



## **NUEVAS TERAPIAS EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS**

FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Lourdes Morillo-Velarde Martínez



**NUEVAS TERAPIAS EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS**

UNIVERSIDAD DE SEVILLA. FACULTAD DE FARMACIA.

TRABAJO FIN DE MÁSTER. BIBLIOGRÁFICO.  
MÁSTER EN ESPECIALIZACIÓN PROFESIONAL EN FARMACIA

Lourdes Morillo-Velarde Martínez

Sevilla, 14 de Julio. Facultad de Farmacia, Aula

Departamento de Farmacología

Dr. Francisco Javier Ávila Román

Dra. Elena M<sup>a</sup> Talero Barrientos



Dra. Elena María Talero Barrientos y Dr. Francisco Javier Ávila Román, Profesores del Departamento de Farmacología de la Universidad de Sevilla,

INFORMAN, que el presente trabajo titulado ***Nuevas Terapias en el Tratamiento de la Psoriasis*** ha sido realizado, bajo nuestra tutorización y asesoramiento, dentro del Departamento de Farmacología durante el curso académico 2021/22, constituyendo la memoria que presenta la Graduada **Lourdes Morillo-Velarde Martínez** como Trabajo Fin de Máster del Máster en Especialización Profesional en Farmacia, especialidad **Gestión y Calidad Asistencial en la Oficina de Farmacia**, y que cumple los requisitos necesarios para ser presentado como Trabajo Fin de Máster.

Y para que conste, a los efectos oportunos, se expide el presente informe en Sevilla, a 5 de julio de 2022.

Fdo.: Elena María Talero Barrientos

Francisco Javier Ávila Román

Vº Bº

Fdo.: María Concepción Pérez Guerrero  
Directora del Departamento

Código Seguro De Verificación	ECjobh3pSc1KiDuqrl/2Fg==	Fecha	05/07/2022
Firmado Por	MARIA CONCEPCION PEREZ GUERRERO ELENA Mª TALER0 BARRIENTOS FRANCISCO JAVIER AVILA ROMAN		
Url De Verificación	<a href="https://pfirma.us.es/verifirma/code/ECjobh3pSc1KiDuqrl/2Fg==">https://pfirma.us.es/verifirma/code/ECjobh3pSc1KiDuqrl/2Fg==</a>	Página	1/1



## **RESUMEN**

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica y sistémica de la piel de origen autoinmunitario, que se asocia a múltiples comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y amigdalitis) disminuyendo significativamente la calidad de vida de los pacientes. Se caracteriza por un curso clínico variable con recaídas y remisiones cuya presentación más frecuente es la psoriasis en placas. En la mayoría de los casos es necesario instaurar un tratamiento de forma permanente que va a depender de la gravedad de la patología, existiendo para las formas leves distintos tratamientos tópicos y para las formas moderadas a graves se emplea la fototerapia, así como tratamientos sistémicos, que incluyen inmunosupresores clásicos y agentes biológicos.

La presente revisión bibliográfica presenta como objetivo realizar una revisión de los distintos fármacos que se encuentran actualmente comercializados en España, así como descubrir aquellos que están en camino de ser aprobados en los próximos años por las autoridades sanitarias. Los nuevos fármacos biológicos están dirigidos contra diferentes vías de señalización, como la de las interleucinas interleucina- 12 e interleucina- 23 (IL-12/IL-23) y la interleucina- 17 (IL-17). Asimismo, los inhibidores de las Jak cinasas (JAK) son una posible nueva diana de acción para el tratamiento de la psoriasis en placas modera-grave, ya que existe evidencia de que múltiples citocinas proinflamatorias implicadas en la patogénesis de la psoriasis usan la vía de señalización JAK/STAT para la transducción de señales.

## **ABSTRACT**

Psoriasis is a chronic inflammatory and systemic skin disease of autoimmune origin, which is associated with multiple comorbidities (hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular diseases and tonsillitis), significantly reducing the quality of life of patients. It is characterized by a variable clinical course with relapses and remissions whose most frequent presentation is plaque psoriasis. In most cases, it is necessary to establish a permanent treatment that will depend on the severity of the pathology. For mild forms there are different topical treatments and for moderate to severe forms phototherapy is used, as well as systemic treatments, which include classic immunosuppressants and biological agents.

The present bibliographic review has the objective of reviewing the different drugs that are currently marketed in Spain, as well as discovering those that are on the way to be approved in the coming years by the health authorities. The new biologic drugs are directed against different signaling pathways, such as the interleukin-12 and the interleukin-23 (IL-12/IL-23) and the interleukin-17 (IL-17) signaling pathways. Likewise, Jak kinase inhibitors (JAK) are a potential new target of action for the treatment of moderate-severe plaque psoriasis, as there is evidence that multiple proinflammatory cytokines involved in the pathogenesis of psoriasis use the JAK/STAT signaling pathway for signal transduction.

**Palabras claves:** psoriasis, inflamación, linfocitos T, citocinas.

## ABREVIATURAS

- APC: células presentadoras de antígenos
- BSA: área de superficie corporal afectada
- DLQI: índice de calidad de vida dermatológico
- IFN- $\gamma$ : interferón gamma
- IFN- $\alpha$ : interferón alpha
- IL: interleucina
- IL-17RA: receptor de la interleucina 17
- IL-36R: receptor de la IL-36
- JAK: jak cinasa
- MHC: complejo mayor de histocompatibilidad
- NF- $\kappa\beta$ : factor nuclear  $\kappa\beta$
- NKT: células T o linfocitos T natural killer
- PASI: índice de la severidad del área de la psoriasis
- PPP: psoriasis pustulosa palmoplantaris
- RAR/ RXR: receptores nucleares específicos del ácido retinoico
- SCA: acrodermatitis continua de Hallopeau
- TCR: receptor de los linfocitos T
- TH17: linfocitos T helper 17
- TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alpha
- TNF- $\beta$ : factor de necrosis tumoral beta
- UVB-BE : terapia ultravioleta B de banda estrecha
- VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1. Introducción a la psoriasis: etiología, factores de riesgos y comorbilidades.....	8
1.1.1. Factores de riesgo extrínsecos.....	10
1.1.2. Factores de riesgos intrínsecos.....	12
1.2. Fisiopatología de la psoriasis.....	14
1.3. Tipos de psoriasis.....	18
1.3.1. Psoriasis en placas.....	18
1.3.2. Psoriasis inversa.....	19
1.3.3. Psoriasis en gotas.....	20
1.3.4. Psoriasis pustulosa.....	20
1.3.5. Psoriasis eritrodérmica.....	21
1.4. Manifestaciones clínicas.....	22
1.5. Diagnóstico.....	22
2. OBJETIVOS.....	27
3. METODOLOGÍA.....	28
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	29
4.1. Fármacos aprobados para el tratamiento de la psoriasis.....	29
4.1.1. Tratamientos tópicos.....	29
4.1.1.1. Corticosteroides.....	29
4.1.1.2. Ditranol.....	31
4.1.1.3. Derivados de la vitamina D.....	31
4.1.1.4. Retinoides o derivados de la vitamina A.....	32
4.1.2. Fototerapia y fotoquimioterapia.....	35
4.1.2.1. Fototerapia ultravioleta B (UVB).....	35
4.1.2.2. Fotoquimioterapia (terapia PUVA).....	36

4.1.3. Tratamientos sistémicos.....	36
4.1.3.1. Retinoides sistémicos.....	37
4.1.3.2. Metotrexato.....	37
4.1.3.3. Ciclosporina A.....	38
4.1.3.4. Apremilast.....	38
4.1.4. Terapias biológicas.....	39
4.1.4.1. Inhibidores del TNF- $\alpha$ .....	40
4.1.4.2. Inhibidores de la subunidad p40 de las IL-12 e IL-23.....	42
4.1.4.3. inhibidores de la subunidad p19 de la IL-23.....	43
4.1.4.4. inhibidores de la IL-17A.....	44
4.1.4.5. Inhibidores de la IL-17A e IL-17F.....	45
4.1.4.6. Inhibidores del receptor de IL-17.....	45
4.2. Fármacos en ensayos clínicos .....	49
4.2.1. Inhibidores de la IL-36.....	49
4.2.1.1. Spesolimab.....	49
4.2.2. Inhibidores de la Jack quinasa (JAK).....	51
4.2.2.1. Tofacitinib oral .....	55
4.2.2.2. Tofacitinib tópico .....	55
4.2.2.3. Ruxolitinib tópico.....	56
4.2.2.4. Baricitinib oral .....	56
4.2.2.5. Abrocitinib oral .....	56
4.2.3. Inhibidores de la TYK2.....	57
4.2.3.1. Brepocitinib oral.....	58
4.2.3.2. Deucravatinib.....	58
5. CONCLUSIÓN.....	60
6. BIBLIOGRAFÍA.....	62



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Introducción a la psoriasis: etiología, factores de riesgo y comorbilidades

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica y sistémica de la piel, caracterizada por ser mediada inmunológicamente, debido a que los linfocitos T van a ejercer un papel fundamental para el desarrollo de dicha enfermedad. Estas células se activan indebidamente, desencadenando la dilatación de los vasos sanguíneos de la piel y, con ello, generan la proliferación de las células de la epidermis, llamadas queratinocitos. A pesar de no ser una enfermedad hereditaria, está condicionada genéticamente, ya que pueden estar involucrados en la patogenia de dicha enfermedad más de 1400 genes predisponentes (Chouela, 2011), por lo que existe una predisposición genética para padecerla, aunque además de esta predisposición, es necesaria la presencia de otros factores desencadenantes para desarrollarla.

Se trata de una enfermedad recidivante de causa desconocida, con una gran variabilidad clínica y evolutiva, caracterizada por cursar habitualmente con brotes, períodos de exacerbaciones y remisiones. Su prevalencia a nivel mundial es aproximadamente entre el 1 y el 5%, existiendo una gran variación entre los distintos países y zonas geográficas. De hecho, se muestra una prevalencia menor en las poblaciones asiáticas y africanas, a diferencia de las poblaciones caucásicas y escandinavas que presentan hasta un 11% (Zabotti et al., 2021), lo que demuestra que la población con la piel más clara presenta un mayor riesgo de padecer psoriasis que la de piel oscura. Esta enfermedad suele aparecer en dos franjas de edad bien diferenciadas: entre los 16-22 años y los 57-60 años, aunque realmente es posible su aparición a cualquier edad (Gudjonsson y Elder, 2007), y también se ha demostrado que afecta por igual tanto a hombres como a mujeres.

Respecto al pronóstico, presenta un curso imprevisible, con remisiones y exacerbaciones de duración muy variable, pero habitualmente crónico. Los brotes agudos en la infancia y adolescencia asociados a infecciones pueden no continuar en la etapa adulta. De manera

general, mientras más pronto sea el inicio de la psoriasis y mayor sea la extensión e intensidad de las lesiones, peor es el curso clínico a lo largo de los años.

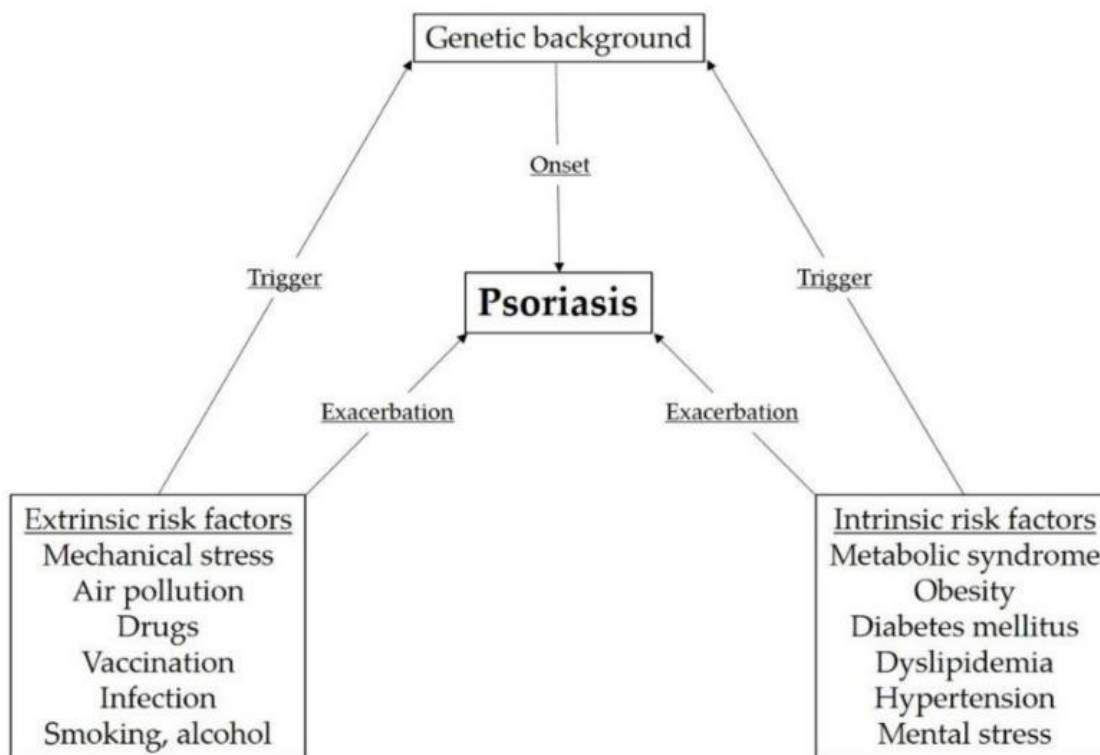
En cuanto a las comorbilidades que afectan al desarrollo de la enfermedad, se observó que influían en la población general las siguientes enfermedades:

- Hipertensión arterial (1,1 % - 27,8 %)
- Diabetes mellitus (7,0 % - 13,9 %)
- Enfermedades cardiovasculares (4,2 % - 8,1 %)
- Amigdalitis (3,5 % - 5,4 %)

El mecanismo inflamatorio implicado en esta patología es similar al de otras enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria intestinal y la aterosclerosis, debido a que, en todas ellas, existen mecanismos inflamatorios mediados por células que liberan citocinas, que se fijan a los receptores de la superficie de otras células, conduciendo a un estado inflamatorio crónico (Davidovici et al., 2010).

Existen distintos factores de riesgo que pueden desencadenar o agravar la psoriasis. La presencia de dichos factores puede generar un proceso de activación frente al individuo predispuesto, desencadenando mecanismos de inflamación mediados inmunológicamente por la inmunidad innata y adquirida, en los que participan células dendríticas, linfocitos, neutrófilos, células endoteliales, mastocitos, terminaciones nerviosas y queratinocitos (Chouela, 2011), por lo que el origen étnico, los antecedentes genéticos y la presencia de factores de riesgo afectan a la aparición de la psoriasis.

Los factores de riesgo implicados en el desarrollo de la psoriasis en la población se pueden clasificar en dos grupos: factores de riesgo extrínsecos e intrínsecos, siendo necesario el conocimiento de ellos para tener un mayor control de la enfermedad (**Figura 1**).



**Figura 1.** Factores extrínsecos e intrínsecos que están asociados con la aparición y exacerbación de la psoriasis (Tomado de Kawada et al., 2003).

### 1.1.1. Factores de riesgo extrínsecos:

#### Contaminantes del aire y exposición solar

La presencia de contaminantes en el aire como hidrocarburos aromáticos policíclicos, los compuestos orgánicos volátiles, los óxidos, las partículas, el ozono, los metales pesados y los rayos ultravioleta (UV) ejercen efectos importantes sobre la piel humana, debido a que dañan la piel al inducir estrés oxidativo (Puri et al., 2017).

El cadmio es uno de los contaminantes del aire que afecta a la patogenia de la psoriasis, ya que se demostró que los pacientes con psoriasis severa tenían niveles más altos de cadmio en sangre, en comparación con la población general (Liaw et al., 2017), por lo tanto, la exposición ambiental al cadmio puede comprometer la inmunidad y predisponer al empeoramiento de la psoriasis. En pacientes con psoriasis fotosensible, se muestra una respuesta clínica anormal frente a los rayos UVA, debido a la aparición de eritemas y placas

descamativas, por lo que la psoriasis puede desarrollarse tras la exposición solar de los rayos UV (Rutter et al., 2009).

