



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN
EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS**

Autor: M^a Isabel Cea Sanguino

Fecha: Julio de 2020

Tutor: Giorgio Giorgi

Contenido

RESUMEN	2
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN.....	2
PSORIASIS.....	2
INMUNOPATOGENIA DE LA PSORIASIS.....	3
TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS.....	5
MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS	6
OBJETIVOS	9
MATERIAL Y MÉTODOS	9
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
TRATAMIENTO BIOLÓGICO. FÁRMACOS.	10
INHIBIDORES TNF-ALFA.....	10
INHIBIDORES DE LA INTERLEUQUINA IL-12 E IL-23.....	12
INHIBIDORES DE LA INTERLEUQUINA IL-17.	13
BENEFICIOS Y EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS.	13
ÚLTIMAS NOVEDADES Y TERAPIAS EN DESARROLLO.	16
CONCLUSIONES.....	17
BIBLIOGRAFÍA.	18

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad a día de hoy incurable que afecta a la piel y que tiene un gran impacto en la población. Esta enfermedad surge como consecuencia de un aumento de las citocinas proinflamatorias que favorecen la inflamación de los tejidos y la proliferación de las células epiteliales, lo que genera heridas escamosas en la piel. Esta enfermedad puede ser tratada bien por vía tópica como por vía sistémica.

Muchos pacientes no responden de forma favorable con los tratamientos convencionales de la psoriasis, sin embargo, gracias al desarrollo de la biotecnología, en los últimos años ha avanzado la terapia de la psoriasis, pues se han desarrollado medicamentos biológicos específicos y selectivos que van directos a dianas tales como el factor de necrosis tumoral alfa, o las interleuquinas IL-17, IL-12 e IL-23.

Los medicamentos biotecnológicos han tenido un impacto enorme en el tratamiento de muchas enfermedades como el cáncer, artropatías como la artritis reumatoide, la psoriasis, y otras como la enfermedad de Crohn.

Palabras clave: biotecnológico, biológico, medicamento, psoriasis, tratamiento.

ABSTRACT

Psoriasis is an incurable disease that affects the skin and has a great impact on the population. This disease results from an increase in proinflammatory cytokines that promote tissue inflammation and the proliferation of epithelial cells, which generates squamous wounds on the skin. This disease can be treated either topically or systemically.

Many patients do not respond favorably with conventional psoriasis treatments, however, thanks to the development of biotechnology, psoriasis therapy has advanced in recent years, generating specific and selective biological drugs that go directly to targets such as the tumor necrosis factor alpha, or the interleukins IL-17, IL-12 and IL-23.

Biotechnology drugs have had a huge impact in the treatment of many diseases such as cancer, arthropathies such as rheumatoid arthritis, psoriasis, and others such as Crohn's disease.

Key words: biotechnological, biological, medicine, psoriasis, treatment.

INTRODUCCIÓN

PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, autoinmune, y crónica en la que surge una hiperplasia en la epidermis ocasionado por la infiltración de células inmunes. Su origen no es del todo conocido, mas se habla de que se puede deber a múltiples factores, entre los que encontramos:

- Factores ambientales, como el estrés, el frío, los traumatismos, las infecciones, alcohol y drogas.

- Factores genéticos, ya que se ha visto que hasta un 40% de personas que sufren psoriasis presentan historia familiar. Por tanto, existe la predisposición genética.
- Factores inmunológicos, ya que esta enfermedad es de carácter autoinmune.

Presenta una prevalencia del 0,5-11,4% en la población adulta (en especial a las mujeres), siendo inferior en población infantil. La psoriasis no presenta elevada mortalidad, pero sí se asocia con elevada morbilidad y un aumento de los costos del sistema de salud. Ocasiona un gran impacto en la calidad de vida del paciente [1].

Se ha encontrado asociación con otras afecciones, pues quien sufre de psoriasis tiene mayor riesgo de desarrollar el síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, inflamatorias, renales, cáncer, depresión, obesidad, y diabetes mellitus. El punto en común entre la psoriasis con la obesidad, DMII y la enfermedad cardiovascular es la inflamación que se produce en cada una de estas patologías: inflamaciones provenientes de distintas causas actúan de manera sinérgica entre sí agravando la situación por la liberación de citoquinas, creándose un estado proinflamatorio sistémico. [2]

INMUNOPATOGENIA DE LA PSORIASIS.

La psoriasis surge por la intervención tanto de elementos de la respuesta inmune innata (células dendríticas, queratinocitos, neutrófilos, macrófagos y células NK) como de la respuesta inmune adaptativa (linfocitos T CD4+ y CD8+). [3]

En esta patología se da la interacción de tres citocinas que se han visto ampliamente involucradas en esta patología: el factor de necrosis tumoral (TNF- α), el interferón (IFN) y las interleuquinas IL-12, IL-23 e IL-17.

Las células NK generan mayoritariamente IFN α , que se encuentra presente en las heridas presentes en la piel de estos pacientes.

Podemos encontrar dos moléculas distintas de TNF α : la forma unida a la membrana de su célula precursora, o bien la forma soluble, la cual se encuentra en forma libre. Ambas moléculas tienen acción inflamatoria, bien de forma local o bien a distancia, respectivamente. Los receptores del TNF α se encuentran distribuidos prácticamente por todo el organismo y, al unirse a estos receptores, se da la inflamación y respuesta inmune.

En esta patología se ha visto cómo células dendríticas producen en mayor medida citocinas como el TNF- α , IL-12 e IL-23, las cuales favorecen la activación de células T, Th1 y Th17, que contribuyen a los cambios generados en la epidermis en la psoriasis.

En los últimos años, se ha visto que los linfocitos Th17 tienen más importancia que los linfocitos Th1 en estas enfermedades, pues migran de forma más rápida hacia las lesiones, donde generan un proceso inflamatorio. La IL-12 activa a las células Th1 preferentemente, mientras que citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 e IL-23 estimulan la diferenciación de linfocitos Th17. [3]

La citocina característica del Th-17 es la IL-17, que estimula la producción de otras citocinas que reclutan neutrófilos y monocitos en la zona de activación del linfocito T, lo que conduce a un incremento de la respuesta inflamatoria. Las citocinas IL-12, IL-23 e IL-17

comparten en su estructura una misma subunidad proteica, p40, cuya expresión se encuentra en las placas psoriásicas [4].

