



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



NOVEDADES EN DERMATOLOGÍA

Osteoporosis y psoriasis



M. Muñoz-Torres^a, P. Aguado^b, E. Daudén^c, J.M. Carrascosa^d y R. Rivera^{e,*}

^a Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España

^d Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^e Servicio de Dermatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 25 de diciembre de 2018; aceptado el 3 de febrero de 2019

Disponible en Internet el 28 de mayo de 2019

PALABRAS CLAVE

Psoriasis;
Osteoporosis;
Osteopenia;
Fracturas
patológicas;
Vitamina D;
Comorbilidad

Resumen La psoriasis es un proceso inflamatorio crónico que se ha asociado con múltiples comorbilidades, especialmente las formas más graves y asociadas a artritis. El estado de inflamación sistémica es, probablemente, la conexión entre todas estas enfermedades concomitantes. Algunos trabajos recientes indican que los pacientes con psoriasis pueden tener mayor riesgo de fracturas patológicas y osteoporosis. Las guías actuales de abordaje de las comorbilidades de la psoriasis no incluyen valoración de la salud del hueso. Por eso, en este artículo nos proponemos revisar la evidencia disponible sobre la relación entre psoriasis y osteoporosis. Repasaremos primero el concepto de osteoporosis, abordaremos también el papel de la vitamina D en el hueso y, por último, proponemos un algoritmo de manejo y tratamiento de la osteoporosis en el paciente con psoriasis.

© 2019 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Psoriasis;
Osteoporosis;
Osteopenia;
Pathologic fractures;
Vitamin D;
Comorbidity

Osteoporosis and Psoriasis

Abstract Psoriasis is a chronic inflammatory disease associated with multiple comorbidities, particularly in patients with arthritis or more severe forms of the disease. The link between all these comorbidities is probably systemic inflammation. Several recent studies have indicated that patients with psoriasis may be at an increased risk of pathologic fractures and osteoporosis. Current guidelines on comorbidities in psoriasis do not recommend assessment of bone health. In this article, we review the available evidence on the association between psoriasis and osteoporosis. We first examine the concept of osteoporosis and the role of vitamin D in bone health and then propose an algorithm for managing and treating this condition in patients with psoriasis.

© 2019 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rriveradiaz@hotmail.com (R. Rivera).

Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria cutánea caracterizada por placas eritematosas y descamativas, crónica y recurrente, que afecta al 0,1-2,9% de la población mundial^{1,2}; en España, la prevalencia estimada es del 2,3%³. Entre el 7 y el 42% de los pacientes con psoriasis presentan artritis inflamatoria⁴. La psoriasis se ha relacionado con múltiples comorbilidades además de la artropatía, entre ellas la enfermedad cardiovascular, la hipertensión, la obesidad, la diabetes, la dislipemia y el hígado graso, así como un mayor riesgo de mortalidad⁵. El estado de inflamación sistémica es, probablemente, la conexión entre todas estas enfermedades concomitantes. Algunas de estas comorbilidades han sido revisadas en anteriores artículos⁶⁻⁸.

Recientemente otras entidades, como la osteoporosis (OP), están siendo consideradas entre las comorbilidades de la psoriasis⁹. Algunos trabajos indican que los pacientes con psoriasis pueden tener mayor riesgo de fracturas patológicas^{10,11}, al igual que sucede en otras enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide (AR) y la dermatitis atópica, en donde se ha descrito una incidencia de OP 4,72 veces mayor que en individuos sin ella¹². Tres mecanismos potenciales explicarían la relación entre las enfermedades inflamatorias y una pérdida acelerada de hueso: primero por el efecto directo de algunas citocinas y moléculas proinflamatorias en el hueso, que acelerarían la pérdida ósea (como la IL-1, la IL-6, la IL-11, la IL-15, la IL-17, el RANKL y el TNF- α)¹³; en segundo lugar, algunos tratamientos empleados en las enfermedades inflamatorias pueden contribuir a la pérdida de hueso, como los corticoides, especialmente cuando se usan de forma sistémica¹², y en tercer lugar, la inmovilidad y la falta de ejercicio (que pueden tener los pacientes con enfermedades musculoesqueléticas crónicas) también aumentan la resorción ósea.

Las guías actuales de abordaje de las comorbilidades de la psoriasis no incluyen la salud del hueso^{14,15}. Por eso, en este artículo nos proponemos revisar la evidencia disponible sobre la relación entre psoriasis y OP. Para introducir el tema, repasaremos primero el concepto de OP, también el papel de la vitamina D en el hueso y, por último, proponemos un algoritmo de manejo y de tratamiento de la OP en el paciente con psoriasis.

Osteoporosis

Concepto

La OP se define como una enfermedad generalizada del esqueleto que se caracteriza por una baja masa ósea y una alteración de la microarquitectura que condicionan un incremento de la fragilidad del hueso y, por lo tanto, un aumento del riesgo de fracturas. La repercusión que estas tienen en términos de calidad de vida, morbimortalidad, así como el impacto socioeconómico que suponen, hace importante realizar intervenciones dirigidas a su prevención. Por todo ello, la OP debe considerarse en la actualidad como un verdadero problema de salud pública¹⁶.

El concepto actual de OP, entendida como una alteración de la resistencia ósea, ha trascendido el mero aspecto cuantitativo de la densidad mineral ósea (DMO) y engloba

Tabla 1 Categorías diagnósticas de osteoporosis (OMS 1994)

Categoría	Definición	Valor predictivo de fractura
Normal	T-score entre +1 y 1	Bajo riesgo de fractura
Osteopenia	T-score entre -1 y -2,5	Moderado riesgo de fractura
Osteoporosis	T-score < 2,5	Alto riesgo de fractura
Osteoporosis severa	T-score < 1,5 más fracturas	

aspectos también cualitativos o de calidad ósea. La DMO se puede medir con la densitometría, y aunque la DMO se asocia estrechamente con la presencia de fracturas, ya que el riesgo de fractura se duplica por cada disminución de una desviación estándar (DE) de la DMO medida por absorciometría fotónica dual de rayos X (DEXA), actualmente se considera un factor de riesgo más que, junto a otros factores clínicos, nos ayuda a valorar el riesgo de fractura que presenta un paciente, siendo la prevención de la fractura el objetivo final de nuestra actitud clínica.

