

# Clasificación y recomendaciones del Grupo Mexicano para el estudio de la Psoriasis y Otras Enfermedades Inmunomediadas (PSOMEX) para el diagnóstico y el tratamiento de la psoriasis pustulosa generalizada

Nancy Podoswa-Ozerkovsky,<sup>1\*</sup> Luis G. Vega-Gonzalez,<sup>2</sup> Mario Amaya-Guerra,<sup>3</sup>  
Fermín R. Garza-González,<sup>4</sup> Minerva Gómez-Flores,<sup>5</sup> José D. Martínez-Villarreal,<sup>6</sup>  
Columba J. Navarro-Romero<sup>7</sup> y Delfina G. Villanueva-Quintero<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Dermatología, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Hospital General Regional 1, Ciudad de México; <sup>2</sup>Servicio de Dermatología, Unidos Contra la Psoriasis, Morelia, Michoacán; <sup>3</sup>Servicio de Dermatología, Hospital San Lucas, Monterrey, Nuevo León; <sup>4</sup>Servicio de Dermatología, Clínica Hospital, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Constitución, Monterrey, Nuevo León; <sup>5</sup>Servicio de Dermatología, Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Monterrey, Nuevo León; <sup>6</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario José Eleuterio González, UANL, Monterrey, Nuevo León; <sup>7</sup>Servicio de Dermatología, Hospital General Regional 180, IMSS, Guadalajara, Jalisco; <sup>8</sup>Servicio de Dermatología, Investigación, Grupo Clínico CATEI, Centro de Atención en Enfermedades Inflammatorias, Guadalajara, Jalisco. México

## Resumen

La psoriasis pustulosa generalizada es una enfermedad autoinflamatoria rara, clínicamente heterogénea y que se asocia con morbilidad y mortalidad significativas. Siguen existiendo muchas dudas y necesidades no resueltas en torno a conceptos básicos de la enfermedad, aunque los avances en el conocimiento de sus bases fisiopatológicas y genéticas orientan hacia un cambio en el concepto, la clasificación y el tratamiento de la misma. Así mismo, estos avances han permitido el desarrollo de tratamientos eficaces con buenas respuestas terapéuticas. Tras una revisión exhaustiva de la literatura y basándose en la experiencia clínica de los autores, el Grupo Mexicano para el Estudio de la Psoriasis y Otras Enfermedades Inmunomediadas (PSOMEX) proporciona en este artículo información actual sobre la clasificación, el diagnóstico, el abordaje clínico y el tratamiento de la psoriasis pustulosa generalizada, así como algunas recomendaciones para su manejo.

**PALABRAS CLAVE:** Psoriasis pustulosa generalizada. PSOMEX. México.

## Classification and recommendations of the Mexican Group for the Study of Psoriasis and Other Immune-Mediated Diseases (PSOMEX) for the diagnosis and treatment of generalized pustular psoriasis

## Abstract

Generalized pustular psoriasis is a rare, clinically heterogeneous autoinflammatory disease associated with significant morbidity and mortality. There are still many questions and unmet needs regarding basic concepts of the disease, although advances in the knowledge of its pathophysiological and genetic bases are leading to a change in its concept, classification and treatment. Likewise, these advances have allowed the development of effective treatments with good therapeutic responses. After an exhaustive review of the literature, and based on the clinical experience of the authors, the Mexican Group for the Study of Psoriasis and Immune-Mediated Diseases (PSOMEX) provides in this article current information on the classification, diagnosis, clinical approach and treatment of generalized pustular psoriasis, as well as some recommendations for its management.

**KEYWORDS:** Generalized pustular psoriasis. PSOMEX. Mexico.

### \*Correspondencia:

Nancy Podoswa-Ozerkovsky  
E-mail: npodoswa@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 27-11-2024

Fecha de aceptación: 13-06-2025

DOI: 10.24875/GMM.24000403

Gac Med Mex. 2025;161:477-486

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La psoriasis pustulosa generalizada (GPP, *generalized pustular psoriasis*) es una enfermedad autoinflamatoria rara, grave y clínicamente heterogénea. Catalogada dentro del grupo de las enfermedades neutrofílicas de la piel, la GPP se caracteriza por brotes agudos generalizados y recurrentes de pústulas de contenido neutrofílico, superficiales, macroscópicamente visibles, estériles, no foliculares, dolorosas y que aparecen sobre piel eritematosa. La erupción tiende a afectar áreas extensas y mal definidas del cuerpo, y el cuadro puede acompañarse de signos de inflamación sistémica. La enfermedad se asocia con morbilidad y mortalidad significativas. Tradicionalmente, la GPP se ha catalogado como una variante de la psoriasis vulgar, ya que un porcentaje significativo de los casos se asocian a esta; sin embargo, gracias a la generación de nuevo conocimiento en los campos de la genética y la fisiopatología de la enfermedad, en la actualidad la GPP se considera una patología distinta de la psoriasis vulgar.<sup>1-4</sup>

