

# Definición

La psoriasis pustulosa generalizada (GPP) es una forma poco frecuente y potencialmente mortal de psoriasis que puede presentarse a cualquier edad, aunque la edad media ronda los 50 años. La GPP se caracteriza por la presencia generalizada de áreas de piel inflamada con pústulas, y su gravedad puede fluctuar, con períodos de brotes seguidos de remisión. Los brotes pueden desencadenarse por múltiples factores, como la retirada rápida de corticosteroides sistémicos, infecciones, embarazo e incluso estrés.

Se desconocen las causas que originan la GPP. Sin embargo, se cree que está implicada una combinación de factores genéticos (por ejemplo, la mutación IL36RN), ambientales y del sistema inmunitario (por ejemplo, niveles más altos de IL-1 e IL-36 y niveles más bajos de IL-17A e INF-gamma que en la psoriasis). El único tratamiento aprobado para la GPP es el **spesolimab** (administrado por vía **intravenosa** y **subcutánea**). El **spesolimab intravenoso** está aprobado para los brotes en algunos países (EE. UU., Japón, China, Taiwán y Canadá), mientras que el **subcutáneo** solo está aprobado para la prevención de reagudizaciones en EE. UU. y China. Otras opciones de tratamiento incluyen terapias con sistemas no biológicos. Mientras tanto, el spesolimab subcutáneo ha sido aprobado para la prevención de las reagudizaciones en EE. UU. y China. Por último, el papel de la vía de la IL-36 como factor inflamatorio clave en la GPP está impulsando actualmente el desarrollo de nuevos tratamientos.

**Definición oficial:** «La psoriasis pustulosa generalizada (GPP) es una enfermedad inflamatoria sistémica caracterizada por eritema cutáneo y pústulas estériles macroscópicamente visibles»..

**La PPG se puede clasificar en 4 subtipos** según la aparición de los brotes y la morfología de las lesiones:

- **Von Zumbusch:** Forma **más grave**, de **inicio rápido** ( $\leq 7$  días) y con **síntomas sistémicos**.
- **Anular (Lapière-Millian):** Brote de **lesiones circinadas o anulares con pústulas periféricas** que se desarrolla entre los 7 días y los 3 meses y frecuentemente asociado con **síntomas relativamente leves**.
- **Acral crónica:** Lesiones que **comienzan en áreas acras y se propagan** gradualmente para formar un brote pustuloso generalizado
- **Mixta:** Con **características de más de un subtipo**.

## Criterio Diagnóstico

**Criterio diagnóstico esencial:** Característica primaria: Pústulas estériles visibles macroscópicamente sobre una base eritematosa. Importancia: Este criterio es obligatorio para diagnosticar el GPP

**Criterios diagnósticos de apoyo:**

- **Características Clínicas:**
  - **Lagunas de pus:** La presencia apoya la naturaleza neutrofílica y la gravedad.
  - **Piel dolorosa:** Indica el malestar agudo asociado a la afección.
  - **Fiebre:** Comúnmente asociada a la inflamación sistémica durante los brotes.
  - **Antecedentes de brotes recurrentes:** Apoya la naturaleza continua o recurrente de la enfermedad.
  - **Antecedentes personales o familiares positivos de psoriasis:** Contexto de predisposición genética o familiar.
- **Hallazgos de laboratorio:**
  - **PCR elevada:** Refleja el estado inflamatorio; suele elevarse durante los brotes.
  - **Leucocitosis y neutrofilia:** Indican una respuesta inflamatoria sistémica.
  - **Pruebas de laboratorio anormales:** Como hipocalcemia, hipoproteinemia/hipoalbuminemia, y funciones hepáticas o renales anormales, que pueden indicar complicaciones sistémicas.
- **Confirmación histológica:**
  - **Biopsia con pústulas espongiformes de Kogoj:** Confirma histológicamente el diagnóstico cuando la presentación clínica es ambigua.
- **Hallazgos Genéticos:**
  - **Marcadores Genéticos Positivos:** Tales como mutaciones en IL36RN, MPO, AP1S3, SERPINA, CARD14, sugieren predisposición genética y pueden influir en las decisiones de tratamiento.