Densitometría ósea

La Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁷ estableció en 1994 una clasificación de la DMO para el diagnóstico de la OP en mujeres posmenopáusicas, en la que se establecen 4 categorías según los resultados de la densitometría por DEXA de columna lumbar o cuello femoral (tabla 1). La escala utilizada para la medición de la masa ósea (escala T-score) implica una comparación entre la masa ósea individual y la de mujeres sanas jóvenes (30-35 años), contrapuesta a la Z-score, en la que la comparación se establece con la media de la masa ósea de mujeres de la misma edad.

Estos criterios no son aplicables en mujeres premenopáusicas y en hombres de menos de 50 años, ya que la relación entre la disminución de la DMO y el riesgo de fractura está menos definida en estas poblaciones que en las mujeres posmenopáusicas, por lo que debería utilizarse la Z-score, considerándose que una disminución de -2,0 DE se encuentra por debajo del rango esperado para su edad¹⁸.

Sin embargo, los estudios ponen de manifiesto que aproximadamente la mitad de las fracturas de cadera se producen en mujeres sin OP densitométrica¹⁹, por lo que una de las limitaciones de la densitometría es su baja sensibilidad para identificar a los sujetos que sufrirán una fractura.

Factores de riesgo clínicos de osteoporosis

A la densitometría solo se le puede atribuir menos de un tercio de la predicción del riesgo de fractura. La edad y los factores de riesgo clínicos son importantes en la predicción de fracturas. Cuanto mayor sea el número de factores de riesgo en un mismo individuo, mayor es el riesgo futuro de sufrir una fractura.

Los factores de riesgo clínicos que se han mostrado más consistentes entre los diferentes estudios²⁰ en su asociación con el riesgo de fractura son:

- *Edad avanzada* (RR > 2): es uno de los principales factores para el desarrollo de fractura. La edad influye además en la trascendencia de la disminución de la masa ósea: en edades más jóvenes (50-60 años) el descenso de la DMO supone mucho menor riesgo de fractura que en edades más avanzadas.
- *Antecedente familiar* (padres y hermanos) de fractura de cadera (RR > 2).
- *Antecedente personal de fractura previa* (periférica y/o vertebral) después de los 50 años (RR > 2). Incluye la fractura vertebral radiológica o morfométrica.
- *Índice de masa corporal* ≤ 19 (RR > 2).
- *Sexo femenino* (RR > 1 y > 2).
- *Tabaquismo* (RR > 1 y > 2).
- *Alcohol* (consumo diario ≥ 30 g/dl) (RR > 1 y > 2).

Otros factores de riesgo clínicos relevantes e incluidos en las escalas de riesgo se relacionan con la toma de medicamentos (p.ej., corticoides, antimicrobiales...) o con la presencia de enfermedades que pueden producir OP secundaria (p.ej., AR, diabetes tipo 1, anorexia nerviosa, hipogonadismo...).

Más factores asociados al desarrollo de fracturas por tener un mayor riesgo de caídas son la inestabilidad postural, el haber sufrido dos o más caídas durante el último año, la incapacidad para levantarse de una silla y la pérdida de capacidad visual.

Radiografía convencional

La radiografía convencional no ha demostrado ser un método sensible ni específico para valorar los cambios de masa ósea. Es necesaria para la comprobación de la presencia de fracturas. Suele ser suficiente practicar un estudio lateral de columna dorsal (centrado en D7) y de columna lumbar (centrado en L2), aunque puede ser conveniente en algunas ocasiones disponer de una radiografía en proyección anteroposterior.

La práctica de una radiografía convencional se contemplará en los pacientes que presenten dolor raquídeo, en los que exista una disminución de la talla (pérdida documentada de 2 cm en la estatura o de 4-6 cm en la talla recordada en la juventud) y en los que presentan valores densitométricos de OP (índice score T < -2,5 T), porque con frecuencia las fracturas vertebrales son asintomáticas y pueden haber pasado desapercibidas al paciente; la detección de su presencia es importante tanto para el seguimiento del enfermo como para la valoración precisa de su riesgo de sufrir fracturas sucesivas.

Valoración del riesgo de fractura

Hace más de una década la densitometría definía en la práctica clínica la enfermedad osteoporótica y se usaba para la toma de decisiones en la prevención de las fracturas osteoporóticas. Hoy se recomienda la valoración del riesgo de fractura. Se han desarrollado diferentes escalas

de valoración del riesgo. Suponen una ayuda imprescindible para la toma de decisiones clínicas, estiman el riesgo absoluto de fractura en los siguientes años (habitualmente se considera el riesgo a 10 años), a partir de la edad y de los factores de riesgo clínicos que han demostrado más consistencia. Se han desarrollado distintos modelos para la valoración de la probabilidad de presentar una fractura basados en la combinación de varios factores de riesgo independientes. Uno de los más empleados es el modelo FRAX[®], muy difundido a nivel internacional. Introducido en 2008 por un grupo de expertos liderados por Kanis²¹ y auspiciado por la OMS, es un algoritmo para el cálculo del riesgo de fractura accesible a través de internet y dirigido a determinar el riesgo absoluto a 10 años de fractura de cadera y de fractura osteoporótica clínica mayor (vertebral clínica, antebrazo, húmero proximal) en los pacientes de entre 40 y 90 años en función de la presencia o no de los factores de riesgo más predictivos de fractura, sin/con inclusión de la DMO y específico por país (fig. 1). En la población general, la evaluación del riesgo por encima de un determinado umbral (> 10% para fracturas mayores y/o > 3% para fractura de cadera, según países y autores) aconsejaría una intervención terapéutica activa. Dado que FRAX parece infraestimar el riesgo de fractura en la cohorte española²², nuevos estudios han reevaluado su utilidad en nuestra población²³, proponiéndose ahora tratamiento en pacientes con > 7,5% de riesgo de fractura osteoporótica mayor a 10 años y con > 3% de riesgo para fractura de cadera.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que es una herramienta orientativa, dado que tiene importantes limitaciones, no tiene en cuenta el número de fracturas previas ni la dosis de corticoides, no diferencia fractura vertebral de otras fracturas y no valora caídas. Además, no ha sido estudiada de manera específica en pacientes con psoriasis.