## Objetivos

Con la finalidad de proveer de información actual sobre la clasificación, el diagnóstico, el abordaje clínico y el tratamiento de la GPP, el Grupo Mexicano para el Estudio de la Psoriasis y Otras Enfermedades Inmunomediadas (PSOMEX) se reunió con el fin de realizar una revisión extensa de las publicaciones que abordan el tema. El grupo expresa en este artículo opiniones y recomendaciones sobre la enfermedad basadas tanto en dicha revisión como en la experiencia clínica propia de los integrantes del grupo.

## Epidemiología

La GPP es una enfermedad rara. Su incidencia y prevalencia exactas en el mundo son desconocidas debido a múltiples factores, además de su rareza, incluyendo pocos estudios poblacionales, falta de uniformidad en los criterios definitorios de la enfermedad, así como la utilización de distintas metodologías para recabar datos. De acuerdo con lo reportado, la incidencia y la prevalencia de la GPP varían según los países. Las incidencias más altas estimadas son de 7.46 casos por millón de habitantes (en Japón) y la prevalencia general mundial es de 1.76 por millón de personas.<sup>5</sup> En México no se cuenta con datos epidemiológicos de la enfermedad.

La GPP se puede presentar a cualquier edad, aunque la mayor parte de los casos son adultos de la quinta y la sexta décadas de la vida. Afecta con más frecuencia a las mujeres que a los hombres, en proporciones reportadas de hasta 2:1, aunque algunos estudios encuentran prevalencias similares en ambos sexos. Se ha reportado una prevalencia de psoriasis vulgar, así como historia familiar de psoriasis, hasta en el 29% de los casos. Un porcentaje significativo (alrededor del 50%) de los pacientes requieren hospitalización<sup>6,7</sup> e incluso ingreso a la unidad de cuidados intensivos. Los días requeridos de internamiento son variables, con tendencia a ser prolongados (unos 9 días),<sup>8</sup> y se relacionan con la presencia de comorbilidad o el desarrollo de complicaciones. Las readmisiones hospitalarias son frecuentes y las cifras de mortalidad reportadas oscilan entre el 2% y el 16%, siendo el choque séptico y la insuficiencia cardiaca las causas más frecuentes de la muerte.<sup>9</sup>

## Genética

La enfermedad se asocia a una sustancial heterogeneidad genética. Se han reportado variantes de susceptibilidad en diversos genes, incluyendo los que codifican para el antagonista del receptor de interleucina 36 (IL36RN) y el gen que codifica para CARD 14 (*caspase recruitment domain family member 14*), así como variantes en genes que codifican para AP1S3 (*adapter related protein complex 1 subunit sigma 3*), SERPINA1 y SERPINA3 (*serpin family A member 1, 3*), TNIP1 (*TNF-alpha induced protein 3-interacting protein 1*) y, de forma más reciente, mutaciones en el gen que codifica para MPO (*myeloperoxidase*). Todas estas variantes genéticas resultan en la activación no controlada de vías de señalización inflamatoria promovidas por la IL-36.<sup>3,5</sup>

Las mutaciones en IL36RN se han asociado a una reacción inflamatoria más grave, hospitalizaciones prolongadas y mayor tasa de recurrencias.<sup>10</sup> Las variantes génicas en CARD 14 se han detectado en pacientes con psoriasis vulgar que desarrollan cuadros de GPP.<sup>5</sup>

Por otro lado, una gran cantidad de pacientes con GPP no portan ninguna variación conocida en los genes mencionados, lo que implica que otros factores genéticos podrían contribuir a la patogénesis de la enfermedad.<sup>11</sup>

## Fisiopatología

La desregulación en el sistema inmunitario innato que produce una alteración en la señalización de la

cascada inflamatoria conducida por la IL-36 parece central en la patogenia de la GPP. La expresión alterada de varios componentes de esta ruta provoca un ciclo inflamatorio con retroalimentación positiva que conduce a la producción excesiva de citocinas inflamatorias y quimioquinas, con el consecuente reclutamiento masivo de neutrófilos hacia la epidermis y otros órganos.<sup>12,13</sup>

### **Gatilladores**

Múltiples factores desencadenantes se han reportado en asociación con el desarrollo de la enfermedad, como infecciones, medicamentos, vacunas, condiciones médicas (p. ej., hipoparatiroidismo, hipocalcemia, síndrome de Turner, acrodermatitis continua de Hallopeau, etc.), trasplante alogénico de células madre, embarazo, menstruación y exposición solar.<sup>14-19</sup>

### **Presentación clínica**

#### **Subtipos clínicos**

Se han descrito cuatro subtipos clínicos de GPP:<sup>3</sup>

- Forma aguda generalizada (von Zumbusch).
- Forma subaguda anular generalizada: inclusión como variante de la GPP controvertida debido a su curso subagudo, síntomas sistémicos y anomalías de laboratorio leves o ausentes.
- Forma que se presenta durante el embarazo (impétigo herpetiforme).
- Forma infantil o juvenil, también conocida como subtipo anular.

