



FACULTADE DE ENFERMARÍA

---

# **Inmunopatogénesis de la Psoriasis: Revisión de la terapéutica disponible en la actualidad**

---

**Autora: Ariana Crispín Janeiro**

**Tutor: Ángel García Alonso**

**Curso Académico: 2021-2022**

**Convocatoria de julio de 2022**



FACULTADE DE ENFERMARÍA

**UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA**  
**Grado en Enfermería**

El proyecto de Fin de Grado titulado: “Inmunopatogénesis de la psoriasis: Revisión de la terapéutica disponible en la actualidad”, fue realizado por el/la abajo firmante.

Santiago de Compostela, a 30 de junio de 2022

El/la alumno/a: Ariana Crispín Janeiro

Fdo.:

El/la tutor/a: Ángel García Alonso

Fdo.:

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.1 Prevalencia	1
1.2 Tipos de psoriasis	2
1.2.1 Psoriasis vulgar	2
1.2.2 Psoriasis pustulosa	2
1.2.3 Psoriasis en gotas o guttata	3
1.2.4 Eritrodermia	3
1.3 Índices de medida de gravedad de la psoriasis	3
1.3.1 BSA	3
1.3.2 PASI	4
1.4 Comorbilidades	4
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>5</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>6</b>
<b>4. METODOLOGÍA</b>	<b>6</b>
4.1 Criterios de elegibilidad	6
4.2 Estrategia de búsqueda	7
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>7</b>
5.1 Propuesta patogénica	7
5.2 Marco genético	8
5.3 Desencadenantes	8
5.4 Células implicadas	9
5.4.1 Queratinocitos	9
5.4.2 Neutrófilos	10
5.4.3 Células Natural Killer T (NKT)	10
5.4.4 Células dendríticas	10
5.4.5 Células T	10
5.5 Terapéutica	11
5.5.1 Tratamiento enfocado a la psoriasis leve: medicamentos de uso tópico	12

5.5.2 Tratamiento enfocado a la psoriasis moderada: fototerapia	12
5.5.3 Tratamiento enfocado a la psoriasis moderada-grave: fármacos de efecto sistémico convencionales	12
5.5.3.1 Retinoides	13
5.5.3.2 Metotrexato	13
5.5.3.3 Ciclosporina	13
5.5.4 Tratamiento enfocado a la psoriasis grave: terapias Biológicas	14
5.5.4.1 Antagonistas de TNF- $\alpha$	14
5.5.4.2 Inhibidores de IL-12/IL-23	14
5.5.4.3 Inhibidores de IL-17	15
5.5.4.4 Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4): Apremilast	16
<b>6. CONCLUSIÓN</b>	<b>16</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>18</b>
<b>8. ANEXOS</b>	<b>22</b>

# Inmunopatogénesis de la psoriasis: Revisión de la terapéutica disponible en la actualidad

## Resumen

**Introducción:** La psoriasis es una enfermedad inflamatoria de la piel, crónica, fenotípicamente heterogénea y de etiología compleja. Los principales factores que determinan la aparición de la enfermedad son los componentes genéticos, inmunológicos y ambientales. Tiene una elevada prevalencia en la actualidad y está asociada con una amplia variedad de comorbilidades entre las que se encuentran: artritis, enfermedades cardiovasculares, obesidad, hipertensión, diabetes mellitus, calidad de vida reducida y depresión. La forma más común de presentación de esta patología es la psoriasis vulgar, pero también existen otras variantes clínicas como la psoriasis pustulosa, la psoriasis en gotas y la eritrodermia.

**Objetivos:** El objetivo principal es entender la inmunopatogénesis de la psoriasis y conocer sus diferentes enfoques terapéuticos en la actualidad.

**Metodología:** Se ha realizado una revisión bibliográfica de la evidencia científica y clínica disponible, utilizando como motores de búsqueda Google Académico y Pubmed.

**Resultados:** Se explican las vías principales que convergen en el desarrollo de la psoriasis, entre las que se engloban un componente genético, precipitado por factores ambientales, que se complementa con la interrelación entre las vías inmunitarias innata y adquirida. Se realiza una revisión y comparación en ámbitos de eficacia y seguridad de los diferentes enfoques terapéuticos de la psoriasis, que incluyen la terapia con retinoides, ciclosporina, corticoides, fototerapia, terapia inmunomoduladora y terapia biológica. Se exploran también nuevas vías con resultados prometedores en estudios recientes, tales como la implementación de nanotecnología o la influencia de la oxidación en la patogenia de la enfermedad.

**Conclusiones:** La investigación y el desarrollo de nuevas terapias se inclina hacia la búsqueda y perfeccionamiento de dianas farmacológicas que constituyen elementos clave en la inmunopatogénesis de la psoriasis, lo que propicia la consecución de tratamientos más individualizados.

**Palabras clave:** psoriasis, inmunopatogénesis de la psoriasis, sistema inmune, terapia biológica de la psoriasis, nuevos tratamientos psoriasis.

# Inmunopatoxénese de la psoriase: Revisión da terapéutica dispoñible na actualidade

## Resumo

**Introdución:** A psoriase é unha enfermidade inflamatoria da pel, crónica, fenotípicamente heteroxénea e de etiología complexa. Os principais factores que determinan a aparición da enfermidade son os compoñentes xenéticos, inmunolóxicos e ambientais. Ten unha elevada prevalencia na actualidade e está asociada cunha ampla variedade de comorbilidades entre as que se atopan: artrite, enfermidades cardiovasculares, obesidade, hipertensión, diabetes mellitus, calidade de vida reducida e depresión. A forma máis común de presentación desta patoloxía é a psoriase vulgar, pero tamén existen outras variantes clínicas como a psoriase pustulosa, a psoriase en pingas e a eritrodermia.

**Obxectivos:** O obxectivo principal é entender a inmunopatoxénese da psoriase, así como coñecer os seus diferentes enfoques terapéuticos na actualidade.

**Metodoloxía:** Realizouse unha revisión bibliográfica da evidencia científica e clínica dispoñible, utilizando como motores de procura Google Académico e Pubmed.

**Resultados:** Explícanse as vías principais que converxen no desenvolvemento da psoriase, entre as que se engloban un compoñente xenético, precipitado por factores ambientais, que se complementa coa interrelación entre as vías inmunitarias innata e adquirida. Realízase unha revisión e comparación en ámbitos de eficacia e seguridade dos diferentes enfoques terapéuticos da psoriase, entre os que se inclúen a terapia con retinoides, ciclosporina, corticoides, fototerapia, terapia inmunomoduladora e terapia biolóxica. Explóranse tamén novas vías ou alternativas con resultados prometedores en estudos recentes, tales como a implementación de nanotecnoloxía ou a influencia da oxidación na patogexia da enfermidade.

**Conclusións:** A investigación e o desenvolvemento de novas terapias inclínase cara á procura e perfeccionamento de dianas farmacolóxicas que constitúen elementos clave na inmunopatoxénese da psoriase, o que propicia a consecución de tratamentos máis individualizados.

**Palabras chave:** psoriase, inmunopatoxénese da psoriase, sistema inmune, terapia biolóxica da psoriase, novos tratamentos psoriase.

# Immunopathogenesis of psoriasis: A review of currently available therapeutics

## Abstract

**Introduction:** Psoriasis is a chronic, phenotypically heterogeneous, inflammatory skin disease of complex etiology. The main factors that determine the onset of the disease are genetic, immunological and environmental components. It has a high prevalence nowadays and is associated with a wide range of comorbidities including arthritis, cardiovascular disease, obesity, hypertension, diabetes mellitus, decreased quality of life and depression. The most common form of presentation is psoriasis vulgaris, however, other clinical variants include pustular psoriasis, guttate psoriasis and erythroderma.

**Objectives:** The main objective is to understand the immunopathogenesis of psoriasis, as well as the different therapeutic approaches that are currently available.

**Methodology:** A literature review of the available scientific and clinical evidence has been performed, using Google Scholar and Pubmed as main search engines.

**Results:** The paper explains the major pathways that converge to lead to the development of psoriasis, including a genetic component, precipitated by environmental factors, which is complemented by the interrelationship between innate and acquired immune systems. A review and comparison is made in terms of efficacy and safety of different therapeutic approaches to psoriasis, including retinoid therapy, cyclosporine, corticosteroids, phototherapy, immunomodulatory therapy and biologic therapy. New avenues or alternatives with promising results in recent studies are also explored, such as the implementation of nanotechnology or the influence of oxidation on the pathogenesis of the disease.