La producción de citocinas en queratinocitos epidérmicos es lo que termina generando la característica lesión psoriásica [5]. Los linfocitos Th17 y la interleuquina IL-17 se encuentran en concentraciones elevadas en las lesiones psoriásicas.

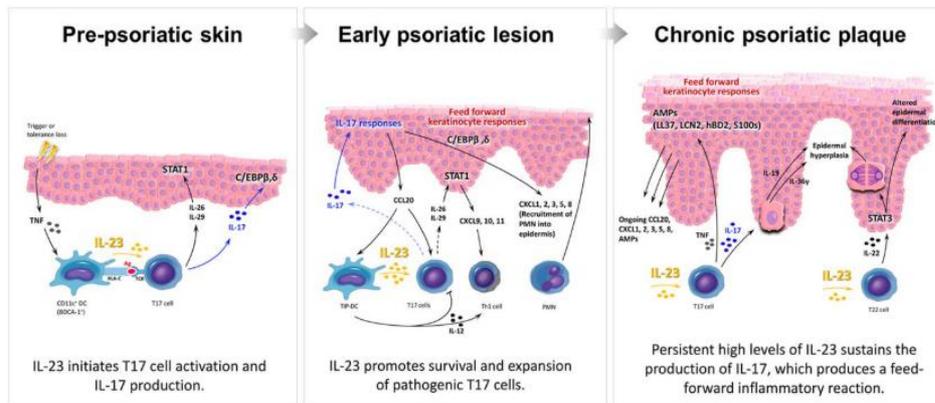


Ilustración 1. Patogenia de la psoriasis, obtenido de "Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment" [5]

El síndrome metabólico al igual que la psoriasis, se caracteriza por el aumento de procesos inmunológicos Th1, de forma que los niveles de TNF- α se encuentran elevados en estos pacientes. El TNF- α es un potente activador de la quinasa-amino-terminal c-Jun (JNK), por tanto, regula la actividad proinflamatoria. El TNF puede ocasionar una resistencia insulínica ya que se inhibe la fosforilación de la tirosina del receptor al que se une la insulina, al mismo tiempo que se inhibe la fosforilación del sustrato-1 del receptor; de ahí mayor probabilidad de sufrir diabetes. [2]

Es común la afección de las articulaciones en pacientes con psoriasis. De forma general, los síntomas cutáneos preceden a la artritis. La gravedad de ambas patologías no va correlacionadas, sino que cada uno tiene su propia gravedad independientemente de la otra afectación, excepto en el caso de la psoriasis pustulosa, cuya gravedad aumenta con la de la artritis. Las diferentes formas en las que se puede llegar a manifestar la psoriasis son [6]:

- **Psoriasis en placas.** Es la más habitual, la sufren un 80-90% de las personas con psoriasis. Aparecen en cualquier parte del cuerpo placas simétricas, gruesas, eritematosas, bordes bien definidos, y con descamación blanquecina. Suele afectar con mayor frecuencia al cuero cabelludo, codos, rodillas, genitales, y espalda, entre otras. Suelen ser asintomáticos.

Estos pacientes también suelen sufrir psoriasis ungueal. Se aprecia sobre las uñas una especie de punteado fino denominado *pitting*, onicolisis, y una aparición de manchas amarillas que se conocen como "manchas de aceite", que dan un tono amarillento a la uña lo que sirve de diagnóstico diferencial con las infecciones fúngicas.

- **Psoriasis en gotas.** Aparecen pequeñas placas eritemodescamativas con descamación, mayoritariamente en el tronco. Suele aparecer tras una infección respiratoria habitualmente en la garganta ocasionada por Estreptococo β . No suele

tardar más de 2-3 meses en resolverse de forma espontánea. Los brotes en ciertas ocasiones pueden ser recurrentes.

- **Psoriasis invertida.** Afecta a grandes pliegues como son las axilas, las ingles, el periné y la región genital. Las lesiones que se producen son de color rojo intenso, no descamativas a diferencia de las anteriores, y suelen generarse fisuras. El sudor y el roce agrava estas heridas.
- **Psoriasis pustulosa.** Es poco habitual. Aparecen pústulas estériles de forma localizada o de forma generalizada por toda la superficie corporal. Las pústulas generalizadas son más severas y puede verse acompañado por otra sintomatología como fiebre, diarrea, malestar generalizado, leucocitosis e incluso hipocalcemia.
- **Psoriasis palmoplantar.** Aparecen placas que se descaman y se terminan formando grietas en las palmas de las manos y de los pies, acompañado de eritema. Pueden verse afectadas otras zonas del cuerpo o de forma aislada.
- **Psoriasis eritrodérmica.** Poco frecuente, se caracteriza por un eritema generalizado que afecta a prácticamente todo el organismo. Se suele ver acompañado por infecciones, hipotermia y deshidratación secundaria.

TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS

Actualmente, esta enfermedad es incurable, de forma que si la enfermedad se encuentra activa, los pacientes podrán recaer en el momento en el que dejen el tratamiento o este se suspenda, pues los tratamientos actuales no inciden en la actividad de la enfermedad. [4]

El tratamiento de esta patología dependerá de su gravedad. Aquellos pacientes con una forma leve de psoriasis requerirán tratamientos tópicos considerados como primera línea, mientras que hay otros pacientes con una forma moderada-grave de psoriasis que ya necesiten incorporar un tratamiento que actúe de forma sistémica o bien requieran el empleo de la fototerapia, tratamientos considerados de segunda línea. Por último, en casos de psoriasis grave, como ocurre también con artropatías como la artritis reumatoide o artritis psoriásica, se puede optar por el tratamiento con medicamentos biotecnológicos, los cuales ya se considerarían de tercera línea según organismos reguladores. [7]

En cuanto al tratamiento por vía tópica podemos encontrar:

- Análogos de vitamina D como el calcitriol, tacalcitol o calcipotril, enfocados a inhibir la hiperproliferación de queratinocitos. El inconveniente es que irritan la piel.
- Retinoides como el tazaroteno, similar a los anteriores, cuya misión es la de normalizar la diferenciación de los queratinocitos.
- Cremas de antralina, principio activo que retrasa el crecimiento de las células cutáneas. Se debe aplicar sobre las heridas durante no más de 30 minutos al día. Genera irritación e inflamación en la zona, de forma que puede provocar ampollas y erosiones, a parte de manchar la ropa y la piel.
- Corticoides, grupo tan variado que se divide en cuatro subgrupos de potencia ascendente, siendo el subgrupo I el de los más débiles y el subgrupo IV el de los

más potentes. Es de los tratamientos más empleados por su rápida acción antiinflamatoria y antiproliferativa. Un uso prolongado de estos medicamentos puede suponer la aparición de efectos colaterales como atrofia cutánea, estrías, afinamiento de la piel, o aparición de arañas vasculares. Al ser administrados de forma continua pierden su eficacia, teniendo que cambiar así de esteroide por uno de mayor potencia.[4]