#### **Manifestaciones clínicas (forma aguda generalizada)**

La fase aguda inicia con inflamación cutánea generalizada caracterizada por grandes áreas mal delimitadas de eritema asociado a edema cutáneo, sensación de quemadura, dolor de tipo ardoroso o prurito. En un lapso de 2-3 horas aparecen numerosas pústulas milimétricas sobre las áreas eritematosas o sobre piel normal. Las pústulas pueden confluir y formar grandes áreas conocidas como «lagos de pus». En la fase crónica, que ocurre en días a semanas posteriores al brote inicial, las pústulas se secan y dejan áreas de eritema residual y descamación. No se reporta afección cutánea permanente, pero en algunos casos quedan cicatrices hipertróficas o queloides. Se puede observar hiperpigmentación posinflamatoria y en ocasiones hay erosiones que simulan quemaduras cutáneas graves o necrólisis epidérmica

tóxica. Los pacientes pueden presentar telógeno efluvio 2-3 meses después del brote pustuloso. La fase de remisión puede ser completa o parcial, y algunos casos evolucionan a una eritrodermia persistente (Figuras 1 y 2).<sup>7,20-22</sup>

### **Sintomatología sistémica**

Durante los episodios de pustulación, los pacientes pueden desarrollar síntomas y signos de inflamación sistémica, que incluyen fatiga, fiebre alta, escalofríos, taquicardia, temblores generalizados, cefaleas, artralgias, mialgias, náuseas y anorexia.<sup>2,3,14,16</sup>

### **Afección de mucosas y ocular**

La afección de las mucosas incluye la presencia de lengua geográfica (que puede condicionar disfagia), queilitis, afección genital y afección ocular manifestada por conjuntivitis estéril, uveítis e iritis.<sup>15,19</sup>

### **Afección ungueal**

El compromiso ungueal se caracteriza por un engrosamiento de las uñas u una onicólisis secundaria a colección subungueal de pus. Se puede presentar onicomadesis (Figura 3).<sup>2,15,21</sup>

### **Anomalías de laboratorio**

Las anomalías de laboratorio típicas incluyen elevación de la proteína C reactiva, anemia, leucocitosis, neutrofilia, hipoalbuminemia y pruebas de función hepática alteradas.<sup>15,16</sup>

### **Comorbilidad**

Los pacientes con GPP pueden presentar múltiple comorbilidad. Se han reportado obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad psiquiátrica (ansiedad, depresión) y síndrome metabólico.<sup>17,21,23</sup>

### **Histopatología**

En la epidermis, los hallazgos histopatológicos muestran sobreposición con la psoriasis en placas e incluyen hiperqueratosis paraqueratósica, acantosis con elongación de los procesos interpapilares, hipogranulosis y adelgazamiento suprapapilar. Se pueden

observar microabscesos de Munro. El hallazgo histológico distintivo de la GPP es la infiltración masiva de neutrófilos que forman colecciones intra- o subcórneas, o intraepidérmicas, estas últimas asociadas a espongiosis, llamadas «pústulas espongiformes de Kogoj». En la dermis se pueden observar edema, dilatación capilar y un infiltrado inflamatorio superficial perivascular. En las fases crónicas pueden desaparecer los cambios espongiformes, y las colecciones neutrofílicas son menos intensas y menos profundas.<sup>15,24</sup> El estudio de microscopía electrónica ha demostrado herniaciones anchas y multipolipoides de queratinocitos basales a través de brechas que ocurren en la lámina basal, y que se encuentran en relación con el infiltrado neutrofílico dérmico. En la dermis se observa material amorfo de tipo fibrinoide que contiene gránulos neutrofílicos, intercalado con espacios electrotransparentes; se sospecha que estos cambios son secundarios a una actividad proteolítica intensa.<sup>25</sup> También se han descrito capilares anormales en el segmento arterial de la microcirculación, con paredes endoteliales marcadamente atenuadas y espacios entre las células endoteliales.<sup>26</sup>