**Conclusions:** The research and development of new therapies is leaning towards the pursuit and refinement of pharmacological targets that constitute key elements in the immunopathogenesis of psoriasis, which is conducive to the achievement of more individualized treatments.

**Keywords:** psoriasis, immunopathogenesis of psoriasis, immune system, biological therapy of psoriasis, new drugs psoriasis.

## 1. INTRODUCCIÓN

La Psoriasis es una enfermedad crónica no transmisible (1) que se presenta como una afección cutánea inmunomediada y fenotípicamente heterogénea (2). Se considera una patología etiológicamente confusa, puesto que las causas concretas que llevan a su desarrollo son desconocidas y especulativas. En la actualidad se estima que para su debut confluyen componentes de origen inmunitario y ambiental en personas con predisposición genética (3).

Este debut tiene lugar generalmente antes de los 40 años en la mayoría de los pacientes. Su evolución a menudo sigue un curso de recaída-remisión, habiendo periodos de corta duración en la que la remisión es completa (2,1).

La psoriasis se caracteriza principalmente por la hiperproliferación anormal de queratinocitos (4) que dan lugar a la aparición de lesiones de extensión variable, bien delimitadas, de coloración rojiza y aspecto escamoso. Estas lesiones están localizadas predominantemente en los codos, rodillas, cuero cabelludo, manos y pies, aunque pueden hallarse en otras zonas del cuerpo, como las uñas, susceptibles de desfiguración por la caída de las placas ungueales, o incluso llegar a afectar a la totalidad de la superficie cutánea, una situación rara que se considera de extrema precariedad ya que puede ocasionar la muerte. Su sintomatología es diáfana, en esencia encontramos irritación, prurito, quemazón y dolor (1).

### 1.1 Prevalencia

La psoriasis tiene una elevada prevalencia en la actualidad, ya que se estima que la padece alrededor de un 2% de la población mundial, pero los estudios realizados en los países desarrollados registraron tasas de prevalencia más altas, de aproximadamente 4,6% de media (1). En adición, a nivel nacional representa aproximadamente 1 millón de casos confirmados, traduciéndose en una prevalencia del 2,69% de la población española, cifra que eleva considerablemente su valor, situándose en un 3,49%, en la comunidad autónoma de Galicia. Además está asociada con una amplia variedad de comorbilidades (5).

## 1.2 Tipos de psoriasis

Aproximadamente un 90% de los casos de psoriasis entran dentro del subtipo de psoriasis vulgar, aunque existen otras variantes clínicas menos comunes, que difieren tanto en su fenotipo como en su perfil inmunogénico, como son la psoriasis pustulosa (Psoriasis de von Zumbusch), la psoriasis en gotas o guttata y la eritrodermia (2).

### 1.2.1 Psoriasis vulgar

Constituye la variedad más investigada hasta la actualidad por ser la predominante, como se ha mencionado anteriormente. Se caracteriza principalmente por la presencia de placas eritematosas bien delimitadas, simétricas, con tendencia a la descamación y de localización variable ya que pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, sin embargo, parecen tener una especial afinidad por las rodillas, los codos, el cuero cabelludo y el tronco (2,3). Las alteraciones cutáneas mencionadas previamente van de la mano de signos y síntomas como prurito, picazón, dolor, grietas, sangrado y descamación de la piel (3).

Esta forma de presentación da lugar mayoritariamente a una enfermedad leve o moderada con una afectación inferior al 3% de la superficie corporal (1), pero cabe destacar que al menos un tercio de los pacientes desarrolla modalidades más graves, con afectación de más del 10% de la misma, que con frecuencia requieren la implantación de un tratamiento sistémico (2).

Dentro del subtipo de psoriasis vulgar es conveniente hacer una pequeña mención a la psoriasis del cuero cabelludo, por ser uno de los lugares de mayor afectación en el desarrollo de la enfermedad. La variabilidad de su presentación abre un abanico de posibilidades que van desde una descamación leve y parcial del cuero cabelludo, hasta la cobertura total del mismo a través de placas engrosadas de mayor severidad, que además pueden verse crónicamente afectadas, cabiendo la posibilidad de darse incluso el desarrollo de alopecia cicatrizal. La presencia de estas lesiones, así como el estigma que rodea esta patología producen un impacto psicológico negativo en las personas que padecen esta enfermedad (4).

### 1.2.2 Psoriasis pustulosa

Esta variante de la psoriasis vulgar se distingue primordialmente de la misma por la presencia de una base eritematosa sobre la cual aparecen pústulas amarillentas que se caracterizan por una infiltración estéril en la que predominan los neutrófilos, y sigue un patrón de distribución

variable (generalizado o localizado). Estas lesiones son dolorosas a la palpación, característica que no comparte con la psoriasis vulgar (6).

### **1.2.3 Psoriasis en gotas o guttata**

Este subtipo se considera una forma rara de psoriasis, ya que tan solo representa del 2 al 10% de la totalidad de los casos. Generalmente realiza su debut antes de los 30 años y se caracteriza por el brote de pápulas escamosas de pequeño tamaño, con bordes difusos y de coloración asalmonada y/o grisácea. Aparece principalmente en el tronco y extremidades proximales, siendo mucho menos común su presencia en las palmas de manos y pies (7).

### **1.2.4 Eritrodermia**

Esta presentación se considera una de las formas más graves de la psoriasis. Constituye una inflamación generalizada cuya afectación supera el 90% de la superficie corporal. Puede identificarse en la piel por la aparición de eritema difuso y aumento de la descamación, que generalmente van acompañados de signos y síntomas como fiebre, escalofríos y malestar general. Esto produce un aumento de la temperatura corporal y la formación de edemas en los miembros inferiores, así como un aspecto edematoso en general, cansancio, pérdida de peso, deshidratación y prurito muy severo pudiendo derivar en complicaciones infecciosas, cardiovasculares o incluso la muerte (8).

## **1.3 Índices de medida de gravedad de la psoriasis**

Las herramientas más utilizadas generalmente para medir el grado de gravedad de la psoriasis son las siguientes: Body Surface Area (BSA) y Psoriasis Area and Severity Index (PASI) (4).

### **1.3.1 BSA**

Constituye una de las formas más simples a la hora de medir la superficie afectada por las lesiones propias de la psoriasis. Para realizar esta medición se utiliza la palma de la mano, a la que se le da una equivalencia del 1% de la superficie corporal. Según esto, consideramos que un caso de psoriasis es leve cuando afecta a menos del 3% de la piel, moderada entre el 3% y el 8% y grave cuando afecta a más del 10%.

### 1.3.2 PASI

Se trata posiblemente del sistema más utilizado debido a su carácter rápido y baja variabilidad entre observadores, aunque cabe recalcar que no ha sido formalmente validado. Se compone de la combinación de la valoración de parámetros como, eritema, infiltración y descamación en una escala del 0 al 4 donde 0 es ninguno, 1 es leve, 2, moderado, 3, marcado y 4 muy marcado. Así como una valoración del área del cuerpo afectada (cabeza, tronco, extremidades superiores y extremidades inferiores). Por lo tanto consideramos PASI leve de 0-5, moderada de 5-10 y grave mayor de 10.

PASI también se usa como índice de eficacia:

- PASI50, constituye la mejora de un 50% con respecto al valor PASI medido inicialmente o PASI basal del paciente.
- PASI75, constituye la mejora de un 75% con respecto al valor PASI medido inicialmente o PASI basal del paciente.
- PASI90, constituye la mejora de un 90% con respecto al valor PASI medido inicialmente o PASI basal del paciente.

Para que la evaluación de un paciente sea lo más completa posible, resulta de gran utilidad emplear datos del BSA y del PASI de manera conjunta. Así un paciente con un PASI inferior a 10 pero con un BSA del 28% nos indicaría una forma extensa de enfermedad con un eritema, descamación e infiltración discretos y, al revés, un BSA bajo con un PASI elevado nos indicaría una enfermedad con placas gruesas, eritematosas y muy descamativas localizadas (9).