En este tratamiento se suele incluir el empleo de la luz ultravioleta, tanto UVA como UVB. La fototerapia ayuda a enlentecer la reproducción del queratinocito, al mismo tiempo que ralentiza la actividad de las células inflamatorias, de forma que también favorece a que disminuya la inflamación. [3]

Cuando las lesiones son demasiado extensas y el tratamiento por vía tópica no es suficiente, se emplea el tratamiento sistémico por vía oral el cual se pueden usar de forma combinada o alternada con los tópicos. En este grupo encontramos:

- **Retinoides sistémicos** como la acitretina, derivado de la vitamina A, muy usado en la psoriasis. El inconveniente que tiene es que los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos deben ser controlados tanto antes como después de empezar con el tratamiento. Es un fármaco teratógeno, por tanto, las mujeres en edad fértil deben tener especial cuidado.[8]
- **Metotrexato**. Se encarga de inhibir competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa, de forma que inhibe la división celular. El inconveniente es que tiene efectos secundarios graves como la mielosupresión, la hepatotoxicidad, o la facilidad de desarrollar fibrosis pulmonar, cuya causa de inducción a día de hoy es desconocida.[8]
- **Ciclosporina**. Decapéptido cíclico e hidrófobo, que se obtiene del hongo *Tolypocladium inflatum*. Inhibe la actividad de la fosfatasa del complejo calcineurina-calmodulina. Debido a esto, disminuye la producción de citocinas. Al igual que con el acitretino, se deben controlar las concentraciones de colesterol y triglicéridos por su riesgo a aumentar. Se ha visto que es ligeramente superior al metotrexato en el tratamiento de la psoriasis. [8]

En casos de pacientes con psoriasis moderada-grave que no les sea suficiente el tratamiento sistémico acompañado del tópico, se opta por comenzar con terapias biológicas. Actualmente hay numerosos estudios sobre estos medicamentos de origen biotecnológico (anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión, etc.) [4]

MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

Un **medicamento biológico**, también conocido como **biofarmacéutico** o **biotecnológico**, son sustancias producidas por organismos vivos mediante procedimientos complejos, cuyos principios activos de los que se componen son proteínas como pueden ser hormonas, anticuerpos, citocinas, y la insulina. [9]

Los fármacos convencionales se fabrican mediante procesos de síntesis química, tienen una estructura mucho más simple como puede observarse en la ilustración 2 y cuentan

con un peso molecular bastante inferior que el de los fármacos biotecnológicos, lo que permite una fácil reproducibilidad y una caracterización adecuada. Sin embargo, los fármacos biológicos como pueden ser los anticuerpos monoclonales se obtienen a partir de un organismo vivo, por tanto, están sujetos a una variabilidad bastante grande, de tal forma que es muy difícil conseguir dos copias exactas de un medicamento, a diferencia de los convencionales. [9]

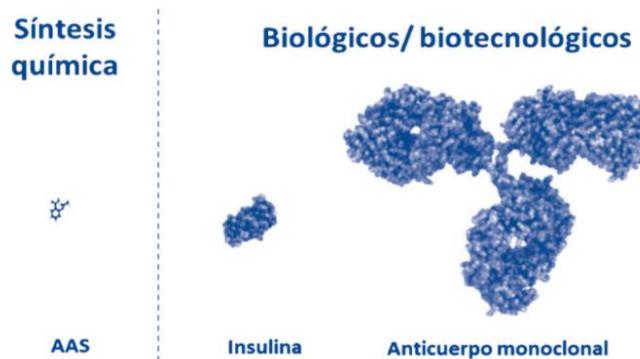


Ilustración 2. Diferencias estructurales entre fármacos de síntesis química y medicamentos biológicos, obtenido de "Nuevas Tendencias en la Investigación de Medicamentos Biotecnológicos." [10]

Por tanto, el proceso de fabricación de los biológicos es más costoso y complejo, pues resulta más difícil conseguir la estabilidad de las moléculas. Pequeños cambios en el proceso de obtención de un biológico pueden generar importantes cambios en la composición del resultado final. [9]

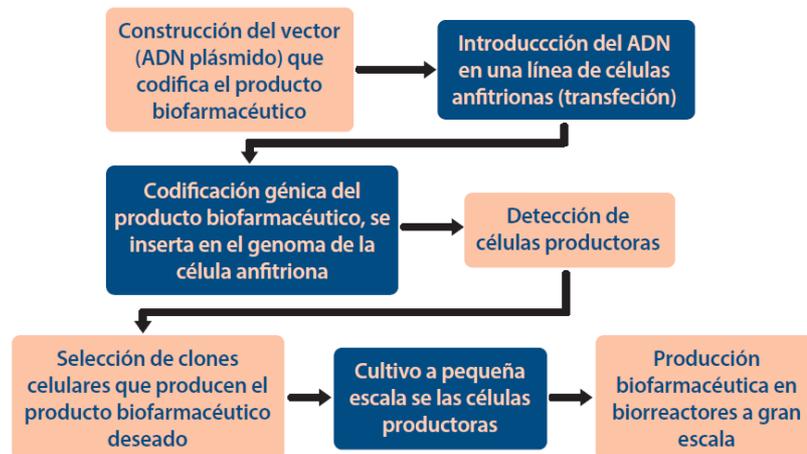


Ilustración 3. Esquema de un proceso biotecnológico, obtenido de "Medicamentos biológicos: presente y futuro de la terapéutica," [9]

La biotecnología aplicada en el ámbito de la salud y la medicina está continuamente buscando opciones terapéuticas sobre todo en enfermedades de baja prevalencia, enfermedades raras, y otras enfermedades como las crónicas o el cáncer. Poco a poco la industria va tomando más fuerza en el sector biotecnológico, y poco a poco se están aprobando más medicamentos biotecnológicos que químicos. [10]

Actualmente, entre los principales grupos de medicamentos biotecnológicos encontramos[10]:

- **Proteínas recombinantes** como citocinas, factores hematopoyéticos, enzimas, y hormonas.
- **Vacunas.** A pesar de que a lo largo de la historia se han empleado fundamentalmente para el tratamiento de enfermedades infecciosas, a día de hoy también existen y están en desarrollo vacunas para tratar otras enfermedades como el cáncer.
- **Terapias avanzadas,** entre las que se encuentran la terapia génica, la terapia celular y la ingeniería de tejidos.
- **Anticuerpos monoclonales (mAb).** Estos anticuerpos son una opción terapéutica muy interesante ya que son capaces de actuar sobre células dañadas sin afectar a aquellas que se encuentran sanas. Son muy empleados en el tratamiento de la psoriasis.