## Complicaciones

Son numerosas las complicaciones que pueden desarrollar los pacientes con GPP. Se han reportado neumonitis estéril, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, bacteriemia, septicemia, alteraciones termorreguladoras, síndrome de fuga capilar, hipovolemia, alteraciones metabólicas, proteicas y electrolíticas, insuficiencia renal aguda, necrosis tubular aguda, colangitis neutrofílica, estasis biliar, hepatitis, insuficiencia cardiaca congestiva de gasto alto, pancreatitis, neuropatía periférica, enteropatía, malabsorción, artritis, lisis ósea, osteomielitis, otitis media, trombosis venosa profunda, disfunción tiroidea, hipoparatiroidismo, hipocalcemia y amiloidosis secundaria. Muchas de estas complicaciones son potencialmente mortales.<sup>3,15-17</sup>

## Curso clínico

El curso clínico es variable y no predecible. Los pacientes pueden presentar nuevos brotes años después del diagnóstico inicial o experimentar múltiples brotes anuales. Las erupciones pueden ir seguidas de remisiones completas o se puede presentar un cuadro con eritema persistente y pocas pústulas alternando con periodos de exacerbación. Los episodios previos no permiten pronosticar la gravedad ni la duración del próximo brote. La sintomatología, los

factores desencadenantes, la gravedad y la frecuencia de los brotes, pueden variar entre pacientes e incluso presentarse de forma diferente en un mismo individuo.<sup>3,19</sup>

## Diagnóstico

El diagnóstico requiere una correlación de la historia del paciente, los síntomas cutáneos y sistémicos, y los hallazgos de la exploración física, los estudios de laboratorio y la histopatología.<sup>15,17</sup>

## Criterios diagnósticos

En la tabla 1 se muestran de forma comparativa las propuestas diagnósticas formuladas por el European Rare and Severe Psoriasis Expert Network (ERASPEN)<sup>27</sup> y la Asociación Japonesa de Dermatología.<sup>28</sup>

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de GPP puede ser difícil y los diagnósticos erróneos son frecuentes. Se debe realizar diagnóstico diferencial con diversas enfermedades cutáneas que cursan con erupciones pustulosas generalizadas. En la tabla 2 se resumen algunas características de las cuatro afecciones más frecuentes con las cuales realizar el diagnóstico diferencial.<sup>15,19,24,29</sup>

## Abordaje clínico

Debe hacerse una anamnesis completa, con énfasis en la ingesta de medicamentos, así como en los antecedentes personales o familiares de psoriasis u otra comorbilidad. Se recomienda realizar estudios de laboratorio y una radiografía simple de tórax, que se consideran necesarios para evaluar la gravedad y las posibles complicaciones asociadas con la GPP. También hay que realizar biopsia cutánea a todos los pacientes; otros estudios, como cultivos de lesiones cutáneas, hemocultivos, etc., se indicarán de acuerdo con la situación clínica del paciente.<sup>17</sup>

## Evaluación de la gravedad

### EVALUACIÓN GENERAL

En la evaluación inicial es importante determinar qué pacientes presentan un mayor riesgo de desarrollar complicaciones, y si requieren hospitalización o

**Tabla 1.** Propuestas diagnósticas formuladas por la European Rare and Severe Psoriasis Expert Network (ERASPEN) y por la Asociación Japonesa de Dermatología

		ERASPEN	Asociación Japonesa de Dermatología*
Exantema		Múltiples pústulas estériles sobre piel eritematosa Regiones no acrales	Múltiples pústulas estériles sobre piel eritematosa
Inflamación sistémica	Sintomatología	Con o sin sintomatología sistémica	Datos de inflamación sistémica: fiebre, fatiga
	Hallazgos de laboratorio (Umezawa)		Leucocitosis Elevación VSG, PCR Anticuerpos antiestrepolisina O Hipoproteinemia Hipoalbuminemia Hipocalcemia Ig G o A aumentadas
Histopatología		∅	Pústulas neutrofilicas subcórneas espongiiformes de Kogoj
Evolución		Por lo menos una recidiva, brote o persistencia del cuadro por 3 meses o más	Recurrencias
Asociación con psoriasis vulgar			∅

Ig: inmunoglobulina; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

\*Diagnóstico definitivo: los cuatro parámetros descritos están presentes. Sospecha: si hay tres.

ingreso a la unidad de cuidados intensivos. La edad avanzada, la presencia de comorbilidad, la afección extensa de la superficie corporal (30%), la alteración del estado mental, así como los síntomas y signos de inflamación sistémica importante, pueden indicar la necesidad de hospitalización inmediata.<sup>30</sup>

### EVALUACIÓN CUTÁNEA

En cuanto a la afectación cutánea, la GPP se clasifica como leve, moderada o grave según instrumentos de evaluación que se han adaptado de las escalas de evaluación de la gravedad que se utilizan en la psoriasis: el índice de gravedad y área de psoriasis pustulosa generalizada (GPPASI, *Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index*), y la evaluación global de la psoriasis pustulosa generalizada (GPPGA, *Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment*)<sup>31-33</sup> (Figs. 1 y 2).