## ¿Cuáles son las causas de la psoriasis pustulosa generalizada?

Los mecanismos patogénicos exactos no están totalmente establecidos. Sin embargo, la GPP se asocia a una combinación de factores de riesgo genéticos y ambientales.

### Predisposición genética

Varias mutaciones genéticas están asociadas con la GPP, incluyendo mutaciones homocigóticas y heterocigóticas en genes implicados en la regulación de las vías inmunológicas e inflamatorias, tales como:

- **IL36RN** (antagonista del receptor de interleucina 36) - las mutaciones homocigóticas o heterocigóticas compuestas se asocian a GPP no acompañada de psoriasis en placas
- **CARD14** (proteína 14 que contiene el dominio de reclutamiento de caspasas) - riesgo significativo de GPP con psoriasis en placas
- **AP1S3** (adaptor-related protein complex 1 subunit sigma 3)
- **MPO** (mieloperoxidasa)
- **SERPINA3** (Serpín peptidasa inhibidor clade A member 3).

En el futuro podría estar disponible el cribado genético de la GPP.

## Factores de riesgo ambientales

El uso de (o la reducción/interrupción de) diversos medicamentos puede estar asociado a la GPP, como por ejemplo

El uso de (o la reducción/interrupción de) diversos medicamentos puede estar asociado a la GPP, como por ejemplo

- **Analgésicos:** antiinflamatorios no esteroideos (AINE), morfina
- **Antihipertensivos:** ramipril, diltiazem
- **Antimicrobianos:** amoxicilina, pristinamicina, sulfonamidas, terbinafina
- **Antiagregantes plaquetarios:** aspirina, clopidogrel
- **Otros medicamentos:** rituximab, litio, yoduro potásico, progestágenos e hidroxicloroquina
- **Agentes tópicos:** combinación tópica de calcipotriol y esteroides, alquitrán de hulla tópico
- Reacción paradójica a los **inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa** y ustekinumab (véase psoriasis paradójica).
- Retirada brusca de **corticosteroides sistémicos o ciclosporina**
- **Vacunas**, incluidas las de COVID-19 y H1N1 (gripe porcina).

### Infecciones:

- *Trichophyton rubrum* (hongo dermatofito que puede causar infecciones fúngicas de las uñas y la piel)
- Citomegalovirus
- Especies de estreptococos
- Virus varicela-zóster (varicela y herpes zóster)
- Virus de Epstein-Barr.

### Otros factores de riesgo:

- Hipocalcemia (puede ser secundaria a hipoparatiroidismo)
- Radiación ultravioleta de la luz solar y quemaduras solares
- Trasplante de células madre
- Estrés emocional
- Menstruación
- Embarazo.

# Herramienta de Validación

## INSTRUMENTOS DE PUNTUACIÓN VALIDADOS PARA LA PPPG

### GPPGA

Se han desarrollado y validado instrumentos de evaluación específicos para la GPP (es decir, el Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis Pustulosa Generalizada (GPPASI) y la Evaluación Global Médica de la Psoriasis Pustulosa Generalizada (GPPGA))<sup>2, 3</sup> La validación del GPPGA demostró que la puntuación evalúa eficazmente la gravedad de la GPP, lo que lo convierte en un valioso recurso para médicos e investigadores en el seguimiento y tratamiento de esta difícil afección.<sup>2</sup> Además, tanto el GPPGA como el GPPASI fueron validados psicométricamente, lo que demostró que eran medidas válidas, fiables y sensibles para evaluar la gravedad de la enfermedad.<sup>3</sup>

La puntuación del GPPGA se basa en la puntuación media de los tres parámetros evaluados ([Image 1: GPPGA severity criteria](#) | [Image 2: GPPGA score](#))