Osteoporosis y psoriasis

Mecanismos patogénicos que relacionan psoriasis y osteoporosis

En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre la formación y la resorción ósea necesario para la homeostasis esquelética. En situaciones patológicas este equilibrio se altera a favor de la resorción ósea mediada por osteoclastos. La activación metabólica de los osteoclastos para potenciar la capacidad de reabsorción ósea requiere mecanismos de señalización complejos entre células de linaje osteoclástico, células mesenquimales y linfocitos^{24,25}. Estas interacciones son controladas por varias citocinas y por el ligando del activador del receptor del factor nuclear- κ B (NF- κ B) conocido como RANKL. El RANKL es producido por diversas células, incluyendo algunas del sistema inmunitario, células de la pared vascular y osteoblastos. Este factor pertenece a la familia del factor de necrosis tumoral (FNT). Cuando se fija a su receptor (RANK), presente en la membrana de los precursores osteoclásticos, induce una serie de señales que promueven la diferenciación de estos y la formación de osteoclastos²⁵. Además de RANKL, los osteoblastos producen osteoprotegerina (OPG), que es un inhibidor del RANKL. Se trata de una proteína soluble que se fija al RANKL e

FRAX® Herramienta de evaluación de riesgo de fracture desarrollada p mundial de la salud (OMS)

Inicio Herramienta de cálculo Tablas Preguntas más frecuentes Referencias

Herramienta de cálculo

Por favor responda las preguntas siguientes para calcular la probabilidad de fracture a dies a con DMO

País: España Nombre/ID: Acerta de los factores de riesgo: ⓘ

Cuestionario:

1. Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento

Edad Fecha de nacimiento: A M o

2. Sexo Hombre Mujer

3. Peso (kg)

4. Estatura (cm)

5. Fractura previa No Sí

6. Padres con fracture de cadera No Sí

7. Fumador activo No Sí

8. Glucocorticoides No Sí

9. Artritis reumatoide No Sí

10. Osteoporosis secundaria No Sí

11. Alcohol 3 o más dosis por día No Sí

12. DMO de cuello femoral (g/cm²)

Selección DXA

Eorrar Calcular

Weight conversion: Pound: Convert

Height conversion: Inch: Convert

Figura 1 Cálculo del riesgo de fracture por *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX®) para España (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=4>).

impide la interacción de este con su receptor RANK. Este sistema OPG-RANKL es esencial en el proceso conocido como osteoclastogénesis.

En situaciones de inflamación, las células T producen RANKL que estimula la resorción ósea mediada por osteoclastos. Las citocinas de IL-1 y FNT pueden aumentar los efectos de RANKL, favoreciendo la resorción ósea mediante la estimulación directa de precursores de osteoclastos y osteoclastos maduros. También se sabe que algunas citocinas proinflamatorias, como la IL-17, se asocian a resorción ósea osteoclastica en otras enfermedades inflamatorias como la AR¹³.

El FNT actúa como estimulador de la osteoclastogénesis a través de la expresión de una serie de factores de transcripción como el NF- κ B, que es crítico para la osteoclastogénesis. El efecto del FNT en otras células óseas, como osteoblastos y osteocitos, es menos conocido. En modelos de AR se ha descrito una disminución de la actividad osteoblástica mediante la inhibición de la vía de señalización Wnt/b-catenina²⁶.

Los mecanismos humorales y celulares propuestos para explicar la pérdida ósea tienen nexos comunes con la patogenia de la psoriasis. El FNT y la IL-17 son citocinas relevantes en la patogenia de la psoriasis (al igual que en la OP), y se revelan como posibles dianas terapéuticas sobre las que poder actuar para suprimir la hiperreactividad del sistema inmune y restaurar el equilibrio entre la resorción y la formación ósea. Tratamientos que controlan la inflamación articular muestran efectos beneficiosos sobre el remodelado óseo sistémico en pacientes con AR tratados con anti-FNT, que se traduce en un aumento de la DMO medida por DEXA^{27,28}.

Factores de riesgo óseo relacionados con la psoriasis

Se han descrito otros factores de riesgo de OP y de fracture de trascendencia en el paciente con psoriasis cutánea, como son la duración, la actividad y la extensión de la enfermedad cutánea (psoriasis moderada-severa)^{10,29,30} y la presencia de artropatía psoriásica (APs)^{10,31-35} y/o espondilitis anquilosante (EA)³⁶. Los cambios que ocurren en las articulaciones de los enfermos con APs son debidos a una sinovitis inflamatoria. La artritis psoriásica es primariamente una entesitis. Posteriormente la afectación se extiende a los tejidos perientesiales para hacer una sinovitis, una osteítis... Una de las características principales de las artritis inflamatorias crónicas es la de destruir cartilago y hueso, lo que se asocia a OP sistémica y mayor susceptibilidad de padecer fractureas por fragilidad³⁷. También en la EA se ha encontrado una masa ósea baja, sobre todo en hombres, de etiología no suficientemente aclarada³⁸. La OP también puede ocurrir debido a la inactividad física y a la disminución de la movilidad de la columna relacionada con el dolor, la rigidez y la anquilosis³⁹.

En la psoriasis ambos sexos presentan alta prevalencia de OP y fractureas; algunos estudios, al contrario de lo que ocurre en la población general, encuentran una mayor prevalencia en varones con psoriasis^{11,34,40}. En un trabajo en población española⁴¹, los pacientes con psoriasis mostraron valores significativamente más bajos de DMO en columna y cadera que los controles. Otro de los trabajos encuentra disminución de la DMO solo en los pacientes con APs, no en los pacientes con psoriasis, si bien el *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) medio era de 7,8 y la duración de la enfermedad era menor que los pacientes con APs⁴². En algunos estudios objetivan niveles séricos de vitamina D significativamente más bajos en pacientes con psoriasis y OP, y se considera