### 1.4 Comorbilidades

La psoriasis está asociada con una multitud de comorbilidades entre las que se incluyen artritis, enfermedades cardiovasculares, gastrointestinales, tumores malignos, infecciones, trastornos del estado de ánimo, obesidad, hipertensión, diabetes mellitus y calidad de vida reducida (2,4). Además de poseer un aumento del riesgo relativo de desarrollar cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, hipertensión, dislipidemia y enfermedad de Crohn (1). Todas estas comorbilidades, así como el curso crónico de la enfermedad, afectan a la calidad de vida de los pacientes, lo que a menudo converge en el desarrollo de ansiedad y depresión (4).

Es importante destacar que sobre un 10% de los pacientes psoriásicos de presentación moderada o grave padecen artritis (comorbilidad más común de la psoriasis (4)), que puede causar en

algunos casos la consiguiente deformación de las articulaciones a las que afecta, siendo estas principalmente las manos, pies, muñecas, tobillos, cuello y columna. Cabe destacar que los efectos de la psoriasis pueden influir negativamente en el patrón de comportamiento de los afectados, dando lugar a la aparición de obesidad, aumento de consumo de alcohol y aumento de la incidencia de tabaquismo (1).

La interconexión de la psoriasis con esta amplia variedad de comorbilidades puede deberse por una parte a la elevada complejidad de las bases etiológicas y fisiopatológicas de la misma, así como del retraso a la hora de diagnosticar y tratar esta patología (4).

Existen trabas para el buen diagnóstico de la psoriasis, ya que generalmente se basa en la existencia de las lesiones cutáneas propias de la patología, dado que no existe actualmente ningún procedimiento o prueba diagnóstico especial de ninguna índole. Esta enfermedad, como ya se ha mencionado anteriormente, carece de cura en la actualidad, por lo que los diversos tratamientos existentes actualmente están enfocados a paliar los síntomas de la psoriasis en sí, así como en reducir las comorbilidades asociadas a la misma (1).

En este trabajo se realizará una descripción de la inmunopatogénesis de la psoriasis, así como una revisión de los principales tratamientos farmacológicos y no farmacológicos que han sido destinados a combatir la psoriasis a lo largo de los años.

## **2. JUSTIFICACIÓN**

Las razones fundamentales que han conducido a seleccionar y centrar el tema de este proyecto en torno a la terapéutica de la psoriasis han sido, entre otras, la elevada prevalencia de la enfermedad tanto a nivel mundial, como a niveles nacional y autonómico, la naturaleza actualmente especulativa de la etiología concreta de la psoriasis, los avances recientes en el ámbito de investigación y desarrollo de nuevos tratamientos y, por último, la cronicidad y por tanto ausencia de cura que caracteriza esta patología y que constituye un factor de riesgo para la aparición de multitud de comorbilidades que producen un gran impacto y por consiguiente, un deterioro considerable en la calidad de vida de los pacientes que las sufren.

### **3. OBJETIVOS**

#### **Objetivo general**

1. Describir los mecanismos que dan lugar a la inmunopatogénesis de la psoriasis y sus principales enfoques terapéuticos en la actualidad.

#### **Objetivos específicos**

- 1.1 Conocer los componentes que participan en la cascada autoinflamatoria de la psoriasis y las interacciones que tienen lugar entre ellos.
  - 1.2 Identificar las principales dianas farmacológicas y mecanismos de acción de las terapias disponibles actualmente, estableciendo una comparativa en términos de su eficacia y seguridad.
- 

### **4. METODOLOGÍA**

El periodo de búsqueda fue entre el 26 de noviembre y el 31 de mayo. A lo largo de este tiempo se ha realizado una revisión bibliográfica de la evidencia científica disponible incluyendo estudios que describen y explican la inmunopatogénesis de la psoriasis y los componentes que conforman el circuito autoinflamatorio de la misma, así como artículos que valoran la eficacia y seguridad de sus principales enfoques terapéuticos además de otros estudios de interés científico. En adición, se ha utilizado la página web de la AEDV, así como a la base de datos IRIS para complementar la búsqueda de información de relevancia para el trabajo.

#### **4.1 Criterios de elegibilidad**

Los criterios de inclusión fueron:

- Idioma (español e inglés).
- Contenido (relevantes para los objetivos establecidos).
- Fecha de publicación (publicados a partir del 2010).

Los criterios de exclusión fueron:

- Artículos que no cumplieran alguno de los criterios de inclusión.
- Artículos que carecieran de libre acceso al texto completo.
- Artículos con contenido irrelevante o redundante.

## 4.2 Estrategia de búsqueda

Las bases de datos utilizadas han sido principalmente PubMed y Google Académico. (Anexo 1. Tabla 1)

Como palabras clave se han utilizado “psoriasis”, “inmunopatogénesis de la psoriasis”, “sistema inmune”, “terapia biológica de la psoriasis” y “nuevos tratamientos psoriasis”.

Los términos mencionados anteriormente se combinaron mediante el operador booleano “AND” y se ha utilizado (\*) para relacionar las búsquedas con la palabra “actualidad”.

Para la selección de artículos, primero se procedió al análisis de los mismos por título y después por resumen, desechando aquellos que no se ajustaran a los objetivos del estudio. Aplicando los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron la totalidad de 25 artículos.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1 Propuesta patogénica

En la actualidad, la propuesta patogénica de la psoriasis sostiene que la diferenciación aberrante de los queratinocitos, células que conforman predominantemente la capa más superficial de la piel denominada epidermis, está mediada por el sistema inmunitario (3) y condicionada por predisposición genética (10). Esta diferenciación aberrante sumada a la pérdida de tolerancia inmunológica de los autoantígenos de la psoriasis (3) y a la presencia de factores ambientales que actúan como desencadenantes (2) conduce a la activación de las vías de inmunidad innata y adaptativa (10) que dan lugar a una cascada autoinflamatoria de interacciones interdependientes entre diversos tipos de células, citocinas y quimiocinas (2) que en última instancia desembocan en la alteración de la homeostasis de la piel y la correspondiente creación de la placa psoriásica. (3)

El carácter inmunológico de la psoriasis se ve reflejado en la histología de la placa psoriásica, en la que podemos encontrar acantosis y paraqueratosis, que consisten en engrosamiento de la epidermis y retención de núcleos de queratinocitos en el estrato córneo, debidas a la diferenciación anormal de los queratinocitos mencionada anteriormente. También encontramos microabscesos de Munro, colecciones producidas por la acumulación de neutrófilos en la epidermis. (2)

Estas lesiones, altamente vascularizadas, están infiltradas por células T y células dendríticas (CD) que producen diversas citocinas tales como el factor de necrosis tumoral (TNF), interferón (IFN) y numerosas interleucinas (IL-17, IL-22, IL-23, etc). (2)

Estas interleucinas actúan mediando de manera crítica tanto el desarrollo y mantenimiento de las lesiones, como la aparición de comorbilidades asociadas. (3)

## 5.2 Marco genético

Las recientes investigaciones dentro de los marcos genético e inmunológico se han combinado para dar lugar a grandes descubrimientos que permiten la existencia del modelo patogénico de la psoriasis en la actualidad. Principalmente han contribuido a este desarrollo los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) destacando la importancia de las respuestas antivirales y el eje IL-23/T17, elementos clave de la patogenia de la psoriasis que también han sido comprobados por datos inmunológicos. (2) Por otra parte, estudios inmunológicos de los últimos años reiteran la importancia de la participación de ambas inmunidades, destacando el papel clave que ejercen las células T en la inmunopatogénesis de la psoriasis. (3)

Los GWAS le otorgan un papel de suma importancia a la presentación de antígenos (Ag) dentro de la progresión de la patología. Destacan que dentro del cromosoma 6p21.3 el intervalo PSORS1 (locus más replicado para la enfermedad) eleva considerablemente el riesgo de psoriasis. El alelo responsable es, probablemente, HLA-Cw6, capaz de codificar una molécula de histocompatibilidad I (MHC I) que se expresa en las células presentadoras de Ag y media la activación de células T. Representa aproximadamente el 50% de la heredabilidad de la psoriasis. (2) Los GWAS también le conceden un nivel de especial importancia al debilitamiento de la función de barrera protectora que ejerce la piel en la psoriasis, debido a la supresión de los genes LCE3B y LCE3C codificadores de proteínas del estrato córneo, que participan en las últimas etapas de la diferenciación de la epidermis, generando que tras una lesión cutánea superficial la reparación de la piel sea incompleta, de manera que se contribuye a la cronicidad de la inflamación. (2)

## 5.3 Desencadenantes

Los factores que desencadenan el debut o exacerban las manifestaciones físicas de la psoriasis, en individuos predispuestos genéticamente, pueden ser tanto internos, donde juega un papel importante el estrés psicógeno, como externos, entre los que destacamos los traumatismos

cutáneos o lesiones físicas (causantes del fenómeno de koebner), (2) las infecciones bacterianas o víricas, (1) (especialmente estreptocócicas) (2) las quemaduras solares u otras enfermedades de la piel. (1)

También existen fármacos capaces de inducir la psoriasis, como por ejemplo: sales de litio, interferón,  $\beta$ - bloqueantes o antipalúdicos y la interrupción del tratamiento con corticosteroides. (1,2)

Aunque los mecanismos exactos que inducen la psoriasis a través de la mayoría de estos factores ambientales no están del todo dilucidados, se sabe que para el caso de las lesiones o traumatismos físicos tiene lugar la liberación de un péptido antimicrobiano denominado catelicidina (LL37) por los queratinocitos que posteriormente interviene en la ruptura de la tolerancia a sí mismos mencionada con anterioridad.