Los mAb se absorben mediante el sistema linfático preferentemente, es por ello por lo que la absorción es lenta, y por ello las concentraciones séricas más altas se consiguen a los 1-8 días después de la administración del fármaco por vía subcutánea. Al presentar una semivida plasmática larga, permite que la frecuencia de administración sea más espaciada en el tiempo.

Su mecanismo de acción puede ser variado dependiendo de las dianas afectadas: pueden bloquear la interacción ligando/receptor y su consecuente emisión de señales, al inhibir estas señales, se pueden inhibir procesos de apoptosis, procesos angiogénicos, etc. Un mAb es capaz de bloquear citoquinas que intervienen en la inflamación, proceso importante en la patología psoriásica. Estos mAbs pueden ser de origen murino, quimérico, humanizados, o totalmente de origen humano, como se ve en la ilustración 4.

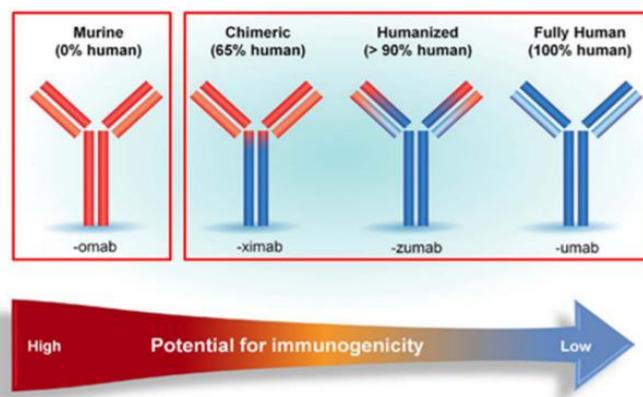


Ilustración 4. Tipos de mAb en función de su origen, obtenido de "Producción de anticuerpos monoclonales" [12].

Una técnica muy empleada para fabricar proteínas o mAbs a gran escala es mediante la técnica del **ADN recombinante** [11][12], que permite aislar un fragmento de DNA de un organismo para poder manipularlo e introducirlo en otro organismo posteriormente. De esta forma, la nueva molécula recombinante de ADN que se ha formado se introduce en una célula anfitriona donde, por procesos de replicación, se lleva a cabo la propagación

celular y amplificación. Así se obtienen células que han incorporado el nuevo ADN clonado [9]. Todo esto ha sido posible gracias al descubrimiento de enzimas de restricción que actúan a modo de tijeras a nivel molecular, encargadas de cortar la doble cadena del DNA sin dañarlo; gracias a técnicas de replicación-reparación de DNA; a la replicación en virus y plásmidos; y gracias a la posibilidad de síntesis de secuencias de nucleótidos. Esta técnica, por ejemplo, es muy usada para la obtención de mAbs: por ingeniería genética se puede incorporar un fragmento del ADN de una inmunoglobulina específica en el genoma de un fago. Un fago o bacteriófago es un virus que infecta a una bacteria de forma que introduce su material genético en su interior. De esta manera, el fago expresa en su superficie la proteína codificada por el ADN que se ha insertado previamente en él. Gracias a esta técnica, existe lo que se denomina como una “biblioteca de fragmentos de Ac” que incluyen colecciones de diversos fragmentos de Ac específicos para distintos Ag.

Otra de las técnicas empleadas para la obtención de mAbs, cuya obtención es complicada por la dificultad a la hora de encontrar sus despectivas dianas, es mediante la **generación o tecnología de hibridomas** [11] [12], técnica desarrollada en 1975 por George Köhler y Cesar Milstein en la que se inyecta a un animal el antígeno. Posteriormente, se extraen los anticuerpos que se han producido como consecuencia del paso anterior. Al tener una vida media corta in vitro, se generaron hibridomas mediante la fusión de estas inmunoglobulinas a células de mieloma. Mediante esta técnica se desarrollan los mAb de origen murino. El inconveniente está en que, debido a su origen animal y por tener una vida media corta en el torrente sanguíneo, no presentan gran eficacia, ya que presentan elevada inmunogenicidad. Es por ello que a día de hoy se producen en mayor medida anticuerpos quiméricos, humanizados y humanos mediante ingeniería genética.

OBJETIVOS

Este trabajo se ha llevado a cabo con la intención de dar respuesta a los siguientes objetivos:

- Conocer las diferentes dianas en el tratamiento de la psoriasis junto con los respectivos fármacos biológicos más usados actualmente para cada diana.
- Conocer los beneficios que suponen los medicamentos biotecnológicos para el tratamiento de la psoriasis.
- Conocer nuevas fronteras en el desarrollo de biológicos para la psoriasis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para desarrollar este trabajo, se ha requerido de búsqueda bibliográfica y obtención de información en Google Académico, en el que recogí únicamente aquellos artículos de los últimos cinco años para así obtener información más novedosa y relevante, rechazando así los artículos con una antigüedad superior a 5 años.

Se ha requerido la búsqueda de información en National Psoriasis Foundation para profundizar en la patología psoriásica, así como también se buscó información en los informes de la Food and Drug Administration (FDA) de los EEUU y de la European

Medicines Agency (EMA) para conocer la fase en la que se encuentra cada biológico para la psoriasis y su respectivo año de comercialización.

Se empleó una base de datos tal como PubMed para la búsqueda de resultados. Para ello, se buscó información sobre medicamentos biotecnológicos para la psoriasis. Entre los criterios de inclusión se encontraron aquellas publicaciones de los últimos cinco años, y que hablaran sobre el tratamiento en humanos, no sobre otras especies.

También se empleó ClinicalKey para tener mayor acceso a publicaciones y artículos científicos. En esta plataforma, los resultados se filtraron para que apareciera contenido procedente de libros, guías clínicas, artículos de revistas con texto completo, y cuya especialidad fuera la dermatología.

