74). Se ha descrito que las personas que padecen Psoriasis tienen niveles séricos de enzima convertidora de angiotensina aumentados y de igual modo, aumento de la actividad tisular de la misma, especialmente en la variante eritrodérmica de la Psoriasis (75). Las células dendríticas responden a la infección vírica mediante la secreción de interferón (IFN) de tipo I. Una producción inadecuada de IFN provoca la activación de NF- κ B y del inflammasoma NLRP3, que conducen a la expresión descontrolada de IL-12, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IL-18, IL-33 y factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Esto crea un entorno de citocinas que podría desencadenar la exacerbación de muchos tipos de enfermedades inmunomediadas de ambos lados del espectro, humoral y celular (76).

La rápida expansión del SARS-Cov-2 en los últimos años pudo afectar el curso de enfermedades cutáneas como la Psoriasis. Se ha descrito en algunos estudios la exacerbación de la Psoriasis en pacientes infectados con SARS-CoV-2 (76,77,79). Existe la idea de que el Virus puede inducir la exacerbación de la enfermedad mediante la producción de citoquinas inflamatorias como IL 2, IL 7 e IL 10, proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP-1a), la proteína 10 (IP-10) y el factor de necrosis tumoral (TNF)- α ; todas estas moléculas, están presentes en el cuadro fisiopatológico de la Psoriasis (80).

El SARS-COV-2 tiene repercusión sobre diferentes sistemas a nivel corporal, entre los que se encuentran, el sistema musculoesquelético, el sistema nervioso, el sistema gastrointestinal, entre otros. Los mecanismos moleculares implicados en las complicaciones del sistema musculoesquelético parten de la modulación de la expresión de marcadores endógenos inflamatorios neuromusculares (81). El músculo esquelético, especialmente tras una actividad física regular, es responsable de la producción de mioquinas (citocinas derivadas del músculo) que señalan un estado de inflamación muscular fisiológica, que, en la presencia del SARS-CoV-2, puede intensificarse significativamente. Entre las mioquinas más importantes está la IL-6, la cual se encuentra elevada en situaciones donde hay un ambiente prolongado de inflamación muscular. En la estimulación muscular fisiológica mediante actividad física, esta mioquina induciría un ambiente antiinflamatorio, reduciendo el número de macrófagos subtipo 1 (M1-proinflamatorios) y aumentando el número de macrófagos subtipo 2 (M2-antiinflamatorios). La infección por SARS-CoV-2 induce un estado opuesto,

umentando la tasa de macrófagos proinflamatorios y estimulando un aumento de IL-1, TNF- α y receptores Toll-like (TLRs). La producción de mioquinas estimula la sobreexpresión del receptor ECA2 y además se ha descrito que la infección respiratoria primaria por SARS-CoV-2, la cual induce una inflamación sistémica con expresión de mediadores proinflamatorios como CXCL10, IFN-7, IL-1B, IL-6, IL-8, IL-17, y TNF- α , puede repercutir en el sistema musculoesquelético a través de la expresión de los genes ECA2-R y TMPRSS2 en varios tipos de células musculoesqueléticas, permitiendo la infección viral directa (81).

Para los dermatólogos, actualmente es un gran interrogante lo concerniente al tratamiento de enfermedades autoinmunitarias sistémicas, ya que la mayoría de los fármacos utilizados son de carácter inmunosupresor. Aunque el riesgo de infección con muchos agentes inmunosupresores de uso común sigue siendo bajo, los datos que evalúan la seguridad de dichos agentes en la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) son escasos.

La psoriasis es una dermatosis autoinmunitaria la cual es tratada con fármacos inmunosupresores, el uso de estos inmunosupresores como forma de disminuir las reacciones hiperinflamatorias (caracterizadas por hiperactivación de macrófagos y altos niveles de citoquinas proinflamatorias en COVID-19) se relaciona con la afectación indirecta de la dermis, con manifestaciones cutáneas que se producen independientemente del estadio o la gravedad de la enfermedad(81).Se han reportado casos de exacerbación de la Psoriasis en pacientes que tienen un tratamiento instaurado basado tanto en corticoides sistémicos como en hidroxicloroquina , y además se ha sugerido que la discontinuación del tratamiento con Secukinumab y Ciclosporina también resulta en reagudizaciones de la enfermedad (76).

Para aquellos pacientes que sufren de estas exacerbaciones, se han considerado diferentes conductas tales como, la discontinuación del tratamiento con hidroxicloroquina, la reducción progresiva del uso de corticoides, acompañado del uso de corticoides tópicos, acitretina oral, ciclosporina, y la readministración de secukinumab.En el caso del Metrotrexate, otro fármaco ampliamente utilizado en cuadros graves de Psoriasis y otras enfermedades inmunes sistémicas, se ha encontrado que aumenta el riesgo de infección en pacientes que padecen de artritis reumatoide pero no en otras enfermedades inmunomediadas, como la psoriasis, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante y la esclerodermia (82).

5.2. Comportamiento de la enfermedad psoriásica posterior a infección del virus SARS-COV-2

La psoriasis es un trastorno cutáneo desencadenado por diversos factores, como medicamentos e infecciones. La pandemia por el COVID-19 puede aumentar los casos de psoriasis al limitar el acceso de los pacientes a los entornos sanitarios necesarios en muchos países, aumentando el estrés emocional en los pacientes, que en sí mismo podría actuar como catalizador para la aparición y el agravamiento de la psoriasis. Por lo tanto, maximizar el apoyo psicosocial disponible para los pacientes con esta enfermedad durante la pandemia actual puede influir significativamente en la actividad de la enfermedad. Además, la infección por

SARS-CoV-2 provoca una respuesta hiperinflamatoria en los pacientes, a menudo conocida como síndrome de tormenta de citoquinas COVID-19 (COVID-CSS). Así pues, un aumento de la secreción de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la interleucina-1 α/β (IL-1 α/β), y la IL-17, todas ellas reguladas al alza en el COVID-CSS, puede ser otra fisiopatología de la psoriasis en estos pacientes (83). Los investigadores Kutlu, Ö y Metin, describen que los pacientes con infección por Covid-19 mostraban características de estados hiperinflamatorio, encontrando biomarcadores de inflamación elevados, tales como la proteína C reactiva y la ferritina (84). Dado lo anterior, y teniendo en cuenta la importancia de la inflamación en la fisiopatología de la Psoriasis, podría sugerirse que el estado hiperinflamatorio causado por el virus, puede alterar el curso de la Psoriasis (43). Kutlu y Metin llegaron a la conclusión de que los pacientes con psoriasis pueden ser más vulnerables ante un cuadro de COVID-19 complicado y a su vez tienen mayor riesgo de presentar exacerbación de su patología cutánea de base, debido al estado de hiperinflamación ocasionado por la propia infección del tracto respiratorio (49). Sumado a lo anterior, se estimó que aproximadamente el 17% de los pacientes con diagnóstico de psoriasis de moderada a grave, requieren tratamiento con moduladores inmunitarios sistémicos o agentes biológicos (85). Este tratamiento altera el sistema de vigilancia inmunitaria y estos pacientes tienden a presentar mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden implicar hospitalización y un aumento significativo de la morbilidad o mortalidad, lo que en definitiva hace que los pacientes con psoriasis sean más vulnerables al impacto del COVID-19 (86).

Se cree que otra etiología importante de esta afección en los pacientes COVID-19 está mediada por los medicamentos relacionados con la COVID-19 (87). Aunque no existe un medicamento que haya sido probado para la prevención y el tratamiento del COVID19, la FDA aprobó el uso de emergencia de Hidroxicloroquina para aquellos pacientes hospitalizados sin otras opciones de tratamiento, un medicamento utilizado para la prevención y el tratamiento de la malaria. Se ha reportado que la Hidroxicloroquina puede inducir y agravar la enfermedad por Psoriasis. Kutlu y Metin informaron de que un paciente de 71 años con COVID-19 sufrió un agravamiento de la psoriasis preexistente tras la administración de HCQ y oseltamivir (88). Se ha reportado que la Hidroxicloroquina puede incrementar la IL-17 conllevando a un incremento en el crecimiento de los queratinocitos (89).

A su vez, el tratamiento de los trastornos inflamatorios crónicos cambió drásticamente durante la pandemia de COVID-19. Los problemas con la disponibilidad de fármacos y las consultas irregulares con el dermatólogo hicieron que muchos pacientes sufrieran exacerbaciones (90). Un estudio observacional transversal realizado en Iraq reveló que el impacto psicológico de la pandemia, el miedo a acudir a los hospitales y la escasez de medicamentos han provocado un aumento de la tasa de recaída de enfermedades crónicas comunes de la piel, incluida la psoriasis (91).

Se han reportado casos de psoriasis de novo posterior a la infección por el virus del SARS-CoV 2. Rouai et. al (2021) describe el caso de un hombre de 25 años, sin antecedentes personales ni familiares de psoriasis, quien 5 días después de la resolución de una infección por Covid-19, desarrolla múltiples pápulas

eritematosas, descamativas que afectan el tronco y las extremidades y luego de un estudio clínico e histopatológico se estableció el diagnóstico de psoriasis guttata (92). Sumado a esto, se evidenció un caso en una mujer de 32 años sin antecedentes personales de la enfermedad dermatológica, pero con familiares con psoriasis, la cual desarrolló psoriasis en gota de novo posterior a la infección por Covid-19 (83). Por otro lado, la literatura menciona reportes de casos de exacerbaciones de psoriasis previamente diagnosticadas posterior a la infección por Covid 19, como por ejemplo Ye et al. (2020) describen el caso de un hombre de 69 años que presenta una exacerbación de psoriasis en placa posterior a la infección (93), también Öncü et al. (2021) reporta el caso de una mujer de 72 años con exacerbación de psoriasis pustulosa generalizada (94) y Baliwag et al (2021) comentan el caso de un hombre de 45 años con eritrodermia psoriásica exacerbada posterior a la infección por el virus Sars-CoV-2 (95).

En un estudio realizado en Japón, en donde se investigaron los cambios en el tratamiento biológico y el comportamiento de los pacientes a la hora de acudir a su departamento de dermatología, se compararon las cifras de pacientes con aparición de la enfermedad de la Psoriasis de novo en los años 2019 y 2020, y se encontró que, para este último año, el número de pacientes se redujo en un 37,5% con respecto al año anterior; pasó de 182 a 117 (96). La tasa de reducción de nuevos pacientes con psoriasis vulgar fue del 49,3% (de 144 a 76), mientras que las cifras de nuevos pacientes con artritis psoriásica y psoriasis pustulosa generalizada fueron casi las mismas en 2019 y 2020. Sin embargo, el número de pacientes que iniciaron tratamiento biológico fue el mismo en ambos años. Además, en el mismo estudio, evaluaron la discontinuación del tratamiento biológico de la Psoriasis y se encontró que a la fecha del primer día de Enero del año 2020, de los 215 pacientes que estaban bajo tratamiento biológico, tal como, anticuerpo antifactor de necrosis tumoral (TNF)- α (Infliximab, Adalimumab), Anticuerpo anti-IL-12/23 (Ustekinumab), Inhibidor de la interleucina (IL)-17 (Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab) y anticuerpo anti-IL-23 (guselkumab, risankizumab), 6 discontinuaron el tratamiento en 2020 por motivos distintos a una buena respuesta o efectos adversos, posiblemente debido a la pandemia de COVID-19. Estos datos se compararon con los de la misma fecha del año 2019 y se encontró que en ese año, de 165 pacientes que estaban bajo tratamiento biológico, solo 1 (0.6%), discontinuó el tratamiento por razones diferentes a buena respuesta o efectos adversos. En cuanto a la conducta de visita de los pacientes tratados con biológicos para la psoriasis, entre los 212 pacientes con buena adherencia a la visita al departamento de dermatología en el año anterior, es decir, los que nunca habían cancelado su cita en 2019, 24 pacientes (11,3%) se abstuvieron de sus visitas durante al menos 1 mes en 2020. Diecisiete pacientes se abstuvieron de visitar una vez, cinco pacientes se abstuvieron dos veces y dos pacientes se abstuvieron tres veces en 2020. El número total de casos de abstención de visitas fue de 33. El mayor número de casos de abstención de visitas se observó en abril y mayo, durante el primer estado de emergencia en Japón.

Investigadores del Departamento de Dermatología y Alergia del hospital Herlev y Gentofte consideraron que, probablemente las personas con enfermedades dermatológicas como la Psoriasis y la dermatitis atópica podrían suspender su tratamiento inmunomodulador ante un posible riesgo incrementado de enfermedad grave por infección por el Covid-19. Por lo anterior, realizaron una encuesta a

pacientes con Dermatitis atópica y Psoriasis, los cuales estuvieron siendo tratados con terapia inmunomoduladora que visitaron dicho hospital entre el 2 de Abril del año 2020 y el 15 de Junio del mismo año. De los 301 adultos que completaron la encuesta, 233 padecían de Psoriasis. Del total de la encuesta, se observó que al 52,7% le preocupaba enfermarse con COVID-19 debido a su enfermedad dermatológica y al 68,0% debido a su tratamiento, respectivamente, y el 7,3% interrumpió su tratamiento (97). Un estudio italiano descubrió que el 5,2% de los 515 pacientes de psoriasis tratados con fármacos biológicos interrumpían la terapia por sí mismos (98).