Esta liberación de LL37 va a traer consigo diversas consecuencias dentro de la cascada autoinflamatoria de la psoriasis, entre las que se encuentran: activación de las CD, promoción y activación de la inflamación mediada por células T y liberación de citocinas y quimiocinas encargadas de perpetuar el circuito autoinflamatorio. (2)

## 5.4 Células implicadas

### 5.4.1 Queratinocitos

Como ya se ha mencionado anteriormente, este tipo celular constituye el componente principal de la epidermis confiriéndole estructura a la piel y ejerciendo la función de defensa inmunológica de la misma. (2) Estas células se consideran de vital importancia para el desarrollo y mantenimiento de la psoriasis por su participación en la organización de las respuestas inmunitarias innatas y adquiridas. (3)

Los queratinocitos liberan citocinas IL-1 (IL-1 $\beta$ , IL-18) (2) y péptidos antimicrobianos (LL37) que participan en el desarrollo de la cascada inflamatoria de la psoriasis mediante efectos clave, tales como:

- Reclutamiento de macrófagos y neutrófilos, estos últimos a través de péptidos antimicrobianos, que son liberados como trampas extracelulares de neutrófilos (TEN).
- Aumento de la producción queratinocítica de TNF $\alpha$  e INF $\gamma$ . (2,3)
- Producción de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), función que comparten con los macrófagos, responsable del proceso de angiogénesis que le confiere el característico aspecto eritematoso a la placa psoriásica.

- Incremento de la infiltración cutánea, activación y diferenciación de las células T (Th1, Th17) que a su vez liberan citocinas capaces de retroalimentar la actividad de los queratinocitos y así, contribuir a la formación de la placa psoriásica y al mantenimiento en el tiempo el proceso inflamatorio. (2)

#### **5.4.2 Neutrófilos**

Participan en la proliferación de los queratinocitos y en la activación y reclutamiento de las células T por lo que se consideran de vital importancia en las etapas iniciales del desarrollo de la psoriasis. (2) Como se mencionó anteriormente, los neutrófilos están muy presentes en las lesiones psoriásicas formando los microabscesos de Munro. (3) Esta actividad da como resultado un aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) que ejercen una función estimuladora de las CD. (3)

#### **5.4.3 Células Natural Killer T (NKT)**

Estas células comparten funciones con las Natural Killer (NK) y con las células T, por lo que participan en el mantenimiento del proceso crónico inflamatorio de la psoriasis ya que son capaces de secretar citocinas tales como la IL-17. (3)

#### **5.4.4 Células dendríticas**

Estas células, junto a los macrófagos y a las NKT son las principales representantes de la inmunidad innata (3). Las CD están encargadas de la activación y diferenciación de las células T, debido a que se consideran las células mejor desarrolladas para ejercer la función de presentación antigénica. (2, 3) Se dividen en CD epidérmicas (células de Langerhans) y dérmicas o proinflamatorias (plasmocitoides y mieloides). Las CD plasmocitoides constituyen una fuente importante de INF I , encargado de promover la maduración de las CD mieloides que en consecuencia facilitará el reclutamiento de células T. (3, 11)

#### **5.4.5 Células T**

Las células T se consideran las representantes de la inmunidad adquirida. Las células T vírgenes se diferencian en células T citotóxicas CD8 + y T auxiliares CD4 + (Th) de varios tipos dependiendo de su estimulación, que producen variedades distintas de citocinas. Para la patogenia de la psoriasis presentan especial importancia los 4 siguientes:

- Estimulación por **IL-12, IL-18, INF- $\gamma$**  da como resultado **Th1** que secreta:
  - **TNF- $\alpha$**
  - Interferón II (**IFN- $\gamma$** )
  - IL-2
  - IL-22
- Estimulación por IL-2, da como resultado Th2 que secreta→ IL-4, IL-5, IL-10, e IL-13
- Estimulación por **IL-6, IL-1 $\beta$** , y la exposición a **IL-23** dan como resultado **Th17** que secreta:
  - **TNF- $\alpha$**
  - **IL-17 (A-F)**
  - IL-26
  - IL-29
  - IL-22
- Activación del receptor de hidrocarburo arílico del factor de transcripción (AhR), aunque también requieren la presencia de **TNF- $\alpha$**  e **IL-6** , dan como resultado **Th22** que secreta:
  - **TNF- $\alpha$**
  - **IL-22**
  - IL-13
  - IL-26

Debido al aumento de los niveles de **TNF- $\alpha$**  e **IL-12** en las lesiones psoriásicas (12), la psoriasis solía definirse como una enfermedad mediada por **Th1**, sin embargo, descubrimientos recientes de la importancia del eje IL-23/Th17 así como de las citocinas que implican sus procesos inflamatorios llevan a redefinirla como una enfermedad mediada por Th17 resaltando el papel central que ejerce IL-23. (Anexo 2. Tabla 2) (2,3,13)

## 5.5 Terapéutica

La elección del tipo de fármaco o terapia para el tratamiento de la psoriasis viene determinado por una amplia diversidad de factores, entre los que destaca la gravedad de la patología, por lo que a continuación se muestra una división de los distintos tratamientos de esta enfermedad según su uso en psoriasis leve, moderada o grave en la que se incluyen: medicamentos de uso tópico, fototerapia, terapia sistémica convencional y terapia biológica. (14)

### **5.5.1 Tratamiento enfocado a la psoriasis leve: medicamentos de uso tópico**

En las últimas décadas y hasta hace relativamente poco el tratamiento de la psoriasis estuvo mayormente inclinado al empleo de fármacos tópicos de presentación en pomadas, geles, soluciones, etc, (4) cuyo contenido se basaba fundamentalmente en corticosteroides (betametasona, dexametasona) análogos de la vitamina D3, alquitrán de hulla, ditranol/antralina o ácido salicílico. Estos medicamentos continúan en uso en la actualidad, aunque ya no se consideran de primera elección en las terapias psoriásicas. (15)

Sin embargo, en el campo de medicamentos de uso tópico también hay lugar para la investigación y descubrimiento de nuevos mecanismos de aplicación cuya función primordial consiste en aumentar la efectividad de estos principios activos, así como reducir la toxicidad y efectos adversos de los mismos. Un estudio reciente muestra resultados prometedores al implementar el uso en ratones de nanopartículas cubosomales cargadas con ácido salicílico (agente queratolítico) y dipropionato de betametasona (agente antiinflamatorio, inmunosupresor y antiproliferativo epidérmico) que permiten que exista una liberación y absorción controlada, además de mayor penetración en la piel de estos principios activos, lo que repercute en una menor frecuencia de aplicación y disminuye la duración del tratamiento, logrando combatir sus efectos adversos o posible toxicidad. (4)

### **5.5.2 Tratamiento enfocado a la psoriasis moderada: fototerapia**

La fototerapia se caracteriza por la exposición a corto plazo a terapias de luz como la PUVA y la UVB que imitan los efectos de la luz del sol sobre la piel. De estos dos tipos de fototerapia, el tratamiento PUVA parece ser más eficaz que el UVB a la hora de reducir el estrés oxidativo y por consiguiente la inflamación. A pesar de ello, el principal inconveniente de la fototerapia es que su uso no puede ser mantenido en el tiempo debido a la alta probabilidad de aparición efectos adversos graves, como la carcinogénesis. (3)