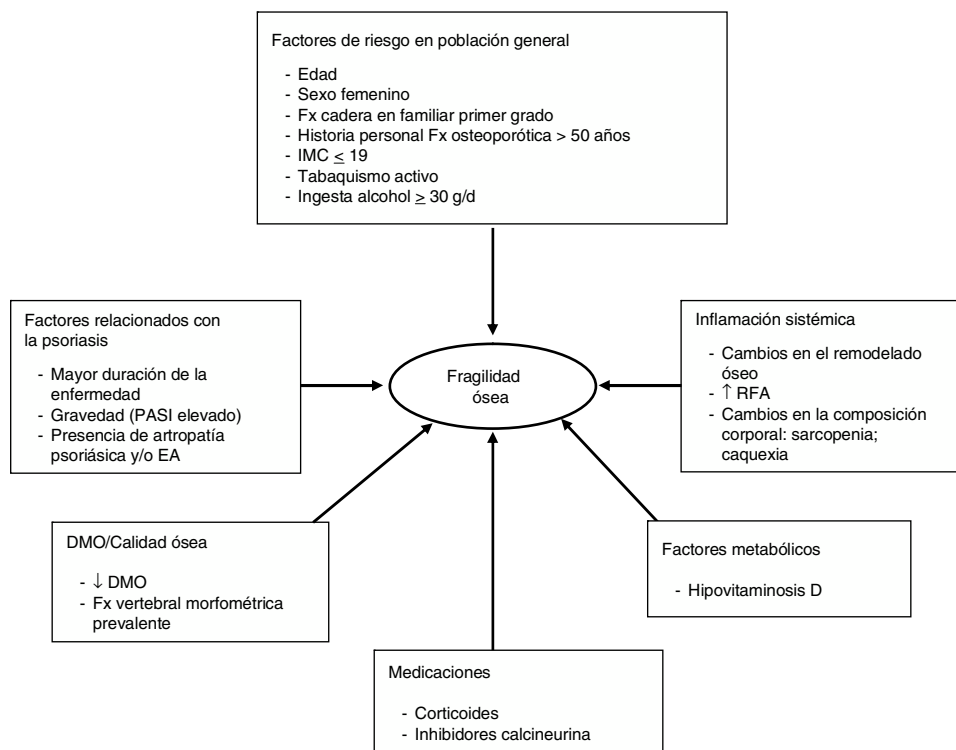


Figura 2 Factores que influyen en la fragilidad ósea del paciente con psoriasis.

DMO: densidad mineral ósea; EA: espondilitis anquilosante; Fx: fractura; IMC: índice de masa corporal; RFA: reactantes fase aguda.

también un factor de riesgo en esta población⁴³. La importancia de la vitamina D en la psoriasis se analiza con más detalle en otro apartado de esta revisión.

En la [figura 2](#) se exponen los diferentes factores que pueden contribuir a la fragilidad ósea en los pacientes con psoriasis.

En la [tabla 2](#) se muestra un resumen de los estudios sobre OP y psoriasis.

Respecto a las fracturas, principal consecuencia de la OP, existen muy pocos estudios en pacientes con psoriasis y los resultados son contradictorios^{10,11,35,36,44}. Solo uno de los trabajos no encuentra una clara asociación entre psoriasis y riesgo de fractura y OP; como limitaciones, el diagnóstico de psoriasis es autorreportado y no recoge la gravedad de la psoriasis; los propios autores señalan que no pueden excluir que ciertos subgrupos de psoriasis, como los más graves, las psoriasis de comienzo precoz o la APs, puedan estar asociados a un mayor riesgo⁴⁴. En la [tabla 3](#) se presenta un resumen de los estudios sobre fracturas patológicas y psoriasis.

Fármacos utilizados en la psoriasis cutánea y efectos óseos

Otros factores relacionados con la asociación entre psoriasis y OP son los fármacos que se utilizan para el tratamiento de la enfermedad (glucocorticoides, metotrexato o ciclosporina) y que pueden afectar a la densidad ósea. Los que más influyen serían los glucocorticoides orales cuando son empleados en periodos de tiempo prolongados (durante más

de 3 meses en una dosis equivalente de 5 mg/día de prednisona o superior).

Los efectos óseos negativos de los corticoides sistémicos son bien conocidos. El uso continuado con altas dosis acumuladas de corticoides tópicos podría ser un factor de riesgo para OP en los pacientes con psoriasis. Se han publicado casos de múltiples fracturas óseas por el uso continuado de corticoides tópicos en la psoriasis⁴⁵. Sin embargo, HaecK et al.⁴⁶ no encontraron asociación significativa entre disminución de DMO y el uso de corticoides tópicos y sistémicos en pacientes con dermatitis atópica.

La asociación de los retinoides con alteraciones radiológicas óseas no ha podido demostrarse. La prevalencia de hiperostosis vertebral difusa, calcificaciones ligamentosas y OP en la población anciana que no usa fármacos retinoides hace difícil la interpretación de estos hallazgos. Aunque puede existir una relación entre el uso de estos fármacos y las alteraciones esqueléticas, parece que afectan a un número limitado de pacientes después de un uso prolongado y cursan generalmente de manera asintomática⁴⁷.

El efecto del metotrexato (Mtx) en la DMO ha sido poco estudiado. En pacientes con AR el uso de bajas dosis de Mtx no se asoció a los 3 años de seguimiento con pérdida ósea en la columna lumbar ni en la cadera. Sin embargo, en pacientes que estaban tratados también con prednisona (> 5 g/día) el Mtx se asoció con una mayor pérdida ósea en la columna lumbar, sugiriendo un efecto adicional en la pérdida ósea esperada por el efecto del corticoide⁴⁸. Uehara et al.⁴⁹ han mostrado en un estudio realizado *in vitro* que el Mtx dificulta la formación ósea inhibiendo la diferenciación de precursores osteoblásticos. A pesar de

Tabla 2 Estudios sobre psoriasis y osteopenia/osteoporosis

	n	Osteopenia	Osteoporosis	Resultados
Borman et al. ³¹	47	27,5%	50%	A > duración de la APs < DMO de columna lumbar y femoral Los pacientes con APs, más OP. A > n.º de articulaciones afectas > riesgo de OP
Attia et al. ³²	50 Con APs		5%	
Balato et al. ³⁴	102 26 con APs	24%	46%	Más osteopenia en varones
D'Epiro et al. ²⁹	43 19 con APs			Duración > de la psoriasis en los pacientes con OPN/OP Población Taiwán
Keller et al. ³⁰	17.507 OP 52.571 controles			
Chandran et al. ³³	Revisión sistemática 21 estudios APs			Edad, sexo femenino, posmenopausia, duración de la artritis, presencia de erosiones y dosis acumulada de esteroides se asocian a < DMO > % de OPN y OP en psoriasis Las mujeres con OP tenían niveles de vitamina D más bajos Ajustando factores de confusión, la psoriasis se asoció significativamente a OP en varones, OR ajustado 1,70 (IC 95%: 1,31-2,19), p < 0,001)
Solak et al. ⁴³	43 psoriasis vs 41 controles	44,4%	18,5%	
Dreiherr et al. ⁴⁰	7.936 psoriasis vs 14.835 controles			
Kathuria et al. ³⁶	183.725 psoriasis 28.765 APs	OR 2,86 (IC 95%: 2,70-3,02)		
Martinez-Lopez et al. ⁴¹	57 psoriasis vs 61 controles			La edad factor de riesgo, el alto IMC factor protector