La evidencia de la influencia de la infección por COVID-19 en el curso de la Psoriasis es escasa, sin embargo, se ha podido reportar que aquellos pacientes con la patología de base pueden ser más vulnerables ante un cuadro de COVID-19 complicado y que el estado hiperinflamatorio generado por el ingreso del virus al cuerpo humano aumentan el riesgo de exacerbación de la Psoriasis. La pandemia generada por el mismo virus, influyó en la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes con Psoriasis y otras enfermedades dermatológicas las cuales venían siendo tratadas con biológicos además de que redujo las consultas a los centros dermatológicos.

5.3. Comportamiento de la enfermedad psoriásica posterior a vacunación contra el SARS-CoV-2

A partir del año 2020 y durante los dos años posteriores, la población global se enfrentó a una emergencia sanitaria provocada por el SARS-CoV-2; él cual, al principio de su aparición, no se conocía mucho de su mecanismo fisiopatológico en el huésped. Lo que sí se sabía, es que era un virus con una alta patogenicidad que conllevaba a una alta morbimortalidad a nivel global, principalmente por el síndrome respiratorio agudo severo causado como consecuencia de la propia infección; Razón por la cual, se veía prioritario la implementación de una solución sanitaria rápida y eficaz (99). Gracias a los avances tecnológicos y científicos, las vacunas han sido un gran instrumento contra la lucha de las enfermedades infecciosas, por ende, desde inicios de la enfermedad, se han explorado diferentes estrategias como posibles vacunas contra el SARS-CoV-2, incluidas las vacunas de ADN y ARN mensajero (ARNm), las vacunas de virus inactivados, las vacunas de subunidades de proteínas, las vacunas vectorizadas por virus, entre otras (100).

Entre los diferentes tipos de vacunas que se han desarrollado para combatir el Covid-19 están: Pfizer-BioNTech o Moderna; el mecanismo de acción de estas vacunas se basa en la creación de moléculas de ácido ribonucleico mensajero (ARNm), las cuales una vez ingresadas al organismo por medio de una inyección intramuscular, son liberadas al citoplasma y posteriormente reconocidas por los ribosomas y toda la maquinaria enzimática de la célula. Esto hace que se estimule por parte de las células propias del organismo, la producción de una proteína espicular que normalmente se encuentra en la superficie del virus SARS-CoV-2 (proteína Spike). Una vez que las células del huésped presenten la proteína de la espícula en su superficie, posteriormente serán reconocidas y presentadas por las células presentadoras de antígeno (APC) al sistema inmunitario, y éste al

desconocer su origen, las clasificará como cuerpo extraño y desencadenará la producción de células T, células B de memoria y anticuerpos neutralizantes contra la proteína espicular. Más adelante, estas células tendrán la capacidad de actuar contra el virus si la persona vacunada se infecta en el futuro. Es el mismo sistema, tal como ocurriría con otros antígenos producidos endógenamente en una infección viral natural (101).

Por otro lado, Janssen de Johnson & Johnson y AstraZeneca, utilizan una vacuna de vector viral. Este mecanismo biotecnológico se basa en la utilización de un virus recombinante, en este caso se usa el adenovirus tipo 26, el cual es modificado genéticamente para que pierda su capacidad de replicación y de generar enfermedad, pero aún pueda ingresar a las células humanas. Al mismo tiempo, se le introducirá a este virus inocuo, fragmentos específicos de la proteína de punta que se encuentra en el virus SARS-CoV-2, esto con el fin de servir como una plataforma para introducir la proteína en el organismo. Una vez que el SARS-CoV-2 ingresa a la célula huésped, se expresa el antígeno de la proteína espiga del SARS-CoV-2, lo que desencadena una respuesta inmune mediada por células T (101).

En cuanto a la vacuna Sinovac, el mecanismo de acción de esta vacuna es aislar el virus SarS-Cov 2 y posteriormente inactivarlo por medio de sustancias químicas, calor o irradiación. Este virus inactivo es posteriormente inyectado en el organismo y una vez en el huésped, se crean anticuerpos contra el virus sin la sintomatología de la infección. Se trata de un mecanismo tradicional de respuesta inmunitaria innata y ha sido usado durante décadas en la elaboración de otras vacunas, como las de la polio, la rabia o la hepatitis A (101).

Por último, ésta la Novavax, es otra vacuna circulando para combatir el COVID-19. Esta es una vacuna que, a diferencia de las otras, no involucra la presencia del agente patógeno completo, tampoco usa un virus inofensivo como vector, sino que se usan únicamente subunidades antigénicas, es decir se basa únicamente en usar partes del virus que son altamente inmunogénicas, en este caso la proteína spike. Posteriormente, el sistema inmunológico detecta las proteínas de la espícula y se generará una respuesta que incluye la producción de anticuerpos y la creación de linfocitos. Esta respuesta inmunitaria, es lo que nos ayuda a protegernos y evita la enfermedad grave a causa de ese microbio a futuro (102).

Las vacunas contra el COVID-19 han logrado una amplia cobertura a nivel global, de acuerdo con estadísticas actualizadas para abril del 2023, se estima que a nivel mundial alrededor del sesenta y nueve por ciento de los individuos han sido inoculados con al menos una dosis contra el Covid-19. Además, se han registrado 13.370 millones de vacunas colocadas hasta la fecha, con una tasa de aproximadamente 68.129 de vacunas administradas por día (103). La vacunación masiva contra el Covid-19, hizo que la transmisión del virus disminuyera de manera considerable, así como también logró ser eficaz en la prevención de formas graves de la enfermedad, estancia hospitalaria y muerte (104). No obstante, de la misma manera fueron apareciendo informes donde se describen distintos eventos adversos cutáneos relacionados con la previa vacunación contra el Sars-CoV 2. Eventos tales como reacciones en el lugar de la inyección, erupción morbiliforme, urticaria, pitiriasis rosada, así como también casos de aparición y exacerbación de

algunos trastornos dermatológicos, incluidos el liquen plano y la psoriasis, siendo ésta última de nuestro interés investigativo (105).

Dentro de la literatura, se ha descrito psoriasis de nueva aparición o reagudización después de varias vacunas, entre las cuales se encuentran incluidas las vacunas contra la fiebre amarilla, el tétanos- difteria, la BCG, el polisacárido neumocócico y la influenza. (106, 107, 108 y 109). La razón de esto, se cree que es debido a la respuesta inmunológica ampliada desencadenada por la vacuna. Al ser el sistema inmunológico una red compleja de células, tejidos y moléculas y el cual actúa diferente en cada individuo, en algunos casos, las células inmunitarias no solamente atacarán a los antígenos infecciosos inducidos por las vacunas, sino que también pueden atacar células sanas del cuerpo y desencadenar una respuesta inmunitaria más amplia que afecta a otros tejidos y órganos del cuerpo, incluida la piel. Como se mencionó en capítulos anteriores, la psoriasis necesita de dos factores fundamentales para que se genere: predisposición genética y un factor desencadenante ambiental, éste último puede ser la vacuna. Por lo tanto, en personas que tengan predisposición genética a desarrollar enfermedades autoinmunitarias, incluida la psoriasis, puede aumentar su riesgo de experimentar la enfermedad de novo o la reagudización después de la vacunación (110). Por consiguiente, ha surgido la preocupación de que la vacuna pueda empeorar la psoriasis o incluso desencadenar la aparición de la enfermedad en individuos previamente sanos.

En este apartado se revisaron múltiples artículos de las bases de datos PubMed y Google Scholar, en donde se describe el comportamiento de la enfermedad psoriásica posterior a la vacunación contra el virus del SARS-CoV 2. Desde principios de 2020 hasta abril de 2023, los estudios descritos han proporcionado resultados mixtos sobre los efectos de la vacunación contra el SARS-CoV-2 en la psoriasis.

Dentro de los que informaron la aparición de la enfermedad de novo posterior a la vacunación, es decir sin antecedentes de la enfermedad psoriásica, se destacan varios reportes de casos en los cuales se han observado varios casos de psoriasis de novo en sus distintas formas clínicas (111). En cuanto a la forma más común, la psoriasis en placa, según Zaiem et al. (2022), se reportó un caso de una paciente de 58 años, como único antecedente personal padecía de hipotiroidismo. No toma medicamentos, niega haber sufrido infecciones previas o estrés y no había predisposición familiar a la psoriasis. Recibió el 7 de agosto de 2021 su primera dosis de Vaxzevria® (vacuna ChAdO x1-S COVID-19) y el 17 de agosto de 2021, acude al servicio de urgencias por una erupción eritematosa acompañada de costras amarillentas y placas descamativas y escamosas en las extremidades superiores e inferiores. Los hallazgos histológicos tales como paraqueratosis intermitente, ausencia de la capa granular, elongación de las papilas dérmicas, infiltrado linfocitario dérmico, así como vasos sanguíneos dilatados, confirmaron el diagnóstico de psoriasis en placa. Se trató a la paciente con una pomada tópica de betametasona y calcipotriol (50 µg/0,5 mg/g) una vez al día, lo que produjo una resolución significativa de la erupción cutánea en el plazo de un mes. Posteriormente recibió su segunda dosis de la vacuna COVID-19 con el mismo tipo (vacuna ChAdOx 1-S COVID-19) y las lesiones de psoriasis no reaparecieron tras un seguimiento de 6 meses después (112). De igual forma, se menciona en la

literatura otros casos documentados de psoriasis en placa de novo posterior a la vacunación, uno fue posterior a la tercera dosis de la vacuna Pfizer/BioNTech (113), otros tras la colocación de la primera dosis de la vacuna de Astrazeneca (114).

Asimismo, se describe la psoriasis en gotas o guttata en un artículo publicado en la revista *Journal of Cosmetic Dermatology* en mayo de 2021 (107), en donde se reporta un caso de un hombre de 73 años, hipertenso controlado, EPOC, diabetes durante más de 10 años e infección por SARS- COV- 2 sin síntomas 4 meses antes. Un mes después de la primera dosis de la vacuna Pfizer-BioTech, notó muchas lesiones rojas y escamosas con picazón en cuero cabelludo, tronco y extremidades acompañado de placas eritematosas blanqueables bien definidas con descamación blanca seca y pápulas eritematosas. En el examen histopatológico se observaron paraqueratosis, ortoqueratosis e hiperqueratosis con crestas intercelulares alargadas que rodeaban las papilas dérmicas, junto con vasos dilatados en las papilas dérmicas por lo que se le diagnosticó psoriasis guttata. De la misma manera, Nourelimene et al. (2022), describe otros dos casos de psoriasis guttata de novo, uno posterior a la administración de la primera dosis de la vacuna Pfizer- BioNTech BNT16B2b2 y otro seguido de la primera dosis de la vacuna Janssen (115).

La búsqueda en el programa nacional de Estados Unidos para reportar reacciones adversas a las vacunas (VAERS, por sus siglas en inglés), reveló 79 pacientes, de los cuales 57 pacientes (72,2 %) tenían psoriasis conocida y 22 (27,8 %) informaron psoriasis de nueva aparición. De los pacientes con psoriasis recién diagnosticada, se determinó que 6 eran del subtipo guttata o en gotas. En general, la mayoría había recibido la vacuna Pfizer-BioNTech (48,1 %), Moderna (43,0 %) y Janssen (8,9 %) (104).

En cuanto a la psoriasis pustulosa generalizada, según un informe de caso realizado por Elamin et al. (2022), se describe el caso de una mujer de 66 años, hipertensa, con diagnóstico de depresión, sin antecedentes familiares de psoriasis u otras patologías cutáneas. Sus medicamentos a largo plazo incluían aspirina, sertralina, amlodipina y bisoprolol. No había enfermedades recientes, incluidos los síntomas respiratorios de COVID- 19. Refiere que 3 semanas posterior a la administración de la primera dosis de la vacuna AstraZeneca, presentó una extensa erupción eritematosa pustulosa en tronco y cara proximal de extremidades, sin afectación de mucosas ni palmoplantar. El examen histológico de una biopsia diagnóstica confirmó la sospecha diagnóstica previamente mencionada. Como tratamiento se utilizó acitretina 20 mg una vez al día, lo que resultó en la resolución de la erupción, por lo que según recomendaciones médicas, se aconseja administración de segunda dosis de Astrazeneca la cual recibió sin consecuencias posteriores para su piel (116). Por otro lado, Gargiulo et al. (2023), reporta un caso de un paciente sin antecedente de la enfermedad psoriásica, el cual desarrolló psoriasis pustulosa palmoplantar grave, junto con psoriasis en placas genitales, después de la segunda inyección de la vacuna Pfizer/BioNTech (113).