- **Claro:** 0 si la puntuación media es 0
- **Casi claro:** 1 si la puntuación media es  $> 1$  y  $< 1,5$
- **Leve:** 2 si la puntuación media es  $\geq 1,5$  y  $< 2,5$
- **Moderado:** 3 si la puntuación media es  $\geq 2,5$  y  $< 3,5$
- **Grave:** 4 si la puntuación media es  $\geq 3,5$

GPPASI (se basa en una puntuación numérica del estado general de la enfermedad del paciente, con un rango de 0 a 72

([Image 3: GPPASI score](#))

(<https://doi.org/10.1111/jdv.18999>) El GPPGA y el GPPASI fueron diseñados para cubrir estas necesidades. Ambos fueron adaptados de herramientas más generales usadas en psoriasis en placas (PGA y PASI), con modificaciones para incluir características específicas de la GPP, como la postulación.

### 2. Objetivos del Estudio

Validar el GPPGA y el GPPASI en términos de:

1. Fiabilidad (reproducibilidad y consistencia).
2. Validez (capacidad de medir correctamente la severidad).
3. Sensibilidad al cambio (capacidad de detectar mejoras o empeoramientos en los pacientes).
4. Definir umbrales de mejoría clínicamente significativos.

### 3. Metodología

#### a) Diseño del Estudio

- Basado en datos del ensayo clínico **Effisayil™ 1**, un estudio controlado y aleatorizado que evaluó el spesolimab en pacientes con GPP.
- **Participantes:** 53 pacientes con brotes activos de GPP.
- **Mediciones:** Se evaluaron los cambios en GPPGA y GPPASI en diferentes momentos, principalmente en la primera semana del tratamiento.

#### b) Análisis Psicométrico

Se realizaron múltiples análisis para validar las herramientas:

1. **Análisis factorial confirmatorio:** Evaluar si las puntuaciones de los instrumentos reflejan correctamente las características específicas de la enfermedad.
2. **Correlaciones entre ítems y puntuación total:** Examinar cómo las distintas partes del GPPGA y GPPASI se relacionan entre sí.
3. **Consistencia interna:** Medir si las herramientas son fiables en sus evaluaciones mediante el coeficiente de Cronbach ( $\alpha$ ).
4. **Fiabilidad test-retest:** Analizar si los instrumentos producen resultados consistentes en evaluaciones repetidas.
5. **Validez convergente:** Comparar los resultados del GPPGA y GPPASI con otras medidas de calidad de vida y gravedad de síntomas, como el **DLQI** (Dermatology Life Quality Index) y el **EQ-5D**.
6. **Validez entre grupos conocidos:** Examinar si las herramientas pueden distinguir entre pacientes con diferentes niveles de severidad.
7. **Sensibilidad al cambio:** Identificar si los instrumentos detectan cambios en la enfermedad, por ejemplo, mejoras tras el tratamiento.
8. **Definición de respuesta clínica:** Determinar umbrales de mejoría clínicamente relevantes.

### 4. Resultados

#### a) Fiabilidad

- **Consistencia interna:** El GPPGA tuvo un coeficiente de Cronbach de 0.81, indicando una buena consistencia.
- **Test-retest:** Las herramientas mostraron resultados reproducibles, con coeficientes de correlación intraclase (ICC) de 0.70 para GPPGA total y 0.95 para GPPASI.

#### b) Validez

- **Validez convergente:** Ambos instrumentos correlacionaron moderadamente con otros indicadores como el DLQI y el EQ-5D, lo que respalda su precisión para reflejar la gravedad y el impacto en la calidad de vida.
- **Validez entre grupos conocidos:** El GPPGA y el GPPASI distinguieron adecuadamente entre pacientes con diferentes niveles de severidad según otras herramientas, como el JDA-GPPSI.