### Evaluación del daño orgánico

Para evaluar el daño orgánico se recomienda utilizar el índice de daño por enfermedades autoinflamatorias (ADDI, *Autoinflammatory Disease Damage Index*).<sup>34</sup>

### Evaluación de la actividad

Clínicamente, la desaparición de las pústulas, así como la ausencia de brotes, pudieran indicar la remisión del cuadro. No existen biomarcadores específicos para evaluar la actividad de la enfermedad, aunque se ha reportado que la disminución en los niveles de IL-6 y de interferón estarían asociados con mejorías clínicas.<sup>17,19</sup>

### Poblaciones especiales

#### Mujeres embarazadas

La GPP suele aparecer en el tercer trimestre del embarazo. Puede provocar alteraciones graves, incluyendo insuficiencia placentaria, anomalías fetales, muerte fetal o neonatal, o muerte materna. En general, el cuadro se resuelve rápidamente después del parto, aunque tiende a reaparecer de forma más temprana y más grave en embarazos subsecuentes. Se han reportado casos en el periodo posparto, así como con el uso de anticonceptivos hormonales. Los tratamientos que se han utilizado en este escenario incluyen infliximab, ciclosporina y fotoquimioterapia.<sup>35,36</sup>

**Tabla 2. Características de las cuatro enfermedades más frecuentes con las cuales realizar el diagnóstico diferencial de psoriasis pustulosa generalizada**

	GPP	PEGA	Sneddon-Wilkinson	Pénfigo IgA
Presentación clínica	Erupción de pústulas estériles generalizada Sintomatología sistémica Base eritematosa Coalescencia: «lagos de pus»	Erupción de pústulas estériles generalizada Sintomatología sistémica Áreas intertriginosas	Erupción de pústulas «hipopiónicas» (contenido purulento en la base y líquido seroso por encima) Topografía: distribución simétrica, afectando axilas, ingles, abdomen, áreas submamarías y las caras flexoras de las extremidades, y rara vez afectan la cara, las palmas de las manos y las plantas de los pies. No presentan síntomas sistémicos La base cutánea sobre la cual se asientan las pústulas es normal y se observan patrones anulares serpiginosos	Pústulas (75%) Variedad SW solo diferenciable mediante inmunofluorescencia
Estudios de laboratorio	Leucocitosis	Leucocitosis Eosinofilia periférica		
Histopatología	Hiperplasia psoriasiforme (paraqueratosis, elongación de procesos interpapilares, hipogranulosis, adelgazamiento suprapapilar) Agregados neutrofilicos intraepidérmicos asociados a espongiosis (pústulas espongiformes de Kogoj) Infiltración dérmica neutrofilica Dilatación capilar	Hiperplasia psoriasiforme Pústulas intraepidérmicas con marcada espongiosis Queratinocitos necróticos Dermatitis vacuolar de interfase Eosinofilia dérmica Exocitosis y espongiosis eosinofílica, infiltrado perivascular intersticial Vasculitis	Pústulas neutrofilicas subcórneas No se observa hiperplasia psoriasiforme, figuras sintéticas, pústulas espongiformes y telangiectasias	Pústulas neutrofilicas subcórneas Acantólisis mínima Infiltrado inflamatorio dérmico tipo mixto
Inmunohistoquímica	Ki-67 Ø	Ki-67 +		
Evolución clínica		Resolución espontánea o más rápida No recidivas		
Antecedentes Historia familiar o personal de psoriasis	~29%	~7%		Ø
Historia de consumo reciente de medicamentos	12.9%	100%		
Mutaciones en IL36RN		Algunos pacientes también con mutaciones en IL36RN. [,148]		

GPP: psoriasis pustulosa generalizada; IgA: inmunoglobulina A; PEGA: pustulosis exantemática generalizada aguda.



**Figura 1.** Excaantema postuloso diseminado.



**Figura 2.** Múltiples pústulas milimétricas sobre base eritematosa con tendencia a confluir.



**Figura 3.** Afección ungueal.

### **Población geriátrica**

En las personas mayores, la enfermedad puede presentarse con características generales atípicas que incluyen aparición y remisión lentas, y desarrollo de trastornos mentales. La mortalidad es mayor en este grupo de edad.<sup>17</sup>

### **Población pediátrica**

Existe poca información acerca de la GPP en población pediátrica. De acuerdo con lo reportado, la edad media de presentación es de  $6.3 \pm 4.9$  años, con antecedentes personales o familiares en alrededor del 30% de los casos, y las infecciones de vías respiratorias altas son desencadenantes frecuentes.