### **5.5.3 Tratamiento enfocado a la psoriasis moderada-grave: fármacos de efecto sistémico convencionales**

Los fármacos sistémicos convencionales, tales como los retinoides y los agentes inmunomoduladores, como el metotrexato o la ciclosporina, resultan el tratamiento de elección para pacientes con psoriasis de moderada a grave. (16)

### 5.5.3.1 Retinoides

Los retinoides son derivados de la vitamina A que se caracterizan por sus funciones anti psoriásicas, ya que son capaces de enlentecer la reproducción celular al inducir la diferenciación queratinocítica y reducir la hiperplasia de la epidermis. Algunos retinoides utilizados en la actualidad son el etretinato y la acitretina. (17)

En cuanto a su perfil de seguridad destacamos los siguientes efectos secundarios: prurito, teratogenicidad y elevación de los lípidos séricos, entre otros. (17)

### 5.5.3.2 Metotrexato

El metotrexato es un agente inmunomodulador que ejerce la función de antagonista del ácido fólico y es capaz de inducir la liberación extracelular de adenosina. Este fármaco posee propiedades anti proliferativas, inmunosupresoras y antiinflamatorias. (3) Su mecanismo de acción en el tratamiento de la psoriasis no está completamente dilucidado, sin embargo se cree que posiblemente esté relacionado con la actividad antiinflamatoria de la adenosina. La adenosina también participa en la acción inhibitoria que ejerce el metotrexato sobre la hiperproliferación y activación de células T. (18) Hay evidencia científica disponible que propone la terapia combinada de fármacos biológicos y fármacos convencionales, como el metotrexato, como una vía con un pronóstico alentador para el paciente. (14)

Los efectos secundarios principales del metotrexato son: vómitos, infección respiratoria y alteraciones de la función hepática, entre otros. (17)

### 5.5.3.3 Ciclosporina

La ciclosporina A se considera un inhibidor de la calcineurina, mediante esta función consigue reducir la producción de citocinas inflamatorias por parte de varios tipos celulares, incluidas las células T, (17) de suma importancia para la patogenia de la psoriasis, como se ha mencionado anteriormente, sin embargo, la ciclosporina parece tener un efecto negativo sobre la regulación del estrés oxidativo, provocando el aumento del mismo. (3)

En cuanto a su seguridad, destacamos los siguientes efectos secundarios: nefrotoxicidad, hepatotoxicidad e hipertensión, entre otros. (17)

## 5.5.4 Tratamiento enfocado a la psoriasis grave: terapias Biológicas

### 5.5.4.1 Antagonistas de TNF- $\alpha$

En los últimos años el uso de antagonistas de TNF- $\alpha$  ha probado poseer una elevada efectividad en el tratamiento de la psoriasis grave. Este tipo de fármacos ejerce su función a través de la reducción numérica de CD y células T, al disminuir su diferenciación en células Th17, así como de las citocinas secretadas por las mismas. (2) Por otra parte, en cuanto a seguridad, el bloqueo de TNF- $\alpha$  acarrea diversos efectos adversos de gravedad considerable entre los que se encuentran las reacciones de infusión, la reactivación de la tuberculosis latente y las hepatitis B y C, anomalías en las pruebas de función hepática, aparición de lesiones psoriasiformes (como la psoriasis pustulosa) y una mayor incidencia de linfoma, entre otros. (2,17,19)

Los principales fármacos antagonistas de TNF- $\alpha$  son:

- Etanercept: se trata del primer fármaco biológico aprobado, en adultos, para el tratamiento de la psoriasis de mayor gravedad (20), es una proteína de fusión recombinante formada por el dominio Fc del anticuerpo monoclonal IgG1 humano y la unión del ligando dominio del receptor TNF- $\alpha$ . (2)
- Adalimumab: es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado. (2,3)
- Infliximab: constituye un anticuerpo monoclonal neutralizante quimérico (murino-humano) (2, 19)
- Certolizumab pegol: es un inhibidor del TNF $\alpha$  PEGilado libre de Fc. (17)

También son antagonistas del TNF- $\alpha$  fármacos como el golimumab. (3)

### 5.5.4.2 Inhibidores de IL-12/IL-23

Como ya se ha mencionado anteriormente, el eje IL-23/Th17 presenta un papel dominante en la inmunopatogénesis de la psoriasis, ya que se ha demostrado la superioridad en cuanto a eficacia de estos fármacos frente a los antagonistas del TNF- $\alpha$  y su perfil de seguridad también parece ser más favorable, por lo que se han estudiado numerosos fármacos enfocados a estas citocinas clave del circuito inflamatorio psoriásico. (2,3) (Anexo 3, 4 y 5. Tabla 3, Figuras 1 y 2)

Los efectos adversos más destacables dentro de los inhibidores de IL-12/IL-23 son nasofaringitis, infección respiratoria y dolor de cabeza, entre otros. (17)

El proceso de inhibición de este eje se dirige fundamentalmente a las siguientes dianas farmacológicas: subunidad 12P40 común a IL-12/IL-23 y subunidad 23P19 de IL-23. (2, 3)

Dentro de los inhibidores de la subunidad 12P40 común a IL-12/IL-23 destaca principalmente ustekinumab.

- **Ustekinumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado que ejerce su función impidiendo la unión de I-23 e IL-12 a sus receptores, lo que desencadena en la inhibición de las vías de señalización T17, Th17 y Th1. (2,17)

Otro fármaco inhibidor de la subunidad 12P40 de la misma naturaleza que ustekinumab (20) es briakinumab, sin embargo, fueron suspendidos todos los ensayos clínicos para este último a causa del riesgo mortal de patologías cardíacas. (3)

Por otra parte, en lo que se refiere a los inhibidores de la subunidad 23P19 de IL-23 resaltan **guselkumab**, es un anticuerpo monoclonal IgG1 cuya función radica en inhibir la señalización de IL-23 requerida para la diferenciación de las Th17 (21), **tildrakizumab** y **risankizumab**, siendo los dos últimos también anticuerpos humanos específicos con capacidad de bloqueo de la actividad biológica de IL-23. (3)

#### 5.5.4.3 Inhibidores de IL-17

Como ya se ha mencionado anteriormente, IL-17A constituye una citocina crítica en la patogenia de la psoriasis al establecerse como uno de los impulsores centrales del desarrollo de la misma. (2) Por lo que, de la misma manera que con IL-12/IL-23, los tratamientos enfocados a la inhibición tanto de esta citocina, como de sus receptores han sido ampliamente estudiados. En cuanto a su seguridad, los principales efectos adversos de los inhibidores de IL-17 son: candidiasis, enfermedad inflamatoria intestinal, depresión y riesgo de suicidio (brodalumab), entre otros. (17)

En primer lugar destacan los siguientes fármacos inhibidores de IL-17A:

- **Secukinumab:** es un anticuerpo IgG1 monoclonal totalmente humano que se une selectivamente a la IL-17A (22) inhibiendo así su actividad biológica (16), ampliamente utilizado en pacientes adultos con psoriasis de mayor gravedad. (23) En informes relativamente recientes, se demostró también la capacidad de secukinumab para la reducción de la presencia de neutrófilos cutáneos, (24) anteriormente mencionada como una de las características histológicas primordiales de la placa psoriásica.
- **Ixekizumab:** se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado neutralizante de alta afinidad que se dirige selectivamente a la IL-17A (2,14)

En algunos estudios sobre la potencia de secukinumab e ixekizumab se demostró también una disminución de la expresión de numerosos genes relacionados con procesos inmunes e inflamatorios asociados con la psoriasis. (25)

En segundo lugar se encuentran los inhibidores del receptor de IL-17, tales como **brodalumab**, cuyo rango de acción es elevado ya que ejerce su función a través de la unión a la subunidad A del receptor de la IL-17. (2) Sin embargo, la posible relación de este fármaco con la ideación suicida hace que la preocupación en torno al perfil de seguridad del brodalumab se incremente. (25)

#### **5.5.4.4 Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4): Apremilast**

Apremilast es un inhibidor selectivo de la enzima PDE4, que actúa evitando la conversión de AMP cíclico en AMP, elevando así los niveles de AMPc (25) para llevar a cabo la regulación de la respuesta inflamatoria presente en la psoriasis. (15) Es una enzima que cobra especial importancia en las células T, en macrófagos y en células epiteliales, cuya función radica en la regulación negativa de las citocinas proinflamatorias y en la regulación positiva de las antiinflamatorias. (17) Apremilast es eficaz en el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave y sus perfiles de seguridad y tolerancia son generalmente aceptables, dentro de los efectos secundarios que envuelven a este fármaco destacan los siguientes: náuseas, vómitos y riesgo de depresión, entre otros. (15)