### c) Sensibilidad al Cambio

- Se observaron cambios significativos en las puntuaciones del GPPGA y el GPPASI tras el tratamiento. Umbrales sugeridos para mejoras clínicas significativas:
  - **GPPGA total:** Reducción de 1.4 puntos.
  - **Subpuntuación de pustulación (GPPGA):** Reducción de 2.2 puntos.
  - **GPPASI total:** Reducción de 12.0 puntos.

### d) Definición de Respuesta Clínica

- Se identificó el **GPPASI 50** como un umbral significativo de mejora (al menos un 50% de reducción en el GPPASI total).

## Enlaces

- Información general sobre la PPG: [Generalized Pustular Psoriasis](#)
- Mini-dataset de imágenes de PPG ( 25 imágenes):  
<https://dermnetnz.org/images/generalised-pustular-psoriasis-images>
- IPC Consensus on Diagnosing Generalized Pustular Psoriasis Streamline Clinical Decision-Making:  
<https://www.medscape.com/viewarticle/ipc-consensus-diagnosing-generalized-pustular-psoriasis-2024a10008uc?form=fpf>
-  Papers
- <https://www.iraspen.org/en/>
- Federación Internacional de Asociaciones de Psoriasis (IFPA):  
<https://accionpsoriasis.org/>
- Logos:  
<https://brand.boehringer-ingelheim.com/document/46#/principle-1/design-principle-p191>
- Evaluación síntomas PPG:  
[https://www.avancesenppg.com/PPG\\_Diagnostico\\_Escalas](https://www.avancesenppg.com/PPG_Diagnostico_Escalas)
- Calculadora Boehringer de PPG:  
<https://www.avancesenppg.com/calculadora-escala-gppga>

## LÍDERES DE OPINIÓN

- **Dra. Raquel Rivera Díaz.** Médico Adjunto en el Servicio de Dermatología del HU 12 de Octubre de Madrid
- **Dr. Lluís Puig Sanz.** Jefe del servicio de Dermatología de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

- **Dr. Jose Manuel Carrascosa Carrillo.** Jefe de Servicio de Dermatología en Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

#### Referencias:

European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis

DOI: 10.1111/jdv.14386

International Consensus Definition and Diagnostic Criteria for Generalized Pustular Psoriasis From the International Psoriasis Council

doi: 10.1001/jamadermatol.2024.0915.

Generalized pustular psoriasis: A consensus statement from the National Psoriasis Foundation

doi: 10.1016/j.jaad.2023.09.080

### Cuestionario Paciente (Seguimiento)

Este cuestionario está diseñado para valorar cómo evoluciona tu condición de PPG y detectar posibles desencadenantes o señales de que la enfermedad no está bien controlada. Por favor, responde de manera honesta.

#### Parte 1: Síntomas actuales

1. **¿Has notado la aparición de nuevas pústulas o lesiones en la piel en los últimos 7 días?**
  - ☐ No (0 puntos)
  - ☐ Sí, pocas (1 punto)
  - ☐ Sí, muchas (2 puntos)
2. **¿Tienes dolor, ardor o molestias en las áreas afectadas?**
  - ☐ No (0 puntos)
  - ☐ Sí, leve (1 punto)
  - ☐ Sí, moderado a severo (2 puntos)
3. **¿Has tenido fiebre o escalofríos recientemente?**
  - ☐ No (0 puntos)

- ☐ ☐ Sí, fiebre leve (1 punto)
  - ☐ ☐ Sí, fiebre alta (2 puntos)
4. **¿Cómo está tu nivel de energía en general?**
- ☐ ☐ Normal (0 puntos)
  - ☐ ☐ Un poco bajo (1 punto)
  - ☐ ☐ Muy bajo o fatigado (2 puntos)