### **Fármacos**

La ingestión de determinados fármacos puede provocar la aparición y exacerbación de la psoriasis preexistente, así como inducir la enfermedad en pacientes con antecedentes familiares de psoriasis. En la mayoría de los casos, la psoriasis relacionada con fármacos es prácticamente indistinguible de la psoriasis convencional (Milavec-Puretić et al., 2012). Sin embargo, los principales fármacos que pueden afectar al sistema inmunitario, y, por tanto, pueden provocar el desarrollo de la psoriasis, son los beta bloqueantes, el litio, los antipalúdicos, los interferones, el imiquimod, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, la terbinafina, la tetraciclina, los antiinflamatorios no esteroideos y los fibratos (Balak y Hajdarbegovic, 2017).

Los mecanismos por los cuales los beta bloqueantes conducen a la aparición de psoriasis aún no se han explicado con claridad. Se conoce que fármacos como metoprolol y atenolol generan una desgranulación excesiva de neutrófilos en la dermis, así como, los beta bloqueantes selectivos (propranolol, nadolol y sotalol) se asociaron con una liberación excesiva de enzimas proteolíticas en macrófagos, que conduce una respuesta proinflamatoria asociada a la exacerbación de la psoriasis en placas (Rendon y Schäkel, 2019).

### **Infecciones**

Existe una asociación entre la infección previa ocasionada por *Streptococcus pyogenes* y la aparición de psoriasis guttata o en gotas. Este tipo de psoriasis se manifiesta tras la infección estreptocócica y como un proceso autolimitado, ya que remitirá de forma espontánea, permitiendo la reaparición con la recurrencia de la infección (Harvey et al., 2019). Además, se ha establecido una correlación positiva entre *Staphylococcus aureus* y el desarrollo de la psoriasis, ya que su colonización se ha demostrado en el 60 % de los pacientes con psoriasis, en comparación con el 5-30 % de los pacientes con piel sana (Fry y Baker, 2007b), agravándose la psoriasis con la producción de enterotoxinas, producidas por *S. aureus* (Tomi et al., 2005).

## **Estilo de vida**

Existe una revisión sistemática que reveló una correlación positiva entre la cantidad y/o la duración del tabaquismo y la aparición de psoriasis (Chouela, 2011). Además, fumar está significativamente relacionado con la aparición de lesiones pustulosas de la psoriasis (Fry y Baker, 2007b). Aunque hoy en día no existe ninguna revisión bibliográfica que demuestre que el consumo de alcohol es un factor de riesgo para la psoriasis, el abuso de alcohol se correlaciona con la gravedad de esta enfermedad y con la consecuente reducción en la eficacia del tratamiento (Balak y Hajdarbegovic, 2017).

Por otro lado, los cambios constantes en la dieta pueden inducir disbiosis intestinal, generando el desequilibrio de citocinas que están asociadas con la patogenia de la psoriasis (Rendon y Schakel, 2019). Modificaciones dietéticas basadas en la incorporación de ácidos grasos poliinsaturados, ácido fólico, vitamina D y antioxidantes, pueden actuar como complementos en el tratamiento de la patología, ya que diversos ensayos han demostrado que los nutrientes y la rica diversidad de dichos alimentos, pueden contribuir a generar un efecto protector contra la psoriasis (Chouela, 2011).

### **1.1.2. Factores de riesgos intrínsecos**

#### **Obesidad**

Varios estudios han demostrado que la obesidad está significativamente relacionada con el inicio y con el agravamiento de la psoriasis, ya que, el tejido adiposo produce adipocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina-6 (IL-6), la leptina y la adiponectina, que conducen a un estado inflamatorio (Balak y Hajdarbegovic, 2017). Por otro lado, la leptina es una hormona que mantiene el control homeostático del tejido adiposo, ejerciendo un papel fundamental en la regulación del estado metabólico, y en el desarrollo de las respuestas inflamatorias e inmunitarias del cuerpo humano, ya que puede ayudar a mejorar varias funciones inmunitarias como la producción de citocinas inflamatorias en macrófagos, la quimiotaxis de granulocitos y el aumento de la proliferación de linfocitos T helper 17 (Th17) (Rendon y Schäkel, 2019). La presencia de obesidad genera niveles muy elevados de leptina, inhibiendo la diferenciación de linfocitos T, lo que impide ayudar a controlar y a prevenir la psoriasis. De hecho, los niveles tisulares de leptina

aumentan en la piel de pacientes con psoriasis (Tomi et al., 2005), por lo que una medida muy eficaz para mejorar sus síntomas es la pérdida de peso, ya que permitirá aumentar la efectividad de la respuesta frente a las terapias orales sistémicas y los productos biológicos.

### **Diabetes Mellitus**

Generalmente la prevalencia de Diabetes Mellitus está influida en gran parte por el estilo de vida. Sin embargo, recientemente un estudio reveló la asociación entre la psoriasis y el riesgo de padecer Diabetes Mellitus tipo 2, independientemente de la edad del paciente o de la gravedad de la psoriasis (Rendon y Schäkel, 2019). Como se mencionó anteriormente, la obesidad es un factor de riesgo para la psoriasis, y el exceso de tejido adiposo puede contribuir a la aparición de Diabetes Mellitus tipo 2, por lo que es posible que este tipo de diabetes no contribuya directamente a la patogenia de la psoriasis, a diferencia de la obesidad, que libera adipocinas proinflamatorias conduciendo a un estado inflamatorio (Rendon y Schäkel, 2019).

### **Dislipidemia**

Actualmente, la dislipidemia se asocia con trastornos inmunológicos, aunque se desconoce si afecta de manera directa a la aparición y la exacerbación de la psoriasis (Balak y Hajdarbegovic, 2017). No obstante, los pacientes con psoriasis poseen una mayor prevalencia a padecer dislipidemia, que aumentará con la gravedad de la psoriasis, ya que así quedó demostrado en un estudio donde se observó hipertrigliceridemia con un valor reducido de lipoproteína de alta densidad (HDL), en el 62,85 % de los pacientes con psoriasis (Ortonne et al., 2009). Además, la dislipemia también puede aparecer durante las terapias orales, ya que los retinoides, derivados de la vitamina A, conducen a un aumento de los niveles de triglicéridos y del colesterol total, disminuyendo los niveles de colesterol HDL (Ortonne et al., 2009). Asimismo, se ha descrito que la ciclosporina, un inmunosupresor empleado en el tratamiento sistémico de la psoriasis, puede causar hipertrigliceridemia leve-moderada (Fry y Baker, 2007b). Por este motivo, es necesario que se monitoricen los niveles de triglicéridos durante la terapia con este fármaco, y tras 1-2 meses de haber iniciado el tratamiento, en aquellos pacientes que posean niveles elevados de triglicéridos ya preexistentes.

## **Hipertensión arterial**

El mecanismo por el cual se produce esta asociación sigue siendo desconocida, aunque se reveló que la psoriasis grave se asocia con mayor incidencia de aparición de hipertensión (Fry y Baker, 2007a). De hecho, se ha demostrado que la incidencia de hipertensión en los pacientes con psoriasis es mayor en comparación con la población general (Balak y Hajdarbegovic, 2017). Además, la psoriasis y la hipertensión comparten factores de riesgo como la obesidad y el tabaquismo, que afectan directamente a su aparición.

## **Estrés mental**

No existe una evidencia clara que asocie directamente el estrés mental con la aparición y exacerbación de la psoriasis. No obstante, los pacientes que experimentan diariamente un alto nivel de factores estresantes presentan un aumento de prurito en las lesiones cuatro semanas más tarde (Christophers, 2001), lo que conduce a un empeoramiento de la gravedad de la enfermedad al rascarse como respuesta a la picazón generada en la lesión, por lo que se cree que el estrés mental afecta al curso clínico de la psoriasis.

Por lo tanto, desde la perspectiva de los pacientes, es importante aplicar un adecuado estilo de vida, ya que ayudará a mejorar el control de la enfermedad. Por otro lado, desde el punto de vista clínico, estos factores de riesgo pueden interactuar entre sí llegando a afectar a la patogenia de la psoriasis directa o indirectamente. Por ejemplo, la obesidad, la dislipidemia y la hipertensión están asociadas con la psoriasis directamente, aunque dependen a su vez del estilo de vida y de las enfermedades concomitantes que posea el paciente. Aun así, los factores de riesgo mencionados anteriormente no se conocen por completo siendo necesario realizar estudios futuros para establecer nuevos métodos preventivos.

## **1.2. Fisiopatología**

Actualmente, la psoriasis se define como una desregulación de la respuesta inmune debido a la interacción patológica producida entre las células de la piel y los inmunocitos, que conllevan a un estado inflamatorio crónico característico de la enfermedad.

El sistema inmunitario se divide en dos vías efectoras principales: el sistema inmune innato y el adaptativo, los cuales contribuyen a la fisiopatología de la psoriasis (**Figura 2**). Las respuestas inmunitarias innata y adaptativa están muy entrelazadas entre sí debido a que emplean moléculas efectoras comunes, como las quimiocinas y las citocinas. Se trata de glicoproteínas de bajo peso molecular que funcionan como señales para producir inflamación, defensa o reparación de tejidos y células, por lo que son esenciales para mediar el proceso inflamatorio psoriásico (Singh et al., 2021).

### **Sistema inmune innato**

La respuesta inmunitaria innata tiene lugar minutos o horas después de la exposición a un antígeno; sin embargo, esta vía no logra desarrollar memoria inmunológica frente al patógeno extraño. Las principales células inmunitarias innatas que intervienen en el desarrollo de la patología son: las células presentadoras de antígeno (APC), las células T o linfocitos T natural killer (NKT), las células de Langerhans, los neutrófilos y los macrófagos (Campanati et al., 2021).

Las células NKT son una subpoblación de linfocitos T cuyos receptores están compuestos por lectinas e inmunoglobulinas (Frers et al., 2021). Se activan al reconocer queratinocitos que expresan la proteína CD1d presentada a la superficie de las APC. En la psoriasis, las células NKT se encuentran en la epidermis, y al ser estimuladas por queratinocitos, que sobreexpresan la proteína CD1d, generan la producción de niveles elevados de una citocina proinflamatoria conocida como interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), que promueve una respuesta inflamatoria Th1, mientras que las citocinas antiinflamatorias como la IL-4 permanecieron indetectables al no tener ningún efecto sobre la respuesta antiinflamatoria Th2 (Yamanaka et al., 2021). Por lo tanto, en la inmunopatogénesis de la psoriasis es característica la producción preferente de IFN- $\gamma$ , que implica un mecanismo inflamatorio mediado por la respuesta Th1 y regulado por las células NKT (Frers et al., 2021).

Otra citocina producida por las células del sistema inmune innato es el TNF- $\alpha$ , considerado como el impulsor del ciclo inflamatorio en la psoriasis debido a sus numerosos modos de producción (queratinocitos, células NKT, macrófagos, monocitos y células de Langerhans),



a la capacidad para amplificar otras señales proinflamatorias, y por su eficacia para mejorar las lesiones clínicas de la psoriasis mediante su inhibición (Singh et al., 2021). En la psoriasis, el TNF- $\alpha$  induce la expresión de moléculas de adhesión como la molécula de adhesión intercelular 1 y las selectinas P y E, la angiogénesis a través del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la síntesis de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8) y del factor nuclear  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ), lo que conlleva a la hiperproliferación continua de queratinocitos (Campanati et al., 2021).

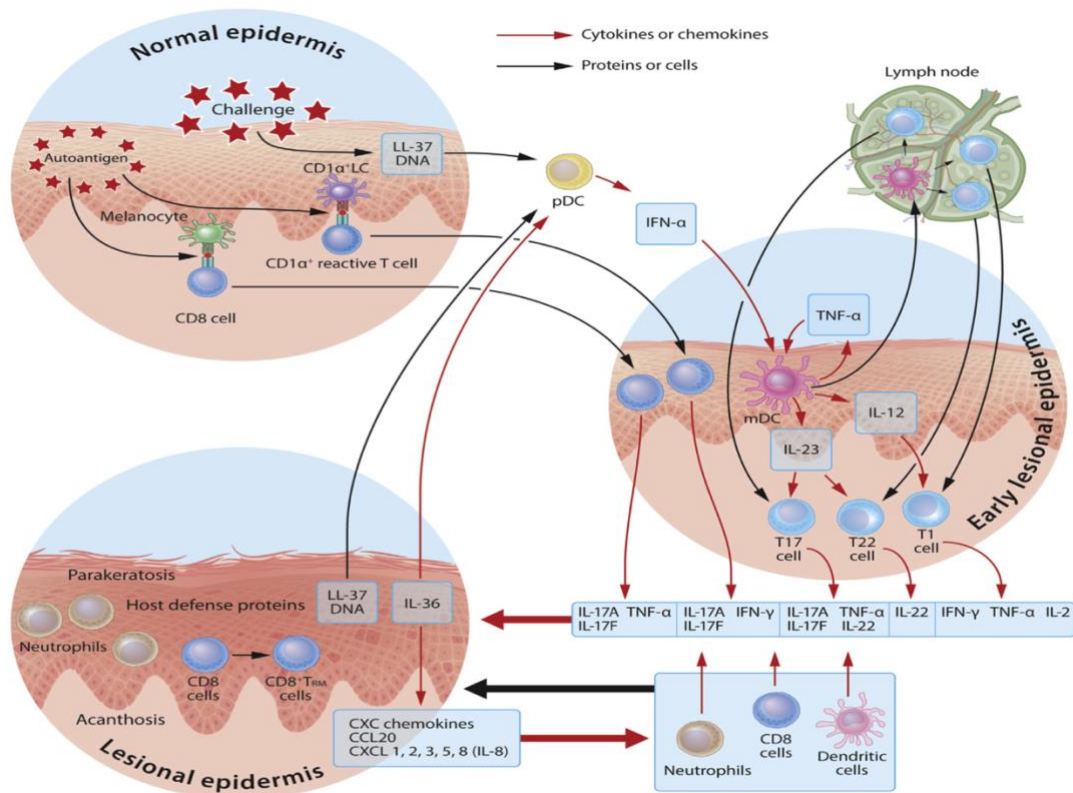
### **Sistema inmune adaptativo**

La respuesta inmunitaria adaptativa se desarrolla días o semanas tras la exposición a un antígeno. Las células inmunitarias adaptativas presentan la capacidad de desarrollar memoria inmunológica mediante el reordenamiento de los receptores de antígenos en las células B y T (Armstrong y Read, 2020), también conocidos como linfocitos B y linfocitos T, respectivamente. Las células que están implicadas en el desarrollo de la enfermedad son las células T o linfocitos T CD4+ y CD8+, que son un subgrupo de linfocitos que tienen un papel fundamental en la defensa del sistema inmunitario (Genovese et al., 2021).

Los linfocitos T se generan en el timo y son específicos para un antígeno determinado (Zabotti et al., 2021). La señalización de los linfocitos T comienza migrando desde el timo para circular por el organismo hasta reconocer a su antígeno, presente en la superficie de las APC. El receptor de los linfocitos T (TCR) se une al antígeno que se encuentra en una estructura conocida como complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) expuesto en la superficie de las APC. Esta unión inicial entre el linfocito T al antígeno y el antígeno unido al MHC de las APC promueve la activación inicial de los linfocitos T (Menter et al., 2021). Los linfocitos T presentan dos subtipos conocidos como linfocitos T CD4+ y linfocitos T CD8+, de manera que los linfocitos T CD4+ muestran preferencia por la dermis y los linfocitos T CD8+ predominan en la epidermis. Ambas poblaciones de linfocitos responden a los péptidos antigénicos presentados por las APC, aunque aún no se conoce con exactitud el estímulo desencadenante al que reaccionan los linfocitos T (Yamanaka et al., 2021).