APs: artritis psoriásica; DMO: densidad mineral ósea; IMC: índice de masa corporal; OP: osteoporosis; OPN: osteopenia; OR: odds ratio.

Tabla 3 Estudios sobre psoriasis y riesgo de fracturas

	n	Fracturas	Resultados
Pedreira et al. ³⁵	52 mujeres con psoriasis 45 mujeres con APs 98 controles	Mayor riesgo en psoriasis y APs	Caídas recurrentes y una mayor duración de la enfermedad aumentaron el riesgo de fractura
Ogdie et al. ¹⁰	Psoriasis 158.323 APs 9.788 Controles 821.834	Psoriasis leve aHR 1,07 (1,05-1,10) Psoriasis grave aHR 1,26 (1,15-1,39) APs aHR 1,26 (1,06-1,27)	Población Reino Unido
Kathuria et al. ³⁶	183.725 psoriasis 28.765 con APs	Psoriasis: fracturas vertebrales (1,17; 1,09-1,25), pélvicas (1,18; 1,06-1,31), femorales (1,68; 1,60-1,78) y tibiales/fibulares (1,28; 1,16-1,41) APs: fracturas de estrés (2,87; 1,08-7,64), vertebrales (1,45; 1,24-1,70), pélvicas (1,75; 1,41-2,18), femorales (2,07; 1,85-2,32) y tibiales/fibulares (1,60; 1,28-2,01)	Población EE.UU.
Modalsli et al. ⁴⁴	2.804 psoriasis autorreportada	HR ajustada por edad y sexo 1,03 (IC 95%: 0,82-1,31)	No aumento de riesgo de fractura ni OP (población Noruega)
Paskins et al. ¹¹	24.219 psoriasis (802 grave) 1.008 APs 94.820 controles	Psoriasis: HR 1,10 (IC 95%: 1,04-1,16)/aHR 1,14 (IC 95%: 1,08-1,21) APs: HR 1,26 (0,95-1,65)/aHR 1,62 (1,20-2,18)	Mayor riesgo en hombres que en mujeres y parece que mayor en pacientes con APs El uso de metotrexato no se asoció a mayor riesgo (HR 0,91; IC 95%: 0,72-1,15)

aHR: hazard ratio ajustado; APs: artritis psoriásica; DMO: densidad mineral ósea; HR: hazard ratio; OP: osteoporosis.

ello, el efecto terapéutico controlando la actividad de la inflamación sistémica de la enfermedad compensaría su posible efecto deletéreo óseo. Estudios recientes no han encontrado un mayor riesgo de fractura en los pacientes con psoriasis tratados con Mtx comparado con otros pacientes con psoriasis que no habían recibido este fármaco¹¹.

Los fármacos inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus) podrían interferir con la diferenciación osteoblástica al inhibir la vía de señalización de la calcineurina-NFAT. Los diferentes estudios realizados *in vitro* muestran resultados contradictorios en sus efectos óseos. En conjunto, parecen estar asociados con pérdida ósea pero sus efectos en fracturas no están bien establecidos. Sin embargo, la mayoría de los estudios han sido realizados en pacientes con trasplante de órganos tratados también con corticoides, lo que dificulta obtener conclusiones definitivas⁵⁰.

Como se ha mencionado previamente, los tratamientos anti-FNT han mostrado efectos beneficiosos en pacientes con AR sobre el remodelado óseo sistémico, con un aumento de la DMO medida por DEXA, debido al control de la inflamación crónica y a la mejoría de la actividad física^{27,28}.

Manejo y tratamiento de la osteoporosis y del riesgo de fractura en el paciente con psoriasis

No hay guías específicas para el tratamiento de la OP en la psoriasis. Por todo lo expuesto, se aconseja una valoración ósea en pacientes de ambos sexos con psoriasis moderada-severa, con APs asociada, y en los pacientes en tratamiento crónico con corticoides orales; también, en presencia de los otros factores mencionados que se han mostrado más predictivos de riesgo de fractura en la población general, como la edad > 65 años y la presencia de fracturas previas. En estos pacientes los dermatólogos deberíamos valorar el riesgo de fractura mediante la evaluación de los factores de riesgo clínicos y usando calculadoras de riesgo de fractura (FRAX). La realización de una densitometría ósea y/o una radiografía dorsal y lumbar lateral que permite la detección de fracturas morfométricas prevalentes y aumenta la probabilidad de precisar un tratamiento farmacológico debe ser valorada por otros especialistas, como reumatólogos, endocrinólogos y, como siempre, el médico de atención primaria.

El control de la enfermedad para minimizar la pérdida ósea asociada a la inflamación sistémica y el mantenimiento

de la mínima duración y dosis posible de glucocorticoides son medidas esenciales. En los pacientes en tratamiento crónico con corticoides deben seguirse las guías publicadas para la prevención y tratamiento de la OP inducida por glucocorticoides⁵¹.

El objetivo fundamental del tratamiento de la OP es la disminución del riesgo de fractura. La estrategia terapéutica comprenderá medidas farmacológicas encaminadas fundamentalmente a incrementar la resistencia ósea y las medidas no farmacológicas, con el objetivo de mantener en lo posible un buen estado de salud, disminuir el riesgo de caídas y minimizar sus consecuencias.

Llevar hábitos de vida saludables constituye la primera opción para prevenir la OP.