Adicionalmente, otra forma clínica de la psoriasis poco común y que se manifestó posterior a la vacunación contra SarS-CoV 2, se presentó en una mujer de 45 años, sin antecedentes tanto personales como familiares de enfermedad dermatológica ni de trastornos autoinmunes del tejido conjuntivo, la cual presentó eritema y dolor

en algunos dedos de manos y pies, ocurrido 3 días después de la segunda administración de la vacuna Pfizer. Después de análisis de hallazgos clínicos e histopatológicos y, considerando la relación temporal con la administración de la vacuna, se le diagnosticó psoriasis de novo de las uñas posterior a vacuna del Covid-19 como posible desencadenante (117).

Actualmente, además de reportes de casos aislados, no existen metaanálisis o revisiones sistemáticas que examinan específicamente la relación entre la vacunación contra el virus y la aparición de psoriasis de novo. Agregado a esto, no hay suficientes estudios publicados que hayan demostrado una relación estadísticamente significativa entre la vacunación contra la COVID-19 y la aparición de la psoriasis de novo en la población en general. Por lo tanto, no se ha demostrado una relación causal concluyente entre la vacunación y la aparición de la psoriasis de novo y se necesitan más investigaciones para confirmar estas asociaciones y determinar los mecanismos subyacentes (114).

En cuanto a las exacerbaciones de la enfermedad en pacientes con psoriasis previamente diagnosticada, si hay un poco más de información sobre este tópico.

Falótico et al. (2021), realizan un análisis utilizando la base de datos del programa nacional de Estados Unidos para reportar reacciones adversas a las vacunas (VAERS) y se observó que, aun cuando menos del 1% de la población general notificaron reacciones psoriásicas relacionadas con la vacunación con COVID-19, los pacientes con antecedentes de psoriasis tenían 56 veces más probabilidades de notificar erupciones psoriásicas (odds ratio [OR] 75,36; intervalo de confianza [IC] del 95%: 60,87-93,29; $p < 0,0001$) (118).

En la literatura se han documentado exacerbaciones postvacunales desde reportes de casos (119) hasta en estudios más amplios (105). En cuanto a los reportes de casos documentados, en diciembre de 2021 en un hospital universitario de Taiwán se hizo un estudio de casos y controles, donde se reclutaron un total de 83 pacientes con diagnóstico de psoriasis previo, de los cuales 32 no estaban inmunizados y 51 se vacunaron contra el Covid-19 (30 dosis de Moderna y 33 dosis de AstraZeneca-Oxford). En los pacientes post-vacunación, se observó que el PASI aumentó significativamente de 3,1 a 8,0 ($p < 0,001$), mientras que en el grupo control el PASI se mantuvo estable con el tiempo (4.3–3.6, $p = 0.329$) (105).

Adicionalmente, se han documentado casos de psoriasis postvacunal desde la forma clínica más común, por ejemplo Bostan et al. (2021) reporta 2 casos de exacerbación de la psoriasis en placas tras las vacunas Pfizer Biotech y Corona Vac (120) ; hasta la forma más severa, la psoriasis eritrodérmica, la cual se presentó en un paciente de 42 años, con antecedente de psoriasis en placa y artritis psoriásica diagnosticadas hace 20 años (121).

Del mismo modo, a diferencia del grupo de pacientes sin antecedentes de psoriasis, se han observado exacerbaciones extradermicas posterior a la vacunación en pacientes con diagnóstico previo de la enfermedad psoriásica. Por ejemplo, el caso de un hombre de 30 años con psoriasis controlado por más de 10 años manifiesta tras su segunda dosis de moderna, empeoramiento de sus lesiones psoriásicas y adicionalmente, dolor de cuello y cadera. Posteriormente, se le realizaron pruebas

de marcadores de infección bacteriana y viral, anticuerpos antinucleares, anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado, antígeno leucocitario humano B27 y factor reumatoide, las cuales fueron negativas. Se le realizó una radiografía de la articulación sacroilíaca, la cual mostró un estrechamiento del espacio bilateral. Adicionalmente, la resonancia magnética (RM) cervical mostró efectos de realce en el ligamento interespinoso cervical y la RM sacroilíaca mostró sacroileitis bilateral. En base a estos hallazgos, se le diagnosticó exacerbación de Espondiloartritis psoriásica y se trató con ixekizumab, con buena respuesta clínica (122).

En cuanto a si el tipo de tratamiento se relaciona con la exacerbación postvacunal sigue siendo un tema muy controversial a nivel investigativo; En el año 2021, Sotiriou et al. (2021) reportaron 14 casos de exacerbación de psoriasis previamente diagnosticada posterior a la vacunación contra el Covid-19. De los 14 pacientes, 9 estaban sin tratamiento y 5 estaban recibiendo únicamente tratamiento tópico (esteroides, calcipotriol/betametasona). Casi todos los pacientes experimentaron una exacerbación posterior a la vacuna de 10,3 días con una desviación estándar de $\pm 7,71$, siendo la gran mayoría después de la segunda dosis. En particular, no hubo diferencia entre los tipos de vacunas utilizadas (50% vacunas con tecnología de ARNm y 50% vacunas con adenovirus) y de manera similar, el PASI no fue estadísticamente diferente en los diferentes grupos de vacunas ($P=0,073$, intervalo de confianza 95%: -0,36-6,96) (123).

Similarmente, de febrero a julio de 2021, se reportaron 11 casos de exacerbación psoriásica post vacunal (124). Las exacerbaciones se notaron a los 8,5 días $\pm 2,8$ días posterior a la vacuna, principalmente luego de la segunda dosis (81,8%). Adicionalmente, se observó que la forma en placas fue la presentación clínica más frecuente (10/11 pacientes). Además, como se ya se había mencionado anteriormente, en este caso la posibilidad de exacerbación tampoco parece estar vinculada al tipo de vacuna COVID-19 (72,7% con vacunas de tecnología de ARNm y 27,3% con vacuna adenovírica). Por otro lado, a diferencia de Sotiriou et al., de los 11 casos reportados, 6 de ellos estaban bajo tratamiento biológico; de los cuales a 4 casos se añadió al tratamiento actual una combinación tópica de calcipotriol/betametasona y/o fototerapia, mientras que en los 2 pacientes restantes fue necesario cambiar de agente biológico, observándose en ambos casos la resolución de la exacerbación.

Desde otro punto de vista, un reciente informe italiano documentó tres casos de pacientes con psoriasis en tratamiento con apremilast, que fueron vacunados contra COVID-19 con la vacuna Pfizer Biotech y la AstraZeneca-Oxford (dos dosis) y no experimentaron ningún empeoramiento de su enfermedad cutánea (125).

Burlando et al. (2022) realizaron un estudio donde se quería evaluar si los pacientes en tratamiento biológico presentan un menor riesgo de exacerbación de psoriasis tras la vacunación con COVID-19, en comparación con otros pacientes que no reciben terapia biológica. Se reclutaron 322 pacientes vacunados recientemente, de los cuales 251 (79%) estaban bajo tratamiento biológico y 65 (21%) no. De los 322 pacientes estudiados, 316 (98%) no presentaron brotes de psoriasis tras la vacunación con COVID-19 y el 2% restante que sí desarrolló exacerbación postvacunal, 2 (33,3%) estaban bajo tratamiento biológico y 4 (66,6%) no ($p=0,0207$; prueba exacta de Fisher) (126). De la misma manera, en un estudio

(127) de 50 pacientes psoriásicos vacunados tratados con fármacos biológicos, sólo un paciente declaró una exacerbación de la psoriasis tras la vacuna, lo que sugiere que los brotes inducidos por la vacuna pueden ser limitados en pacientes que reciben inmunosupresores.

En añadidura, dentro de los estudios más amplios donde se describe la exacerbación psoriásica postvacunal, encontramos una revisión sistemática (105) donde se identificaron 36 estudios, en donde se incluyeron 279 pacientes con exacerbación de la enfermedad. Se encontró que el subtipo clínico más común es la psoriasis en placas. Las vacunas que más se relacionan con el brote de la enfermedad son las vacunas de ARNm, incluidas las vacunas Moderna y BioNTech/Pfizer y que la mayoría de los episodios de exacerbación se informaron después de la segunda dosis. Por último, la mayoría de los pacientes experimentaron resultados favorables con mejoría o resolución entre 3 días y 4 meses después del inicio del tratamiento.

Adicionalmente, una reciente revisión sistemática evaluó siete estudios sobre psoriasis de novo, 32 estudios sobre exacerbaciones de psoriasis y cuatro estudios sobre ambas enfermedades. Según esta revisión, la mayoría de las exacerbaciones se desarrollaron después de vacunas de ARNm (más comúnmente Pfizer/BioNTech). La mayoría de los pacientes fueron tratados con agentes tópicos, mientras que unos pocos pacientes con brotes de psoriasis fueron tratados con fármacos sistémicos, incluidos los biológicos (105).

Como conclusión, se menciona en varios estudios que la posible razón de la relación que existe entre la psoriasis de novo y la exacerbación psoriásica posterior a la vacuna contra el SarS-CoV 2 se deba a primero; la desregulación del sistema inmunitario, tanto humoral como celular, atribuida a los componentes infecciosos de la vacuna y los adyuvantes de la misma (128). Segundo; Se ha observado un aumento de las reacciones Th17 en pacientes con enfermedad grave por COVID-19 (129). Dentro de la literatura, se ha documentado que vacunas de ARNm, como la BCG y la Difteria son responsables de un aumento de la producción de IL-6 y del reclutamiento de células Th1 y Th17 (128), las cuales se saben que desempeñan un papel crítico en la patogénesis de la psoriasis. Por esta razón, se cree que vacunas que usan como mecanismo biotecnológico el ARNm, como lo son la de Pfizer Biotech y Moderna, podría ocurrir un efecto similar en donde la elevación de IL-6 y células Th17, pueden contribuir a la aparición o exacerbación de nueva psoriasis en un subconjunto de pacientes (129). Tercero, ensayos clínicos de vacunas de ARNm COVID-19 han demostrado que los niveles de IL-12, IL-2, TNF- α e IFN- γ pueden aumentar tras la vacunación y pueden provocar la activación de vías de señalización inflamatoria, que pueden conducir a la aparición o exacerbación de la psoriasis (130). Y, por último; Se ha observado un aumento de la producción de TNF- α e IFN- γ por las células T CD4, 14 días posterior a una única dosis de la vacuna COVID-19 de AstraZeneca (131). El TNF- α es una citocina proinflamatoria en las lesiones cutáneas de pacientes con psoriasis (132), mientras que el IFN- γ ha sido reconocido como una de las citocinas patógenas que pueden desencadenar cascadas inflamatorias y vías de señalización de la psoriasis, con el potencial de convertirse en un marcador de gravedad (133). Por lo tanto, es plausible que la vacuna puede inducir la exacerbación de la psoriasis en pacientes susceptibles individuos (131).

La evidencia disponible hasta la fecha sugiere que una proporción significativa de personas con psoriasis experimenta una exacerbación de la enfermedad después de la vacunación y en menor medida, pero también documentado en la literatura, casos de psoriasis de novo postvacunal. En ambas situaciones, se necesitan más estudios con un mayor número muestral para establecer una relación causal y para comprender mejor la posible relación entre la vacuna contra el SARS-CoV-2 y la psoriasis. Adicionalmente, es importante recordar que la mayoría de las personas que reciben la vacuna contra el SARS-CoV-2 no experimentan ningún efecto secundario grave que atente contra la vida y que la vacunación sigue siendo la mejor manera de protegerse contra la enfermedad COVID-19, por lo que según las recomendaciones de la guía del grupo de trabajo COVID-19 de la Fundación Nacional de Psoriasis para el manejo de la enfermedad psoriásica durante la pandemia, se aconseja que: “pacientes que sufren de psoriasis deben recibir la vacuna contra el SARS-CoV-2, preferiblemente con tecnología de ARNm, tan pronto estén disponibles”. “En pacientes con psoriasis o artritis psoriásica que se encuentren en manejo terapéutico sistémico, no está contraindicada la vacunación basada en ARNm contra el SARS-CoV-2”. “En la mayoría de los casos, no se recomienda suspender en pacientes con psoriasis su tratamiento instaurado, ya sea oral o sistémico, durante el proceso de vacunación contra el Covid-19” (134).

5.4. Impacto psicosocial de la pandemia COVID-19 en la enfermedad psoriásica

A nivel psicosocial, la enfermedad de la psoriasis tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Los conflictos de autoimagen y la disminución de la autoestima, el estrés crónico, la inhibición de interacciones sociales y relaciones de pareja, el estigma social y la discriminación, las repercusiones en el rendimiento laboral y los riesgos de problemas de salud mental son solo algunas de las dimensiones que se ven enfrentados los pacientes que sufren de esta patología (135, 6).

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) proclamó el estado pandémico de la enfermedad por el virus del Sars-CoV-2. Según la literatura descrita, este escenario de emergencia de salud pública, adicionado a la necesidad de un aislamiento obligatorio y el miedo a contagio, hace que los individuos con enfermedades dermatológicas como lo es la psoriasis, sean más vulnerables al establecimiento de la aparición o agravamiento de su dermatosis, lo que puede llevar a un empeoramiento de su calidad de vida y tener un gran impacto a nivel social (136).