Se buscó información en Clinicaltrials, registro de ensayos clínicos en el que los criterios de inclusión fueron ensayos para el tratamiento de la psoriasis, ensayos con biológicos para la psoriasis y ensayos en fase 3 y fase 4 tanto en hombres como en mujeres de cualquier edad, mientras que los criterios de exclusión fueron aquellos ensayos que han sido suspendidos, ensayos en fase 1 o fase 2, o ensayos con tratamientos tópicos para la psoriasis.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En Google académico se obtuvieron un total de 2180 publicaciones de las cuales 9 fueron útiles para este trabajo. En PubMed se obtuvieron un total de 4404 resultados al establecer los criterios de inclusión y exclusión, de los cuales, para este trabajo terminaron siendo útiles 4 publicaciones. En ClinicalKey, mediante los filtros seleccionados, se obtuvieron un total de 193 publicaciones, de las cuales, fueron de utilidad para este trabajo un total de 5 publicaciones. En Clinicaltrials, mediante los criterios de inclusión y exclusión se obtuvieron un total de 587 resultados, de los cuales, nos quedamos con 8 para realizar este trabajo.

TRATAMIENTO BIOLÓGICO. FÁRMACOS.

Actualmente hay hasta cinco dianas diferentes para combatir esta enfermedad. Entre estas dianas encontramos los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), inhibidores de las interleuquinas 12 y 23 (IL-12, IL-23), inhibidores específicos de las interleuquinas 23 (IL-23), inhibidores de las interleuquinas 17 (IL-17), e inhibidores de las células T. A continuación, se hace una recopilación de algunos de los tratamientos más usados actualmente para la psoriasis.

INHIBIDORES TNF-ALFA.

En este grupo de medicamentos biológicos actualmente destacan el adalimumab, el etarnecept y el infliximab. [13]

- **Etarnecept.** Este biológico es una proteína de fusión, cuyo mecanismo de acción es el de bloquear la unión ligando-receptor; trata en unirse reversiblemente y de

forma competitiva tanto al TNF alfa como al TNF beta. Esta unión supone la inactivación celular, de forma que tiene lugar la inhibición de la inflamación que se llevaba a cabo por la actuación del TNF.

Cuando se desarrolló, generó un gran salto en cuanto al tratamiento de la psoriasis siendo mejor tratamiento que otros precedentes a este como el metotrexato, la ciclosporina o las radiaciones UVA. Este medicamento fue el primero en ser aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para la psoriasis en el año 2004.

En cuanto a su estructura, es una proteína recombinante dimérica obtenida mediante la fusión de dos receptores solubles (p75) humanos naturales del TNF con el fragmento Fc de una inmunoglobulina IgG1 humana. Cuenta con un total de 934 aminoácidos, y tiene un peso molecular elevado, de unos 150 kD. Presenta una gran afinidad por el TNF, siendo mayor que la afinidad que tiene con los receptores de nuestro propio organismo. De momento no se ha visto que genere anticuerpos anti-etanercept neutralizantes, por lo que a día de hoy sigue siendo una gran opción para tratar la psoriasis. [14]

La dosis a administrar, como con el resto de biológicos, se pueden aplicar mediante jeringas precargadas o bien mediante autoinyectores precargados para que los pacientes se lo puedan administrar ellos mismos por vía subcutánea, siempre y cuando sean capaces de realizarlo por ellos mismos y hayan entrenado la técnica con el dermatólogo. De forma habitual, la administración del fármaco se debe realizar o bien en el abdomen, en los muslos, o en la parte externa de los brazos. [15]

- **Infliximab.** Este fue el primer anti-TNF desarrollado. Su uso se aprobó por la FDA en 2006, no solo en psoriasis, sino también en artritis reumatoide, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante y para la colitis ulcerosa.

Este biológico es un anticuerpo monoclonal quimérico que posee una región constante de IgG1 humana, y una región variable procedente de un ratón [15], por ello está contraindicado en pacientes que tengan alergia a las proteínas del roedor.

En cuanto a su mecanismo de acción, presenta una elevada afinidad por TNF- α , de forma que, al unirse a este, forman un complejo que impide que se una el TNF- α a sus receptores. [16]

Este biológico, a diferencia de la gran mayoría, se administra por vía intravenosa, por lo que cada 8 semanas aproximadamente el paciente debe acudir al hospital para que se lo administren de forma correcta.

Con el paso del tiempo, el tratamiento puede perder eficacia debido a que se ha visto que se generan anticuerpos anti-infliximab debido a su estructura quimérica. Por ello se recomienda su uso con otros tratamientos como metotrexato.

- **Adalimumab.** Este fármaco es el primer anticuerpo monoclonal humano anti-TNF, y se desarrolló inicialmente para el tratamiento de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, hidrosadenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y artritis psoriásica, sin embargo, con el tiempo se vio que mejoraba de forma notable las lesiones cutáneas que presentaban aquellos individuos que sufrían psoriasis. Por tanto, la FDA aprobó el uso de este fármaco para el tratamiento de la psoriasis en el año 2008. [15]

Este medicamento es el primer anticuerpo monoclonal recombinante humano de IgG1, el cual se une al TNF, impidiendo que éste se una a sus respectivos receptores p55 y p75 presentes en la superficie de las células. También induce apoptosis en aquellas células que tengan receptores de TNF en su membrana. Con este proceso, el adalimumab consigue inhibir procesos relacionados con la inflamación, como la liberación de citocinas séricas.

En la ilustración 5 podemos observar las diferencias estructurales entre los distintos anti TNF-alfa[17]:

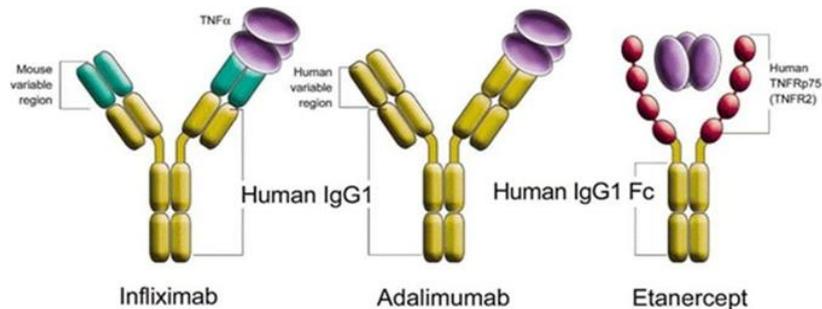


Ilustración 5. Diferencias estructurales entre los anti-TNF alfa obtenido de ResearchGate[17]

INHIBIDORES DE LA INTERLEUQUINA IL-12 E IL-23

- **Ustekinumab.** Este biológico es un anticuerpo monoclonal totalmente humano IgG1 indicado para casos moderados o severos de psoriasis en placas, también válido para artropatías como artritis psoriásica, o para la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Este fármaco fue aprobado por la FDA en el año 2009 para el tratamiento de la psoriasis [18] cumpliendo con una buena seguridad y eficacia.