Una vez que se produce la activación de los linfocitos T CD4+ y CD8+ presentes en la piel psoriásica, se genera la liberación de la IL-12 y de la IL-23, que promueven la activación de las repuestas inflamatorias Th1 y Th17, respectivamente (Genovese et al., 2021). Los linfocitos Th1 activados dan lugar a la producción de citocinas proinflamatorias que incluyen el TNF- $\alpha$ , el TNF- $\beta$ , el IFN- $\gamma$ , la IL-1 y la IL-2, mientras que la respuesta Th17 da lugar a la producción de IL-17A, IL-17F, IL-22 e IL-26 (Campanati et al., 2021). La citocina IL-22 actúa sobre los tejidos de la barrera corporal externa como la piel, y las citocinas IL-17 inducen la expresión adicional de citocinas proinflamatorias, factores estimulantes de colonias y estimulan la movilización y activación de neutrófilos (Yamanaka et al., 2021). Como consecuencia de ello, se genera sobre la piel hiperproliferación epidérmica, acantosis o hiperplasia epidérmica e hiperqueratosis, que consiste en un engrosamiento de la capa externa de la piel (Menter et al., 2021).

En resumen, esta patología se caracteriza principalmente por un predominio en la producción de citocinas proinflamatorias Th1 y Th17 frente al tipo de citocinas antiinflamatorias Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13) (Armstrong y Read, 2020). Esta desregulación inmunitaria causa inflamación local y el reclutamiento de poblaciones adicionales de inmunocitos, lo que genera una producción de citocinas proinflamatorias adicionales dando lugar a las lesiones cutáneas típicas de la enfermedad (Singh et al., 2021).



**Figura 2.** Citocinas proinflamatorias implicadas en la patogénesis de la psoriasis. Se muestran las posibles dianas de acción para futuras estrategias terapéuticas (Tomado de Yamanaka et al., 2021).

### 1.3. Tipos de psoriasis

Los tipos y las manifestaciones clínicas de la psoriasis son muy variados siendo la psoriasis en placas la forma más común y prevalente.

#### 1.3.1. Psoriasis en placas

Alrededor del 90% de los casos de psoriasis corresponden a la psoriasis crónica en placas. Sus manifestaciones clínicas son placas pruriginosas, eritematosas, bien delimitadas y cubiertas de escamas plateadas (Rendon y Schakel, 2019 a). Dichas placas pueden unirse entre sí, cubriendo grandes zonas de la piel siendo las más comunes el tronco, las extremidades y el cuero cabelludo (Rendon y Schakel, 2019b) (**Figura 3**).



(A)



(B)

**Figura 3.** (A) Psoriasis en placas situada en el tronco del cuerpo. (B) Psoriasis en placas situada en las extremidades inferiores. Este tipo de psoriasis se caracteriza por la presencia de placas eritematoescamosas y pruriginosas (Tomado de Rendon y Schakel, 2019b).

### 1.3.2. Psoriasis inversa

También denominada psoriasis flexural, se caracteriza por afectar a localizaciones intertriginosas, es decir, en aquellas superficies de la piel que friccionan o se presionan entre sí, como las zonas axilares, interglútea, inframamaria y genital (**Figura 4**), a estas áreas se les denomina zonas intertrigo. Sus manifestaciones clínicas son placas y parches eritematosos ligeramente erosivos (Rendon y Schakel, 2019b).



(A)



(B)

**Figura 4.** (A) Psoriasis inversa situada en la zona axilar. (B) Psoriasis inversa situada en la zona interglútea y genital. Caracterizada por parches eritematosos erosivos (Tomado de Rendon y Schakel, 2019b).

### 1.3.3. Psoriasis en gotas

También se conoce como psoriasis guttata, presenta un inicio agudo caracterizado por la aparición de pequeñas placas eritematosas. Por lo general, afecta a niños o adolescentes y, a menudo, se desencadena por una infección bacteriana, como las infecciones de las amígdalas ocasionadas por estreptococos del grupo A. Normalmente, los pacientes con psoriasis guttata desarrollarán psoriasis en placas (**Figura 5**) a lo largo de su vida (Zabotti et al., 2021).



**Figura 5.** Psoriasis en gotas situada en la zona del cuello. Se presenta como manchas en forma de gota cubiertas por una escama fina (Tomado de Zabotti et al., 2021).

### 1.3.4. Psoriasis pustulosa

La psoriasis pustulosa posee un cuadro agudo caracterizado por múltiples pústulas estériles unidas entre sí, que pueden hallarse de manera generalizada o localizada (Ortonne et al., 2009). La psoriasis pustulosa localizada se divide a su vez en dos subtipos:

- Psoriasis pustulosa palmoplantaris (PPP): tipo de psoriasis pustulosa localizada que está restringido a las palmas de las manos y plantas de los pies (**Figura 6**).
- Acrodermatitis continua de Hallopeau (SCA): subtipo de psoriasis pustulosa localizada que se encuentra más distalmente en las puntas de los dedos de las manos y de los pies, y afecta al aparato ungueal.

La psoriasis pustulosa generalizada (**Figura 6**) se presenta como un enrojecimiento difuso, acompañado de pústulas subcórneas y comúnmente aparecen síntomas sistémicos (Ortonne et al., 2009).



**Figura 6.** (A) Psoriasis pustulosa generalizada situada en la superficie del hombro y parte de la zona del cuello. Caracterizada por la presencia de un enrojecimiento difuso y pústulas. (B) Psoriasis pustulosa localizada al estar situada en la planta de los pies. Esta variante se denomina psoriasis pustulosa palmoplantaris, caracterizada por la presencia de pústulas subcórneas (Tomado de Ortonne et al., 2009).

### 1.3.5. Psoriasis eritrodérmica

Existe otro tipo de psoriasis menos común, conocida como psoriasis eritrodérmica, que se trata de una afección aguda en la que más del 90% de la superficie corporal está eritematosa e inflamada generando eritrodermia (Rendon y Schäkel, 2019a) . Esta variante puede desarrollarse en cualquier tipo de las psoriasis mencionadas anteriormente y, en cualquier caso, requiere tratamiento de emergencia (**Figura 7**).



**Figura 7.** Psoriasis eritrodérmica, donde se observa un enrojecimiento generalizado de la piel acompañado de manera general de descamación y de despellejamiento (Tomado de Rendon y Schäkel, 2019a).

## **1.4. Manifestaciones clínicas**

La psoriasis es una enfermedad papuloescamosa muy variable en cuanto a morfología, distribución, gravedad y curso clínico. A pesar de la descripción clínica clásica llevada a cabo anteriormente, la morfología puede variar desde pápulas en forma de lágrima (psoriasis en gotas) hasta pústulas (psoriasis pustular), siendo posible la aparición de eritemas y escamas generalizadas (psoriasis eritrodérmica) (Rendon y Schäkel, 2019) . Además, su distribución puede ser localizada o generalizada y su curso clínico variable presentando placas estables crónicas o placas de forma aguda, con una progresión rápida a lo largo de la piel. También, hay que considerar que la psoriasis puede ser sintomática presentando prurito intenso o quemazón (Tomi et al., 2005).

De manera general, las enfermedades papuloescamosas se caracterizan por la presencia de pápulas descamativas y placas eritematosas, bien delimitadas. Las lesiones comúnmente son pápulas o placas rojas, circulares y cubiertas por una escama seca de color gris o blanco plateado (Fry y Baker, 2007b). Además, las lesiones se suelen localizar en el cuero cabelludo, codos, rodillas, zona lumbosacra y en los pliegues corporales, dependiendo del tipo de psoriasis.

Como se mencionó anteriormente, si la psoriasis no está controlada, puede conducir a una eritrodermia generalizada. Aunque es poco común, la psoriasis puede que derive en una psoriasis bucal afectando a la mucosa oral o a la lengua. En este caso, la superficie presenta parches rojos giratorios bien circunscritos con un borde blanco-amarillo, siendo posible que estas lesiones sanen en una región y luego migren a otra parte de la lengua provocando que la lengua tenga una apariencia geográfica conociéndose como lengua geográfica o glositis migratoria benigna (Milavec-Puretić et al., 2012).

## **1.5. Diagnóstico**

En general, el diagnóstico de la psoriasis es clínico mediante la exploración física del paciente, y, en casos dudosos, es necesario recurrir a un examen histopatológico por medio

de una biopsia de piel para descartar otras enfermedades cutáneas y así poder confirmarlo con seguridad. Este diagnóstico diferencial va a permitir descartar diversas patologías como dermatitis seborreica, [dermatofitosis](#), [lupus eritematoso cutáneo](#), [pitiriasis rosada](#) o eccema (Rendon y Schäkel, 2019).

Por otra parte, la exploración física se basa en la detección de lesiones en la piel observando la forma y distribución que presentan, ya que permitirán determinar el tipo y la gravedad de la psoriasis. Por lo general, el diagnóstico para la psoriasis pustulosa, psoriasis pustulosa palmoplantaris y para la acrodermatitis continua de Hallopeau es principalmente clínico, basándose en el historial del paciente y en las características clínicas que presenta (Balak y Hajdarbegovic, 2017).

Se han empleado diferentes escalas para evaluar de manera objetiva la gravedad de la patología, de hecho, el índice de la severidad del área de la psoriasis (PASI), el área de superficie corporal afectada (BSA) y el índice de calidad de vida dermatológica (DLQI) continúan siendo considerados como las escalas de medida más adecuadas para la valoración de la gravedad de la psoriasis, y para la toma de decisiones terapéuticas en el paciente (Armstrong y Read, 2020b). Atendiendo a su valor, se han diferenciado 2 grupos de pacientes: pacientes con psoriasis leve y pacientes con psoriasis moderada-grave, sin embargo, no existe un consenso absoluto en cuanto a los indicadores PASI y DLQI, que permitan una diferenciación clínica clara entre la psoriasis leve y la psoriasis moderada-grave, por lo que se planteó la necesidad de tener en cuenta, también, otros factores como la localización de las lesiones (cara, palmas, plantas, genitales, cuero cabelludo), las formas clínicas y los antecedentes de tratamiento previos para evaluar de forma completa y precisa la gravedad de la psoriasis (Chen et al., 2021).

### **Índice de la severidad del área de la psoriasis (PASI)**

A nivel de ensayos clínicos y atención especializada se utiliza el PASI ya que la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) estableció el PASI 75, que es el porcentaje de pacientes que alcanzan una mejoría superior o igual al 75% del PASI basal, como parámetro de medida de eficacia en los ensayos clínicos realizados para nuevos fármacos biológicos (Chen et al., 2021). Para ello, se valora el eritema, el grosor y la



descamación de las lesiones en las diferentes zonas del cuerpo y se relaciona con el área afectada en cada una de ellas. De este modo, se combina la evaluación de 4 áreas del cuerpo (Rendon y Schäkel, 2019):

- Cabeza y cuello
- Extremidades superiores
- Tronco
- Miembros inferiores

El porcentaje de piel afectada recibe una puntuación numérica, que representa la proporción afectada: 1 (0–9 %), 2 (10–29%), 3 (30–49%), 4 (50–69%), 5 (70–89%) y 6 (90–100%). Dentro de cada área (cabeza y cuello, extremidades superiores, tronco y miembros inferiores) se valora la gravedad de sus lesiones: eritema (E), grosor/induración (I) y descamación (D) y posteriormente, se evalúa en una escala de 5 puntos: 0 (ninguno), 1 (leve), 2 (moderado), 3 (grave) y 4 (muy grave) (Armstrong y Read, 2020b).

Finalmente se determina la puntuación final del PASI (**Figura 8**), que puede variar desde 0 (ausencia de psoriasis) a 72 (grave):

	Head	Arms
Area	0% <10% 10-29% 30-49% 50-69% 70-89% 90-100%	0% <10% 10-29% 30-49% 50-69% 70-89% 90-100%
Erythema (redness)	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Induration (thickness)	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Desquamation (scaling)	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
	Trunk	Legs
Area	0% <10% 10-29% 30-49% 50-69% 70-89% 90-100%	0% <10% 10-29% 30-49% 50-69% 70-89% 90-100%
Erythema (redness)	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Induration (thickness)	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Desquamation (scaling)	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4

Name:  (optional)  
 Birth date:  (optional)  
 PASI =

**Figura 8.** Cálculo para determinar el PASI. Se valora dentro de cada área (cabeza, extremidades superiores, tronco y miembros inferiores) el grado de eritema, de grosor o inmaduración y de descamación (Tomado de Sneha et al., 2018).

## **Área de superficie corporal afectada (BSA)**

La forma más sencilla para medir la superficie afectada es usar la palma de la mano del paciente (incluyendo los dedos), como equivalente al 1% de la totalidad de la superficie corporal del mismo. La psoriasis se considera leve cuando afecta a menos del 3% de la superficie cutánea, moderada cuando afecta entre el 3 y el 8% y grave cuando afecta a más del 10%. La principal limitación es la dificultad del cálculo en pacientes con psoriasis en placas o “guttata” y cuando hay zonas de discromía residual que no se deben tener en cuenta en el cálculo (Rendon y Schäkel, 2019).

La ubicación de la zona corporal afectada puede influir en la calidad de vida y en la salud psicosocial del paciente independientemente de la extensión del BSA, por lo que, aquellos pacientes que se consideran con psoriasis leve pueden presentar una afectación del BSA igual o superior al 10%, al estar localizada en áreas con alta repercusión funcional o de difícil tratamiento tópico (cara, genitales, manos, pies, uñas, cuero cabelludo o zonas intertriginosas) (Armstrong y Read, 2020b).

## **Índice de calidad de vida dermatológico (DLQI)**

Es una herramienta validada y muy utilizada para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con psoriasis. Una puntuación superior a 10 (rango de 0-30) implica una afectación importante en la calidad de vida de los pacientes (Armstrong y Read, 2020b).

Actualmente, PASI, DLQI y BSA son, en orden de prioridad, los parámetros a emplear en la práctica clínica para la clasificación de la psoriasis leve, moderada y grave; de hecho, la evaluación de la gravedad debe incluir la evaluación e interpretación conjunta del PASI y del DLQ, y deberán tener igual relevancia a la hora de determinar la gravedad de la psoriasis. Conforme a esto, se definieron los siguientes criterios (Hoegler et al., 2018):

- Psoriasis leve: PASI < 7 y DLQI < 7.
- Psoriasis moderada: PASI 7-15 y DLQI 5-15. Será grave en caso de localizaciones de difícil acceso para tratamientos o que supongan un gran impacto psicosocial en la calidad de vida del paciente.

- Psoriasis grave: PASI>15, independientemente de la puntuación DLQI.

La correcta inclusión en estas categorías de gravedad representa un factor crítico en la toma de decisiones terapéuticas, ya que la necesidad de tratamiento sistémico y fototerapia se limita en aquellos pacientes con psoriasis moderada-grave, mientras que aquellos pacientes con psoriasis leve serán candidatos a tratamiento tópico. Por lo tanto, la indicación del tratamiento se fundamenta en la valoración de la gravedad de la enfermedad, el impacto de la misma en la calidad de vida del paciente y en la presencia de comorbilidades.

Además, se pueden aplicar otras pruebas complementarias durante el trascurso de la enfermedad, como análisis clínicos ya que, a pesar de que no haya ninguna prueba de sangre que permita diagnosticar la psoriasis, permite ver si es posible la aparición de cualquier complicación sistémica. En la psoriasis pustulosa aguda es necesario realizar una evaluación y un control exhaustivo de varios parámetros, como la inflamación, con el fin de asegurar que el paciente no presenta una leucocitosis con neutrofilia, así como, la aparición de hipoproteinemia e hipocalcemia, oligemia, daño hepático, daño renal y la aparición de infecciones bacterianas secundarias (Milavec-Puretić et al., 2012). Además, permite establecer un tratamiento adecuado para el paciente al observar que no existen contraindicaciones y no se generan efectos adversos en la medicación.

Además, es necesario considerar los antecedentes familiares de psoriasis en el paciente, ya que existe cierta predisposición genética a padecer esta enfermedad, así como comprobar el uso reciente de medicamentos, debido a que se ha demostrado la asociación de determinados fármacos con la exacerbación de psoriasis pustulosa y con la aparición de pustulosis exantemática generalizada aguda (Rutter et al., 2009).

## **2. OBJETIVOS**

La psoriasis es una enfermedad recidivante de causa desconocida, que cursa con periodos de brotes y remisiones. En los últimos años se ha logrado un gran avance en el entendimiento de su base etiológica, lo que ha permitido el desarrollo de nuevas terapias que actúan sobre dianas específicas y claves del desarrollo de la enfermedad. Esta revisión bibliográfica tiene los siguientes objetivos:

- Describir los principales mecanismos implicados en el inicio y desarrollo de la psoriasis.
- Realizar una revisión de los distintos fármacos que se encuentran actualmente comercializados en España para el tratamiento de la psoriasis, así como aquellos que están en camino de ser aprobadas en los próximos años por las autoridades sanitarias, permitiendo conocer el estado actual del tratamiento de esta enfermedad.
- Describir los mecanismos de acción de los fármacos, sus indicaciones y sus principales reacciones adversas.