La pandemia de COVID-19 hizo que los sistemas sanitarios del mundo se vieran saturados y, por ende, muchos centros fueron incapaces de atender a un gran número de pacientes o éstos mismos fueron devueltos de hospitales que estaban centrados en el tratamiento de los casos de COVID-19 (137). Adicionado a esto, debido al aumento de las tasas de infección por SARS-CoV-2, muchos estados implementaron órdenes de permanecer en casa y el cierre temporal de negocios no esenciales, como lo son los consultorios de prácticas privadas de dermatología; Dando como resultado que muchos dermatólogos tuvieron que cerrar sus

consultorios o reducir significativamente su volumen de pacientes (138). En añadidura, como menciona Muddasani et al. (2020), para marzo de 2020 en Nueva York, el epicentro de la pandemia de COVID-19, sólo el 20% de las consultas de dermatología estaban abiertas. A su vez, ellos mencionan que, a partir del estudio de 60 consultorios dermatológicos en 6 estados diferentes de Estados Unidos, sólo el 53% de las consultas estaban abiertas (139). Así pues, los pacientes con psoriasis que normalmente llevaban un contacto cercano con su médico para el seguimiento de su patología sólo tenían un acceso limitado a la atención sanitaria necesaria (139, 140,141).

Esto tuvo repercusiones a nivel de la salud de estas personas, puesto a que se ha evidenciado que la falta de acceso a la atención médica adecuada ha provocado exacerbaciones en los pacientes diagnosticados previamente con la enfermedad psoriásica, como se menciona en la revisión sistemática realizada por Rocha et al. (2021) (142). De manera complementaria, Polat et al. (2021), realizaron un estudio en 7 centros clínicos, específicamente en las consultas de dermatología, donde tenían como objetivo evaluar los datos epidemiológicos de los pacientes con psoriasis durante el período pandémico. Ellos realizaron un cuestionario semiestructurado con previo consentimiento informado a 1322 pacientes con diagnóstico previo de psoriasis entre el 11 de marzo y 28 de junio de 2020. Según las respuestas descritas por los pacientes, un 72,9% (n=964) no pudo comunicarse con su médico durante este periodo. De esos 964 pacientes, 23,9% (n=2300) optaron por acudir a una farmacia para continuar el tratamiento, un 26,1% (n=252) decidieron suspender el tratamiento por completo, 38,6% (n=372) siguieron su tratamiento habitual y 11,4% (n=110) usaban cualquier medicamento que tuvieran en casa (143). Estas estadísticas indican, que esta situación llevó a los pacientes a tomar diferentes decisiones sobre su tratamiento sin la supervisión médica correspondiente, lo cual pudo ser potencialmente peligroso en el curso clínico de su enfermedad.

Adicionalmente, el aislamiento y el cierre temporal de los servicios ambulatorios limitaron aún más la capacidad de los pacientes para acceder a la atención médica, especialmente para aquellos que no estaban familiarizados con la teledermatología o no podían acceder a ella, lo que provocó la interrupción del tratamiento y el deterioro de su estado (144). Como menciona Stepaniuk et al. (2022), luego de haber encuestado a 121 pacientes donde se les preguntó sobre su percepción sobre la teledermatología, El 58,5% de los encuestados señalaron la falta de capacidad para realizar pruebas de detección adicionales, el 53,8% la falta de capacidad para evaluar las lesiones cutáneas y el 18,5% la mala calidad de la conexión a Internet o telefónica; Esta insatisfacción de los pacientes con la teleasistencia puede revertir los avances ya logrados y agravar el curso clínico de la enfermedad (145).

Por otro lado, una vez fue avanzando la pandemia, a pesar de que los casos de infección fueran disminuyendo y las órdenes de permanencia en el domicilio se fueron levantando poco a poco, Yim et al. (2020) encontró que muchos dermatólogos informaron de dificultades para mantener el volumen de pacientes incluso después de esto. Se cree que la razón detrás podría ser que una gran proporción de pacientes eran de edad avanzada y temían salir de sus casas debido al contagio (138). Lo anterior nos lleva a otro aspecto importante a nivel social, que

es el temor y el estrés que generó la pandemia en la enfermedad psoriásica.

Según la literatura, la psoriasis se conoce como una enfermedad cutánea sensible al estrés (146), esto quiere decir que, al ser una enfermedad influenciada por factores genéticos y ambientales, el estrés puede desencadenar una cascada de respuesta inmunológica y endocrina, la cual juega un papel importante en el comportamiento clínico de la enfermedad (147). A modo de ejemplo, en estudios como el de Ertuğrul (2022) se evidenció que los pacientes con psoriasis experimentaron un aumento en la liberación de cortisol como respuesta al estrés psicosocial; éste aumento en la respuesta neuroendocrina se vio asociada con un incremento de la gravedad de la enfermedad (148). Asimismo, se observó un resultado similar en la revisión sistemática realizada por Rocha et. al (2021), en donde se reveló que en estos pacientes expuestos a la carga de estrés generada por la pandemia per se, la mayoría presentó exacerbaciones de la enfermedad psoriásica (142). Adicionalmente, el estudio de Kuang et al. (2020), reveló que la restricción de la actividad al aire libre (dada por el aislamiento preventivo obligatorio) estaba asociada con un aumento en el estrés (medido por la escala analógica visual), los síntomas de ansiedad (medida por la escala de trastorno de Ansiedad Generalizado de 2 ítems) y depresión (medido por el Cuestionario de Salud del Paciente de 2 ítems), los cuales a su vez modificaron la gravedad de la enfermedad ya que al examinar 926 cuestionarios válidos, 405 (43,7%) declararon una exacerbación de la psoriasis de moderada a grave (149). Estos hallazgos sugieren una conexión entre el impacto psicosocial de la pandemia y la gravedad de la enfermedad.

En términos de salud mental, durante el apogeo del aislamiento preventivo se cerraron muchos servicios psiquiátricos y el confinamiento agravó aún más la vulnerabilidad de los pacientes a los trastornos mentales (150). Hsien-Yi Chiu et al. (2021) realizó un estudio donde reclutó a un total de 423 pacientes con psoriasis no infectados por COVID-19 y les realizó un cuestionario autoadministrado para evaluar la amenaza percibida, el impacto psicológico y la salud mental de cada uno de ellos. Dentro de los resultados obtenidos, el 94,3% de los pacientes percibieron al menos una amenaza por COVID-19, dentro de las cuales las que más preocuparon fueron principalmente: el riesgo de contagio en los miembros de la familia (44,9 %), la escasez de medicamentos para el tratamiento de la psoriasis durante la pandemia (32,2 %) y el temor a contraer COVID-19 al acudir a la consulta de dermatología para sus controles de psoriasis (30,9%). Adicionalmente, cerca de 263 pacientes informaron haber experimentado un alto impacto psicológico relacionado con el COVID-19, siendo aquellos con comorbilidades y un PASI más alto al inicio del estudio ($PASI \geq 20$) los que obtuvieron una puntuación más alta en escalas como la de riesgo percibido COVID-19 para la psoriasis (PCRSP), la escala de depresión, ansiedad, insomnio y síntomas asociados al estrés (DAISS), y la escala de Impacto de Sucesos-Revisada (IES-R). Por último, también se evidenció que un número considerable de participantes experimentó al menos un síntoma psicológico durante la pandemia, dentro de los cuales se encuentran la depresión (13,5 %), estrés (9,7 %), insomnio (5,9 %) y ansiedad (5,4%) (151).

Sumado a lo anterior, una revisión sistemática de la literatura realizada por Mahil et al. (2021) demuestra por medio de un modelo de regresión ajustado, que pacientes con cribado positivo para ansiedad y depresión tenían un empeoramiento

significativo de la enfermedad, con un odds ratio (OR) de 2,01 (IC del 95%, 1,72-2,34) (152). Asimismo, como menciona Lada et al. (2021), también se observó una relación entre la depresión generada por la pandemia y afecciones sistémicas como lo es la artropatía generada por la psoriasis, donde se concluye que la afectación articular en la psoriasis se asocia con una mayor carga de depresión en estos pacientes (153). Estos hallazgos demuestran el impacto significativo que generó la pandemia de COVID-19 en la salud mental de los pacientes con psoriasis, especialmente aquellos con una mayor gravedad de la enfermedad y la presencia de comorbilidades.

Otro aspecto importante del impacto social de la pandemia en la enfermedad psoriásica es el impacto económico. Guo et al. (2020) menciona que las enfermedades cutáneas suponen una gran carga económica para las familias y la sociedad (154). En Estados Unidos, los costes indirectos atribuibles a la psoriasis oscilan entre 23,9 y 35.4 millones de dólares (8). Los gastos pueden variar según el grado de severidad de la enfermedad, el tipo de tratamiento y patologías derivadas de la psoriasis; por ejemplo, aquellos pacientes bajo tratamiento biológico pueden llegar a gastar \$29,832 dólares al año, por otro lado, aquellos que padecen de artritis psoriásica pagan hasta \$23,427 dólares al año en gastos de la enfermedad, y los que padecen un grado leve a moderado de la enfermedad \$21,481 dólares al año (155). Como consecuencia del aislamiento, el desempleo y la pérdida de ingresos relacionados con la pandemia de COVID-19 pueden suponer un riesgo adicional para la salud de los pacientes con enfermedades cutáneas (154).

En la literatura se menciona que la adherencia al tratamiento de la enfermedad de la psoriasis puede ser mayor cuando aumentan los ingresos, en áreas geográficas en mejores situaciones económicas o en pacientes con psoriasis que visitan regularmente a su médico (156), mientras que podría disminuir cuando se presentan comorbilidades adicionales, cuando se presentan situaciones estresantes y cuando se prescribe medicación autoadministrada (157, 158). Siguiendo la idea anterior, según Kuang et al. (2020) la pérdida de ingresos y de prestaciones laborales se asoció significativamente con un aumento de la angustia psicológica y la falta de adherencia al tratamiento por parte del paciente (159). Por lo que, en situaciones estresantes como lo es el desempleo, se ha visto que una mayor falta de adherencia al tratamiento y por consiguiente un impacto negativamente la evolución de la enfermedad (159).

Como conclusión, la pandemia ha tenido un impacto social significativo en la población general, y en los pacientes con psoriasis esto no ha sido una excepción. Estos pacientes diariamente se enfrentan a desafíos como lo son los conflictos de autoimagen, el estigma social, la inhibición de interacciones sociales y las repercusiones en el ámbito laboral y psicológico. Sumado a esto, la pandemia ha creado retos adicionales, tales como el acceso limitado a la atención sanitaria, el aislamiento social, el temor y estrés generado por un posible contagio y la mayor vulnerabilidad a trastornos mentales, entre otros. Todos estos factores juntos han afectado negativamente el curso clínico de la enfermedad, la calidad de vida de los pacientes y adicionalmente ha aumentado los costos indirectos para la sociedad. Es por esto por lo que, en un futuro es crucial abordar estos problemas de manera integral, teniendo en cuenta que existe una relación entre el impacto psicosocial de

la pandemia y la gravedad de la enfermedad. En situaciones adversas como lo es una pandemia, se busca brindar un mayor apoyo en este tipo de pacientes, garantizándoles un acceso continuo a la atención médica y un seguimiento constante de su enfermedad con un manejo adecuado. Al hacerlo, se podrían mitigar los efectos negativos que crea la pandemia y a su vez mejorar el bienestar general de los pacientes.