Este medicamento va dirigido a la subunidad p40 que se encuentra tanto en IL-12 como en IL-23. Se obtuvo empleando ratones transgénicos que expresaban IgG1 humana. En el proceso, se inmunizó a los ratones con IL-12 humana. Posteriormente, se realizaron fusiones de hibridoma usando el bazo de los ratones. Tras esto, se obtuvieron hasta once cultivos monoclonales que producirían IgG humana específica de IL-12. De esta forma se obtuvo este biológico, capaz de unirse con gran afinidad a la subunidad p40 común tanto a IL-12 como a IL-23, impidiendo así su unión a sus respectivos receptores situados en la superficie de células NK y sobre linfocitos T, de forma que se bloquea la señal de IL-12 e IL-23 necesaria para el desarrollo y expansión de Th1 y Th17. Se ha visto que los

pacientes que desarrollan anticuerpos anti-ustekinumab, tienden a alcanzar concentraciones séricas del fármaco más bajas.

El tratamiento con este fármaco comienza con una primera dosis intravenosa única que se determina en función del peso corporal del paciente. Tras esta primera dosis, el resto son subcutáneas.

- **Guselkumab.** Este, a diferencia del anterior, solo actúa sobre IL-23. El guselkumab fue aprobado por la FDA en el año 2017 [19] para el tratamiento de la psoriasis en placas, sobre todo en pacientes adultos que son candidatos para una terapia sistémica o bien para iniciar la fototerapia.

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal humano, que bloquea de forma selectiva a IL-23 [19] mediante la actuación sobre la subunidad proteína p19 de la IL-23. Este biológico es el primero y único en actuar selectivamente sólo esta interleuquina, citoquina que se ha visto que es esencial en la patología psoriásica.

INHIBIDORES DE LA INTERLEUQUINA IL-17.

Estos inhibidores son los anticuerpos monoclonales más recientes aprobados por la FDA para su uso ante la psoriasis.[15]

- **Secukinumab.** Anticuerpo monoclonal humano que bloquea la acción de IL-17. Este biológico fue aprobado para las placas psoriásicas por la FDA en el año 2015 [20].

La IL-17 actúa estimulando queratinocitos para la formación de mediadores pro-inflamatorios que pueden afectar incluso a los tejidos epiteliales pudiendo ocasionar una hiperplasia de queratinocitos, lo cual se puede observar en la psoriasis. [10]. La IL-17 tiene hasta seis isoformas. Otro biológico que actúa sobre la IL-17 es el **ixekizumab**, anticuerpo monoclonal humanizado que fue aprobado por la FDA en 2016 para tratar la psoriasis. Es un anticuerpo monoclonal humanizado de IgG4. El secukinumab, junto con el ixekizumab, actúan sobre la isoforma L-17A.

- **Brodalumab.** Fue aprobado en 2017 por la FDA para la psoriasis. Tiene como diana la isoforma IL-17F. Este, junto con el secukinumab, son anticuerpos monoclonales totalmente humanos mientras que el ixekinumab es humanizado. Los totalmente humanos tienen menor riesgo a perder eficacia ya que son menos inmunogénicos [21].

BENEFICIOS Y EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS.

La respuesta terapéutica de los pacientes a los medicamentos biológicos se mide mediante el porcentaje de mejoría del PASI, de forma que en aquellos pacientes que se obtenga un PASI superior o igual a 75, se considera una buena respuesta al tratamiento.

El tratamiento biológico de la psoriasis cuenta con una eficacia igual o superior que la del tratamiento convencional. Gran parte de los problemas que encontramos dentro del tratamiento convencional reside en la terapia sistémica con medicamentos como el metotrexato y la ciclosporina. Ambos, por su carácter inmunosupresor, aumentan la probabilidad de desarrollar infecciones.

El metotrexato genera mielosupresión, es decir, se reduce considerablemente la actividad de la médula ósea, de forma que disminuyen los glóbulos rojos y otras formas presentes en un hemograma[15]. Esta depresión es proporcional al tiempo que lleve el paciente con el tratamiento, y a la dosis que éste se administra. Si la mielodepresión es severa, se debe dar fin al tratamiento. También puede ocasionar hepatotoxicidad, daño pulmonar, y es teratógeno. Por todo esto, se deben realizar controles hematológicos, renales y hepáticos durante el tratamiento.[22]

Con el metotrexato se llegan a alcanzar niveles de PASI 75 en un 60% de pacientes que tienen psoriasis moderada-grave. Además, es económico, por ello resulta buena opción para tratar esta patología, siendo el fármaco más usado. Sin embargo, se deben considerar las contraindicaciones que posee antes de comenzar con el tratamiento. [23]

La ciclosporina es otro inmunosupresor al igual que el metotrexato del que hay que tener un especial control en todos los pacientes, en especial a hipertensos y en pacientes con nefropatías[15]. Determinados medicamentos, alimentos, e incluso suplementos alimenticios pueden alterar el metabolismo del fármaco, aumentando o disminuyendo su concentración, de forma que pasaría a ser ineficaz. [22]

A pesar de los efectos adversos, numerosos estudios han demostrado que la ciclosporina es eficaz frente a la psoriasis puesto que concentraciones en dosis de entre 2,5-5 mg/kg/día por 12 a 16 semanas consiguen una mejora hasta en un 80% de los pacientes, en un 50-70% de los pacientes se ha llegado a obtener un PASI de 75, mientras que en un 30-50% de los pacientes llegaron a conseguir un PASI 90 [24].

En cuanto a la acitretina, ha demostrado también ser eficaz para la psoriasis, siendo de primera elección para la psoriasis pustulosa, pues en los estudios realizados se ha demostrado su efectividad en un 84% de pacientes tratados, con una reducción y un blanqueamiento de las lesiones notable en tan solo 10 días. Se emplea también para psoriasis en placas. Para este tipo de psoriasis se han hecho numerosos estudios en los que, pasadas 8-12 semanas, un 66-85% de los pacientes consiguieron un PASI 50 y un 34-52% de los pacientes consiguieron un PASI 75 al emplear dosis de entre 40-50 mg/dl. Al aumentar la dosis en otros estudios, se pusieron de manifiesto efectos secundarios que dificultaron la tolerancia[25].