El tratamiento de la GPP en pediatría es un desafío y faltan guías e información sobre el seguimiento y el tratamiento a largo plazo. Según una revisión sistemática, los fármacos sistémicos más utilizados han sido los retinoides (isotretinoína y acitretina), la ciclosporina y el metotrexato.<sup>37</sup> También se ha recomendado el uso

de etanercept como tratamiento de primera línea, y de infliximab como segunda línea.<sup>38</sup>

## Pronóstico

El pronóstico dependerá de las complicaciones potencialmente fatales que pueden presentarse. Las tasas de mortalidad reportadas oscilan entre el 2% y el 16%.<sup>7</sup>

## Tratamiento

### Generalidades

La condición es incurable y no existen guías terapéuticas ni estrategias de monitoreo universales. Los datos sobre los tratamientos empleados provienen de series de casos o de estudios no aleatorizados, y la mayor parte de los tratamientos se han basado en los utilizados en las formas moderadas a graves de psoriasis vulgar.<sup>39,40</sup>

### Metas del tratamiento

- Fase aguda:
  - Controlar la erupción pustulosa y recuperar la función cutánea lo más rápido posible.
  - Prevenir el desarrollo de complicaciones o tratarlas cuando se presentan.
  - En caso de embarazo, monitoreo estricto de la madre y del feto, y valorar de forma cuidadosa la interrupción del embarazo si existe riesgo para la vida.<sup>41</sup>
  - Monitoreo y control hidroelectrolítico y proteico, prevención de la hipotermia, monitoreo de las funciones renal y cardiorrespiratoria, monitoreo y control de posibles infecciones, y tratamiento con antibióticos si es necesario.
- Fase de mantenimiento: evitar las recidivas y mantener la desaparición o el control de la sintomatología, que se ha reportado persistente entre brotes en alrededor del 80% de los casos.<sup>17,41</sup>

### Tratamiento farmacológico

#### FÁRMACOS TÓPICOS

Se utilizan como adyuvantes e incluyen calcipotriol, tacrolimus, esteroides de baja potencia y emolientes.<sup>19</sup>

#### FÁRMACOS SISTÉMICOS

Los fármacos sistémicos convencionales más utilizados son la ciclosporina, la acitretina y el metotrexato. Otros agentes que se han empleado incluyen dapsona, hidroxiurea, ácido micofenólico y apremilast. Aunque se han utilizado esteroides sistémicos, en general no se recomiendan debido a su asociación con el desarrollo de brotes de la enfermedad cuando se disminuyen o retiran.<sup>19,40</sup>

#### FÁRMACOS BIOLÓGICOS

Se han utilizado agentes dirigidos al factor de necrosis tumoral (etanercept, adalimumab, certolizumab e infliximab), anti-IL-12/23 (ustekinumab), anti-IL-17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab), anti-IL-23 (guselkumab, risankizumab), anti-IL-6 (tocilizumab) y antagonistas de IL-1 y de su receptor (anakinra, gevokizumab, canakinumab).<sup>19,40</sup>

Recientemente se ha aprobado en varios países un nuevo agente inhibidor selectivo del receptor de IL-36 para el control de los brotes de GPP en adultos. Se trata del espesolimab (Spevigo®), un anticuerpo monoclonal anti-IL-36. Se administra por vía intravenosa y la infusión suele durar unos 90 minutos. Si es necesario, se puede administrar una segunda infusión 1 semana después. En los estudios, todos los pacientes exhibieron una rápida mejoría cutánea dentro de las 4 semanas posteriores a la administración de una dosis única de espesolimab.<sup>42,43</sup> En la actualidad se están realizando ensayos clínicos con otro inhibidor específico de IL-36, el imsidolimab.

#### OTROS TRATAMIENTOS

Se ha reportado la eficacia de la aféresis por adsorción, que depleta selectivamente neutrófilos, pero es un tratamiento poco accesible.<sup>42</sup>

También se ha utilizado la fotoquimioterapia con muy buenas respuestas, logrando remisiones completas y prolongadas. Sin embargo, la disponibilidad de los aparatos, así como la implementación de la terapia, pueden ser complicadas.<sup>41</sup>

#### Seguimiento

No se cuenta con biomarcadores clínicos ni de laboratorio que permitan predecir el inicio de un nuevo brote.

## Recomendaciones

La elección del tratamiento debe ser individualizada, considerando la gravedad de la afectación sistémica, el grado de compromiso cutáneo, la presencia de comorbilidad y la disponibilidad de medicamentos. Así mismo, en caso de control inadecuado se puede realizar intercambio o combinaciones de fármacos.