6. CONCLUSIONES

Como conclusión, el COVID-19 ha tenido un impacto significativo en el curso clínico de la enfermedad de la psoriasis en pacientes dermatológicos mayores de 18 años. La pandemia ha sido un desafío para la población, principalmente para los pacientes que cursan con enfermedades crónicas, como es el caso de la psoriasis. La enfermedad psoriásica como se ha mencionado anteriormente es una enfermedad dermatológica inmunitaria sistémica que para que se desarrolle, necesita tanto de predisposición genética como de factores ambientales desencadenantes. Dentro de los factores desencadenantes que influyen en el curso clínico de la enfermedad psoriásica, la literatura menciona la infección por el virus del SARS-CoV-2 como uno de estos. Se ha estudiado la relación entre ambas entidades y se cree que existe una interacción dentro de las vías fisiopatológicas de ambas patologías, donde se sugiere que la proteína Spike del virus juega un papel fundamental ya que ésta al presentar una fuerte afinidad por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), el cual se expresa especialmente en la capa epidérmica basal y en las células de las glándulas sebáceas de la piel, puede generar un estado de hiperinflamación adicional al que presentan los pacientes con diagnóstico previo de psoriasis y desencadenar una respuesta inmune hiperactiva en éstos individuos predispuestos, lo que podría resultar en un empeoramiento en el curso clínico de su enfermedad. A su vez, el manejo de la enfermedad psoriásica requiere un tratamiento basado en inmunomoduladores, los cuales alteran el sistema inmunitario lo que en definitiva hace que los pacientes con psoriasis sean más vulnerables al daño causado por el Covid-19. Según literatura descrita, se ha documentado empeoramiento de la gravedad de los síntomas de la psoriasis posterior a la infección por el virus SARS-CoV-2 por lo que se sugiere que la infección por el COVID-19 podría tener una asociación positiva con las exacerbaciones de la enfermedad psoriásica. Adicionalmente, la evidencia disponible hasta la fecha sugiere que una proporción significativa de personas con psoriasis experimenta una exacerbación de la enfermedad después de la vacunación y en menor medida, pero también documentado en la literatura, casos de psoriasis de novo postvacunal. A pesar de esto, se necesitan más estudios con un mayor número muestral para establecer una relación causal y para comprender mejor la posible relación entre la infección y la vacuna contra el SARS-CoV-2 y la psoriasis. Por otro lado, la guía del grupo de trabajo COVID 19 de la Fundación Nacional de Psoriasis aconseja que pacientes con diagnóstico previo de psoriasis que se vean infectados con el virus del COVID-19, sigan las pautas generales para el manejo de la infección, tales como un buen lavado de manos, distanciamiento social, uso de mascarillas, un aislamiento preventivo de mínimo 10 días y adicional a esto, consideraciones específicas a su patología dermatológica de base, tales como (134): “realizar un seguimiento de la sintomatología y mantener un diálogo con los proveedores de salud acerca del enfoque terapéutico adecuado”. Conjuntamente, “aquellos pacientes con la enfermedad psoriásica que se encuentran infectados por el virus SARS-CoV-2 deben ser recetados y adherirse a terapias basadas en la evidencia contra el virus”, adicionalmente, “los corticoides sistémicos no están contraindicados y no deben suspenderse ya que la evidencia demuestra su eficacia para tratar la enfermedad por COVID-19,

independientemente que exista una preocupación de un brote potencial de la psoriasis”. Por último, “la atención del paciente hospitalizado debe incluir consultas con reumatólogos, dermatólogos y/o especialistas en enfermedades infecciosas según sea médicamente necesario”. A su vez, es importante recordar que la mayoría de las personas que reciben la vacuna contra el SARS-CoV-2 no experimentan ningún efecto secundario grave que atente contra la vida y que la vacunación sigue siendo la mejor manera de protegerse contra la enfermedad COVID-19, por lo que se recomienda que “pacientes que sufren de psoriasis deben recibir la vacuna contra el SARS-CoV-2, preferiblemente con tecnología de ARNm, tan pronto estén disponibles”. “En pacientes con psoriasis o artritis psoriásica que se encuentren en manejo terapéutico sistémico, no está contraindicada la vacunación basada en ARNm contra el SARS-CoV-2”. “En la mayoría de los casos, no se recomienda suspender en pacientes con psoriasis su tratamiento instaurado, ya sea oral o sistémico, durante el proceso de vacunación contra el Covid-19” (134). De igual manera, en cuanto al impacto psicosocial de la pandemia y la gravedad de la enfermedad, hallazgos sugieren una conexión entre ambos por lo que el desarrollo de este proyecto va a suministrar una descripción actualizada sobre el papel de nuevos factores poco explorados previamente, como lo es el contexto de la pandemia COVID-19, en el curso clínico de la enfermedad psoriásica. De esta manera se podrán abordar estos problemas de manera integral y brindar un mayor apoyo en este tipo de pacientes, garantizándoles un acceso continuo a la atención médica y un seguimiento constante de su enfermedad con un manejo adecuado. Los resultados de esta investigación van a permitir la ejecución de programas de atención integral con base en la información recopilada. Es así como médicos generales, dermatólogos, sub - especialistas y profesionales en salud pública, podrán desarrollar estrategias para que se adopten medidas de control de la enfermedad en conformidad con los factores que resulten asociados a la progresión de esta. Por último, esta investigación servirá de guía para la realización de estudios posteriores sobre el tema.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) RS Stern, T. Nijsten, SR Feldman, et al. Revista de Dermatología Investigativa y Actas del Simposio, 9 (2004), págs. 136 – 139.
- (2) Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Epidemiología mundial de la psoriasis: revisión sistemática de la incidencia y prevalencia. Revista Investigativa Dermatol 2013;133(2):377-85.
- (3) Armstrong AW, Read C. Fisiopatología, presentación clínica y tratamiento de la psoriasis: A Review. JAMA - Revista de la Asociación Médica Americana. 2020;323(19):1945–60.
- (4) Úsuga-Úsuga F. Situación epidemiológica de la psoriasis en Colombia. Revista Colombiana de Reumatología. 2021 Nov.
- (5) Fernández-Armenteros JM, Gómez-Arbonés X, Buti-Solé M, Betriu-Bars A, Sanmartin-Novell V, Ortega-Bravo M, et al. Epidemiología de la psoriasis. Un estudio poblacional. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2019
- (6) Cesar E, González F, Ángela A, Londoño García M, Mantilla A, Diagramación M, et al. Guías basadas en la evidencia para el manejo de la psoriasis en Colombia.
- (7) Grupo de Trabajo de Psoriasis de la AEDV (GPs). Calidad de vida y psoriasis. 2016;6–7.
- (8) Maya-Rico AM, Londoño-García Á, Palacios-Barahona AU, Jimenez-Tamayo SB, Muriel-Lopera E. Costos de bolsillo de los pacientes con psoriasis en un servicio dermatológico ambulatorio de referencia. Anales Brasileños de Dermatología. 2021;96(3):295–300.
- (9) Carolina Medina Trujillo D, Juan Raúl Castro Ayarza Médico Dermatólogo - Docente Co-Director Héctor Castellanos Lorduy Médico Dermatólogo - Docente D. Trabajo presentado como requisito para optar al título de Especialista en Dermatología. 2016.
- (10) Jiang Y, Yin W, Xu HE. ARN polimerasa dependiente de ARN: Estructura, mecanismo y descubrimiento de fármacos para COVID-19. Comunicaciones sobre investigación bioquímica y biofísica. 2021 Enero 29; 538:47–53.
- (11) Diotallevi F, Campanati A, Radi G, Martina E, Rizzetto G, Barbadoro P, et al. Vacunas contra el SARS-CoV-2 en pacientes con psoriasis en terapia inmunosupresora: implicaciones de la campaña nacional de vacunación en la práctica clínica en Italia. vol. 11, Dermatología y Terapia. Adis; 2021. p. 1889–903.
- (12) Wollina U. (2020). Retos de la pandemia COVID19 para la dermatología. Terapia dermatológica 33(5), e13430. <https://doi.org/10.1111/dth.13430>
- (13) Cowden, A., Van Voorhees, A.S. (2008). Introducción: Historia de la psoriasis y terapia de la psoriasis. En: Weinberg, JM (eds) Tratamiento de la psoriasis. Hitos en la Farmacoterapia. Birkhäuser Basilea. https://doi.org/10.1007/978-3-7643-7724-3_1
- (14) Sutton RL (1986) Médico del siglo XVI y sus métodos mercurialis sobre las enfermedades de la piel. La prensa de Lowell, Kansas City, MO.

- (15) Buzzi A. (2011). La historia de la Psoriasis. Revista Latinoamericana de Psoriasis y Artritis Psoriásica, 1-3. Universidad de Buenos Aires. Facultad de Medicina. Hospital Dr. J. M. Ramos Mejía. Centro de Osteoporosis y Enfermedades Osteoarticulares.
- (16) Martínez, Miguel, Levrero, Patricia, Carusso, Rosanna, Morales, Cristian, Arretche, Valeria, Nicola, Andrea, Fossati, Mercedes, Cueto, Mariela, Dorado, Natalia, García, Cecilia, Guebenlian, Claudia, & Restano, Macarena. (2013). Psoriasis Vulgar moderada y severa: opciones terapéuticas (tratamientos convencionales). Archivos de Medicina Interna, 35(3), 93-100. de 2013 Dec 1 [cited 2022 Mar 25];35(3):93–100. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2013000300006#-5
- (17) Choi J, Koo JY. Problemas de calidad de vida en la psoriasis. J Am Acad Dermatol 2003;49(2Suppl): S57-S61.
- (18) Das, S. (2022, 2 marzo). Psoriasis. Manual MSD versión para profesionales. <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-dermatol%C3%B3gicos/psoriasis-y-enfermedades-descamativas/psoriasis>
- (19) T, S. V. C. (2012, junio). Calidad de Vida en Pacientes con Diagnóstico de Psoriasis: Servicio de Dermatología, Ciudad Hospitalaria «Enrique Tejera». Valencia, Venezuela 2011. Scielo. Recuperado 22 de marzo de 2022, de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-32932012000100005
- (20) Hernández F, Gil-Rojas Y, Lasalvia P, Leonardi Reyes F, Papadimitropoulos M, Castañeda-Cardona C, et al. Epidemiología de la Psoriasis en Colombia: Análisis de una base de datos gubernamental. Value in Health. 2017 Oct;20(9): A810.
- (21) Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, Callen JP. Dermatología Volumen 1 [...]. Edinburg Elsevier; 2018
- (22) Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiología. Clin Dermatol [Internet]. 2007 [citado el 25 de marzo de 2022];25(6):535–46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18021890/>
- (23) Martínez M, Levrero P, Carusso R, Morales C, Arretche V, Nicola A, et al. Psoriasis Vulgar moderada y severa: opciones terapéuticas (tratamientos convencionales). Archivos de Medicina Interna [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2022 Mar 25];35(3):93–100. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2013000300006#-
- (24) Saint-Mezard, P., Chavagnac, C., Bosset, S., Ionescu, M., Peyron, E., Kaiserlian, D., Nicolas, J. F., & Bérard, F. (2003). El estrés psicológico ejerce un efecto adyuvante sobre las funciones de las células dendríticas de la piel in vivo. Revista de inmunología (Baltimore, Md. :1950), 171(8), 4073–4080. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.8.4073>
- (25) Hof, P. (2010). Cómo el estrés se mete debajo de la piel: cortisol y reactividad al estrés en la psoriasis. Revista británica de dermatología, 163: 986-991. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09984>.
- (26) García-Bueno, B., Caso, J. R., & Leza, J. C. (2008). El estrés como condición neuroinflamatoria en el cerebro: mecanismos dañinos y protectores. Neurociencia y revisiones bioconductuales,32(6), 1136–1151.

- (27) Mallbris L, Wolk K, Sánchez F, Ståhle M. HLA-Cw*0602 se asocia con una prevalencia dos veces mayor de frotis faríngeo positivo para estreptococos al inicio de la psoriasis: un estudio de casos y controles. *BMC Dermatol.* 2009 29 de mayo; 9:5.
- (28) Barquero-Orias D, Martínez-Franco MC. Principios de psoriasis y enfoque terapéutico en embarazo: revisión de literatura. *rev. asoc. Colombia. dermatol.*
- (29) Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Anomalías de biomarcadores hematológicos, bioquímicos e inmunitarios asociadas con Enfermedad grave y mortalidad en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): un metanálisis. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58: 1021 - 1028.
- (30) Heidenreich R, Rocken M, Ghoreschi K. La angiogénesis conduce la patogenia de la psoriasis. *Int J Exp Path* 2009; 90: 232-248.
- (31) López Pupo Natacha, Tablada Robinet María Elena, Jacas Portuondo Ana Lucía, Baltazar Green Adelina, González Vázquez Luis Felipe. Factores de riesgo y comorbilidades en pacientes con psoriasis. *MEDISAN [Internet].* 2019 Jun [citado 2022 Mar 25]; 23 (3): 435-446. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192019000300435 & lng=es. Epub 28-Jun-2019.
- (32) Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con psoriasis: Un estudio hospitalario de casos y controles. *Br J Dermatol.* 2007; 157:68-73.
- (33) Rodríguez Zúñiga MJM, Cortez Franco F, Quijano Gomero E. Relación entre Psoriasis y síndrome metabólico en Latinoamérica. Revisión sistemática y metaanálisis. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(4):326-34.
- (34) Londoño, Ángela, González, César, Castro, Luis, & Puig, Lluís. (2013). Psoriasis y su relación con el síndrome metabólico. *Revista Colombiana de Reumatología*, 20(4), 228-236. Recuperado en marzo 20, 2023, from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232013000400007&lng=en&tlng=es.
- (35) Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. T La asociación entre psoriasis y obesidad: revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales. *Nutr Diabetes.* 2012; 2:e54. <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1578219021001505?token=A87E26EC508BC767BF752D5A0852BB77415FCB54C1A6F6D23C0261B5BD566CCB9A82DD08F28A3A3028C9F14765CE869&originRegion=us-east-1&originCreation=20220325060500>
- (36) Boehncke W, Boehncke S, Schön M. Manejo de comorbilidades en pacientes con psoriasis. *BMJ.* 2010; 340:5666.
- (37) Torres-González S, Aquino RA. Artritis psoriásica: cómo identificarla. *Rev Cent Dermatol Pascua.* 2005;14(2):62-70.
- (38) Nograles KE, Brasington RD, Bowcock AM. Nuevos conocimientos sobre la patogenia y la genética de la artritis psoriásica. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009; 5(2): 83-91