Las reacciones adversas más frecuentes de la acitretina son la alopecia, piel seca y queilitis (boqueras), además el perfil lipídico se puede ver alterado. Todo ello se puede evitar con un buen control de la dosis. Sin embargo, este medicamento cuenta con otros efectos adversos de mayor gravedad como la teratogenicidad e hiperostosis, es decir, el crecimiento anormal de los huesos[15]. Se trata de un medicamento que tiene numerosas interacciones farmacológicas; además, en diabéticos, la acitretina altera los niveles de glucosa, por lo que estos pacientes deberían hacerse revisiones más a menudo [22].

Fuera de estos tratamientos sistémicos, la fotoquimioterapia PUVA empleada para la psoriasis también se ha visto que puede ocasionar toxicidad, a parte de que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de piel. Es por ello que su uso se ha visto reducido[15].

Se han hecho numerosos estudios con los medicamentos biológicos en pacientes que han recibido con anterioridad tratamientos convencionales que no les habían hecho efecto para la psoriasis moderada-grave. En estos nuevos estudios, a estos pacientes se les somete a un tratamiento biológico y se observa cómo repercute en la enfermedad, demostrándose una mejoría notable de las lesiones psoriásicas, sin prácticamente la aparición de efectos adversos y con un mayor tiempo hasta la reaparición de un nuevo brote de la enfermedad.

La respuesta PASI 75 (Psoriasis Area Severity Index) se ha considerado diana estándar en esta enfermedad, esto hace referencia a una mejora de las lesiones de hasta un 75% generalmente tras 12-16 semanas de tratamiento. Sin embargo, los avances de los últimos años, “ha permitido elevar el dintel” y establecer como diana accesible la respuesta PASI 90, lo que se relaciona con una mejora notable de la calidad de vida, o incluso PASI 100, lo que conllevaría un aclaramiento completo de las heridas (esto no supone la curación de la enfermedad, pues recordamos que a día de hoy no tiene cura).

La existencia de varias opciones de tratamientos biológicos para la psoriasis radica en que cuando un paciente lleva determinado tiempo con un mismo biológico, puede presentar pérdida de la respuesta del mismo, pérdida de eficacia, o bien pueden aparecer rebotes tras suspender determinados tratamientos.

Los biológicos que actúan sobre la diana TNF-alfa, tales como etarnecept, adalimumab e infliximab, fueron los que hace una década representaron un primer salto cualitativo, pues fueron capaces de conseguir un PASI 75 entre un 34-80% de los pacientes tratados entre las semanas 10 y 16 de tratamiento.[26]

Dentro de los biológicos que actúan sobre el eje IL12/IL23 encontramos al ustekinumab, fármaco que se ha visto que consigue un PASI 75 en la semana 12 en un 66-76% de los pacientes, acompañado de una excelente respuesta que se ha visto mantenida hasta los cinco años. [26]

Dentro de los biológicos diseñados para actuar sobre la IL-17, destacamos secukinumab, fármaco sobre el cual se han hecho numerosos estudios de fase III como ERASURE y FIXTURE en los que queda demostrada su eficacia al administrar dosis de 300 mg cada 4 semanas tras haber llevado a cabo una primera fase de inducción. Como resultado a estos estudios, en la semana 12 de tratamiento se obtuvo un PASI 75 entre un 77,1-81,6% de los pacientes; un PASI 90 entre el 54-59%; y un PASI 100 en un 24-28% de los pacientes [26].

En el caso del brodalumab, se hicieron estudios de fase III conocidos como AMAGINE 1-3 en los que, con una dosis inferior que con el secukinumab, de 210 mg, administrada cada dos semanas, a las 12 semanas del estudio un 83-86% de los pacientes alcanzaron un PASI 75, un 69-70% de los pacientes alcanzaron un PASI 90 y un 37-44% de los pacientes alcanzaron un PASI 100 [26].

Estos tratamientos biotecnológicos constan de un elevado coste, es por ello por lo que es de suma importancia la realización de estudios que evalúen su eficacia y eficiencia. De esta

forma, se podrán emplear mejor los recursos que se tengan y así se podrá sacar el máximo beneficio posible en cada situación [27].

El coste por NNT (número de pacientes necesarios a tratar) de estos tratamientos biológicos para la psoriasis en placas moderada-grave disponibles en España para alcanzar los niveles de respuesta PASI 75, 90 y 100 durante el primer año de tratamiento se muestra en la siguiente tabla (ilustración 6):

Medicamento	Coste por NNT (€)	por NNT (€)				
		PASI 75		PASI 90		PASI 100
		ICr 2,5%-97,5%				
Ixekizumab 80 mg Q2W	18.741	17.947-19.853	22.394	20.012-25.570	39.070	30.653-50.664
Secukinumab 300 mg	20.619	19.191-22.364	27.280	23.315-32.356	57.098	41.872-77.241
Ustekinumab 45 mg	19.187	17.408-21.728	28.844	23.507-36.087	73.952	51.334-106.354
Ustekinumab 90 mg	20.503	18.639-22.940	29.249	24.087-36.417	69.824	48.748-100.506
Adalimumab 80/40 mg EOW	25.567	21.306-31.427	44.610	32.359-62.054	144.083	85.491-237.697
Etanercept 50 mg QIW	25.320	15.365-45.988	49.667	21.858-113.292	195.529	50.857-593.729
Infliximab 5 mg/kg	22.481	20.593-24.883	29.860	24.712-36.724	62.981	43.417-90.610

Ilustración 6. Coste por NNT en el primer año de tratamiento, obtenido de “Evaluación de la eficiencia de los tratamientos biológicos en la psoriasis moderada a grave en España: análisis de coste por número necesario a tratar (NNT),” [27]

A pesar de que la respuesta PASI 75 se ha considerado tradicionalmente el objetivo terapéutico a alcanzar por los pacientes, la escala Dermatology Quality of Life Index (DLQI) es una herramienta de medición de la calidad de vida en pacientes con patologías dermatológicas, y que da una puntuación de 0 a 1 a aquellos pacientes que con el tratamiento biológico consiguen un PASI 90 o superior. Esto implica que la psoriasis tiene un nulo impacto en la calidad de vida de los pacientes, lo cual es logrado por una buena respuesta terapéutica a los medicamentos biotecnológicos, mientras que un puntaje de 21-30 se correspondería con que la enfermedad ocasiona un extremado efecto sobre la vida del paciente.[27]

ÚLTIMAS NOVEDADES Y TERAPIAS EN DESARROLLO.