---

## **6. CONCLUSIÓN**

La psoriasis es una enfermedad de elevada complejidad y prevalencia, a pesar de que actualmente se encuentra infradiagnosticada, que repercute enormemente en el estilo de vida de los que se ven afectados por esta patología y sus comorbilidades. La inmunopatogénesis de la psoriasis en la actualidad no está del todo dilucidada. Se reconoce la importancia de la herencia genética y de las vías inmunitarias innatas y adaptativas para la aparición de la enfermedad, así como su participación en la perpetuación del mantenimiento y cronicidad de la misma. Esta información ha dado lugar al reconocimiento de nuevos elementos clave hacia los que orientar

las terapias emergentes, tales como el eje IL-23/Th17 que pasó a sustituir a las dianas terapéuticas de la primera generación de fármacos biológicos como la citocina TNF- $\alpha$ . Se siguen investigando fármacos en materia de terapia biológica, como etanercept, adalimumab, infliximab y certolizumab pegol que son antagonistas del TNF- $\alpha$ ; ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab y risankizumab que son inhibidores de IL-12/IL-23; secukinumab, ixekizumab y brodalumab que son inhibidores de la IL-17; o Apremilast, a la vez que se mantienen en uso los convencionales, como las terapias tópicas, los retinoides, el metotrexato o la ciclosporina, lo que converge en la existencia simultánea de numerosos abordajes terapéuticos de distinta naturaleza. Sin embargo, a pesar de la importancia de estos avances, todavía no existen soluciones a largo plazo que mantengan satisfechas las necesidades de la mayoría de los pacientes por lo que constituye una necesidad seguir investigando en materia de patogenia y nuevas terapias para alcanzar la individualización del tratamiento de la psoriasis a largo plazo, así como establecer mejores mecanismos de detección de la psoriasis en sus etapas tempranas por parte de los equipos sanitarios multidisciplinares no sólo desde los servicios clínicos especializados sino desde atención primaria para combatir este infradiagnóstico desde la raíz.

---

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Asamblea Mundial de la Salud, 67. Psoriasis: Informe de la Secretaría. 2014 [citado 20 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/170543>
2. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. Semin Immunopathol [Internet]. 2016 [citado 20 de mayo de 2022];38:11-27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4706579/>
3. Medovic MV, Jakovljevic VL, Zivkovic VI, Jeremic NS, Jeremic JN, Bolevich SB, et al. Psoriasis between Autoimmunity and Oxidative Stress: Changes Induced by Different Therapeutic Approaches. Oxidative Medicine and Cellular Longevity [Internet]. 2022 [citado 20 de mayo de 2022];2022. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2022/2249834/>
4. Shalaby RA, El-Gazayerly O, Abdallah M. Cubosomal Betamethasone-Salicylic Acid Nano Drug Delivery System for Enhanced Management of Scalp Psoriasis. IJN [Internet]. 2022 [citado 20 de mayo de 2022];2022 (17):1659-77. Disponible en: <https://www.dovepress.com/cubosomal-betamethasone-salicylic-acid-nano-drug-delivery-system-for-e-peer-reviewed-fulltext-article-IJN>
5. Puig L, Marsal S, Escobar C, Hinojosa J, Palau J, Arraiza A, et al. LA PREVALENCIA DE DIEZ ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INMUNOMEDIADAS (IMID) EN ESPAÑA. Rev Esp Salud Pública [Internet]. 2019[citado 20 de mayo de 2022] :93. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/resp/revista\\_cdrom/VO\\_L93/ORIGINALES/RS93C\\_201903013.pdf](https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/VO_L93/ORIGINALES/RS93C_201903013.pdf)
6. Shah M, Al Aboud DM, Crane JS, Kumar S. Pustular Psoriasis. StatPearls [Internet]. 2022 [citado 20 de mayo de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537002/>
7. High WA, Hoang MP, Bergstresser PR. Psoriasis Guttata With Palmoplantar Involvement Clinically Mimicking Secondary Syphilis. Cutis [Internet]. 2005 [citado 20 de mayo de 2022]; 76(6):358-60. Disponible en: <https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/Document/September-2017/076060358.pdf>

8. Intriago OLS, Vélez AKZ, Jalca LJC, Sánchez YVR, Muñoz CSB, Colorado BEA. Diagnóstico y tratamiento de los pacientes con eritrodermia psoriásica. Revista Científica de la Investigación y el Conocimiento [Internet]. 2019 [citado 20 de mayo de 2022];3(Extra 3 (ESP)):1057-77. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7402269>
  
9. Grupo de Trabajo de Psoriasis de la AEDV (GPs), Ag. ¿Cómo se mide la gravedad de la psoriasis? [Internet]. [citado 20 de mayo de 2022] . Disponible en: <https://aedv.es/wp-content/uploads/2016/07/Indices-de-medicio%CC%81n-de-psoriasis.pdf>
  
10. Carrascosa JM. Nuevos tratamientos en psoriasis. Medicina Clínica [Internet]. 2017 [citado 20 de mayo de 2022];149(4):157-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775317302518?via%3Dihub>
  
11. Vázquez MB, Sureda M, Rebollo J. Células dendríticas I: aspectos básicos de su biología y funciones. Inmunología [Internet]. 2012 [citado 20 de mayo de 2022];31(1):21-30. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-inmunologia-322-articulo-celulas-dendríticas-i-aspectos-básicos-S0213962611000680>
  
12. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum Levels of TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in Patients With Active Psoriasis and Correlation With Disease Severity. Mediators Inflamm [Internet]. 2005 [citado 20 de mayo de 2022];2005(5):273-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1533889/>
  
13. Jiang Q, Yang G, Xiao F, Xie J, Wang S, Lu L, et al. Role of Th22 Cells in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. Frontiers in Immunology [Internet]. 2021 [citado 20 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2021.688066>
  
14. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Liu Leage S, Li L, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. Ann Rheum Dis [Internet]. 2020 [citado 20 de mayo de 2022];79(1):123-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6937408/>

15. Gao JC, Wu AG, Contento MN, Maher JM, Cline A. Apremilast in the Treatment of Plaque Psoriasis: Differential Use in Psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* [Internet]. 2022 [citado 20 de mayo de 2022];15:395-402. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35300435/>
  
16. Cao Z, Liu Z, Zhu X, Yang Q, Xu Q, Zhang C. Successful secukinumab treatment in focal segmental glomerulosclerosis associated with plaque psoriasis. *Ren Fail* [Internet]. [citado 20 de mayo de 2022] 44(1):826-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9116267/>
  
17. Tokuyama M, Mabuchi T. New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2020 [citado 20 de mayo de 2022];21(20):7488. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/20/7488/htm>
  
18. Puig L. Metotrexato: novedades terapéuticas. *Actas Dermo-Sifiliográficas* [Internet]. 2014 [citado 20 de mayo de 2022];105(6):583-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731012005765?via%3Dihub>
  
19. Subedi S, Gong Y, Chen Y, Shi Y. Infliximab and biosimilar infliximab in psoriasis: efficacy, loss of efficacy, and adverse events. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2019 [citado 20 de mayo de 2022];13:2491-502. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6661374/>
  
20. Xu G, Xia M, Jiang C, Yu Y, Wang G, Yuan J, et al. Comparative efficacy and safety of thirteen biologic therapies for patients with moderate or severe psoriasis: A network meta-analysis. *Journal of Pharmacological Sciences* [Internet]. 2019 [citado 20 de mayo de 2022];139(4):289-303. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1347861318302299?via%3Dihub>
  
21. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017 [citado 20 de mayo de 2022];76(3):405-17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28057360/>

22. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2015 [citado 20 de mayo de 2022];73(3):400-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26092291/>
23. Pan R, Wang X, Shu M, Das J, Kalra M, Wang Z. Comparative efficacy of secukinumab against adalimumab and infliximab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2022 [citado 20 de mayo de 2022];135(1):11-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8850822/>
24. Reich K, Papp KA, Matheson RT, Tu JH, Bissonnette R, Bourcier M, et al. Evidence that a neutrophil–keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Exp Dermatol* [Internet]. 2015 [citado 20 de mayo de 2022];24(7):529-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4676308/>
25. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2014 [citado 20 de mayo de 2022];371(4):326-38. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1314258>
26. Bai F, Li GG, Liu Q, Niu X, Li R, Ma H. Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Immunology* [Internet]. 2019 [citado 20 de mayo de 2022];2019. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2019/2546161/>