- (39) Falabella FR, Victoria CJ, Barona CMI, Domínguez SL. Dermatología. Corporación para Investigaciones Biológicas, Colombia, 2009 (7ª ed.), pag
- (40) Weigle, N., & McBaine, S. (2013). Psoriasis. Academia Americana de Médicos de Familia. Volumen 87(9), pág. 626-632
- (41) Arenas Roberto, Dermatología. 6a Ed. Mc Graw-Hill Interamericana México 1990:382.
- (42) Gutierrez Z. EVALUACIÓN DEL ÍNDICE DE SEVERIDAD Y ÁREA DE PSORIASIS (PASI), EN 157 PACIENTES DEL CLUB DE PSORIASIS DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN, AÑO 2001. DERMATOLOGÍA PERUANA. 2003; 13:185–8.
- (43) Kutlu O, Metin A. Enfermedades dermatológicas presentadas antes de la COVID-19: ¿Son los pacientes con psoriasis e infecciones fúngicas superficiales más vulnerables a la COVID-19? Dermatol Ther. 2020; e 13509.
- (44) Božek A, Reich A. Fiabilidad de tres herramientas de evaluación de la psoriasis: Índice de área y gravedad de la psoriasis, área de superficie corporal y evaluación global del médico. Avances en medicina clínica y experimental. 2017 Aug 31;26(5):851–6.
- (45) Lozano J. Tratamiento de la psoriasis. Nuevas perspectivas. Elsevier. 2020; Vol.21 (Núm. 10.): páginas 100-110.
- (46) Agirrezabala J, Armendáriz M, Aizpurua I, Albizuri M. ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS. euskadi: euskadi.eus; 2011 p. Volumen 19.
- (47) Tratamiento de la Psoriasis | Hospital Clínic Barcelona [Internet]. Clínic Barcelona. 2022 [cited 22 March 2022]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/psoriasis/tratamiento>
- (48) García Gil A, Sánchez Armendáriz K, Domínguez Cherit J. La vitamina D en dermatología: una revisión de la literatura. DCMQ. 2013;(Volumen 11-Número 4).
- (49) Serrano Grau P, Mascaró Galy J. Metotrexato: actualización en el tratamiento de la psoriasis. Piel; 21(7):358-363. Disponible en: [http://DOI:10.1016/S0213-9251\(06\)72510-2](http://DOI:10.1016/S0213-9251(06)72510-2)
- (50) Stern, R. S. (2003). Un prometedor paso adelante en la terapia de la psoriasis. JAMA, 290(23), 3133. doi:10.1001/jama.290.23.3133
- (51) Gamo, R., & López-Estebanz, J. L. (2006). Terapia biológica y psoriasis. Actas Dermo-Sifiliográficas, 97(1), 1–17. doi:10.1016/s0001-7310(06)73342-7
- (52) Batista Romagosa, M., & Pérez Bruzón, M. (2009). Elementos más importantes en la patogenia de la psoriasis. Medisan, 13(3), 0-0.
- (53) Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, Mukhopadhyay S, Stroberg E, Duval EJ, Barton LM, Hajj Hussein I. COVID-19: Una revisión multidisciplinaria. Frente de Salud Pública. 2020 Jul 29; 8:383. doi: 10.3389/fpubh.2020.00383. PMID: 32850602; PMCID: PMC7403483.
- (54) Grupo de estudio coronaviridae del Comité Internacional de

- Taxonomía de Virus (2020). La especie coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo: clasificar 2019-nCoV y nombrarlo SARS-CoV-2. *microbiología de la naturaleza*, 5(4), 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.
- (55) Rothan HA, Byrareddy SN. La epidemiología y la patogenia del brote de la enfermedad por coronavirus (COVID-19). *J Autoimmun.* 2020 May; 109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32113704; PMCID: PMC7127067.
- (56) Forchette L, Sebastian W, Liu T. Una revisión exhaustiva de la virología, las vacunas, las variantes y la terapéutica de la COVID-19. *Curr Med Sci.* 2021 Dec;41(6):1037-1051. doi: 10.1007/s11596-021-2395-1. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34241776; PMCID: PMC8267225.
- (57) Winger A., Caspari T. El pico de la preocupación: las nuevas variantes del SARS-CoV-2. *Virus.*2021;13(6):1002. doi: 10.3390/v13061002.
- (58) Rahimi A., Mirzazadeh A., Tavakolpour S. Genética y genómica del SARS-CoV-2: una revisión de la literatura con especial atención a la diversidad genética y la detección del genoma del SARS-CoV-2. *genómica.* 2021;113(1pt2):1221–1232. doi: 10.1016/j.ygeno.2020.09.059.
- (59) Gobeil S.-C., Janowska K., McDowell S., Mansouri K., Parks R., Manne K., Stalls V., Kopp M.F., Henderson R., Edwards R.J., Haynes B.F., Acharya P. La mutación D614G altera la conformación de la punta del SARS-CoV-2 y mejora la escisión de la proteasa en la unión S1/S2. *Cell Rep.* 2021;34(2):108630. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108630.
- (60) Luan, B., Wang, H., Huynh, T. (2021). Unión mejorada de la proteína de punta SARS-CoV-2 mutada en N501Y al receptor ACE2 humano: conocimientos de simulaciones de dinámica molecular. *FEBS Lett* 595(10), 1454-1461. doi: 10.1002/1878-3468.14076.
- (61) Daniloski Z., Jordan T.X., Ilmain J.K., Guo X., Bhabha G., tenOever B.R., Sanjana N.E. La mutación de la espiga D614G aumenta la infección por SARS-CoV-2 de múltiples tipos de células humanas. *Elife.* 2021;10 doi: 10.7554/elife.65365.
- (62) Papanikolaou V, Chrysovergis A, Ragos V, Tsiambas E, Katsinis S, Manoli A, Papouliakos S, Roukas D, Mastronikolis S, Peschos D, Batistatou A, Kyrodimos E, Mastronikolis N. De delta a Omicron: equilibrio de mutación/delección S1-RBD/S2 en variantes definidas por SARS-CoV-2. *Gene.* 2022 Mar 10; 814:146134. doi: 10.1016/j.gene.2021.146134. Epub 2022 Jan 4. PMID: 34990799; PMCID: PMC8725615.
- (63) Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Fisiopatología, transmisión, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): Revisión. *JAMA*, 324(8),

- 782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1283>
- (64) Colombia - COVID-19 - Crisis del coronavirus 2023. (s. f.). Datosmacro.com.<https://datosmacro.expansion.com/otros/coronavirus/colombia>
- (65) Coronavirus Colombia. (s. f.). <https://www.ins.gov.co/Noticias/paginas/coronavirus.aspx>
- (66) Senapati S, Banerjee P, Bhagavatula S, Kushwaha PP, Kumar S. Contribuciones de ACE2 y TMPRSS2 humanos en la determinación de la interacción huésped-patógeno de COVID-19. *J Genet.* 2021;100(1):12. doi: 10.1007/s12041-021-01262-w. PMID: 33707363; PMCID: PMC7904510.
- (67) Amirfakhryan, H., & Safari, F. (2021). Outbreak of SARS-CoV2: Patogenia de la infección y afectación cardiovascular. *revista helénica de cardiología: HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*, 62(1), 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.05.007>
- (68) Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, Dahal S, Kumar H, Kv D. Origen, transmisión, diagnóstico y manejo de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J.* 2020 Dec;96(1142):753-758. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138234. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32563999.
- (69) Gasmi A, Tippairote T, Mujawdiya PK, Gasmi Benahmed A, Menzel A, Dadar M, Bjørklund G. Implicaciones neurológicas de la infección por SARS-CoV2. *Mol Neurobiol.* 2021 Mar;58(3):944-949. doi: 10.1007/s12035-020-02070-6. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33064267; PMCID: PMC7562688.
- (70) Mao, R., Qiu, Y., He, J. S., Tan, J. Y., Li, X. H., Liang, J., Shen, J., Zhu, L. R., Chen, Y., Iacucci, M., Ng, S. C., Ghosh, S., & Chen, M. H. (2020). Manifestaciones y pronóstico de compromiso gastrointestinal y hepático en pacientes con COVID-19: Una revisión sistemática y metanálisis. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 5(7), 667–678. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30126-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6)
- (71) Sharma A, Balda S, Apreja M, Kataria K, Capalash N, Sharma P. Diagnóstico COVID-19: Técnicas Actuales y Futuras. *Int J Biol Macromol.* 2021 Dec 15;193(Pt B):1835-1844. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.11.016. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34774862; PMCID: PMC8585557.
- (72) Yüce, M., Filiztekin, E., & Özkaya, K. G. (2021). Diagnóstico de COVID-19: una revisión de los métodos actuales. *Biosensors & bioelectronics*, 172, 112752. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752>
- (73) Fox, T., Geppert, J., Dinnes, J., Scandrett, K., Bigio, J., Sulis, G., Hettiarachchi, D., Mathangasinghe, Y., Weeratunga, P., Wickramasinghe, D., Bergman, H., Buckley, B. S., Probyn, K., Sguassero, Y., Davenport, C., Cunningham, J., Dittrich, S., Emperador, D., Hooft, L., Leeflang, M. M., ...

- Grupo Cochrane de Precisión de la Prueba de Diagnóstico COVID-19 (2022). Pruebas de anticuerpos para la identificación de infecciones actuales y pasadas por SARS-CoV-2. Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas,11(11), CD013652. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013652.pub2>
- (74) Chrysanthakopoulos NA, Vryzaki E. (2022) Posible efecto desencadenante de la vacunación contra la COVID-19 en pacientes con psoriasis: una revisión esencial. *J Virol Viral Dis* 2(2): doi <https://doi.org/10.54289/JVVD2200109>
- (75) Huskić, J., Mulabegović, N., Alendar, F., Ostojić, L., Ostojić, Z., Simić, D., Milicević, R., & Naletilić, M. (2008). Enzima convertidora de angiotensina sérica y tisular en pacientes con psoriasis. *Colegio antropológico*, 32(4), 1215–1219.
- (76) Aram, K., Patil, A., Goldust, M., & Rajabi, F. (2021). COVID-19 y exacerbación de enfermedades dermatológicas: una revisión de la literatura disponible. *terapia dermatológica*,34(6), e15113. <https://doi.org/10.1111/dth.15113>.
- (77) Shakoei S, Ghanadan A, Hamzelou S. Psoriasis pustulosa exacerbada por COVID-19 en paciente con antecedente de psoriasis. *Dermatol Ther.* 2020;33(6): e 14462. doi: 10.1111/dth.14462
- (78) Shahidi Dadras M, Diab R, Ahadi M, Abdollahimajd F. Psoriasis pustulosa generalizada tras COVID- 19. *Dermatol Ther.* 2021;34(1): e14595. doi: 10.1111/dth.14595
- (79) Sigha OB, Kouotou EA. Infección por COVID- 19 revelada por un brote de psoriasis en un anciano camerunés: about a case; 2021
- (80) Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Características clínicas de pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China. *Lancet* (London, England), 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- (81) Silva Andrade, B., Siqueira, S., de Assis Soares, W. R., de Souza Rangel, F., Santos, N. O., Dos Santos Freitas, A., Ribeiro da Silveira, P., Tiwari, S., Alzahrani, K. J., Góes-Neto, A., Azevedo, V., Ghosh, P., & Barh, D. (2021). Complicaciones de salud prolongadas de COVID y post-COVID: una revisión actualizada de las condiciones clínicas y sus posibles mecanismos moleculares. *Virus*, 13(4), 700. <https://doi.org/10.3390/v13040700>
- (82) Zahedi Niaki, O., Anadkat, M. J., Chen, S. T., Fox, L. P., Harp, J., Micheletti, R. G., Nambudiri, V. E., Pasioka, H. B., Shinohara, M. M.,

- Rosenbach, M., & Merola, J. F. (2020). Navegando por la inmunosupresión en una pandemia: una guía para el dermatólogo del Grupo de trabajo COVID de la Sociedad de Dermatología Médica y la Sociedad de Hospitalistas de Dermatología. *Revista de la Academia Americana de Dermatología*, 83(4), 1150–1159. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.051>
- (83) Miladi R, Janbakhsh A, Babazadeh A, Aryanian Z, Ebrahimpour S, Barary M, Sio TT, Wollina U, Goldust M, Mohseni Afshar Z. Brote de psoriasis pustulosa en paciente con COVID-19. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Nov;20(11):3364-3368. doi: 10.1111/jocd.14508. Epub 2021 Oct 7. PMID: 34619013; PMCID: PMC8661619.
- (84) Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Anomalías de biomarcadores hematológicos, bioquímicos e inmunitarios asociadas con enfermedad grave y mortalidad en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): un metanálisis. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1021-1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369. PMID: 32286245.
- (85) Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, et al., Perspectivas de los pacientes europeos sobre el impacto de la psoriasis: la encuesta de miembros de pacientes de EUORPSO. *Br J Dermatol*. 2006; 155 (4):729–36. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07405.x.
- (86) Kutlu O, Gunes R, Coerdts K, Metin A, Khachemoune A. El efecto de la política de "quedarse en casa" en las solicitudes de consultas externas de dermatología después del brote de COVID-19. *Dermatol Ther*. 2020.
- (87) Elmas ÖF, Demirbaş A, Kutlu Ö, Bağcıer F, Metin MS, Özyurt K, Akdeniz N, Atasoy M, Türsen Ü, Lotti T. Psoriasis y COVID-19: una revisión narrativa con consideraciones de tratamiento. *Dermatol Ther*. 2020 Nov;33(6): e13858. doi: 10.1111/dth.13858. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32686245; PMCID: PMC7323009.
- (88) Kutlu Ö, Metin A. Un caso de exacerbación de psoriasis tras oseltamivir e hidroxiquina en un paciente con COVID-19: ¿Aumentarán los casos de psoriasis tras la pandemia de COVID-19? *Dermatol Ther*. 2020 Jul;33(4): e13383. doi: 10.1111/dth.13383. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32259878; PMCID: PMC7235511.
- (89) Said A, Bock S, Lajqi T, Müller G, Weindl G. La cloroquina promueve la producción de IL-17 por parte de las células T CD4+ a través de la liberación de IL-23 dependiente de p38 por células similares a Langerhans derivadas de monocitos. *J Immunol*. 2014 Dec 15;193(12):6135-43. doi: 10.4049/jimmunol.1303276. Epub 2014 Nov 10. PMID: 25385822.