### 3. METODOLOGÍA

El método que se ha empleado para realizar la revisión bibliográfica es deductivo, por tanto, se parte de conceptos generales para establecer hipótesis específicas o particulares.

La revisión bibliográfica se inicia a partir de artículos científicos enfocados de manera genérica que hablan de palabras claves como psoriasis, factores de riesgo o fisiopatología hasta centrarse en las nuevas terapias de tratamiento y en los nuevos fármacos que están actualmente en fases de ensayos clínicos. Para ello, la búsqueda bibliográfica se llevó a cabo a partir de bases de datos como Fama, Pubmed y Scopus incluyendo palabras claves, en inglés, como treatment, clinical trials y pathogeny obteniendo un elevado número de resultados de artículos científicos (2.320). Se consultaron aquellos artículos científicos publicados en los últimos 5 años, empleando un total de 8 revisiones bibliográficas. Una vez obtenida la información general se llevó a cabo un refinamiento utilizando Google académico para obtener información más actualizada, por lo que, en base a la bibliografía de los primeros artículos reunidos, se fueron recopilando más artículos que estaban centrados en conceptos más precisos.

La búsqueda se complementó mediante el uso de diversas consultas en páginas webs específicas en medicina como MedLinePlus enciclopedia médica (<https://medlineplus.gov/>) para contrastar la información encontrada en artículos científicos y comprender los conceptos clínicos de la psoriasis. El uso de distintas revistas científicas de dermatología como Journal of the American Academy of Dermatology (<https://www.jaad.org>) y diversos artículos de JAMA Dermatology (<https://jamanetwork.com/collections/dermatology>) permitió descubrir las principales células inmunitarias implicadas, así como los mecanismos inmunológicos involucrados en la patogénesis de la enfermedad.

## **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **4.1. Fármacos aprobados para el tratamiento de la psoriasis**

Existen 3 estrategias terapéuticas para el tratamiento de la psoriasis en función de la gravedad de la patología, de manera que aquellos pacientes con psoriasis leve serán candidatos a los diferentes tratamientos tópicos, mientras que la fototerapia y los tratamientos sistémicos, se limitan en aquellos pacientes con psoriasis moderada-grave. A continuación, se desarrollan los distintos fármacos autorizados para el tratamiento de esta patología.

#### **4.1.1. Tratamientos tópicos**

La terapia tópica sigue representando un pilar fundamental y de actualidad en el manejo de la psoriasis. Actualmente, los tratamientos tópicos solo están indicados en las formas leves que afecten a menos del 10% de la superficie corporal. Estos tratamientos tópicos incluyen: corticosteroides, ditranol, derivados de la vitamina D y retinoides (**Tabla 1**) (Khatoon et al., 2022).

##### **4.1.1.1. Corticosteroides**

Se utilizan en las enfermedades inflamatorias debido a su efecto antiinflamatorio, inmunosupresor y antimitótico. El mecanismo de acción de los corticoides tópicos es intracelular, ya que difunden a través de las membranas celulares de la epidermis y se unen a sus receptores citoplasmáticos específicos para formar el complejo esteroide-receptor, el cual migra al núcleo de la célula y se une a las regiones diana del ADN, alterando la transcripción de los genes y por tanto, actuando como regulador del proceso inflamatorio mediante la inhibición de la formación, liberación y actividad de mediadores de la inflamación. Los corticoides tópicos presentan propiedades antiinflamatorias a través de la estimulación de lipocortinas, que son proteínas inhibidoras de la fosfolipasa A2 (Carrascosa et al., 2019). Dichas proteínas inhiben la liberación de ácido araquidónico, y, como consecuencia, disminuyen la síntesis de prostaglandinas y de leucotrienos en la piel, por lo que impiden la aparición de edemas, la deposición de fibrina y las actividades fagocíticas.

Clínicamente, estas acciones corresponden a la disminución de la descamación, del eritema, del prurito y de la formación de placas en los trastornos de la piel, de manera que están especialmente indicados en el tratamiento de la psoriasis en placas, demostrándose que el 75 % de las placas psoriásicas se aclaran tras alcanzar las 4 semanas de tratamiento (Khatoon et al., 2022). Los corticoides tópicos empleados durante cortos periodos de tiempo se consideran seguros, sin embargo, la prolongación de su empleo o su uso en dosis elevadas produce efectos adversos locales o sistémicos. Los efectos adversos locales más frecuentes son: atrofia cutánea, dermatitis perioral, estrías y telangiectasias, mientras que los efectos adversos menos frecuentes incluyen erupciones acneiformes, hipertrichosis, hipopigmentación, equimosis y retraso en la curación de las heridas (Puig et al., 2009).

Existen 4 clases de corticoides: la clase I presenta una potencia muy alta; la clase II presenta una potencia alta; la clase III presenta una potencia moderada; y la clase IV presenta una potencia baja (**Figura 9**). La potencia depende de diversos factores, incluyendo las características del fármaco, la concentración y la base utilizada (Gamo y López-Estebarez, 2006).

Topical steroid class American classification	Topical steroid class British classification	Common representative topical steroids
I Superpotent corticosteroids	I Very potent	Clobetasol propionate 0.05% cream or ointment Halobetasol propionate 0.05% cream or ointment
II Potent corticosteroids	II Potent	Betamethasone dipropionate 0.05% ointment Betamethasone dipropionate 0.05% cream Fluocinonide 0.05% ointment Halcinonide 0.1% cream
III Upper mid-strength corticosteroids		Mometasone furoate 0.1% ointment Betamethasone dipropionate 0.05% lotion Fluticasone propionate 0.005% ointment Triamcinolone acetonide 0.1% ointment
IV Mid-strength corticosteroids		Halometasone 0.05% cream Fluocinolone acetonide 0.025% ointment
V Lower mid-strength corticosteroids	III Moderate	Mometasone furoate 0.1% cream or lotion Betamethasone valerate 0.1% cream Fluocinolone acetonide 0.025% cream Fluticasone propionate 0.05% cream
VI Mild corticosteroids		Hydrocortisone butyrate 0.1% cream Alclometasone dipropionate 0.05% cream or ointment Desonide 0.05% cream Fluocinolone acetonide 0.01% cream Triamcinolone acetonide 0.025% cream
VII Least potent corticosteroids	IV Mild	Hydrocortisone 1% or 2.5% cream, 1% or 2.5% lotion, or 1% 2.5% ointment Hydrocortisone acetate (1% or 2.5% cream, 1% or 2.5% lotion, or

**Figura 9.** Clasificación de los corticoides tópicos en función de su potencia para el tratamiento de la psoriasis (Tomado Gamo y López-Estebarez, 2006).

El propionato de clobetasol pertenece a la clase más potente de corticoides tópicos (grupo I) con alta actividad antiinflamatoria, antipruriginosa, y vasoconstrictora, mientras que el dipropionato de betametasona pertenece al grupo II presentando también una potente actividad antiinflamatoria, inmunosupresora y antiproliferativa. Si se emplean en cantidades elevadas o durante largos periodos de tiempo, pueden desencadenar efectos secundarios sistémicos incluyendo la supresión reversible del eje hipotálamo hipofisario adrenal, con la aparición de manifestaciones del síndrome de Cushing (obesidad en el tronco, cara redondeada y retraso en la cicatrización (Carrascosa et al., 2019).

#### **4.1.1.2. Ditranol**

El ditranol, también denominado antralina, es un derivado del antraceno que actúa inhibiendo la división de las células de la piel, su crecimiento y la queratinización. Su mecanismo de acción viene determinado por la oxidación del ditranol al entrar en contacto con la piel, que provoca la formación de radicales libres activos generando un efecto antiproliferativo, debido a que produce la inhibición de la síntesis del ADN al acumularse en las mitocondrias de la célula de la piel (Carrascosa et al., 2019). Este efecto antipsoriásico conlleva a un efecto irritativo debido a la formación de estos radicales libres biológicamente activos. Se emplea en la psoriasis en placas eritematoescamosas siendo muy efectivo en placas crónicas muy hiperqueratósicas. Sin embargo, no debe emplearse en aquellas zonas con pliegues, ni en las formas pustulosas o eritodérmicas debido a la gran irritación que genera en estas zonas (Gamo y López-Esteban, 2006).

El ditranol, por su potencial irritativo, puede producir alergia de contacto, enrojecimiento y ardor entorno a la lesión, por lo que se usará durante 1 ó 2 semanas tras blanquear la placa, ya que existe la posibilidad de producir dermatitis irritativa crisofánica (Puig et al., 2009).

#### **4.1.1.3. Derivados de la vitamina D**

Se emplean análogos sintéticos de la vitamina D como el calcipotriol, el tacalcitol y el calcitriol, constituyendo una de las alternativas más seguras ya que apenas generan efectos sistémicos sobre el organismo. Están indicados en el tratamiento de la psoriasis en placas, y su efecto ha demostrado ser más persistente en el tiempo que el proporcionado por los

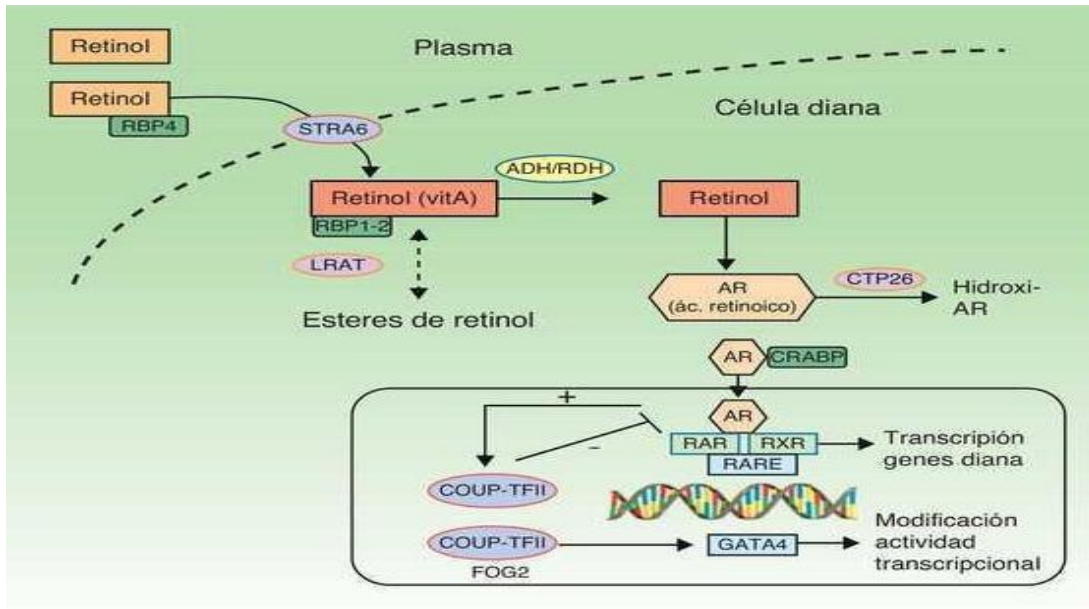


corticoides tópicos de alta potencia; además, esta eficacia se mantiene en el tiempo sin producir tolerancia (Genovese et al., 2021). Su mecanismo de acción tiene lugar al actuar sobre los receptores de la vitamina D, que son un miembro de la familia de receptores nucleares de los factores de transcripción. Estos análogos se unen a los receptores de la vitamina D provocando la modificación de la transcripción del material genético, lo que genera la diferenciación de una variedad de células, ya que inhiben la síntesis de los queratinocitos no diferenciados, estimulando la producción de los queratinocitos diferenciados (Puig et al., 2009).

Los efectos adversos más comunes son eritema, prurito y quemazón, aunque el efecto secundario más frecuente es la irritación local en áreas como la región facial o los pliegues, sin embargo, el tacalcitol permite su posible aplicación en la cara sin mostrar una efectividad superior frente al calcipotriol y calcitriol. Por otro lado, existe la posibilidad de que los todos estos fármacos puedan producir hipercalcemia e hipercalciuria, aunque se trata de un efecto poco habitual asociado al exceso de la dosis semanal recomendada (Khatoon et al., 2022).

#### **4.1.1.4. Retinoides o derivados de la vitamina A**

Los retinoides son un grupo de compuestos derivados de la vitamina A, que actúan sobre la inflamación y sobre la hiperproliferación celular. Se unen a los receptores nucleares específicos del ácido retinoico (RAR/ RXR), activando cualquiera de sus subtipos ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ) lo que modifica la expresión del ADN celular, alterando la diferenciación y proliferación celular de las células epidérmicas (Genovese et al., 2021) (**Figura 10**). Aunque los retinoides actúan principalmente uniéndose a los receptores del núcleo de la célula, también actúan de forma indirecta antagonizando diferentes factores de transcripción (Khatoon et al., 2022).



**Figura 10.** Mecanismo de acción de los retinoides. Se unen al receptor nuclear RAR o RXR, activando sus subtipos ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ) lo que permite modular la trascrición de genes que codifican varias proteínas implicadas en la patogenia de la psoriasis (Tomado de Khatoon et al., 2022).

El tazaroteno es un derivado de la vitamina A de tercera generación, que se emplea fundamentalmente para el tratamiento de la psoriasis en placa. Sus efectos secundarios derivan de la irritación cutánea que generalmente produce siendo frecuente la presencia de eritema, inflamación, sensación de quemazón y prurito, por lo que se aconseja su combinación simultánea o alternante con corticoides tópicos, de potencia media o alta, ya que permiten obtener una mayor respuesta terapéutica, minimizar el efecto irritante del tazaroteno y disminuir la dosis de corticoides, lo que reduce el riesgo de atrofia cutánea y la formación de estrías características de los corticoides (Khatoon et al., 2022).

**Tabla 1.** Resumen de los tratamientos tópicos aprobados en la actualidad para tratar la psoriasis

<b>Tratamientos Tópicos</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Tipo de psoriasis</b>	<b>Reacciones adversas</b>
<p>Corticosteroides:</p> <p>Propionato de clobetasol (grupo I)</p> <p>Dipropionato de betametasona (grupo II)</p>	<p>Estimulación de lipocortinas que inhiben la proteína fosfolipasa A2 impidiendo la liberación de ácido araquidónico y por conla síntesis de prostaglandinas y de leucotrienos.</p> <p>Efecto antiinflamatorio, inmunosupresor y antimitótico</p>	<p>Psoriasis en placas</p>	<p><u>Efectos adversos locales:</u></p> <p>Atrofia cutánea, dermatitis perioral, estrías y telangiectasias</p> <p><u>Efectos adversos sistémicos:</u></p> <p>Supresión reversible del eje hipotálamo hipofisario adrenal</p>
<p>Ditranol</p>	<p>Oxidación del ditranol provocando la formación de radicales libres activos que inhiben la síntesis del ADN.</p> <p>Efecto antiproliferativo</p>	<p>Psoriasis en placas</p>	<p><u>Efectos adversos locales:</u></p> <p>Alergia de contacto, enrojecimiento, ardor alrededor de la lesión y dermatitis irritativa crisofánica</p>
<p>Derivados de la vitamina D:</p> <p>Calcipotriol</p> <p>Tacalcitol</p> <p>Calcitriol</p>	<p>Unión a los receptores de la vitamina D provocando la modificación de la transcripción del material genético.</p> <p>Efecto Antiproliferativo</p>	<p>Psoriasis en placas</p>	<p><u>Efectos adversos locales:</u></p> <p>Irritación local en la región facial o en los pliegues, eritema, prurito, quemazón</p> <p><u>Efectos adversos sistémicos</u></p> <p>Hipercalcemia e hipercalciuria</p>
<p>Retinoides o derivados de la vitamina A</p> <p>Tazaroteno</p>	<p>Unión a los receptores nucleares específicos del ácido retinoico (RAR/RXR) modificando la expresión del ADN celular.</p> <p>Efecto antiproliferativo</p>	<p>Psoriasis en placas</p>	<p><u>Efectos adversos locales:</u></p> <p>Irritación cutánea, eritema, inflamación y sensación de quemazón</p>

#### **4.1.2. Fototerapia y fotoquimioterapia**

La fototerapia y la fotoquimioterapia constituyen una alternativa terapéutica para aquellas formas limitadas y recalcitrantes de la psoriasis. Debido a su gran versatilidad y a sus limitados efectos secundarios, estas terapias se aplican también en otras patologías inflamatorias cutáneas (vitiligo, dermatitis atópica y prurigo nodular). Ambas terapias requieren 2 ó 3 días por semana de aplicación durante 6-8 semanas, con el consiguiente desplazamiento al centro hospitalario. Además, se debe considerar en los pacientes la posible aparición a largo plazo de fotosensibilidad, riesgo de cataratas, hepatotoxicidad por los psoralenos empleados en la fotoquimioterapia y el peligro de desarrollar tumores cutáneos (Genovese et al., 2021).