## 8. ANEXOS

### ANEXO 1

*Tabla 1. Metodología*

Base de datos	Filtros	Palabras clave	Resultados	Número de artículos seleccionados	Nombre de los artículos
Pubmed	“Results by year 2010-2022”	“Psoriasis”	12,883	Seleccionados 2 artículos	-“Nuevos tratamientos en psoriasis”.  -“Comparative efficacy and safety of thirteen biologic therapies for patients with moderate or severe psoriasis: A network meta-analysis.”
	“Results by year 2010-2022”	“Psoriasis” AND “new drugs”	33	Seleccionado 1 artículo	-“Eficacia y seguridad a corto plazo de los inhibidores de IL-17, IL-12/23 e IL-23 Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab y Risankizumab para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave: una revisión sistemática y Metanálisis en red de ensayos controlados aleatorios”
	“Results by year 2010-2022”	“Psoriasis new drugs”	458	Seleccionados 4 artículos	-“Cubosomal Betamethasone-Salicylic Acid Nano Drug Delivery System for Enhanced Management of Scalp Psoriasis”. -“Psoriasis between Autoimmunity and Oxidative Stress: Changes Induced by Different Therapeutic Approaches”. -“Apremilast in the Treatment of Plaque Psoriasis: Differential Use in Psoriasis”. -“New Treatment Addressing the

				Pathogenesis of Psoriasis. ”
“Results by year 2010-2022”	“Pustular psoriasis”	1,934	Seleccionado 1 artículo	-“Pustular Psoriasis”
“Results by year 2010-2022”	“Psoriasis Guttata”	407	Seleccionado 1 artículo	-“Psoriasis Guttata With Palmoplantar Involvement Clinically Mimicking Secondary Syphilis.”.
“Results by year 2010-2022”	“erythrodermia”	13	Seleccionado 1 artículo	-“Diagnóstico y tratamiento de los pacientes con eritrodermia psoriásica.”.
“Results by year 2010-2022”	“Immunopathogenesis” AND “psoriasis”	85	Seleccionado 1 artículo	-“Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. Semin Immunopathol”.
“Results by year 2010-2022”	“Adalimumab”	2,381	Seleccionados 3 artículos	-“A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomized, open-label, blinded-assessor trial”. -“Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial”. -“Comparative efficacy of secukinumab against adalimumab and infliximab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis”.
“Results by year 2010-2022”	“Infliximab”	2,217	Seleccionado 1 artículo	-“Infliximab and biosimilar infliximab in psoriasis: efficacy, loss of efficacy, and adverse events. “.
“Results by year 2010-2022”	“Metotrexato”	3,576	Seleccionado 1 artículo	-“Metotrexato: novedades terapéuticas.”.
“Results by year 2010-2022”	“IL-17A”	5.896	Seleccionado 2 artículos	-“Evidence that a neutrophil–keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A

					inhibition in psoriasis” -“ Levels of TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in Patients With Active Psoriasis and Correlation With Disease Severity. Mediators”
	“Results by year 2010-2022”	“Secukinuma b”	730	Seleccionados 3 artículos	-“Successful secukinumab treatment in focal segmental glomerulosclerosis associated with plaque psoriasis.” -“Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial.” -“Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials.”
<b>Google Académico</b>	Desde 2010	“Prevalencia”, “Psoriasis”, “Inmunopatog énesis”, “Células dendríticas” * actualidad	No valorable	Seleccionados 3 artículos	-“La prevalencia de diez enfermedades inflamatorias inmunomediadas en España” -“ Células dendríticas I: aspectos básicos de su biología y funciones. Inmunología.” -“Role of Th22 Cells in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases.”
<b>AEDV</b>	No aplica	“Psoriasis”	No valorable	Seleccionado 1 artículo	-“¿Cómo se mide la gravedad de la psoriasis?”.
<b>IRIS</b>	Fecha de publicación : 2000-2022	“Psoriasis”	761	Seleccionado 1 artículo	-“Psoriasis, informe de la secretaría”

Nota. \*Tabla de elaboración propia.

## ANEXO 2

Tabla 2. Principales citocinas en la inmunopatogénesis de la psoriasis

Citocinas	Células productoras	Funciones	Fármacos biológicos antagonistas o inhibidores	Importancia en la patogénesis de la psoriasis
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Macrófagos, queratinocitos, células Th (1,17,22), y CD principalmente	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Regulación de la activación de las células T por parte de las CD.</li> <li>-Induce la expresión de otras citocinas y quimiocinas que participan en el reclutamiento de CD mieloides, T17, Th17 y neutrófilos en la piel lesionada.</li> <li>-Promueve la infiltración cutánea de células T.</li> <li>-Facilita la producción por parte de las CD de IL-23 e incrementa los efectos de IL-17.</li> <li>- Facilita la liberación de IL-1 por parte de los macrófagos, monocitos y CD.</li> </ul>	Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol, Golimumab.	Se trata de la diana farmacológica de la primera generación de fármacos biológicos. Pese a que su bloqueo es eficaz terapéuticamente, presenta numerosos efectos secundarios que hacen de su elección una alternativa menos favorable.
<b>INF I I (INF-<math>\gamma</math>)</b>	Células Th1 principalmente	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Activación de las células presentadoras de Ag.</li> <li>-Promueve la liberación de IL-1 e IL-23 por las CD.</li> <li>-Aumenta el reclutamiento de células Th1.</li> <li>-Estimula la liberación de moléculas de adhesión de los queratinocitos.</li> </ul>	Carecen de relevancia para este trabajo	Relevancia en las primeras etapas de la psoriasis. No se considera una citocina crítica para la patogénesis de la enfermedad.
<b>INF I I (INF-<math>\alpha,\beta</math>)</b>	CD plasmocitoides principalmente	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Maduración y activación de las CD mieloides.</li> <li>-Modulación de la producción de INF-<math>\gamma</math> e IL-17.</li> <li>-Participación en la diferenciación y activación de células T.</li> <li>-Modulación directa de células T (aumento de supervivencia y proliferación)</li> </ul>	Carecen de relevancia para este trabajo	Especial importancia en las primeras etapas de la psoriasis debido a que su liberación constituye una de las respuestas antivirales principales dentro de la vía inmunitaria innata.
<b>IL-23 (subunidad IL-23p19 + subunidad IL-12/23p40)</b>	CD y macrófagos principalmente	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Mediación de la diferenciación terminal de las células Th17 y aumento de la producción de IL-17 por las mismas.</li> <li>-Activación de los queratinocitos.</li> <li>-Estimulación de la producción de IL-17 por parte de NK y neutrófilos.</li> <li>-Aumento de la expresión de TNF-<math>\alpha</math> en los macrófagos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-subunidad IL-23p19: Guselkumab, Tildrakizumab, Risankizumab</li> <li>-subunidad IL-12/23p40: Ustekinumab, Briakinumab</li> </ul>	Constituye una citocina de especial importancia, no solo por su coparticipación en el eje IL-23/Th17 como regulador maestro, sino también por los elevados niveles de expresión de IL-23

				que contienen las lesiones psoriásicas.
<b>IL-17 (A-Z)</b>	Células Th17, T17, neutrófilos, mastocitos y células NK principalmente	-Promoción el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. -Aumento de la producción de quimiocinas que facilitan el reclutamiento de CD y células T. -Mantenimiento del bucle de retroalimentación positivo de la psoriasis, involucrando vías como la que implica el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), proteína clave en la modulación de las respuestas inflamatorias. -Actúa en sinergia con TNF- $\alpha$ , pero ejerce un papel dominante.	-IL-17: Secukinumab, Ixekizumab, Bimekizumab -Receptor de IL-17: Brodalumab	Está reconocida como la citocina clave en el desarrollo de la psoriasis. Se encuentra sobreexpresada en la psoriasis y constituye una citocina crítica de vital importancia para el desarrollo de la inmunopatogénesis de la psoriasis, así como de sus comorbilidades asociadas.
<b>IL-22</b>	Células Th22, T22, Th17, Th1 y mastocitos principalmente	-Hiperproliferación, migración y diferenciación queratinocítica, producción de citocinas y péptidos antimicrobianos por parte de los queratinocitos. -Actuación sinérgica con IL-17A y TNF- $\alpha$ .	Carecen de relevancia para este trabajo	Pese a la evidencia aportada, todavía no hay suficientes datos que respalden la importancia de esta citocina en la patogénesis de la psoriasis. Sin embargo se especula que la IL-22 puede no ser tan crítica en el desarrollo de esta patología como se pensaba inicialmente.