## Parte 2: Desencadenantes potenciales

5. **¿Has estado expuesto a mucho estrés en los últimos días?**
- ☐ ☐ No (0 puntos)
  - ☐ ☐ Sí, algo de estrés (1 punto)
  - ☐ ☐ Sí, mucho estrés (2 puntos)
6. **¿Has tomado algún medicamento nuevo o suspendido alguno que usabas?**
- ☐ ☐ No (0 puntos)
  - ☐ ☐ Sí, un medicamento que no creo que afecte la piel (1 punto)
  - ☐ ☐ Sí, un medicamento que podría estar relacionado (2 puntos)
7. **¿Has estado enfermo o has tenido una infección recientemente?**
- ☐ ☐ No (0 puntos)
  - ☐ ☐ Sí, una infección leve (1 punto)
  - ☐ ☐ Sí, una infección importante (2 puntos)
8. **¿Has cambiado tu rutina de cuidado de la piel o de alimentación?**
- ☐ ☐ No (0 puntos)
  - ☐ ☐ Sí, pequeños cambios (1 punto)
  - ☐ ☐ Sí, cambios significativos (2 puntos)

## Parte 3: Impacto en la vida diaria

9. **¿Cómo está afectando la PPG tu calidad de vida?**
- ☐ ☐ Nada (0 puntos)
  - ☐ ☐ Un poco (1 punto)
  - ☐ ☐ Bastante o mucho (2 puntos)
10. **¿Estás cumpliendo con tu tratamiento actual (cremas, medicamentos, etc.)?**
- ☐ ☐ Sí, completamente (0 puntos)
  - ☐ ☐ A veces me olvido (1 punto)
  - ☐ ☐ No he podido seguirlo bien (2 puntos)
- 

## Interpretación de resultados

- **0-5 puntos:** Tu PPG parece estar bien controlada. Sigue con el tratamiento y evita desencadenantes.
- **6-10 puntos:** Hay señales de que la enfermedad puede no estar completamente controlada. Consulta con tu dermatólogo para ajustar el tratamiento.



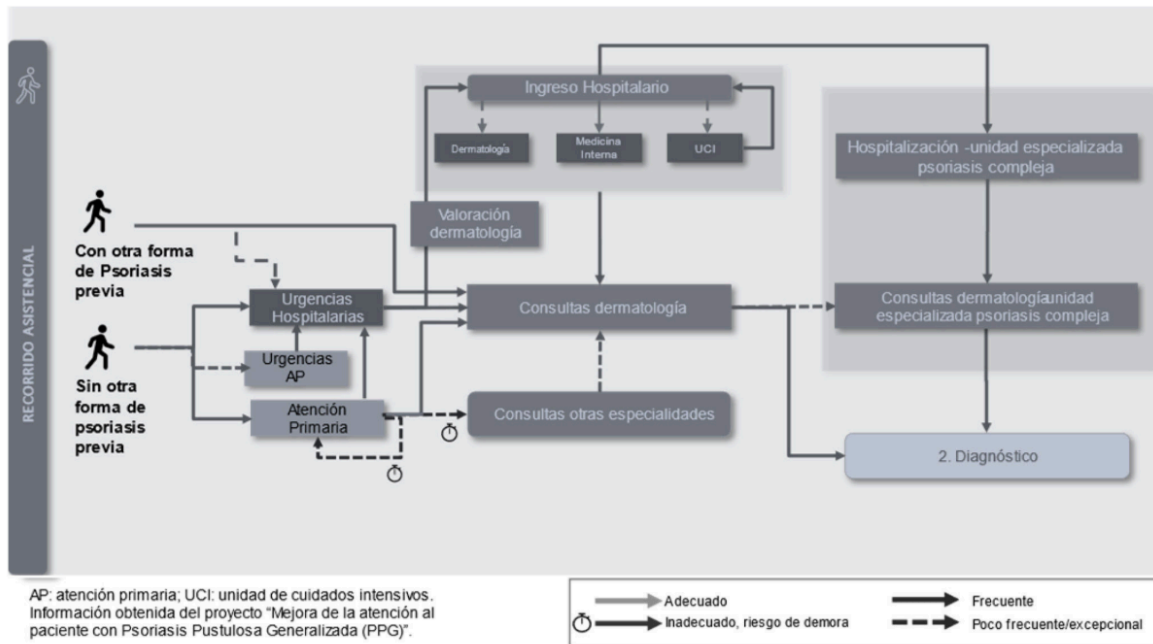
- **11 o más puntos:** Existe un riesgo importante de que la enfermedad esté activa. Contacta con tu dermatólogo lo antes posible.