##### **4.1.2.1. Fototerapia ultravioleta B (UVB)**

La terapia ultravioleta B de banda estrecha (UVB-BE) está considerada en la actualidad como el tratamiento de primera elección en la fototerapia de la psoriasis en placas moderada- grave, en la que no ha sido posible el control con tratamientos tópicos (**Figura 11**). La UVB-BE está asociada a una mayor comodidad y seguridad con respecto a la terapia PUVA (fotoquimioterapia). La terapia UVB-BE se fundamenta en el empleo de radiación UVB restringida a una banda espectral de emisión entorno a los 311 nanómetros (nm) sobre la superficie de las áreas afectadas. Además, la terapia UVB de banda ancha, que presenta una banda espectral de emisión desde los 290 hasta los 320 nm, se considera adecuada para el tratamiento de la psoriasis en gotas y de aquellas formas con distribución seborroide (Akshitha et al, 2022). Su mecanismo de acción se basa en la formación de dímeros de pirimidina que provocan lesiones moleculares en el ADN, generando la inhibición de la actividad de las APC, la inducción de la apoptosis de los linfocitos T, así como la inducción de linfocitos T reguladores, y la inhibición de las respuestas linfoproliferativas y de las células NK (Giovanni et al., 2022).

El efecto secundario más frecuente a corto plazo es el eritema, ya que se produce en el 50% de los pacientes. También, se ha notificado la presencia de xerosis cutánea, prurito, aparición de ampollas y riesgo de reinfecciones por el virus del herpes simple (Akshitha et al, 2022).



**Figura 11.** Paciente tratado con fototerapia UVB (Tomado de Akshitha et al, 2022).

#### **4.1.2.2. Fotoquimioterapia (terapia PUVA)**

Consiste en la administración de un fármaco foto sensibilizante o psoraleno por vía oral, y en la posterior exposición de radiación ultravioleta A (UVA) alcanzando longitudes de onda situadas entre los 320-355 nm tras dos horas de la ingestión del medicamento psoraleno. La terapia PUVA está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas grave, y en aquellas formas de extensión moderada que no responden al tratamiento tópico o a la terapia UVB (Giovanni et al., 2022). Su mecanismo de acción se basa en la formación de foto aductos de ADN, que interfieren en la replicación y transcripción del ADN ya que inhiben la transcripción génica de las células dérmicas, lo que conduce a una menor liberación de citocinas y de moléculas de adhesión en las respuestas inflamatorias (Giovanni et al., 2022).

Los efectos secundarios más frecuentes son la fototoxicidad, eritemas de intensidad variable, formación de ampollas y prurito (Akshitha et al, 2022).

#### **4.1.3. Tratamientos sistémicos**

El tratamiento sistémico está indicado en la psoriasis moderada-grave en los casos en que no es eficaz el tratamiento tópico, en aquellas formas extensas con un BSA > 5-10% o PASI > 10%, y en aquellos casos asociados a la presencia de eritrodermia, psoriasis pustulosa extensa y artropatía psoriásica (Genovese et al., 2021). Las indicaciones terapéuticas de los tratamientos sistémicos empleados para la psoriasis proceden de la información recogida en las fichas técnicas correspondientes del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA).

#### **4.1.3.1. Retinoides sistémicos**

La acitretina es un retinoide sintético derivado de la vitamina A de segunda generación, es un medicamento sistémico de segunda línea, ya que se emplea en primer lugar para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave, el metotrexato o la ciclosporina A (Osuna et al., 2021). Está indicado en las formas graves y generalizadas de psoriasis refractarias y en la psoriasis pustulosa de las manos y pies. Su mecanismo de acción no es conocido completamente. Sin embargo, se conoce que la acitretina modula la proliferación y diferenciación celular de la epidermis, presentando efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios. Los pacientes que son tratados muestran una disminución del descamado, del eritema y del grosor de la lesión (Hammadi et al., 2022).

Presenta numerosos efectos adversos, entre ellos: queilitis, alopecia, xerosis grave, xerofthalmia, prurito, hipertrigliceridemia y disfunción hepática, aunque, el efecto secundario más peligroso es la teratogenidad que se prolonga hasta 2 años tras la suspensión del fármaco (Osuna et al., 2021).

#### **4.1.3.2. Metotrexato**

Es un medicamento que posee acción antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunosupresora estando indicado en la psoriasis grave recalcitrante que no responde adecuadamente a otras formas de terapia como la fototerapia, quimioterapia, acitretina o al tratamiento tópico (Akshitha et al, 2022). Por lo tanto, se encuentra indicado en la psoriasis en placas moderada-grave, en la eritrodermia psoriásica, en la psoriasis pustulosa generalizada, en la psoriasis ungueal, en la psoriasis palmo-plantar y, muy especialmente, en la artritis psoriásica. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición competitiva de la enzima dihidrofolato impidiendo la activación del ácido fólico, lo que a su vez impide la síntesis del ácido desoxitimidílico, que es indispensable para la síntesis de ADN. Su acción antiinflamatoria viene determinada por la inducción de apoptosis sobre los linfocitos T activados y neutrófilos (Hammadi et al., 2022).

La mayoría de las reacciones adversas son leves, y están asociadas a una toxicidad gastrointestinal como la estomatitis ulcerativa, náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, úlcera

gástrica y sangrado intestinal. Los efectos adversos más graves que incluyen toxicidad hematológica, hepática y pulmonar son infrecuentes y a menudo asociadas a factores predisponentes previos. Destacar que, por sus efectos teratogénicos, tiene contraindicación absoluta durante el embarazo y la lactancia, por lo que debe suspenderse, al menos, durante tres meses antes de la concepción (Khatoon et al., 2022).

#### **4.1.3.3. Ciclosporina A**

Está indicada en pacientes con psoriasis severa en placas, en quienes la terapia convencional tópica resulta ineficaz o inadecuada, también se emplea en la psoriasis eritrodérmica, en la psoriasis pustulosa generalizada y en la psoriasis palmoplantar. Actúa inhibiendo la primera fase de activación de las células T, lo que conlleva a un bloqueo en la vía de transducción de la señal que modula la producción de citocinas de los linfocitos T, impidiendo la síntesis de IL-2 e IFN- $\gamma$  (Gamo y López-Estebanz, 2006).

Los efectos adversos más importantes son la inducción de la hipertensión arterial y la toxicidad renal, por lo que se requiere un control adecuado de la tensión arterial y del aclaramiento de la creatinina. Como efectos menores destacan la producción de cefalea, temblor, parestesias, hipertricosis, hiperplasia gingival e hipertrigliceridemia (Gamo y López-Estebanz, 2006).

#### **4.1.3.4. Apremilast**

Es un inhibidor oral de la fosfodiesterasa-4 indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica moderada- grave en pacientes que no han respondido al tratamiento sistémico, incluyendo ciclosporina o metotrexato, y en la artritis psoriásica. Por tanto, es un medicamento sistémico de segunda línea, que actúa modulando una serie de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios, ya que inhibe la fosfodiesterasa-4 lo que eleva los niveles intracelulares de AMPc, que a su vez disminuye la respuesta inflamatoria mediante la modulación de la expresión de las citocinas proinflamatorias: TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17. Además, el AMPc modula también los niveles de citocinas antiinflamatorias como IL-10 (Genovese et al., 2021).

Las reacciones adversas del apremilast son en su mayoría de intensidad leve-moderada. Se ha notificado con frecuencia trastornos gastrointestinales, que incluyen diarrea y náuseas, e infecciones del tracto respiratorio superior, junto con la aparición de cefalea y cefalea tensional (Akshitha et al, 2022).

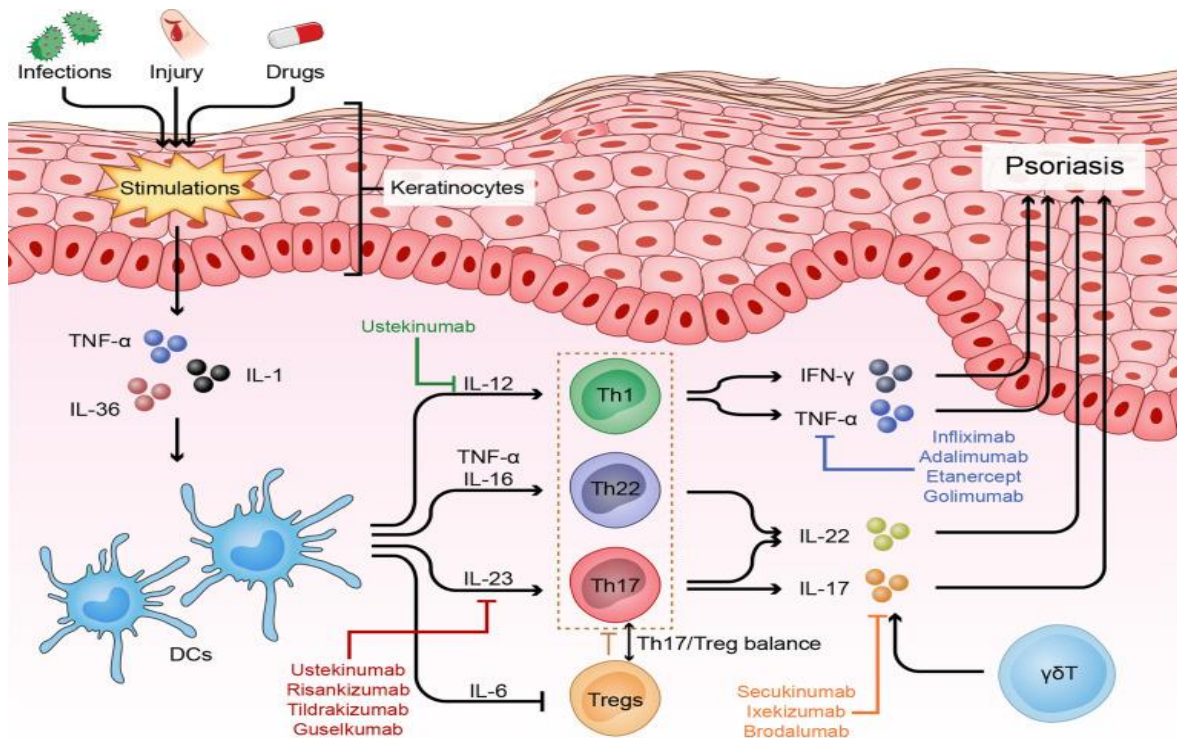
#### **4.1.4. Terapias biológicas**

En la actualidad, los nuevos agentes biológicos están dirigidos a las principales citocinas inflamatorias implicadas en el desarrollo de la patología (**Figura 12**), estando comercializados los siguientes grupos (Alcantara et al., 2021):

- Inhibidores del TNF-  $\alpha$ ): infliximab, etanercept, adalimumab
- Inhibidores de la subunidad p40 de las IL-12/ IL-23: ustekinumab
- Inhibidores de la subunidad p19 de IL-23: guselkumab, risankizumab
- Inhibidores de la interleucina IL-17A: secukinumab, ixekizumab
- Inhibidores de la IL-17A e IL-17F: bimekizumab
- Inhibidores del receptor de IL-17: brodalumab

Las indicaciones terapéuticas de los fármacos biológicos empleados para la psoriasis proceden de la información recogida en las fichas técnicas correspondientes del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA).





**Figura 12.** Principales citocinas implicadas en la patogénesis de la enfermedad empleándose como dianas terapéuticas para el tratamiento de la psoriasis. Se muestran los fármacos que se encuentran actualmente autorizados para su uso (Tomado de Alcantara et al., 2021).

#### 4.1.4.1. Inhibidores del TNF- $\alpha$

##### Infliximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico que está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave, en aquellos pacientes intolerantes o que no han respondido al tratamiento sistémico como ciclosporina, metotrexato o PUVA. Infliximab se fija a las áreas de alta afinidad y transmembrana del TNF- $\alpha$ , impidiendo que se pueda unir a sus receptores y lleve a cabo la inducción de citocinas proinflamatorias como la IL-1 e IL-6, por lo tanto, actúa bloqueando su actividad biológica. Sin embargo, no inhibe la actividad biológica del TNF- $\beta$ , que es una citocina que comparte los mismos receptores que el TNF- $\alpha$  (Gamo y López-Estebarez, 2006).

Sus efectos adversos más frecuentes son infección del tracto respiratorio superior, infecciones víricas (influenza, herpes zoster), infecciones bacterianas (septicemia),

neutropenia, leucopenia, anemia, síntomas respiratorios alérgicos, cefaleas y taquicardia (Hammadi et al.,2022).

### **Etanercept**

Es una proteína de fusión humana formada por la porción de reconocimiento de ligandos del receptor al TNF- $\alpha$  y, por otra parte, constituida por la porción Fc de la inmunoglobulina humana IgG1. Está indicado en la psoriasis en placas moderada a grave, que no han respondido a la terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA, y en la psoriasis en placas crónica grave tanto en niños a partir de los 6 años de edad, como en adolescentes. Etanercept se une al TNF- $\alpha$  bloqueando su capacidad para unirse a los receptores de la superficie celular, lo que produce la inactivación de las funciones biológicas tanto del TNF- $\alpha$  como del TNF- $\beta$ , y por tanto, actúa bloqueando las respuestas inflamatorias e inmunológicas implicadas de la psoriasis (Gamo y López-Estebanz, 2006).

Los efectos adversos más frecuentes son reacciones en la zona de inyección (hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor, hinchazón), prurito, erupción y pirexia (Gamo y López-Estebanz, 2006).

### **Adalimumab**

Es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG1 humano indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas crónica moderada a grave en adultos, en niños a partir de 4 años de edad y en adolescentes. Adalimumab se une específicamente al TNF- $\alpha$  debido a su elevada afinidad, neutralizando su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 en la superficie celular (Puig et al., 2009).

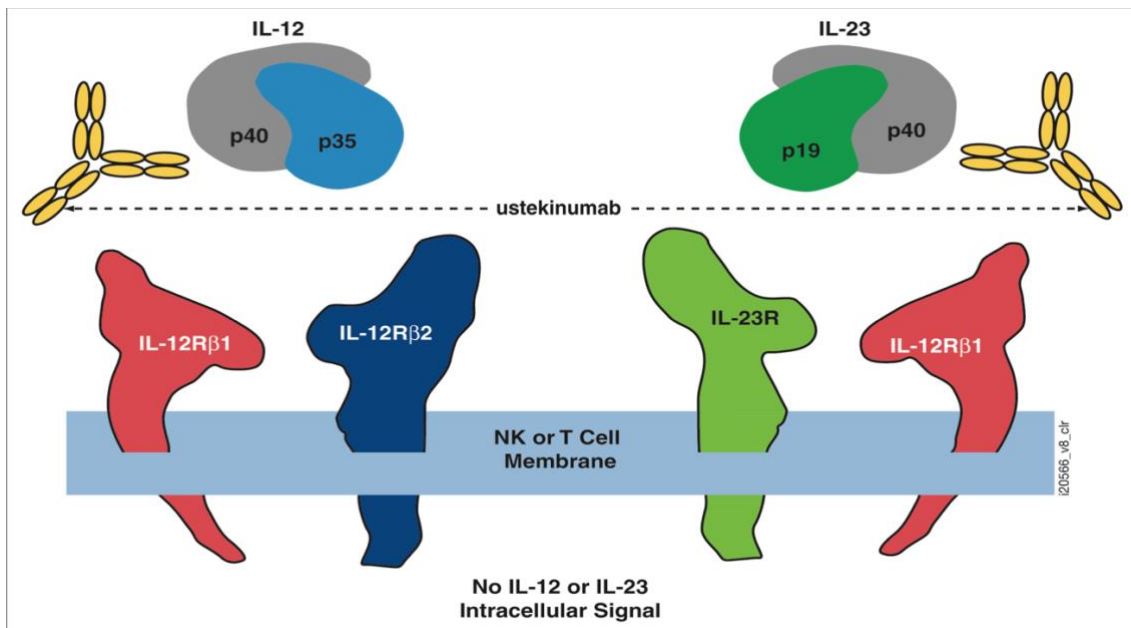
Sus efectos adversos más frecuentes son infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, nasofaringitis, faringitis, así como, infecciones sistémicas (sepsis, candidiasis, gripe) e infecciones gastrointestinales (Akshitha et al., 2022).