- *Fomentar la actividad física* puede mejorar la agilidad, la fuerza, la postura y el balance muscular, y reducir el riesgo de caídas.
- *Cubrir las necesidades nutritivas con una dieta saludable* que incluya una ingesta adecuada de calcio (1.000-1.200 mg/día).
- *La luz solar como fuente de vitamina D.* Es importante garantizar una exposición solar diaria en manos, cara y brazos al menos durante 10 a 15 min al día. Las recomendaciones sobre exposición solar deben valorar el potencial riesgo de lesiones dermatológicas, teniendo en cuenta que la utilización de protectores solares puede reducir la efectividad de la exposición para la síntesis de vitamina D. En pacientes con niveles insuficientes de vitamina D se aconseja suplementar con 800 UI diarias de vitamina D. Con esta dosis se consiguen niveles entre 20-40 ng/ml en población caucásica adulta y ancianos, que son los necesarios para conseguir efectos beneficiosos en salud ósea y con los que se ha descrito eficacia en la prevención de fracturas.
- *Evitar el consumo de tabaco y alcohol.*
- *Programas de prevención de caídas.*

En general, la decisión sobre cuándo administrar el tratamiento farmacológico se basa en la valoración del riesgo absoluto de fractura, y este viene muy determinado por la edad. El tratamiento intentará ser individualizado teniendo en cuenta, además, las circunstancias de cada paciente. En España, todos los fármacos antiosteoporóticos comercializados han demostrado eficacia frente a la fractura vertebral en ensayos clínicos de buena calidad metodológica, en mayor o menor grado. Algunos también han demostrado eficacia frente a fracturas no vertebrales, incluida la fractura de cadera. En general, los estudios de farmacoeconomía establecen que los fármacos antiosteoporóticos son coste-efectivos en poblaciones con factores de riesgo importantes —edad avanzada, DMO baja e historia de fractura previa—, y que los bisfosfonatos tienen el mejor perfil farmacoeconómico, por lo que, en general, se consideran los fármacos de primera elección en el tratamiento de la OP.

La intervención farmacológica se realiza con agentes terapéuticos capaces de actuar en las dos fases del remodelado óseo. Hay dos categorías principales:

- *Fármacos antirresortivos o anticatabólicos*, que inhiben la resorción ósea actuando sobre los osteoclastos o sus

precursores, disminuyen la tasa de activación del remodelado óseo, incrementan la DMO y preservan la microarquitectura del hueso. En este grupo se incluyen: raloxifeno, bazedoxifeno, bisfosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato) y denosumab.

- *Anabólicos*, que al actuar sobre los osteoblastos o sus precursores producen un aumento del remodelado óseo, con un incremento de la formación de hueso en mayor medida que la resorción, lo que aumenta la masa y la resistencia del hueso. Entre los anabólicos, la única molécula comercializada actualmente es la teriparatida.

En pacientes en tratamiento con fármacos para el manejo de la OP se deben utilizar suplementos de calcio y vitamina D, ya que los datos de eficacia procedentes de los ensayos clínicos se refieren al fármaco asociado a calcio y a la vitamina D.

En la [figura 3](#) se propone un algoritmo de manejo y tratamiento de la OP para el paciente con psoriasis.

Vitamina D y psoriasis

Se argumenta que la insuficiencia de vitamina D podría explicar el aumentado riesgo de OP en pacientes con psoriasis. En un metaanálisis reciente⁵² se mostró que los niveles de calcidiol sérico estaban disminuidos en pacientes con psoriasis comparados con controles sanos. Además se asociaron negativamente con la gravedad de la enfermedad establecida por el PASI. A la disminución de los niveles de vitamina D podrían contribuir la poca exposición solar o la manera de vestir de los pacientes por ocultar las lesiones cutáneas⁵².

Kathuria et al.³⁶ mostraron que la prevalencia de osteomalacia está aumentada en pacientes con psoriasis. Esta alteración de la mineralización del hueso se produce en general por una alteración del cociente Ca/P. En casi la mitad de los casos es debida a una alteración de la vitamina D, regulador principal de la absorción del calcio. Con los ésteres del ácido fumárico que se emplean como tratamiento en la psoriasis se ha descrito un síndrome osteomaláxico asociado con un aumento en la eliminación urinaria de fosfatos producido por una disfunción tubular proximal (síndrome de Fanconi). Mujeres con psoriasis tratadas de manera prolongada con fumaratos parecen especialmente susceptibles a este efecto⁵³. La osteomalacia va a manifestarse la mayoría de las veces en forma de OP densitométrica y con presencia de fracturas de estrés atípicas.

Pero además de por sus efectos óseos, la vitamina D adquiere un papel importante en la psoriasis por sus efectos extraóseos. La amplia distribución del receptor de la vitamina D (VDR) y de la enzima α -1-hidroxilasa (CYP27B1), la enzima requerida para convertir el calcidiol circulante en calcitriol, capacita a numerosos tipos celulares a formar su propio calcitriol si se aseguran unos niveles circulantes adecuados de calcidiol sérico, asistiendo así a una acción/regulación de la hormona D no solo desde un punto de vista endocrino, sino también paracrino o autocrino, que explica sus acciones no calcémicas, regulando más de 200 genes que intervienen en la diferenciación y proliferación celular, en la secreción de diferentes hormonas y en la actividad inmunológica entre otras acciones⁵⁴.