## Conclusiones

En torno a la GPP son muchas las necesidades no resueltas. En la actualidad existe el debate sobre si seguir considerándola un subtipo de psoriasis, y aún no se cuenta con guías universales ni biomarcadores que permitan establecer el diagnóstico de certeza, realizar el monitoreo de la actividad y determinar su pronóstico.<sup>44</sup> Así mismo, se requiere el desarrollo de estrategias de prevención y hay una clara necesidad de conocimiento de la enfermedad en los diferentes niveles de atención médica.<sup>45</sup>

Hasta el momento no se ha establecido un manejo terapéutico estandarizado, y aunque ya se dispone de un tratamiento rápido y seguro para tratar los brotes, son necesarios tratamientos a largo plazo que logren disminuir o eliminar los brotes. Finalmente, en el desarrollo de guías y recomendaciones se deberá tener en cuenta la disponibilidad en cada país de los tratamientos aprobados para la GPP.

## Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo de Boehringer Ingelheim, que facilitó soporte de redactor médico, pero no dictó ni controló el contenido del manuscrito, por lo que los autores tomaron las decisiones en cuanto a este.

## Financiamiento

Este artículo contó con financiamiento de Boehringer Ingelheim.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/GMM.24000403. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado online para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

## Referencias

1. Bachelez H. Pustular psoriasis and related pustular skin diseases. *Br J Dermatol.* 2018;178:614-18.
2. Bachelez H. Pustular psoriasis: the dawn of a new era. *Acta Derm Venereol.* 2020;100:adv00034.
3. Gooderham MJ, Van Voorhees AS, Lebwohl MG. An update on generalized pustular psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15:907-19.
4. Xu Z, Liu Y, Qu H, Bai Y, Ma J, Hao J, et al. Clinical characteristics and heterogeneity of generalized pustular psoriasis: a comparative study in a large retrospective cohort. *Exp Dermatol.* 2024;33:e14891.
5. Zheng M, Jullien D, Eyerich K. The prevalence and disease characteristics of generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(Suppl 1):5-12.
6. Choon SE, Lai NM, Mohammad NA, Nanu NM, Tey KE, Chew SF. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol.* 2014;53:676-84.
7. Choon SE, Navarini AA, Pinter A. Clinical course and characteristics of generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(Suppl 1):21-9.
8. Hanna ML, Singer D, Bender DS, Valdecantos WC, Wu JJ. Characteristics of hospitalizations and emergency department visits due to generalized pustular psoriasis in the United States. *Curr Med Res Opin.* 2021;37:1697-703.
9. Ericson O, Löfvendahl S, Norlin JM, Gyllensvärd H, Schmitt-Egenolf M. Mortality in generalized pustular psoriasis: a population-based national register study. *J Am Acad Dermatol.* 2023;3:616-9.
10. Hussain S, Berki DM, Choon SE, Burden AD, Allen MH, Arostegui JI, et al. IL36RN mutations define a severe autoinflammatory phenotype of generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:1067-70.e9.
11. Mössner R, Wilschmann-Theis D, Oji V, Gkogkolou P, Löhr S, Schulz P, et al. The genetic basis for most patients with pustular skin disease remains elusive. *Br J Dermatol.* 2018;178:740-8.
12. Young KZ, Sarkar MK, Gudjonsson JE. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Exper Dermatol.* 2023;32:1194-203.
13. Marrakchi S, Puig L. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23:13-9.
14. Uppala R, Tsoi LC, Harms PW, Wang B, Billi AC, Maverakis E, et al. "Autoinflammatory psoriasis" — genetics and biology of pustular psoriasis. *Cell Mol Immunol.* 2021;18:307-17.
15. Fujita H, Gooderham M, Romiti R. Diagnosis of generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23:31-8.
16. Ly K, Beck KM, Smith MP, Thibodeaux Q, Bhutani T. Diagnosis and screening of patients with generalized pustular psoriasis. *Psoriasis (Auckland, N.Z.).* 2019;9:37-42.
17. Puig L, Choon SE, Gottlieb AB, Marrakchi S, Prinz JC, Romiti R, et al. Generalized pustular psoriasis: a global Delphi consensus on clinical course, diagnosis, treatment goals and disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37:737-52.
18. George L, Mathews V, George B, Thomas M, Pulimood SA. Generalized pustular psoriasis following allogeneic stem cell transplantation. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40:160-2.