#### 4.1.4.2. Inhibidores de la subunidad p40 de las IL-12 e IL-23

##### Ustekinumab

Es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la subunidad p40 de las IL-12 e IL-23 estando indicado en el tratamiento de la psoriasis en placa moderada- grave, que no responde a tratamientos sistémicos, incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA. Se une con gran afinidad a la subunidad proteica p40 de las citocinas humanas IL-12 e IL-23 impidiendo la unión de estas citocinas a su proteína receptora IL-12R $\beta$ 1, expresada en la superficie de las células inmunitarias (**Figura 13**). Por tanto, impide la acción de las IL-12 e IL-23 que inducen la secreción de numerosas citocinas inflamatorias relacionadas con la enfermedad psoriásica (Akshitha et al., 2022).

Las reacciones adversas más frecuentes son la infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, sinusitis, dolor orofaríngeo y prurito (Carrascosa et al., 2009).



**Figura 13.** Mecanismo de acción de ustekinumab. Se muestra su unión a la subunidad 40 de la IL-12 e IL-23 (Tomado de Akshitha et al., 2022).

#### **4.1.4.3. Inhibidores de la subunidad p19 de la IL-23**

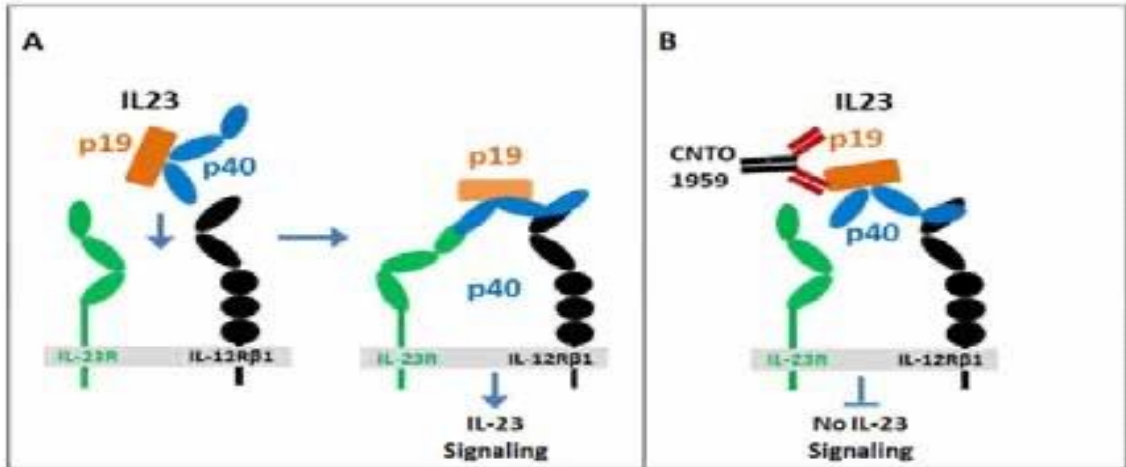
##### **Guselkumab**

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano que está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada- grave. Actúa inhibiendo la IL-23 al unirse a su subunidad p19 (**Figura 14**) por lo que impide la activación de la respuesta inmunológica inflamatoria Th17 y con ello, la liberación de sus citocinas proinflamatorias (IL-17 e IL-22) que contribuyen a estimular la proliferación, la diferenciación y la activación sostenida de los linfocitos Th17 (Tokuyama y Mabuchi, 2020).

Las principales reacciones adversas que han sido notificadas son: infecciones de las vías respiratorias, dolor de cabeza, diarrea, aumento de las transaminasas y reacciones en el lugar de inyección (eritema, dolor, prurito, hematomas y hemorragia) (Puig et al., 2009).

##### **Risankizumab**

Se trata de un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se une selectivamente a la subunidad p19 de la citocina IL-23 con gran especificidad y afinidad. Presenta el mismo mecanismo de acción que guselkumab (**Figura 14**). Este fármaco aún no se encuentra comercializado, aunque está autorizado desde el 30/05/2019, estando sujeto a seguimiento adicional actualmente. En los ensayos clínicos, se observó la reducción y eliminación significativa de las lesiones cutáneas en pacientes con psoriasis crónica en placas moderada-grave, presentando un inicio de acción rápido y efectos sostenidos a largo plazo similares a ustekinumab. Las reacciones adversas más frecuentes fueron infecciones de las vías respiratorias altas, infecciones por tiña, cefaleas, prurito y fatiga (Chen et al., 2021).



**Figura 14.** Mecanismo de acción de guselkumab y de risankizumab, en el cual se unen a la subunidad p19 de la citocina IL-23 (Tomado de Akshitha et al., 2022).

#### 4.1.4. 4. Inhibidores de la interleucina IL-17A

##### Secukinumab

Es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une específicamente a la IL-17A estando indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada- grave en adultos, en niños a partir de 6 años de edad y en adolescentes. Secukinumab se une selectivamente a la citocina IL-17A impidiendo su interacción con sus receptores específicos IL-17R, por lo tanto, bloquea su acción biológica impidiendo la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias (**Figura 15**) (Akshitha et al., 2022).

Los efectos adversos más frecuentes son las infecciones de las vías respiratorias altas (rinofaringitis, rinitis), herpes oral, diarreas, náuseas y cefaleas (Carrascosa et al., 2019).

##### Ixekizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4 que se une de forma específica a la IL-17A (Carrascosa et al., 2009). Presenta el mismo mecanismo de acción que secukinumab (**Figura 15**) estando indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada- grave en adultos, en niños a partir de 6 años de edad, en adolescentes, y en la artritis psoriásica en

pacientes que no han respondido al tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME).

Los efectos adversos más frecuentes incluyen: infección del tracto respiratorio superior, infección por tiña, herpes simple (mucocutáneo), dolor orofaríngeo, náuseas y reacciones en el lugar de la inyección (eritema, dolor, prurito, hematomas y hemorragia) (Tokuyama y Mabuchi, 2020).

#### **4.1.4.5. Inhibidores de la IL-17A e IL-17F**

##### **Bimekizumab**

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 que inhibe selectivamente tanto la IL-17A como la IL-17F, procedentes de la estimulación de los linfocitos Th17 (Armstrong y Read, 2020c). Al impedir la liberación de las citocinas IL-17A e IL-17F, se evita la expresión adicional de citocinas proinflamatorias y factores estimulantes de colonias, así como la movilización y activación de neutrófilos. Este medicamento inyectable no está comercializado aún, sin embargo, se encuentra autorizado desde el 27/10/2021, demostrando tener mayor eficacia y seguridad en comparación con otros tratamientos biológicos convencionales como secukinumab, que inhibe únicamente la IL-17A (Akshitha et al., 2022). Esta indicado en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave generando un mayor aclaramiento en las lesiones de la piel en relación con secukinumab.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron infecciones de las vías respiratorias altas (comúnmente nasofaringitis), candidiasis oral, infecciones por tiña, infecciones por herpes simple, dermatitis y eczema (Reich et al., 2021).

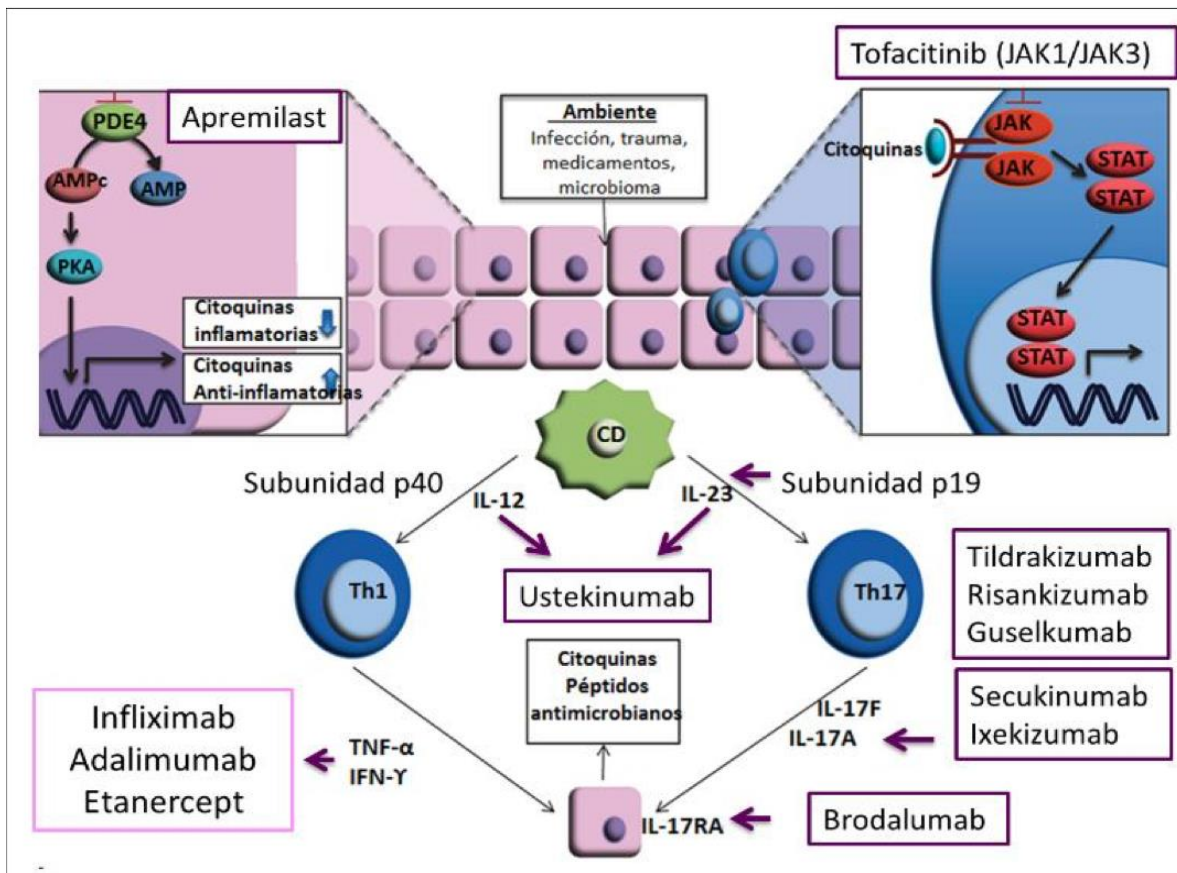
#### **4.1.4.6. Inhibidores del receptor de IL-17**

##### **Brodalumab**

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado de tipo IgG2 que está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada- grave. Se une con gran afinidad al receptor

de la interleucina 17 (IL-17RA) bloqueando las actividades biológicas de las citocinas proinflamatorias IL-17A, IL-17F, heterodímero IL-17A/F e IL-25 (**Figura 15**), dando como resultado la disminución de la inflamación y de los síntomas clínicos característicos de la psoriasis.

Las reacciones adversas principales son la aparición de tiñas, cefaleas, dolor orofaríngeo, diarreas, náuseas, mialgia, fatiga y reacciones en el lugar de inyección (eritema, dolor, prurito, hematomas y hemorragia) (Tokuyama y Mabuchi, 2020).



**Figura 15.** Principales vías inmunitarias de la psoriasis. Se muestran los mecanismos de acción de los inhibidores de la IL-17A (secukinumab e ixekizumab) y de los inhibidores del receptor IL-17 (brodalumab) (Tomado de Akshitha et al., 2022).

**Tabla 2.** Resumen de los tratamientos sistémicos autorizados para el tratamiento de la psoriasis

<b>Tratamiento sistémico</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Tipo de psoriasis</b>	<b>Reacciones adversas</b>
<p>Retinoide sistémico:</p> <p>Acitretina</p>	<p>No conocido completamente. Modula la proliferación y diferenciación celular</p> <p>Efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios</p>	<p>Psoriasis eritrodermica</p> <p>Psoriasis pustulosa</p> <p>Psoriasis en placas</p>	<p>Queilitis, alopecia, xerosis grave, xeroftalmia, prurito, hipertrigliceridemia y disfunción hepática</p>
<p>Metotrexato</p>	<p>Inhibición competitiva de la enzima dihidrofolato impidiendo la síntesis del ácido desoxitimídico y por tanto, inhibe la síntesis de ADN.</p> <p>Efecto antiinflamatorio, antiproliferativo e inmunosupresor</p>	<p>Psoriasis en placas</p> <p>Psoriasis eritrodermica</p> <p>Psoriasis pustulosa generalizada</p> <p>Psoriasis palmo-plantar</p> <p>Artritis psoriásica</p>	<p>Toxicidad gastrointestinal (estomatitis ulcerativa, náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, úlcera gástrica y sangrado intestinal), toxicidad hematológica, hepática y pulmonar</p>
<p>Ciclosporina A</p>	<p>Inhibición de la activación de los linfocitos T, y con ello la producción de citocinas IL-2 e interferón <math>\gamma</math>.</p>	<p>Psoriasis en placas</p> <p>Psoriasis eritrodermica</p> <p>Psoriasis pustulosa generalizada</p> <p>Psoriasis palmoplantar.</p>	<p>Hipertensión arterial y toxicidad renal</p>
<p>Infliximab</p>	<p>Inhibidores del TNF-<math>\alpha</math></p>	<p>Psoriasis en placas</p>	<p>Infección del tracto respiratorio superior, infecciones víricas infecciones bacterianas neutropenia, leucopenia, anemia y taquicardia</p>



Etanercept	Inhibidores del TNF- $\alpha$	Psoriasis en placas adultos en niños (a partir de 6 años) y adolescentes	Reacciones en la zona de inyección (hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor, hinchazón), prurito, erupción y pirexia.
Adalimumab	Inhibidores del TNF- $\alpha$	Psoriasis en placas en adultos, en niños (a partir de 4 años) y en adolescentes.	Infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, nasofaringitis, infecciones sistémicas e infecciones gastrointestinales
Ustekinumab	Inhibidores de la subunidad p40 de las IL-12 e IL-23	Psoriasis en placa	Infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, sinusitis, dolor orofaríngeo y prurito.
Guselkumab	Inhibidores de la subunidad p19 de la citocina IL-23	Psoriasis en placas	Infecciones de las vías respiratorias, dolor de cabeza, diarrea, aumento de las transaminasas y reacciones en el lugar de inyección (eritema, dolor, prurito, hematomas y hemorragia)
Risankizumab	Inhibidores de la subunidad p19 de la citocina IL-23	Psoriasis en placas	Infecciones de las vías respiratorias altas e infecciones por tiña
Secukinumab	Inhibidores de la interleucina IL-17A	Psoriasis en placas en adultos, en niños (a partir de 6 años) y en adolescentes	Infecciones de las vías respiratorias altas (rinofaringitis, rinitis), herpes oral, diarreas, náuseas y cefaleas

Ixekizumab	Inhibidores de la interleucina IL-17A	Psoriasis en placas moderada- grave en adultos, en niños a partir de 6 años de edad, en adolescentes, y en la artritis psoriásica	Infección del tracto respiratorio superior, infección por tiña, herpes simple (mucocutáneo), dolor orofaríngeo, reacciones en el lugar de la inyección (eritema, dolor, prurito, hematomas y hemorragia)
Bimekizumab	Inhibidor de las citocinas: IL-17A e IL-17F	Psoriasis en placas	Infecciones de las vías respiratorias altas (nasofaringitis), candidiasis oral, infecciones por tiña, infecciones por herpes simple, dermatitis y eczema
Brodalumab	Inhibidores del receptor de IL-17	Psoriasis en placas	Tiñas, cefaleas, dolor orofaríngeo, diarreas, náuseas, mialgia, fatiga y reacciones en el lugar de inyección

## 4.2. Fármacos en ensayos clínicos

En este apartado se resumen algunos de los fármacos que actualmente se encuentran en ensayos clínicos para el tratamiento de la psoriasis.