Recuerda que este cuestionario puede ayudarte a monitorear tu salud, pero no sustituye la evaluación de un especialista.

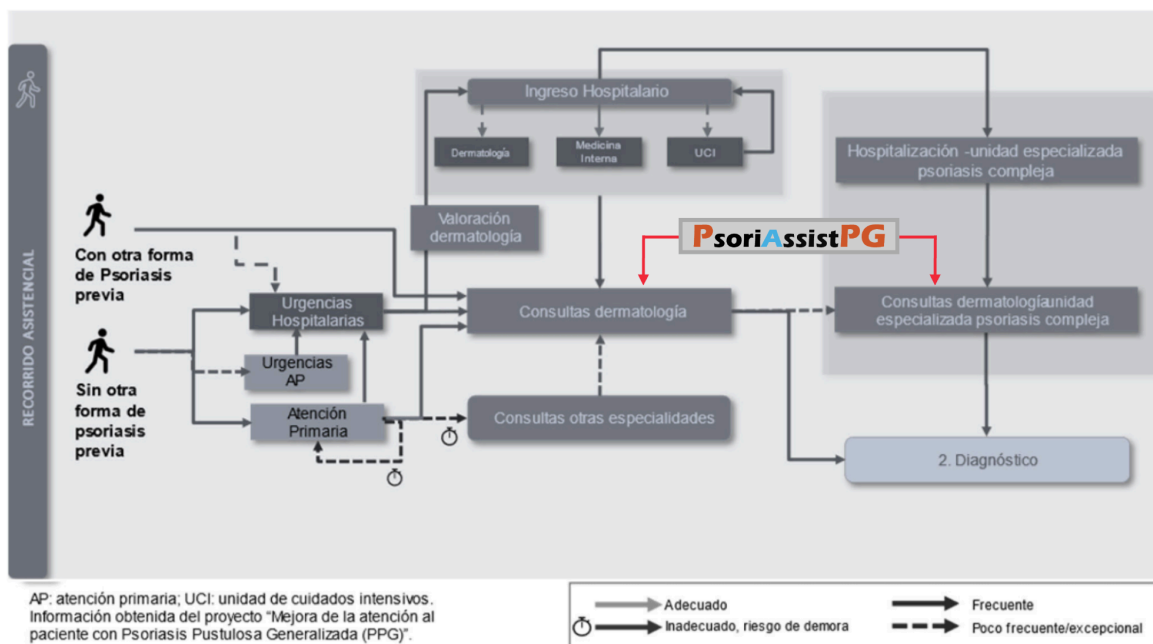
**Instrucciones para el médico:** Revise las respuestas del paciente y considere los siguientes pasos:

- **Evaluación clínica:**
  - Inspeccione la piel en busca de pústulas estériles sobre base eritematosa (**MÁS IMPORTANTE**).
  - Verifique la distribución de las lesiones, asegurándose de que no estén limitadas a áreas acrales.
- **Historial médico:**
  - Confirme antecedentes de psoriasis o enfermedades autoinmunes.
  - Indague sobre medicamentos recientes, infecciones o embarazo.
- **Exámenes complementarios:**
  - Solicitar análisis de laboratorio para medir **PCR, VSG, neutrofilia, hipocalcemia e hipoalbuminemia**.  
■
  - Considere una biopsia cutánea para identificar pústulas espongiformes de Kogoj, aunque no siempre es imprescindible para el diagnóstico.  
[Avances en PPG](#)
  -
- 