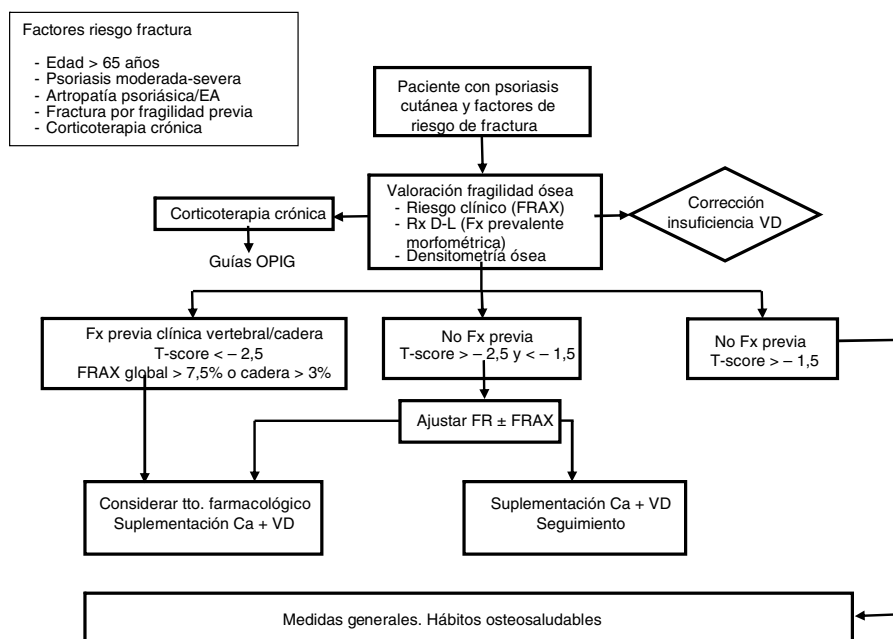


Figura 3 Propuesta de algoritmo de manejo y tratamiento de la osteoporosis en el paciente con psoriasis. DMO: densidad mineral ósea; EA: espondilitis anquilosante; FR: factores riesgo; Fx: fractura; IMC: índice de masa corporal; OPIG: osteoporosis inducida por glucocorticoides; Rx D-L: radiología dorsolumbar lateral.

Las acciones de la vitamina D sobre el sistema inmune se ejercen en numerosos eslabones de la cadena inmunológica modulando el reconocimiento de antígenos, bloqueando la coestimulación de ciertas moléculas, induciendo una regulación de las células T hacia líneas más supresoras, antagonizando la acción de citoquinas inflamatorias y estimulando las proinflamatorias, y modulando el tráfico de monocitos y macrófagos. A través de estas acciones inmunes regula el sistema inmune cutáneo, estimula la expresión de péptidos antimicrobianos (p.ej., catecidilina) y ejerce un papel importante en la regulación de la célula dendrítica en la inmunidad innata⁵⁵.

Otra de las acciones extraesqueléticas de la vitamina D de especial interés es su acción antiproliferativa. Con niveles séricos superiores a 30 ng/ml se produce un aumento en la inducción génica por parte del calcitriol de la síntesis de proteínas con efectos inhibidores de la angiogénesis e inductores de la apoptosis de células tumorales, las denominadas proteínas p21 y p27. De esta manera la hormona D podría regular la proliferación, la diferenciación y la apoptosis del queratinocito y regular la permeabilidad y la integridad de la barrera cutánea y podría explicar el efecto beneficioso de los análogos de la vitamina D en el tratamiento de la psoriasis^{53,56}.

Conclusiones

1. Existe una base fisiopatológica que justifica una asociación entre psoriasis y OP. La producción excesiva de citoquinas proinflamatorias y la activación de la osteoclastogénesis justifican esta relación.
2. Los estudios sobre afectación de la DMO y aumento del riesgo de fracturas son todavía limitados y algo contradictorios. No obstante, considerados globalmente parecen

apoyar esta asociación, más consistente en pacientes con APs, psoriasis más graves o de mayor duración. El papel de otras comorbilidades y otros factores de confusión (influencia del tratamiento) está pendiente de aclarar.

3. La identificación de los sujetos con alto riesgo de fragilidad ósea está justificada en los pacientes con psoriasis según la evidencia disponible. Es importante para el adecuado manejo de estos pacientes con alto riesgo de fractura la colaboración con otros especialistas, como reumatólogos, endocrinólogos y médicos de atención primaria.
4. Está justificado poner en marcha estudios bien diseñados para definir esta potencial comorbilidad de la psoriasis por la repercusión de la fragilidad ósea en la morbimortalidad de la población.

Conflicto de intereses

Abbie ha facilitado reuniones para los integrantes del grupo pero ninguno de sus empleados ha participado en el desarrollo y elaboración del material científico, las discusiones o el texto escrito.

Bibliografía

1. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133:377–85.
2. Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370:263–71.
3. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:504–9.

4. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos A. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: A systematic review. *J Rheumatol*. 2008;35:1354-8.
5. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis co-morbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:1031-42.
6. González-Parra E, Daudén E, Carrascosa JM, Olveira A, Botella R, Bonanad C, et al. Enfermedad renal y psoriasis. ¿Una nueva comorbilidad? *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:823-9.
7. Bonanad C, González-Parra E, Rivera R, Carrascosa JM, Daudén E, Olveira A, et al. Implicaciones clínicas, diagnósticas y terapéuticas de la psoriasis y enfermedad cardiovascular. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108:800-8.
8. Carrascosa JM, Bonanad C, Dauden E, Botella R, Olveira-Martín A. Psoriasis and nonalcoholic fatty liver disease. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108:506-14.
9. Husni ME. Comorbidities in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41:677-98.
10. Ogdie A, Harter L, Shin D, Baker J, Takeshita J, Choi HK, et al. The risk of fracture among patients with psoriatic arthritis and psoriasis: A population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:882-5.
11. Paskins Z, Whittle R, Abdul Sultan A, Muller S, Blagojevic-Bucknall M, Helliwell T, et al. Risk of fragility fracture among patients with late-onset psoriasis: A UK population-based study. *Osteoporos Int*. 2018;29:1659-64.
12. Wu C-Y, Lu Y-Y, Lu C-C, Su Y-F, Tsai T-H, Wu C-H. Osteoporosis in adult patients with atopic dermatitis: A nationwide population-based study. *PLoS ONE*. 2017;12:e0171667, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0171667>.
13. Mundy GR. Osteoporosis and inflammation. *Nutr Rev*. 2007;65:S147-51.
14. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:1031-42.
15. Dauden E, Blasco AJ, Bonanad C, Botella R, Carrascosa JM, Gonzalez-Parra E, et al. Position statement for the management of comorbidities in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:2058-73.
16. González-Macías J, del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X, en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Clinical practice guidelines for postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014) —. *Rev Clin Esp*. 2015;215:515-26.
17. World Health Organisation. Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. Geneva: WHO technical report series 843; 1994.
18. The International Society for Clinical Densitometry Official Positions. Disponible en: www.iscd.org/Visitors/positions/OfficialPositionsText.cfm.
19. Van der Klift M, de Laet CD, Pols HA. Assessment of fracture risk: Who should be treated for osteoporosis? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19:937-50.
20. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp*. 2008;208 Supl 1:1-24.
21. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19:385-97.
22. González-Macías J, Marin F, Vila J, Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX® and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone*. 2012;50:373-7.
23. Azagra R, Roca G, Martín-Sánchez JC, Casado E, Encabo G, Zwart M, et al. FRAX® thresholds to identify people with high or low risk of osteoporotic fracture in Spanish female population. *Med Clin (Barc)*. 2015;144:1-8.
24. Moon SJ, Ahn IE, Jung H, Yi H, Kim J, Kim Y, et al. Temporal differential effects of proinflammatory cytokines on osteoclastogenesis. *Int J Mol Med*. 2013;31:769-77.
25. Riancho JA, Delgado-Calle J. Osteoblast-osteoclast interaction mechanisms. *Reumatol Clin*. 2011;7 Suppl 2:S1-4.
26. Osta B, Benedetti G, Miossec P. Classical and paradoxical effects of TNF- α on bone homeostasis. *Front Immunol*. 2014;5:48.
27. Marotte H, Pallot-Prades B, Grange L, Gaudin P, Alexandre C, Miossec P. A 1-year case-control study in patients with rheumatoid arthritis indicates prevention of loss of bone mineral density in both responders and non responders to infliximab. *Arthritis Res Ther*. 2007;9:R61.
28. Lange U, Teichmann J, Müller-Ladner U, Strunk J. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α antibody: A prospective open-label pilot study. *Rheumatology*. 2005;44:1546-8.
29. D'Épiro S, Marocco C, Salvi M, Mattozzi C, Luci C, Macaluso L, et al. Psoriasis and bone mineral density: Implications for long-term patients. *J Dermatol*. 2014;41:783-7.
30. Keller JJ, Kang JH, Lin HC. Association between osteoporosis and psoriasis: Results from the Longitudinal Health Insurance Database in Taiwan. *Osteoporos Int*. 2013;24:1835-41.
31. Borman P, Babaoglu S, Gur G, Bingol S, Bodur H. Bone mineral density and bone turnover in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008;27:443-7.
32. Attia EA, Khafagy A, Abdel-Raheem S, Fathi S, Saad AA. Assessment of osteoporosis in psoriasis with and without arthritis: Correlation with disease severity. *Int J Dermatol*. 2011;50:30-5.
33. Chandran S, Aldei A, Johnson SR, Cheung AM, Salonen D, Gladman DD. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in psoriatic arthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:174-82.
34. Balato N, Balato A, Gallo L, Napolitano M, Patrono C, Ayala F. Psoriasis and osteoporosis: Data from a Southern Italian population. *Arch Osteoporos*. 2012;7:321-3.
35. Pedreira PG, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. Bone mineral density and body composition in postmenopausal women with psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R16.
36. Kathuria P, Gordon KB, Silverberg JI. Association of psoriasis and psoriatic arthritis with osteoporosis and pathological fractures. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:1045-53.
37. Walsh NC, Gravallese EM. Bone loss in inflammatory arthritis: Mechanisms and treatment strategies. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:419-27.
38. Gratacos J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmarti R, Roque M, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: A followup study. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2319-24.
39. Maldonado G, Messina O, Moreno M, Rios C. Osteoporosis en enfermedades reumáticas e inducida por glucocorticoides. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2017;9:38-49.
40. Dreier J, Weitzman D, Cohen AD. Psoriasis and osteoporosis: A sex-specific association? *J Invest Dermatol*. 2009;129:1643-9.
41. Martínez-Lopez A, Blasco-Morente G, Perez-Lopez I, Luna del Castillo JD, Arias Santiago S. Association of moderate to severe psoriasis with osteopenia: A cross-sectional study with control group. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76 Suppl 1:AB51.
42. Kocijan R, Englbrecht M, Haschka J, Simon D, Kleyer A, Finzel S, et al. Quantitative and qualitative changes of bone in psoriasis and psoriatic arthritis patients. *J Bone Miner Res*. 2015;30:1775-83.

43. Solak B, Dikicier BS, Celik HD, Erdem T. Bone mineral density, 25-OH vitamin D and inflammation in patients with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2016;32:153–60.
44. Modalsli EH, Åsvold BO, Romundstad PR, Langhammer A, Hoff M, Forsmo S, et al. Psoriasis, fracture risk and bone mineral density: The HUNT Study, Norway. *Br J Dermatol*. 2017;176:1162–9.
45. Gönül M, Gönül E. A case of multiple bone fractures due to the use of topical corticosteroid therapy for psoriasis. *J Dermatol Treat*. 2015;26:215–6.
46. Haeck IM, Hamdy NA, Timmer-de Mik L, Lentjes EG, Verhaar HJ, Knol MJ, et al. Low bone mineral density in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2009;161:1248–54.
47. Halverstam CP, Zeichner J, Lebowitz M. Lack of significant skeletal changes after long-term low-dose retinoid therapy: Case report and review of the literature. *J Cutaneous Med Sur*. 2006;10:291–9.
48. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Effects of low dose methotrexate on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1997;24:1489–94.
49. Uehara R, Suzuki Y, Ichikawa Y. Methotrexate (MTX) inhibits osteoblastic differentiation in vitro: Possible mechanism of MTX osteopathy. *J Rheumatol*. 2001;28:251–6.
50. Krol CG, Dekkers OM, Kroon HM, Rabelink TJ, van Hoek B, Hamdy NA. Longitudinal changes in BMD and fracture risk in orthotopic liver transplant recipients not using bone-modifying treatment. *J Bone Miner Res*. 2014;29:1763–9.
51. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum*. 2017;69:1521–37.
52. Lee YH, Song GG. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and psoriasis, and correlation with disease severity: A meta-analysis. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43:529–35.
53. Balak DMW, Bavinck JNB, de Vries APJ, Hartman J, Neumann HAM, Zietse R, et al. Drug-induced Fanconi syndrome associated with fumaric acid esters treatment for psoriasis: A case series. *Clinical Kidney J*. 2016;9:82–9.
54. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116:2062–72.
55. Hewison M. Vitamin D and the immune system: New perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39:365–79.
56. Umar M, Sastry K, Ali FA, al-Khulaifi M, Wang E, Chouchane AI. Vitamin D and the pathophysiology of inflammatory skin diseases. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018;31:74–86.