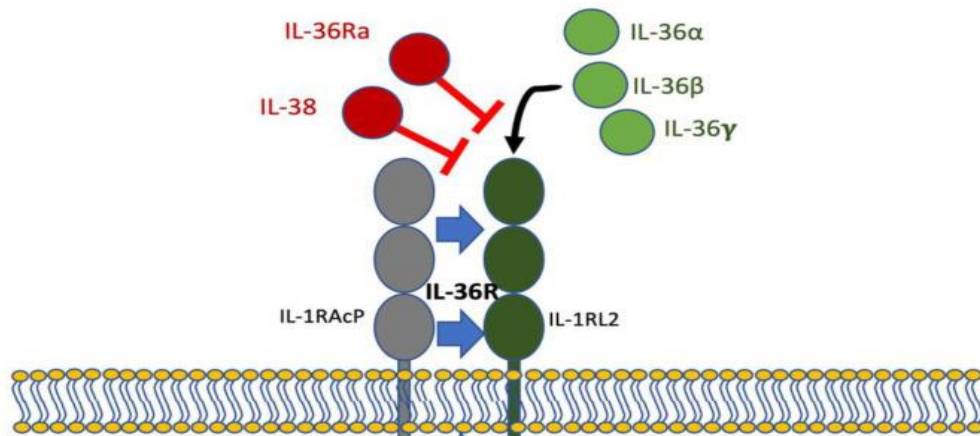
### 4.2.1. Inhibidores de la interleucina-36 (IL-36)

#### 4.2.1.1. Spesolimab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea selectivamente la activación del receptor de la IL-36 (IL-36R). La IL-36R es un complejo heterodimérico compuesto por una subunidad IL-1RL2 y un correceptor IL-1RAcP. La unión de agonistas (IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  o IL-

36 $\gamma$ ) a IL-1RL2 da como resultado la activación de vías intracelulares que provocan la expresión de genes proinflamatorios (**Figura 16**).

La IL-36 es una citocina perteneciente a la familia de citocinas proinflamatorias IL-1, que presenta un antagonista (IL-36Ra) que inhibe los efectos de varias citocinas asociadas a la IL-36 incluidos los miembros de la familia de IL-1 (IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$ ) (Byrne et al., 2021). Spesolimab actúa como antagonista al unirse al receptor IL-36R lo que impide la señalización y activación de las vías proinflamatorias, que llevan a cabo la liberación descontrolada de diversos mediadores inflamatorios, como CXCL8, IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-23 provocando la inflamación de la piel y los síntomas característicos de la PPG. Dicho fármaco se encuentra en ensayos clínicos de fase II demostrando una gran eficacia en la eliminación de las lesiones clínicas psoriásicas, sin embargo, se ha asociado a la aparición de lesión hepática inducida por el fármaco, y la aparición de infecciones, ya que se han detectado anticuerpos inducidos por el fármaco. Por lo tanto, es necesario realizar ensayos más largos y de mayor tamaño para determinar el efecto y los riesgos de spesolimab en pacientes con PPG (Sachen et al., 2022).



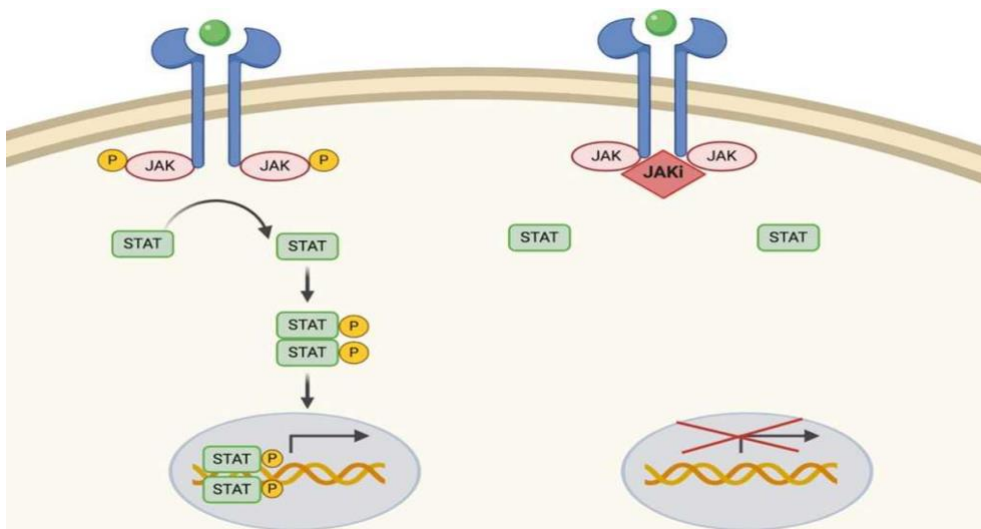
**Figura 16.** Vía de señalización implicada en el eje de la IL-36. Su receptor (IL-36R) está formado por la subunidad IL-1RL2 y el correceptor IL-1RAcP. La unión de agonistas como IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  o IL-36 $\gamma$  (color verde) a la subunidad IL-1RL2 provoca la expresión de citocinas proinflamatorias. Spesolimab actúa como antagonista (IL-36Ra e IL-38) del receptor IL-36R, mostrando en color rojo, impidiendo la activación y liberación de la IL-36 (Tomado de Sachen et al., 2022).

#### 4.2.2. Inhibidores de la Jak cinasa (JAK)

Las Janus cinasas (JAK) son una familia de tirosincinasas formadas por las moléculas JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2, que actúan intracelularmente como transductores de señales (Keeling y Maksymowych, 2021), debido a que algunas citocinas proinflamatorias usan la vía de señalización JAK/STAT para la transducción de señales, convirtiéndose en una nueva diana terapéutica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias cutáneas al modular de forma selectiva el sistema inmune.

Entre las citocinas que transmiten su señal a través de la vía JAK/STAT se encuentra: el IFN- $\gamma$ , el IFN- $\alpha$ , la IL-2, la IL-6, la IL-12, la IL-13, la IL-19, la IL-20, la IL-21, la IL-22 y la IL-23, sin embargo, el TNF- $\alpha$ , la IL-17, y la IL-1, incluyendo el grupo IL-36, no activan directamente la vía JAK/STAT tras su unión al correspondiente receptor de la vía, pero su actividad se puede suprimir indirectamente mediante la inhibición de la vía JAK/STAT (Krueger et al., 2022), por lo que actualmente se considera la principal diana terapéutica para futuras terapias.

La vía de señalización intracelular JAK/STAT (**Figura 17**) comienza con la unión de la citocina a su receptor más afín en la membrana celular, dicha unión desencadena un cambio conformacional en el receptor, que activa a la JAK mediante fosforilación. La JAK activada forma dímeros en la porción intracitoplasmática de los receptores de las citocinas. Estos dímeros de JAK se pueden asociar a múltiples receptores y ser activados por diferentes citocinas, para activar distintas proteínas STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, STAT6). Estas proteínas STAT activadas por la JAK se asocian formando dímeros, capaces de translocarse al núcleo de la célula. Allí actúan como factores de transcripción ya que se unen al ADN, regulando la transcripción de los genes responsables de la producción de citocinas proinflamatorias y de los factores de crecimiento implicados en el crecimiento celular y en la apoptosis (Chimalakonda et al., 2021). De hecho, se ha demostrado que en las lesiones psoriásicas existe una sobrerregulación de la vía de señalización JAK/STAT con un incremento en la expresión de las proteínas STAT1 y STAT3 en comparación con la piel sana (Byrne et al., 2021).



**Figura 17.** Vía de señalización JAK/STAT. Comienza con la unión de la citocina a su receptor correspondiente activando JAK mediante fosforilación. El JAK activado fosforila a la proteína STAT, activándola y, por último, la proteína STAT activada se transloca al núcleo actuando como factor de transcripción (Tomado de Byrne et al., 2021).

Cada miembro de la familia JAK se empareja con otro miembro de la misma familia para mediar la señalización de las citocinas proinflamatorias. La proteína STAT1 es responsable de la transducción de señales del IFN tipo I ( $\alpha$  y  $\beta$ ) y tipo II ( $\gamma$ ) a través de un mecanismo dependiente de JAK1/JAK2, y de la activación de la IL-23 mediante la unión de JAK2/TYK2 (Sachen et al., 2022). Por otro lado, la proteína STAT3 está involucrada en la estimulación y diferenciación de los linfocitos Th17 por lo que se puede evitar la liberación de la IL-17 indirectamente al inhibir la vía de señalización JAK/STAT. También la proteína STAT3 está implicada en la activación de la IL-6 a través de los dímeros JAK1/JAK2 o JAK1/TYK2 (Krueger et al., 2022).

En los últimos años, los inhibidores de la JAK han demostrado tener eficacia en enfermedades inflamatorias inmunomediadas, como la artritis reumatoide, la dermatitis atópica, y también otras dermatosis como la hidrosadenitis debido a que se unen al sitio de unión del adenosín trifosfato del dímero JAK, impidiendo su autofosforilación y por tanto, su activación (Byrne et al., 2021). Al no producirse la activación de JAK, la proteína STAT no se puede activar ni translocar al núcleo celular, resultando en una menor transcripción de

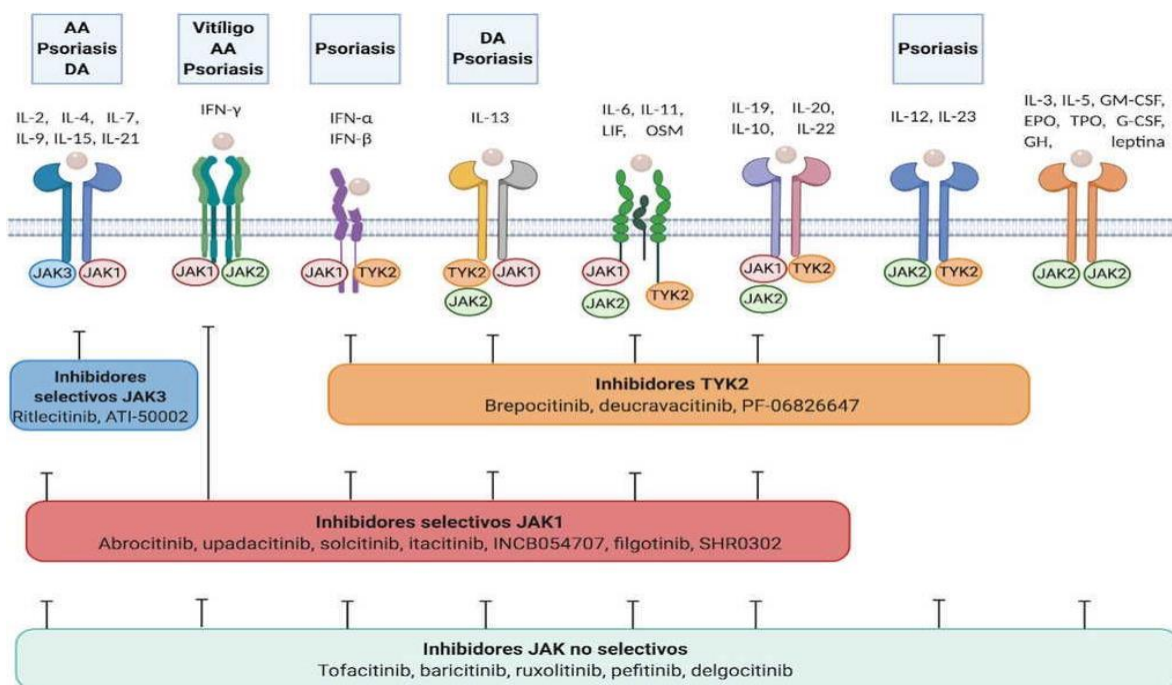
genes proinflamatorios, por lo tanto, los inhibidores de la JAK son moléculas que impiden la transducción de señales a través de la vía de señalización JAK/STAT de las principales citocinas proinflamatorias implicadas en la psoriasis (Sachen et al., 2022).

Los inhibidores de la JAK, al disminuir el efecto de las citocinas que se activan por la vía de señalización JAK/STAT, podrían ser más eficaces que los tratamientos biológicos clásicos, que solo están dirigidos a una citocina específica. Otra de las características de los inhibidores de la JAK es su pequeño tamaño permitiendo que las moléculas penetren fácilmente la barrera epidérmica y se puedan usar en formulaciones tópicas, lo que supone una gran ventaja en comparación con los tratamientos convencionales (Byrne et al., 2021). El perfil de seguridad de los inhibidores de la JAK tópicos es mucho mejor que el de los inhibidores de la JAK orales debido a su escasa absorción sistémica, por lo que se pueden emplear en forma de cremas, pomadas y en base liposomal, presentando efectos adversos más leves (Keeling and Maksymowych, 2021).

Los inhibidores de la JAK se pueden clasificar en dos grupos (**Figura 18**) en función de su capacidad selectiva para bloquear la señalización de los receptores de las citocinas proinflamatorias (Krueger et al., 2022):

- Inhibidores no selectivos o JAK de primera generación: actúan inhibiendo diferentes dímeros de la JAK, por lo que impiden la acción de múltiples citocinas implicadas en el sistema inmunitario del organismo. Como consecuencia, se produce la aparición de efectos adversos asociados a dislipemias, infecciones, eventos cardiovasculares, anemia y leucopenia. Estos fármacos incluyen tofacitinib, ruxolitinib y baricitinib.
- Inhibidores selectivos o JAK de segunda generación: son más selectivos al bloquear de forma exclusiva a un solo dímero de la familia JAK, por lo que impiden la señalización de determinadas citocinas inhibiendo una función biológica específica. Permiten la señalización de otras citocinas proinflamatorias de la vía JAK/STAT, de manera que las respuestas inmunológicas generadas por el organismo pueden actuar

frente a agentes patógenos. Por este motivo, los inhibidores de segunda generación disminuyen el riesgo de aparición de los efectos adversos mencionados. Estos fármacos incluyen abrocitinib, solcitinib e itacitinib adipato.



**Figura 18.** Selectividad de los inhibidores de la JAK en enfermedades inflamatorias cutáneas (alopecia areata, psoriasis, dermatitis atópica y vitiligo). Se muestran los dímeros de JAK responsables de la señalización de las citocinas proinflamatorias en función de la patología cutánea, así como la capacidad de los inhibidores de JAK para bloquear la señalización de los receptores de citocinas, de manera que los inhibidores no selectivos inhiben múltiples citocinas a la vez, mientras que los inhibidores más selectivos inhiben una función biológica específica, permitiendo la señalización de otras citocinas que están implicadas en la defensa del sistema inmune (Tomado de Krueger et al., 2022).

De manera general, la inhibición potente de la JAK2 está relacionada con la aparición de mielosupresión, presentando riesgo de anemia, neutropenia y trombocitopenia, al igual que la inhibición de la JAK1 está asociada con el incremento de los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos, aunque se suelen normalizar al cabo de 1-3 meses. Asimismo, durante la inhibición de la JAK1 se suele observar un aumento en los niveles de enzimas hepáticas, de la creatinquinasa y de la creatinina, no obstante, estos niveles vuelven a sus valores normales tras la suspensión del fármaco (Sachen et al., 2022). Por último, la pérdida de actividad de la TYK2 puede incrementar el riesgo de infecciones cutáneas severas por herpesvirus, estafilococo y micobacterias Chimalakonda et al., 2021).