- (90) Krajewski PK, Matusiak Ł, Szepietowski JC. Brote de psoriasis asociado con la segunda dosis de la vacuna de ARNm de Pfizer-BioNTech BNT16B2b2 COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Oct;35(10): e632-e634. doi: 10.1111/jdv.17449. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34131967; PMCID: PMC8447171.
- (91) Shanshal M, Ahmed HS, Asfoor H, Salih RI, Ali SA, Aldabouni YK. Impacto de COVID-19 en la práctica médica: una encuesta nacional de dermatólogos y proveedores de atención médica en Irak. *Clin Dermatol*. 2021 May-Jun;39(3):500-509. doi: 10.1016/j.clindermatol.2020.11.010. Epub 2020 Nov 26. PMID: 34518011; PMCID: PMC7688429.
- (92) Rouai, M., Rabhi, F., Mansouri, N., Jaber, K., & Dhaoui, R. (2021). Psoriasis guttata de nueva aparición secundaria a COVID- 19. Reportes de caso clínico. 9(7). <https://doi.org/10.1002/ccr3.4542>
- (93) Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). La patogenia y el tratamiento de la 'Tormenta de citoquinas' en COVID-19. *The journal of infection*, 80(6), 607–613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
- (94) Öncü, I. N. S., Güler, D., & Gürel, G. (2021). Exacerbación de la psoriasis después de la hidroxicloroquina en un paciente con sospecha de COVID-19. *terapia dermatológica*,34(2), e14806. <https://doi.org/10.1111/dth.14806>
- (95) Baliwag, J., Barnes, D. H., & Johnston, A. (2015). Citocinas en la psoriasis. *citocina*, 73(2), 342–350. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.12.014>
- (96) Uchida H, Kamata M, Egawa S, Nagata M, Fukaya S, Hayashi K, Fukuyasu A, Tanaka T, Ishikawa T, Ohnishi T, Tada Y. Impacto de la pandemia de COVID-19 en el tratamiento biológico en pacientes con psoriasis: un estudio retrospectivo de un solo centro en Japón. *J Dermatol*. 2022 Jun;49(6):624-628. doi: 10.1111/1346-8138.16362. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35319126; PMCID: PMC9111152.
- (97) Loft ND, Halling AS, Iversen L, Vestergaard C, Deleuran M, Rasmussen MK, Zachariae C, Thyssen JP, Skov L. Preocupaciones relacionadas con la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 en pacientes adultos con dermatitis atópica y psoriasis tratados con terapia inmunomoduladora sistémica: una encuesta de cuestionario danés. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Dec;34(12): e773-e776. doi: 10.1111/jdv.16863. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32780487; PMCID: PMC7436705.
- (98) Burlando M, Carmisciano L, Cozzani E, Parodi A. Una encuesta de pacientes con psoriasis sobre productos biológicos durante COVID-19: una experiencia de un solo centro. *J Dermatol Treat* 2020;1–1.

- (99) Calina, D., Docea, AO, Petrakis, D., Egorov, AM, Ishmukhametov, AA, Gabibov, AG ... Tsatsakis, A. (2020). Hacia vacunas efectivas contra el COVID- 19: actualizaciones, perspectivas y desafíos (Revisión). *Revista Internacional de Medicina Molecular*, 46, 3-16. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4596>
- (100) Khandker SS, Godman B, Jawad MI, Meghla BA, Tisha TA, Khondoker MU, Haq MA, Charan J, Talukder AA, Azmuda N, Sharmin S, Jamiruddin MR, Haque M, Adnan N. Una revisión sistemática de las estrategias de la vacuna COVID-19, su eficacia y problemas. *Vacunas*. 2021; 9(12):1387. <https://doi.org/10.3390/vaccines9121387>
- (101) Picazo J. J. (2021). Vacuna frente al COVID-19 [Vaccine against COVID-19]. *Revista española de quimioterapia: publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*, 34(6), 559–598. <https://doi.org/10.37201/req/085.2021>
- (102) Dadras, O., Mehraeen, E., Karimi, A., Tantuoyir, M. M., Afzalian, A., Nazarian, N., Mojdeganlou, H., Mirzapour, P., Shamsabadi, A., Dashti, M., Ghasemzadeh, A., Vahedi, F., Shobeiri, P., Pashaei, Z., & SeyedAlinaghi, S. (2022). Seguridad y eventos adversos relacionados con las vacunas COVID-19 inactivadas y Novavax; una revisión sistemática. *Archivos de medicina de emergencia académica*, 10(1), e54. <https://doi.org/10.22037/aaem.v10i1.1585>
- (103) Edouard Mathieu, Hannah Ritchie, Lucas Rodés-Guirao, Cameron Appel, Charlie Giattino, Joe Hasell, Bobbie Macdonald, Saloni Dattani, Diana Beltekian, Esteban Ortiz-Ospina and Max Roser (2020) -"Pandemia de coronavirus (COVID-19)". Publicado en línea en OurWorldInData.org. Obtenido de: '<https://ourworldindata.org/coronavirus>' [Online Resource]
- (104) Preguntas frecuentes: Vacunas contra la COVID-19. (s. f.). OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. <https://www.paho.org/es/vacunas-contra-covid-19/preguntas-frecuentes-vacunas-contra-covid-19>
- (105) Wu, P. C., Huang, I. H., Wang, C. W., Tsai, C. C., Chung, W. H., & Chen, C. B. (2022). Nuevo inicio y exacerbaciones de la psoriasis después de las vacunas COVID-19: una revisión sistemática. *Revista americana de dermatología clínica*, 23(6), 775–799. <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00721-z>
- (106) Shi, C. R., & Nambudiri, V. E. (2017). Brote generalizado de psoriasis después de la vacunación contra la influenza. *Vacuna*, 35(36), 4785–4786. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.067>
- (107) de Barros, M. H., Avelleira, J. C. R., & Mendes, K. A. P. (2019). Impacto de la vacuna contra la fiebre amarilla en pacientes con psoriasis:

- resultados preliminares. *Anales brasileros de dermatologia*, 94(6), 757–759. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2018.11.001>
- (108) Koca, R., Altinyazar, H. C., Numanoğlu, G., & Unalacak, M. (2004). Lesiones similares a la psoriasis guttata tras la vacunación con BCG. *Revista de pediatria tropical*, 50(3), 178–179. <https://doi.org/10.1093/tropej/50.3.178>
- (109) Macias, V. C., & Cunha, D. (2013). Psoriasis desencadenada por la vacunación antitetánica y antidiftérica. *Toxicología cutánea y ocular*, 32(2), 164–165. <https://doi.org/10.3109/15569527.2012.727936>
- (110) Fan, R., & Cohen, J. M. (2022). Recomendaciones de vacunación para pacientes con psoriasis y dermatitis atópica en terapia biológica: Una guía práctica. *Revista de biología y medicina de Yale*, 95(2), 249–255. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35782480/>
- (111) Nancy Wei, Mindy Kresch, Emily Elbogen, Mark Lebwohl, Nueva aparición y exacerbación de psoriasis tras la vacunación con COVID-19, *JAAD Case Reports*, Volumen 19, 2022, Pages 74-77, ISSN 2352-5126, <https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2021.11.016>.
- (112) Zaiem, A., Daldoul, M., Badri, T., Lakhoua, G., Kaabi, W., Rebi Debiche, S., Kastalli, S., Aouinti, I., Charfi, O., & El Aidli, S. (2022). Psoriasis de novo inducida por la vacuna ChAdOx1-S COVID 19. *Terapia*, S0040-5957(22)00136-6. Publicación anticipada en línea. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2022.07.008>
- (113) Gargiulo, L., Ibba, L., Vignoli, C. A., Piscazzi, F., Cortese, A., Fiorillo, G., Toso, F., Pavia, G., Valenti, M., Avagliano, J., Narcisi, A., & Costanzo, A. (2023). Nueva aparición y brotes de psoriasis después de la infección por COVID-19 o la vacunación tratada con éxito con productos biológicos: una serie de casos. *Revista de Tratamiento Dermatológico*, 34(1). <https://doi.org/10.1080/09546634.2023.2198050>
- (114) Tran, T. N. A., Nguyen, T. T. P., Pham, N. N., Pham, N. T. U., Vu, T. T. P., & Nguyen, H. T. (2022). Nueva aparición de psoriasis tras la vacunación con COVID-19. *Terapia dermatológica*, 35(8), e15590. <https://doi.org/10.1111/dth.15590>
- (115) Ouni, N., Korbi, M., Chahed, F., Fadhel, N. B., Bellalah, A., Belhadjali, H., Aouam, K., & Zili, J. (2022). Psoriasis guttata de nueva aparición tras la vacunación contra el coronavirus 2019: Unos dos casos. *Terapia dermatológica*, 35(8), e15617. <https://doi.org/10.1111/dth.15617>
- (116) Elamin, S., Hinds, F., & Tolland, J. (2022). Psoriasis pustulosa generalizada de novo tras la vacuna COVID-19 de Oxford-AstraZeneca. *Clinical and experimental dermatology*, 47(1), 153–155. <https://doi.org/10.1111/ced.14895>

- (117) Lamberti, A., Lora, V., Graceffa, D., Bonifati, C., & Cota, C. (2022). Psoriasis ungueal: una rara reacción a la vacuna COVID-19 de ARNm. *Revista de la Academia Europea de Dermatología y Venereología: JEADV*, 36(10), e745–e746. <https://doi.org/10.1111/jdv.18255>
- (118) Falotico, J.M., Desai, A.D., Shah, A. et al. Frenar la vacilación de la vacuna COVID-19 desde un punto de vista dermatológico: análisis de las reacciones cutáneas en la base de datos del Sistema de notificación de eventos adversos de la vacuna (VAERS). *Am J Clin Dermatol* 23, 729–737 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00715-x>
- (119) Sotiriou, E., Tsentemidou, A., Bakirtzi, K., Lallas, A., Ioannides, D., & Vakirlis, E. (2021). Exacerbación de la psoriasis tras la vacunación con COVID-19: informe de 14 casos en un solo centro. *Revista de la Academia Europea de Dermatología y Venereología: JEADV*, 35(12), e857–e859. <https://doi.org/10.1111/jdv.17582>
- (120) Bostan, E., Elmas, L., Yel, B., & Yalici-Armagan, B. (2021). Exacerbación de la psoriasis en placas tras vacunas inactivadas y BNT162b2 ARNm de COVID-19: Reporte de dos casos. *Terapia dermatológica*, 34(6), e15110. <https://doi.org/10.1111/dth.15110>
- (121) Durmus, O., Akdogan, N., Karadag, O., & Gokoz, O. (2022). Eritrodermia relacionada con la primera dosis de la vacuna de ARNm de Pfizer-BioNTech BNT16B2b2 COVID-19 en un paciente con psoriasis. *terapia dermatológica*, 35(5), e15363. <https://doi.org/10.1111/dth.15363>
- (122) Ohmura, S., Hanai, S., Ishihara, R., Ohkubo, Y., & Miyamoto, T. (2022). Un caso de exacerbación de espondiloartritis psoriásica desencadenada por la vacuna de ARN mensajero COVID-19. *Revista de la Academia Europea de Dermatología y Venereología: JEADV*, 36(6), e427–e429. <https://doi.org/10.1111/jdv.18013>
- (123) Sotiriou, E., Tsentemidou, A., Bakirtzi, K., Lallas, A., Ioannides, D., & Vakirlis, E. (2021). Exacerbación de la psoriasis tras la vacunación con COVID-19: informe de 14 casos en un solo centro. *Revista de la Academia Europea de Dermatología y Venereología: JEADV*, 35(12), e857–e859. <https://doi.org/10.1111/jdv.17582>
- (124) Megna, M., Potestio, L., Gallo, L., Caiazzo, G., Ruggiero, A., & Fabbrocini, G. (2022). Respuesta a "Exacerbación de psoriasis después de la vacunación COVID-19: informe de 14 casos de un solo centro" por Sotiriou E et al. *Revista de la Academia Europea de Dermatología y Venereología: JEADV*, 36(1), e11–e13. <https://doi.org/10.1111/jdv.17665>
- (125) Pacifico A, d'Arino A, Pigatto PDM, Malagoli P, Damiani G. La vacuna COVID- 19 no desencadena brotes de psoriasis en pacientes psoriásicos tratados con apremilast. *Clin Exp Dermatol* 2021; 46: 1344–1346.