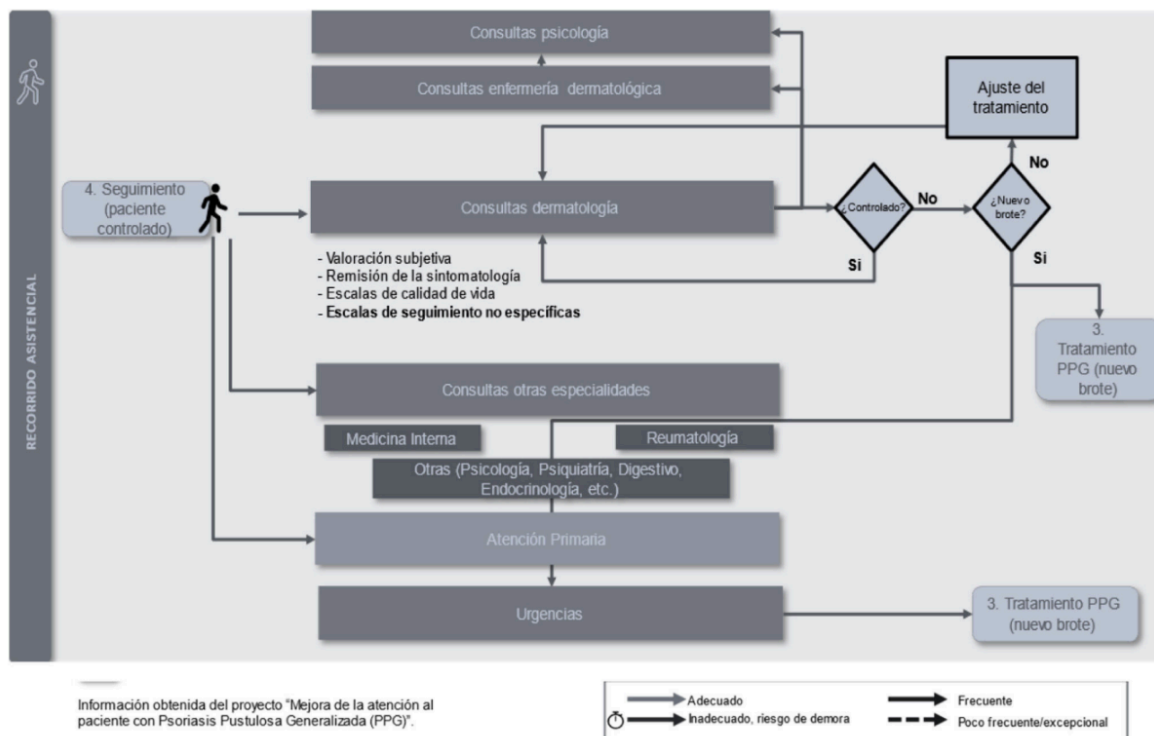
- 
- **TARGET:** Cuestionario dirigido al **dermatólogo que sospecha que su paciente tiene una psoriasis poco común**. Dos enfoques:
    - **Consulta.** Hacer una orientación al diagnóstico del paciente que viene mediante un cuestionario corto (13 preguntas) y ver el resultado del clustering, seguido de confirmación y descarte de otras enfermedades mediante las pruebas pertinentes.
    - **Valoración.** Recolección de las respuestas del cuestionario de diferentes pacientes y visualización de estas mismas en un dashboard. Acceder a las últimas publicaciones y guías.



### Añadido PsoriAssistPG



- Apartado de seguimiento (intentar replicar lo que viene en el paper ( **Mejoras en la atención al paciente con psoriasis pustulosa generalizada en España: r...** ) en la app para que sea más fácilmente para el médico):



**Figura 5** Seguimiento. Recorrido asistencial actual del paciente con PPG.

## Guías Clínicas