A continuación, se describen los inhibidores de JAK en ensayos clínicos para el tratamiento de la psoriasis:

#### **4.2.2.1. Tofacitinib oral**

Es un inhibidor de la JAK1/JAK3 empleado en el tratamiento de la artritis psoriásica, en la artritis reumatoide moderada, en la artritis idiopática juvenil poliarticular a partir de niños de 2 años de edad, así como, para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Asimismo, se están efectuando ensayos clínicos de fase III para el tratamiento de la psoriasis crónica en placas moderada-grave, por lo que podría ser aprobado para esta indicación próximamente. Durante su ensayo clínico ha demostrado que presenta toxicidad dependiente de la dosis, ya que a dosis más altas produce la aparición de dislipidemia (niveles elevados de LDL y de colesterol total), infecciones (incluyendo la reactivación del herpes zoster), infecciones del tracto respiratorio (nasofaringitis), anemia, leucopenia y ciertos eventos cardiovasculares (embolia pulmonar) (Campanaro et al., 2021), por lo que son necesarios más estudios sobre su seguridad a largo plazo.

#### **4.2.2.2. Tofacitinib tópico**

Tofacitinib tópico podría ser una alternativa terapéutica para la psoriasis crónica en placas leve-moderada ya que presenta un perfil de seguridad más favorable y mucho mejor que los inhibidores de la JAK orales debido a su escasa absorción sistémica. La aplicación de tofacitinib tópico al 2% en ensayos clínicos de fase IIA se ha utilizado con éxito en 47 pacientes pediátricos con psoriasis cutánea moderada o severa, demostrando su mejoría frente a los eczemas al cabo las 8 semanas. Se ha empleado en forma crema, de pomada y en base liposomal detectando la aparición de irritación cutánea, acné, repigmentación con la exposición a la luz y foliculitis (Campanaro et al., 2021).



#### **4.2.2.3. Ruxolitinib tópico**

Es un inhibidor de la JAK1/JAK2 empleado para el tratamiento del eczema causado en la dermatitis atópica. Actualmente, se encuentra en ensayos clínicos de fase II para evaluar su uso como tratamiento tópico de la psoriasis crónica en placas leve-moderada demostrando que el tratamiento con ruxolitinib crema al 1% y 1,5% fue seguro, bien tolerado y efectivo, ya que redujo el grosor de las placas presentes en la piel y ayudó a mejorar tanto la descamación como el área de lesión cutánea. Sin embargo, se ha descrito la existencia de eritemas en el 72% de los casos, así como hiperpigmentación y acné transitorio (Śluczankowska-Głabowska et al., 2021).

#### **4.2.2.4. Baricitinib oral**

Es un inhibidor de la JAK1/JAK2 aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide moderada-grave y en la dermatitis atópica moderada-grave (Keeling y Maksymowych, 2021b). Actualmente, se está estudiando en ensayos clínicos de fase IIb para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada- grave, demostrando tener gran eficacia en el aclaramiento de las lesiones a partir de la semana 12. Los efectos adversos observados con mayor frecuencia fueron las infecciones, siendo la más común la nasofaringitis (Zhang et al., 2022).

#### **4.2.2.5. Abrocitinib oral**

Es un inhibidor selectivo de la JAK1 empleado para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada- grave. En la actualidad, se encuentra en ensayos clínicos de fase II para estudiar su uso en la psoriasis crónica en placas moderada-grave. En los últimos ensayos ha demostrado ser eficaz reduciendo el grosor de las placas, aunque se detectaron efectos adversos como neutropenia, trombocitopenia y reticulopenia, sin la aparición de infecciones graves ni hemorragias asociadas (Song y Lee, 2021).

A pesar de que los inhibidores de la JAK 1, 2 y 3 han demostrado tener eficacia para el tratamiento de pacientes con psoriasis moderada- grave, siguen persistiendo los problemas

de seguridad, por lo que hoy en día, no existe ningún inhibidor de la JAK que haya recibido la aprobación regulatoria para el tratamiento de la psoriasis.

#### **4.2.3. Inhibidores de la TYK2**

Las investigaciones actuales se centran en los inhibidores de la TYK2 como principal diana de acción para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave. Los últimos estudios han establecido que las vías de señalización IL-12 e IL-23 requieren la TYK2, por lo que la inhibición de esta diana está en evaluación para el tratamiento de la psoriasis al proteger contra la autoinmunidad y al impedir la aparición de inmunodeficiencia característica de los inhibidores de la JAK 1,2 y 3 (Zhang et al., 2022). La inhibición alostérica selectiva en la señalización de la TYK2 reduce los efectos adversos asociados con los inhibidores de la JAK 1,2 y 3 (alteraciones en el estado hematológico y alteraciones en los niveles lipídicos) ya que se dirigen únicamente al dominio regulatorio de la TYK2 (Campanaro et al., 2021).

La TYK2 a través de su unión a la JAK2 media la señalización y las respuestas funcionales de los receptores de IL-12, IL-23 (Chimalakonda et al., 2021), responsables de la activación de los linfocitos Th1 y linfocitos Th17, respectivamente, que producen la liberación de citocinas proinflamatorias. Estas moléculas se combinan para amplificar la proliferación y activación de los queratinocitos. La TYK2 también se une con la JAK1 para mediar las señales del receptor IFN tipo I (IFN  $\alpha$  e IFN  $\beta$ ), que desencadena efectos proinflamatorios, incluyendo la maduración y activación de las células dendríticas de la piel, la reducción de la función reguladora de los linfocitos T y el aumento de la activación de los linfocitos B generando la producción de anticuerpos (Huang et al., 2021).

En la actualidad, existen dos inhibidores de la TYK2 en desarrollo para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave:

#### **4.2.3.1. Brepocitinib oral**

Es un inhibidor dual de la TYK2/JAK1 con selectividad parcial sobre la JAK2. Se encuentra en ensayos clínicos de fase II para el tratamiento de la psoriasis crónica en placas moderada-grave, donde se observó que existía buena tolerancia frente al medicamento, aunque el recuento de plaquetas y reticulocitos se vieron reducidos debido a la inhibición parcial de la JAK2 y a la inhibición de la JAK 1, sin embargo, no se observó la aparición de infecciones sistémicas (Keeling y Maksymowych, 2021a).

Se realizó un estudio, donde se comparó su eficacia con tofacitinib, que es un inhibidor no selectivo de la JAK, demostrando que brepocitinib indujo la inhibición de la IL-17A e IL-17F más rápidamente que con tofacitinib (2 semanas frente a 4 semanas) e incluso se obtuvieron mejoras clínicas más rápidas y completas (Song y Lee, 2021).

#### **4.2.3.2. Deucravacitinib**

Es un inhibidor selectivo de la TYK2 presentando actividad mínima o nula contra las JAK 1, 2 y 3. Actualmente, se encuentra en ensayos clínicos de fase III para evaluarse como tratamiento en la psoriasis en placa moderada-grave, ya que inhibió marcadores característicos de la enfermedad a través de biopsias de piel, incluyendo la expresión de IL-23/ linfocitos Th17 y las vías de señalización de IFN tipo I involucradas en la proliferación de queratinocitos (Huang et al., 2021).

La administración de deucravacitinib en pacientes con psoriasis moderada-grave fue generalmente bien tolerada, ya que los efectos adversos más comunes fueron nasofaringitis, dolor de cabeza, diarrea y náuseas. La selectividad de deucravacitinib impidió alteraciones en el estado hematológico (linfocitos T, células NKT, neutrófilos, recuentos de plaquetas y niveles de hemoglobina) y en los niveles lipídicos séricos (LDL y colesterol) (Huang et al., 2021).

**Tabla 3.** Resumen de los principales fármacos que actualmente se encuentran en ensayos clínicos para el tratamiento de la psoriasis

Nombre	Diana de acción	Fase de ensayos clínicos	Vía de administración	Tipo de psoriasis	Efectos adversos
Spesolimab	Inhibidores de la citoquina IL-36	Fase II	Oral	Psoriasis pustulosa generalizada	Infecciones Reacciones sistémicas
Tofacitinib	Inhibidor de la JAK1/JAK3 (inhibidor no selectivo o JAK de 1º generación)	Fase III	Oral/ tópico	<u>Oral:</u> Psoriasis en placas moderada-grave  <u>Tópico:</u> Psoriasis en placas leve-moderada	<u>Oral:</u> Dislipidemia Infecciones Nasofaringitis Anemia Leucopenia  <u>Tópico:</u> Irritación cutánea Foliculitis
Ruxolitinib	Inhibidor de la JAK1/JAK2 (Inhibidor no selectivo o JAK de 1º generación)	Fase II	Tópico	Psoriasis en placas leve-moderada	Eritemas Hiperpigmentación acné transitorio
Baricitinib	Inhibidor de la JAK1/JAK2 (Inhibidor no selectivo o JAK de 1º generación)	Fase II	Oral	Psoriasis en placas moderada-grave	Nasofaringitis
Abrocitinib	Inhibidor selectivo de la JAK1 (Inhibidor selectivo o JAK de 2º generación)	Fase II	Oral	Psoriasis en placas moderada-grave	Neutropenia, Trombocitopenia Reticulopenia
Brepocitinib	Inhibidor de la TYK2/JAK1	Fase II	Oral	Psoriasis en placas moderada-grave	Reducción en el recuento de plaquetas y reticulocitos
Deucravacitinib	Inhibidor selectivo de la TYK2	Fase III	Oral	Psoriasis en placas moderada-grave	Nasofaringitis, dolor de cabeza, diarrea y náuseas

## 5. CONCLUSIONES

1. La psoriasis es una enfermedad crónica y sistémica de la piel, en la que los linfocitos T ejercen un papel fundamental en el desarrollo de la patología. Es una enfermedad recidivante de causa desconocida caracterizada por cursar habitualmente con períodos de exacerbaciones y remisiones.
2. Es necesario instaurar un tratamiento de forma permanente, que va a depender de la gravedad de la patología:
  - Psoriasis leve: se emplean tratamientos tópicos, como los corticoides, el ditranol, los derivados de la vitamina D (calcipotriol, tacalcitol y calcitriol) y por último, retinoides o derivados de la vitamina A (tazaroteno).
  - Psoriasis moderada-grave: se utiliza fototerapia (terapia UVB-BE), fotoquimioterapia (terapia PUVA), fármacos sistémicos no biológicos (acitretina, metotrexato, ciclosporina A y apremilast) y fármacos biológicos cuyas dianas de acción están centradas en las citocinas proinflamatorias implicadas en la patogénesis de la psoriasis (fármacos anti-TNF $\alpha$ , anti-IL-12/IL-23 y anti-IL-17).
3. Existe múltiples citocinas proinflamatorias implicadas en la patogénesis de la psoriasis que usan la vía de señalización JAK/STAT para la transducción de señales. Los inhibidores de la JAK son moléculas que inhiben dicha vía de señalización, disminuyendo el efecto de las citocinas proinflamatorias más relevantes de la patología: IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , IL-12, y IL-23, siendo más eficaces los inhibidores selectivos o JAK de segunda generación que solo están dirigidos a una citocina específica.
4. Los fármacos que actualmente se encuentran en ensayos clínicos para el tratamiento de la psoriasis son: inhibidores de la IL-36 (spesolimab), inhibidores de la JAK

(tofacitinib, ruxolitinib, baricitinib y abrocitinib) e inhibidores de la TYK2 (brepocitinib y deucravatinib).

5. Por último, destacar que tofacitinib es la molécula más avanzada con resultados prometedores en los ensayos clínicos de fase I, II y III, así mismo, datos recientes sugieren que los inhibidores de la TYK2 podrían ser fármacos de primera elección para el tratamiento de la psoriasis en placa moderada-grave debido a su gran selectividad.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Junio 2022]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
- Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020; 323(19):1945–60.
- Balak DM, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis: Targets and Therapy*. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017; 128(7):87–94.
- Brandon A, Mufti A, Gary Sibbald R. Diagnosis and Management of Cutaneous Psoriasis: A Review. *Adv Skin Wound Care*. 2019; 32(2):58–69.
- Campanaro F, Batticciotto A, Zaffaroni A, Cappelli A, Donadini MP, Squizzato A. JAK inhibitors and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021; 20(10): 45-345.
- Campanati A, Marani A, Martina E, Diotallevi F, Radi G, Offidani A. Psoriasis as an Immune-Mediated and Inflammatory Systemic Disease: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *JAMA*. 2021; 9(11): 125-167.
- Chen G, Chen Z ming, Fan X yan, Jin Y lei, Li X, Wu S ren, et al. Gut-Brain-Skin Axis in Psoriasis: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021; 11(1):25–38.
- Chimalakonda A, Burke J, Cheng L, Catlett I, Tagen M, Zhao Q, et al. Selectivity Profile of the Tyrosine Kinase 2 Inhibitor Deucravacitinib Compared with Janus Kinase 1/2/3 Inhibitors. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(5):1763–76.
- Chouela R. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Clin Dermatol*. 2011; 22(6): 167-72.
- Davidovici BB, Sattar N, Jörg PC, Puig L, Emery P, Barker JN, et al. Psoriasis and Systemic Inflammatory Diseases: Potential Mechanistic Links between Skin Disease and Co-Morbid Conditions. *J. Invest. Dermatol*. 2010;130(7):1785–96.
- Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin. Dermatol*. 2007a; 125(6):606–15.

- Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin. Dermatol.* 2007b; 125(6):606–15.
- Genovese G, Moltrasio C, Cassano N, Maronese CA, Vena GA, Marzano AV. Pustular Psoriasis: From Pathophysiology to Treatment. *Adv Skin Wound Care.* 2021; 9(12): 67-156.
- Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol.* 2007; 25(6):535–46.
- Huang IH, Wu PC, Yang TH, Li H, Huang YT, Cheng YC, et al. Small molecule inhibitors and biologics in treating nail psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2021; 85(1):135–43.
- Hugh JM, Weinberg JM. Update on the pathophysiology of psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018;102(58):6–12.
- Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 20(18): 153-145
- Keeling S, Maksymowych WP. JAK inhibitors, psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis: a critical review of clinical trials. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2021; 17(7):701–15.
- Kölliker Frers R, Otero-Losada M, Kobiec T, Herrera MI, Udovin L, Kusnier CF, et al. Interleukin-1 Links Autoimmune and Autoinflammatory Pathophysiology in Mixed-Pattern Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 18(3):135-167.
- Krueger JG, McInnes IB, Blauvelt A. Tyrosine kinase 2 and Janus kinase–signal transducer and activator of transcription signaling and inhibition in plaque psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2022; 86(1):148–57.
- Menter A, van Voorhees AS, Hsu S. Pustular Psoriasis: A Narrative Review of Recent Developments in Pathophysiology and Therapeutic Options. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(6):1917–29.
- Milavec-Puretić V, Mance M, Čeović R, Lipozenčić J. Drug-Induced Psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2012; 1(3):159–65.
- Ortonne JP, Chimenti S, Luger T, Puig L, Reid F, Trüeb RM. Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereo.* 2019; 23(12):1435–44.



- Puri P, Nandar SK, Kathuria S, Ramesh V. Effects of air pollution on the skin: A review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83(4):415–23.
- Reich K, Warren RB, Lebwohl M, Gooderham M, Strober B, Langley RG, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2021;385(2):142–52.
- Singh R, Koppu S, Perche PO, Feldman SR. The Cytokine Mediated Molecular Pathophysiology of Psoriasis and Its Clinical Implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(23): 122-165.
- Song GG, Lee YH. Comparative efficacy and safety of secukinumab, ixekizumab, and tofacitinib in patients with active psoriatic arthritis showing insufficient response to tumor necrosis factor inhibitors. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2021;59(7):511–8.
- Tomi NS, Kränke B, Aberer E. Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, atopic dermatitis, and erythroderma, and in healthy control subjects. *J. Am. Acad Dermatol.* 2005; 53(1):67–72.
- Yamanaka K, Yamamoto O, Honda T. Pathophysiology of psoriasis: A review. *J. Dermatol.* 2021;48(6):722–31.
- Zabotti A, de Lucia O, Sakellariou G, Batticciotto A, Cincinelli G, Giovannini I, et al. Predictors, Risk Factors, and Incidence Rates of Psoriatic Arthritis Development in Psoriasis Patients: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Rheumatol Ther.* 2021;8(4):1519–34.
- Zhang L, Guo L, Wang L, Jiang X. The efficacy and safety of tofacitinib, peficitinib, solcitinib, baricitinib, abrocitinib and deucravacitinib in plaque psoriasis: A network meta-analysis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2022; 17(20): 134-154.