19. Rivera-Díaz R, Daudén E, Carrascosa JM, Cueva P, Puig L. Generalized pustular psoriasis: a review on clinical characteristics, diagnosis, and treatment. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13:673-88.
20. Bachelez H, Massol J, de Pouvoirville G, Gloede T, Medina P, Esser D, et al. Characterization of flares in patients with generalized pustular psoriasis: a population-based study from the French National Health Data System database (SNDS). *J Am Acad Dermatol*. 2021;85:AB20.
21. Choon SE, Lebwohl MG, Turki H, Zheng M, Burden AD, Li L, et al. Clinical characteristics and outcomes of generalized pustular psoriasis flares. *Dermatology*. 2023;239:345-54.
22. Reynolds KA, Pithadia DJ, Lee EB, Clarey D, Liao W, Wu JJ. Generalized pustular psoriasis: a review of the pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Cutis*. 2022;110(Suppl 2):19-25.
23. Prinz JC, Choon SE, Griffiths CEM, Merola JF, Morita A, Ashcroft DM, et al. Prevalence, comorbidities and mortality of generalized pustular psoriasis: a literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:256-73.
24. Isom J, Braswell DS, Siroy A, Auerbach J, Motaparathi K. Clinical and histopathologic features differentiating acute generalized exanthematous pustulosis and pustular psoriasis: a retrospective series. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:265-7.
25. Heng MC, Heng JA, Allen SG. Electron microscopic features in generalized pustular psoriasis. *J Invest Dermatol*. 1987;89:187-91.
26. Braverman JM, Cohen I, O'Keefe E. Metabolic and ultra structural studies in a patient with pustular psoriasis (von Zumbusch). *Arch Dermatol*. 1972;105:189-95.
27. Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Köks S, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1792-9.
28. Umezawa Y, Ozawa A, Kawasima T, Shimizu H, Terui T, Tagami H, et al. Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity. *Arch Dermatol Res*. 2003;295:S43-54.
29. Gössinger E, Dodiuk-Gad R, Mühleisen B, Oon HH, Oh CC, Maul JT, et al. Generalized pustular psoriasis, acute generalized exanthematous pustulosis, and other pustular reactions: a clinical review. *Dermatol Clin*. 2024;42:317-28.
30. Chakraborty RK, Burns B. Systemic inflammatory response syndrome. En: *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547669/>.
31. Burden DA, Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, Tsai TF, Turki H, et al. The Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment (GPPGA) score: online assessment and validation study of a specific measure of GPP disease activity. *Br J Dermatol*. 2023;189:138-40.
32. Burden AD, Bissonnette R, Lebwohl MG, Gloede T, Anatchkova M, Budhiarso I, et al. Psychometric validation of the Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment (GPPGA) and Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index (GPPASI). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:1327-35.
33. Burden AD, Choon SE, Gottlieb AB, Navarini AA, Warren RB. Clinical disease measures in generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(Suppl 1):S39-50.
34. Ter Haar NM, Annink KV, Al-Mayouf SM, Amaryan G, Anton J, Barron KS, et al. Development of the autoinflammatory disease damage index (ADDI). *Ann Rheum Dis*. 2017;76:821-30.
35. Namazi N, Dadkhaifar S. Impetigo herpetiformis: review of pathogenesis, complication, and treatment. *Dermatol Res Pract*. 2018;2018:5801280.
36. Trivedi MK, Vaughn AR, Murase JE. Pustular psoriasis of pregnancy: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2018;10:109-15.
37. Huang YW, Tsai TF. Pharmacological management of pediatric pustular psoriasis. *Pediatr Drugs*. 2020;3:265-77.
38. Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG. Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:279-88.
39. Fujita H, Terui T, Hayama K, Akiyama M, Ikeda S, Mabuchi T, et al. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: the new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol*. 2018;45:1235-70.
40. Kearns DG, Chat VS, Zang PD, Han G, Wu JJ. Review of treatments for generalized pustular psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2020;15:1-3.
41. Krueger J, Puig L, Thaçi D. Treatment options and goals for patients with generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23:51-64.
42. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, Burden AD, Tsai TF, Morita A, et al. Trial of spesolimab for generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*. 2021;385:2431-40.
43. Morita A, Tsai TF, Yee EYW, Okubo Y, Imafuku S, Zheng M, et al. Efficacy and safety of spesolimab in Asian patients with a generalized pustular psoriasis flare: results from the randomized, double-blind, placebo-controlled Effisayil™ 1 study. *J Dermatol*. 2023;50:183-94.
44. Strober B, Kotowsky N, Medeiros R, Mackey RH, Harrold LR, Valdecantos WC, et al. Unmet medical needs in the treatment and management of generalized pustular psoriasis flares: evidence from a Survey of Corrona Registry Dermatologists. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11:529-41.
45. Strober B, Leman J, Mockenhaupt M, Nakano de Melo J, Nassar A, Prajapati VH, et al. Unmet educational needs and clinical practice gaps in the management of generalized pustular psoriasis: global perspectives from the front line. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12:381-92.