*Nota.\**Tabla de elaboración propia a partir de los datos recopilados en el artículo “Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy”.

### ANEXO 3

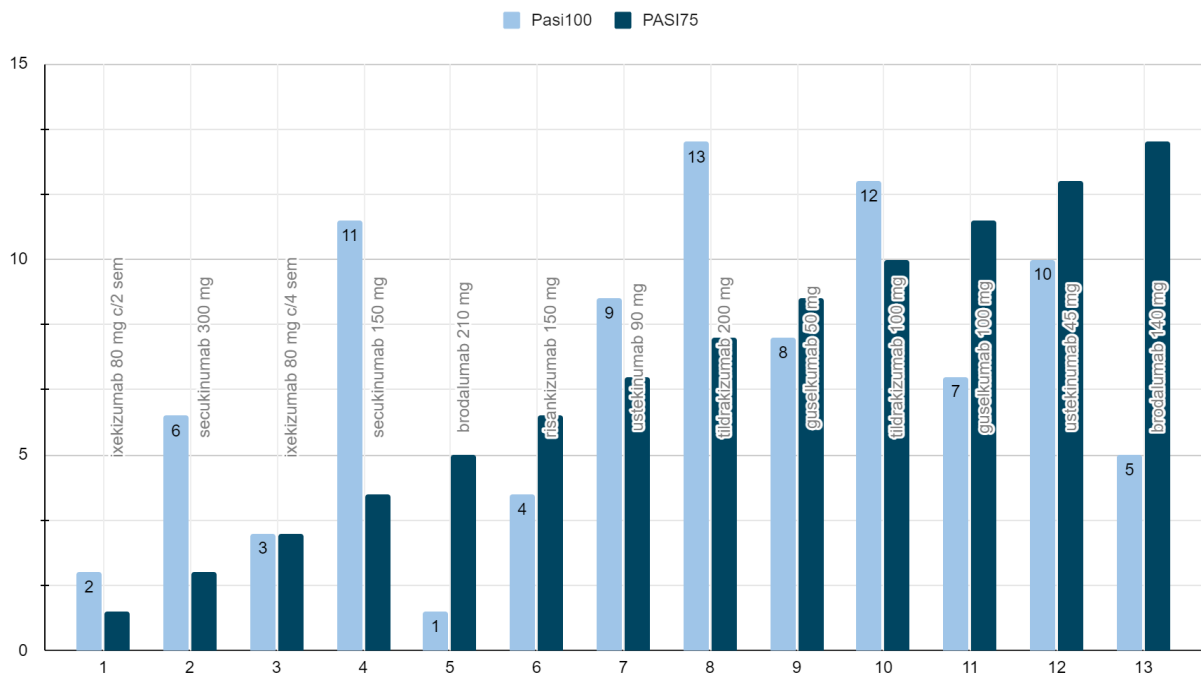
Tabla 3. Posicionamiento en cuanto a eficacia y seguridad de los principales fármacos inhibidores de IL-12/IL-23 e IL-17

Posición	Eficacia		Seguridad	
	Logro de PASI75	Logro de PASI100	Riesgo de EA	Riesgo de EA graves
1º	ixekizumab 80 mg cada 2 semanas	brodalumab 210 mg	ixekizumab 80 mg cada 4 semanas	guselkumab 50 mg
2º	secukinumab 300 mg	ixekizumab 80 mg cada 2 semanas	ixekizumab 80 mg cada 2 semanas	ixekizumab 80 mg cada 4 semanas
3º	ixekizumab 80 mg cada 4 semanas	ixekizumab 80 mg cada 4 semanas	secukinumab 150 mg	secukinumab 150 mg
4º	secukinumab 150 mg	risankizumab 150 mg	brodalumab 210 mg	secukinumab 300 mg
5º	brodalumab 210 mg	brodalumab 140 mg	secukinumab 300 mg	brodalumab 140 mg
6º	risankizumab 150 mg	secukinumab 300 mg	brodalumab 140 mg	tildrakizumab 200 mg
7º	ustekinumab 90 mg	guselkumab 100 mg	ustekinumab 45 mg	guselkumab 100 mg
8º	tildrakizumab 200 mg	guselkumab 50 mg	guselkumab 100 mg	ixekizumab 80 mg cada 2 semanas
9º	guselkumab 50 mg	ustekinumab 90 mg	risankizumab 150 mg	ustekinumab 90 mg
10º	tildrakizumab 100 mg	ustekinumab 45 mg	ustekinumab 90 mg	ustekinumab 45 mg
11º	guselkumab 100 mg	secukinumab 150 mg	guselkumab 50 mg	brodalumab 210 mg
12º	ustekinumab 45 mg	tildrakizumab 100 mg	tildrakizumab 100 mg	tildrakizumab 100 mg
13º	brodalumab 140 mg	tildrakizumab 200 mg	tildrakizumab 200 mg	risankizumab 150 mg

Nota. \*Tabla de elaboración propia a partir de los datos recopilados en el artículo “ Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.”

## ANEXO 4

### Eficacia



*Figura 1.* Comparativa de eficacia para la obtención de PASI75 y PASI 100 de los principales fármacos inhibidores de IL-12/IL-23 e IL-17 de elaboración propia según datos recopilados del estudio “ Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.” \*

## ANEXO 5

### Seguridad

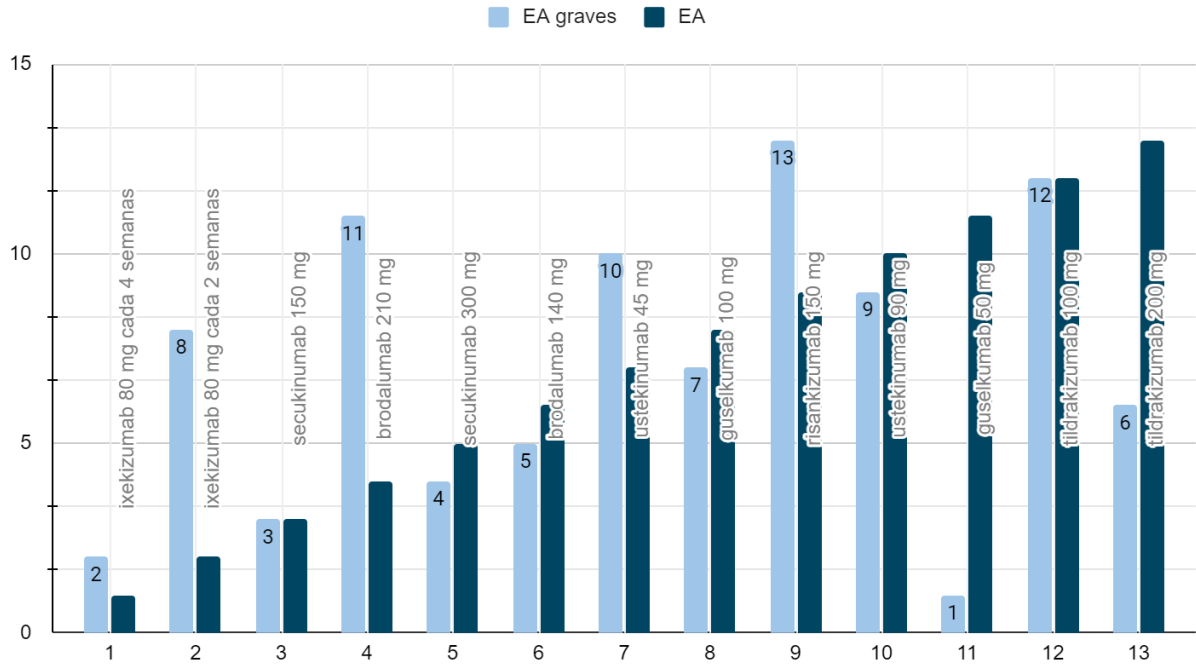


Figura 2. Comparativa de seguridad según la cantidad y gravedad de efectos adversos de los principales fármacos inhibidores de IL-12/IL-23 e IL-17 de elaboración propia según datos recopilados del estudio “Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.” \*