10.1111/ced.14723

- (126) Burlando, M., Herzum, A., Cozzani, E., & Parodi, A. (2023). Brotes de psoriasis tras la vacunación con COVID-19: el cumplimiento de la terapia biológica reduce las exacerbaciones de psoriasis: un estudio de casos y controles. *Investigación clínica y experimental sobre vacunas*, 12(1), 80. <https://doi.org/10.7774/cevr.2023.12.1.80>
- (127) Musumeci ML, Caruso G, Trecarichi AC, et al. Seguridad de las vacunas contra el SARS-CoV-2 en pacientes psoriásicos tratados con biológicos: una experiencia de vida real. *Dermatol Ther.* 2022;35(1): e15177.
- (128) Gunes, A. T., Fetil, E., Akarsu, S., Ozbagcivan, O., & Babayeva, L. (2015). Posible efecto desencadenante de la vacunación antigripal sobre la psoriasis. *Revista de investigación inmunológica*, 2015, 258430. <https://doi.org/10.1155/2015/258430>
- (129) Wu, D., & Yang, X. O. (2020). Respuestas TH17 en la tormenta de citoquinas de COVID-19: un objetivo emergente del inhibidor de JAK2 Fedratinib. *Revista de microbiología, inmunología e infección. Wei mian yu gan ran za zhi*, 53(3), 368–370. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>
- (130) Sahin, U., Muik, A., Derhovanessian, E., Vogler, I., Kranz, L. M., Vormehr, M., Baum, A., Pascal, K., Quandt, J., Maurus, D., Brachtendorf, S., Lörks, V., Sikorski, J., Hilker, R., Becker, D., Eller, A. K., Grützner, J., Boesler, C., Rosenbaum, C., Kühnle, M. C., ... Türeci, Ö. (2020). La vacuna COVID-19 BNT162b1 provoca respuestas humanas de anticuerpos y células T TH1. *Nature*, 586(7830), 594–599. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2814-7>
- (131) Ewer, K. J., Barrett, J. R., Belij-Rammerstorfer, S., Sharpe, H., Makinson, R., Morter, R., Flaxman, A., Wright, D., Bellamy, D., Bittaye, M., Dold, C., Provine, N. M., Aboagye, J., Fowler, J., Silk, S. E., Alderson, J., Aley, P. K., Angus, B., Berrie, E., Bibi, S., ... Grupo de ensayo de la vacuna Oxford COVID (2021). Respuestas de células T y anticuerpos inducidas por una dosis única de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) en un ensayo clínico de fase 1/2. *Nature medicine*, 27(2), 270–278. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01194-5>
- (132) Hawkes, J. E., Chan, T. C., & Krueger, J. G. (2017). Patogénesis de la psoriasis y desarrollo de nuevas terapias inmunitarias dirigidas. *Revista de alergia e inmunología clínica*, 140(3), 645–653. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.004>
- (133) Johnson-Huang, L. M., Suárez-Fariñas, M., Pierson, K. C., Fuentes-Duculan, J., Cueto, I., Lentini, T., Sullivan-Whalen, M., Gilleaudeau, P., Krueger, J. G., Haider, A. S., & Lowes, M. A. (2012). Una sola inyección

- intradérmica de IFN- γ induce un estado inflamatorio tanto en la piel sana como en la psoriásica no lesionada. El diario de investigación dermatológica, 132(4), 1177–1187. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.458>
- (134) Gelfand, J. M., Armstrong, A. W., Bell, S., Anesi, G. L., Blauvelt, A., Calabrese, C., Dommasch, E. D., Feldman, S. R., Gladman, D., Kircik, L., Lebwohl, M., Lo Re, V., 3rd, Martin, G., Merola, J. F., Scher, J. U., Schwartzman, S., Treat, J. R., Van Voorhees, A. S., Ellebrecht, C. T., Fenner, J., ... Ritchlin, C. T. (2021). Orientación del Grupo de trabajo COVID-19 de la Fundación Nacional de Psoriasis para el manejo de la enfermedad psoriásica durante la pandemia: Versión 2-Avances en el manejo de la enfermedad psoriásica, vacunas COVID-19 y tratamientos COVID-19. *Diario de la Academia Americana de Dermatología*, 84(5), 1254–1268. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.12.058>
- (135) Grupo de Trabajo de Psoriasis de la AEDV (GPs). Calidad de vida y psoriasis. 2016;6–7. <https://aedv.es/wp-content/uploads/2016/07/Calidad-de-vida-y-psoriasis.pdf>
- (136) A.B. Steuer, J.F. Wang, H. Feng, J.M. Cohen. Tratamiento sistémico de la psoriasis y la artritis psoriásica en Estados Unidos: estudio transversal [publicado en línea antes de impresión, 2020 Jul 26] *J Dermatolog Treat* (2020), pp. 1-2
- (137) El-Komy MH, Abdelnaby A, El-Kalioby M ¿Cómo influye la COVID-19 en la práctica, los patrones de prescripción y la prestación de asistencia sanitaria a los pacientes con psoriasis? *J Cosmet Dermatol* 2021 20 1573 9
- (138) Yim, K. M., Yim, R. M., Gaspard, S., MacDougall, J., & Armstrong, A. W. (2020). Estrategias para maximizar la eficiencia clínica mientras se mantiene la seguridad del paciente durante la pandemia de COVID-19: un estudio basado en entrevistas de dermatólogos de práctica privada. *Revista de Tratamiento Dermatológico*, 33(3), 1503-1506. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1836312>
- (139) Muddasani, S., Housholder, A., & Fleischer, A. B. (2020). Evaluación de las prácticas dermatológicas en Estados Unidos durante el brote de COVID-19. *Revista de tratamiento dermatológico*, 31(5), 436-438. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1750556>
- (140) Kanda N, Hoashi T, Saeki H. Nutrición y Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 29;21(15):5405. doi: 10.3390/ijms21155405. PMID: 32751360; PMCID: PMC7432353
- (141) Madden SK, Flanagan KL, Jones G. Cómo los factores del estilo de vida y sus mecanismos patogénicos asociados afectan la psoriasis. *Clin Nutr*. 2020 Apr;39(4):1026-1040. doi: 10.1016/j.clnu.2019.05.006. Epub 2019 May 11. PMID: 31155371.

- (142) Rocha, Michelle & Aquino, Lorena & Rodrigues, Ágda & Oliveira, Clarice & Lazo, Livia & Salviano, Juliana & Valadão, Letícia & Batista, Marihana & Lopes, Vinícius & Filho, Durval. (2021). COVID-19 y psoriasis: A Concise Systematic Review. *Revista MedNEXT de Ciencias Médicas y de la Salud*.2. 10.54448/mdnt2143
- (143) Kara Polat, A., Oguz Topal, I., Karadag, A. S., Aksoy, H., Koku Aksu, A. E., Ozkur, E., Ozkok Akbulut, T., Topaloglu Demir, F., Engin, B., Uzuncakmak, T. K., & Kivanc Altunay, I. (2021). El impacto de COVID-19 en pacientes con psoriasis: un estudio multicéntrico en Estambul. *terapia dermatológica*,34(1), e14691. <https://doi.org/10.1111/dth.14691>
- (144) Dommasch ED, Lee MP, Joyce CJ, Garry EM, Gagne JJ. Patrones de utilización de medicamentos y adherencia en pacientes con medicamentos sistémicos para el tratamiento de la psoriasis: un estudio de cohorte retrospectivo y comparativo. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 79 (6):1061–1068. [PubMed] [Google Scholar] [Lista de referencias]
- (145) Stepaniuk, A., Pawlukianiec, C., Krawiel, M., Lewoc, M., Baran, A., & Flisiak, I. (2022). Grandes esperanzas o decepción: un estudio basado en encuestas sobre la percepción de la telemedicina por parte de pacientes y médicos durante la pandemia de COVID-19 en Polonia. *Avances en dermatología y alergología*, 39(2), 384-391. <https://doi.org/10.5114/ada.2022.113827>
- (146) Garcovich S, Bersani FS, Chiricozzi A, De Simone C. Medidas de cuarentena masiva en tiempos de la pandemia de COVID-19: implicaciones psicosociales para las enfermedades crónicas de la piel y un llamado a estudios cualitativos. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34: e293-e94.
- (147) Alexopoulos A, Chrousos GP. Trastornos cutáneos relacionados con el estrés. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016; 17:295-304.
- (148) Ertugrul, G. (2022). Reflejos de la pandemia de COVID-19 en las consultas externas de dermatología. *Historias clínicas- revista médica internacional*. <https://doi.org/10.37990/medr.956912>
- (149) Kuang Y, Shen M, Wang Q, et al. Association of outdoor activity restriction and income loss with patient-reported outcomes of psoriasis during the COVID-19 pandemic: Una encuesta por Internet. *J Am Acad Dermatol*. 2020
- (150) Hao F, Tan W, Jiang L, Zhang L, Zhao X, Zou Y, et al., ¿Los pacientes psiquiátricos experimentan más síntomas psiquiátricos durante la pandemia y el confinamiento por COVID-19? Un estudio de casos y controles con implicaciones de servicio e investigación para la inmunopsiquiatría. *Brain Behav Immun*. 2020; 87:100–6. pmid:32353518.
- (151) Chiu, H., Liao, N. C., Lin, Y., & Huang, Y. (2021). Percepción de la

- amenaza, carga para la salud mental y cambio de conducta en la búsqueda de atención sanitaria entre los pacientes de psoriasis durante la pandemia de COVID-19. PLOS ONE, 16(12), e0259852. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259852>
- (152) Mahil, S. K., Yates, M., Yiu, Z. Z. N., Langan, S. M., Tsakok, T., Dand, N., Mason, K. J., McAteer, H., Meynell, F., Coker, B., Vincent, A., Urmston, D., Vesty, A., Kelly, J., Lancelot, C., Moorhead, L., Bachelez, H., Capon, F., Contreras, C. R., De La Cruz, C., ... PsoProtect study group (2021). Descripción de la carga de la pandemia de COVID-19 en personas con psoriasis: resultados de un estudio transversal mundial. *Revista de la Academia Europea de Dermatología y Venereología: JEADV*, 35(10), e636–e640. <https://doi.org/10.1111/jdv.17450>
- (153) Georgia Lada, Hector Chinoy, Calvin Heal, Richard B. Warren, Peter S. Talbot, C. Elise Kleyn, Depresión y tendencias suicidas en pacientes con psoriasis y el papel de la artritis psoriásica: un estudio transversal en un entorno terciario, *Revista de la Academia de consulta-enlace de psiquiatría*, Volumen 63, Issue 4, 2022, Pages 372-383, ISSN 2667-2960, <https://doi.org/10.1016/j.jaclp.2021.12.007>.
- (154) Narang, Tarun; Bhandari, Adhyatm; Mehta, Hitaishi; Narang, Kavita; Handa, Sanjeev; Dogra, Sunil. Efecto del confinamiento debido a la COVID-19 en la salud y el estilo de vida de los pacientes con psoriasis: una encuesta basada en la web. *Revista en línea de dermatología india* 13(5):p 625-628, Sep–Oct 2022. | DOI: 10.4103/idoj.idoj_46_22
- (155) al Sawah S, Foster SA, Goldblum OM, Malatestinic WN, Zhu B, Shi N, et al. Costes sanitarios en psoriasis y subgrupos de psoriasis a lo largo del tiempo tras el diagnóstico de psoriasis. *Revista de Economía Médica [Internet]*. 2017;20(9):982–90. Tomado de: <http://dx.doi.org/10.1080/13696998.2017.1345749>
- (156) Thorneloe RJ, Bundy C, Griffiths CE, Ashcroft DM, Cordingley L. Adherencia a la medicación en pacientes con psoriasis: una revisión sistemática de la literatura. *Br J Dermatol*. 2013; 168 (1):20-31. doi: 10.1111/bjd.12039. [PubMed: 22963128].
- (157) Aleshaki JS, Cardwell LA, Muse ME, Feldman SR. Adherencia y uso de recursos entre pacientes con psoriasis tratados con productos biológicos. *Experto Rev Pharmacoecon Resultados Res*. 2018; 18 (6): 609-17. doi: 10.1080/14737167.2018.1512408. [PubMed: 30142007].
- (158) Vakirlis E, Bakirtzi K, Papadimitriou I, Vrani F, Sideris N, Lallas A, et al. Cumplimiento del tratamiento en pacientes con psoriasis durante la pandemia de COVID-19: datos del mundo real de un hospital terciario en Grecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (11): e673-5. doi:

10.1111/jdv.16759. [PubMed: 32558015]. [PubMedCentral: PMC7323240].
(159) Kuang, Y., Shen, M., Wang, Q., Xiao, Y., Lv, C., Luo, Y., Zhu, W., &
Chen, X. (2020). Efecto del confinamiento debido a la COVID-19 en la salud
y el estilo de vida de los pacientes con psoriasis: una encuesta basada en
la web. Revista en línea de dermatología india. 83(2), 670–672.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.018>