En estos últimos años, las novedades biotecnológicas ya aprobadas para el tratamiento de la psoriasis son el **tildrakizumab** y el **risankizumab**.

El **tildrakizumab** fue aprobado y autorizado por la FDA a finales de 2018. Este biológico es un anticuerpo IgG1 humanizado, que se une de forma selectiva a la subunidad p19 de IL-23 inhibiendo así su interacción con su receptor [28].

El **risankizumab** fue aprobado en 2019 por la FDA [29], inhibidor de nuevo de la IL-23. Se ha observado en ensayos clínicos y estudios de fase 3 que los pacientes consiguen de forma rápida el aclaramiento de la piel, siendo de forma duradera.

A día de hoy hay varios estudios de fase 3 [30][31] llevándose a cabo sobre un nuevo biológico llamado **mirikizumab** (LY3074828), inhibidor de IL-23. El **bimekizumab** (UCB4940) es otro biológico en fase III [32][33] cuya diana es la IL-17A y la IL-17F que se encuentra en estudio a la espera de resultados [34]. Otro biológico en pleno estudio es el **BCD-085**, cuya diana es la IL-17, que se encuentra actualmente en fase 3 de estudio.

Actualmente los biológicos que están en desarrollo siguen las mismas líneas de investigación que los explicados en los apartados anteriores, sin nuevas dianas nuevas, ya que se ha visto que el eje IL-23/IL-17 es de suma importancia en la psoriasis y su tratamiento es un éxito.

Actualmente el mundo de los medicamentos biotecnológicos está en auge también gracias a los medicamentos biosimilares, los cuales se corresponderían a los medicamentos genéricos con respecto al medicamento original, con la desventaja de que los biosimilares sí que requieren un control y unos ensayos más exhaustivos para su aprobación, pues nunca podrán ser considerados una copia exacta del biológico por su alta complejidad estructural. Estos biosimilares, se basan en un medicamento biológico ya aprobado por la FDA, con la diferencia de que su precio es más económico y por tanto puede ayudar a que más gente llegue a acceder a estos tratamientos tan innovadores.

Todos los biosimilares comienzan a estudiarse en un estudio de fase III donde se compara con el producto de referencia, de esta forma se estudia y se compara su seguridad y eficacia. Algunos de ellos que están en plena fase III son el **BCD-057**, que es un biosimilar del adalimumab cuya diana es el TNF ALFA; el **CHS-1420** también biosimilar del adalimumab inhibidor del TNF alfa; el **BI695501**, también biosimilar del adalimumab e inhibidor del TNF alfa, en este caso no solo para psoriasis se está estudiando, sino también para la artritis reumatoide y para la enfermedad de Crohn. [34]

CONCLUSIONES.

Finalmente, podemos concluir que:

- En relación a las diferentes dianas y medicamentos biológicos para tratar la psoriasis, encontramos que entre los medicamentos biológicos más usados actualmente se encuentran el adalimumab, etanercept e infliximab, cuya diana es el TNF-alfa; secukinumab y brodalumab, cuya diana se corresponde con la IL-17; y el ustekinumab y guselkumab, que actúan sobre IL-12 e IL-23.
- En cuanto a los beneficios que otorgan los medicamentos biotecnológicos frente al tratamiento convencional, se ha podido confirmar el beneficio de los mismos en su perfil de seguridad y eficacia, siendo superiores a los fármacos de síntesis química y generando menor toxicidad sistémica por contar con una diana específica, a parte de que una vez abandonado el tratamiento, el mantenimiento óptimo de la enfermedad es más duradero que con el tratamiento convencional. Estos nuevos medicamentos suponen una notable mejora tanto en el estilo como en la calidad de vida de las personas que padecen psoriasis, lo que queda demostrado con la escala DLQI y los valores PASI obtenidos en los estudios.
- En cuanto a la búsqueda de nuevas fronteras, la biotecnología es un área de estudio todavía desconocido en muchos aspectos y que está en plena evolución. Están creciendo muy favorablemente en el mercado mundial de medicamentos junto con los biosimilares, opción también en pleno desarrollo a tener en cuenta ya que supone un ahorro a nivel hospitalario y que permite más fácilmente el acceso de pacientes a estos tratamientos. El eje IL-23/IL-17 juega un papel muy importante

en la patogenia de la psoriasis, es por ello que, a día de hoy, la mayor parte de los biológicos que están en desarrollo para la psoriasis tienen como diana este eje por ser superiores a los anti-TNF α . Por tanto, es importante seguir investigando nuevas líneas de posibles dianas de tratamiento para conseguir una remisión completa de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA.

- [1] E. Carbo Amoroso *et al.*, "PSORIASIS Y SÍNDROME METABÓLICO ESTUDIO RETROSPECTIVO SOBRE 22 CASOS PSORIASIS AND METABOLIC SYNDROME RETROSPECTIVE STUDY ABOUT 22 CLINICAL CASES."
- [2] N. López Pupo, M. E. Tablada Robinet, A. L. Jacas Portuondo, A. Baltazar Green, and L. F. González Vázquez, "Factores de riesgo y comorbilidades en pacientes con psoriasis," 28-Jun-2019. [Online]. Available: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192019000300435&script=sci_arttext&lng=pt. [Accessed: 14-Apr-2020].
- [3] J. Cañarte Alcivar, V. Jiménez García, J. Muñoz Puertas, A. Luzardo Robles, and J. Delgado Villafuerte, "Inmunopatogenia del psoriasis, evolución de la enfermedad, presentación clínica y tratamiento.," *Cienc. Digit.*, vol. 3, no. 4.2, pp. 73–85, Dec. 2019, doi: 10.33262/cienciadigital.v3i4.2.1010.
- [4] J. M. Weinberg, *Milestones in Drug Therapy Treatment of psoriasis*. 2008.
- [5] T. C. Chan, J. E. Hawkes, and J. G. Krueger, "Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment," *Ther. Adv. Chronic Dis.*, vol. 9, no. 5, pp. 111–119, May 2018, doi: 10.1177/2040622318759282.
- [6] "Guía clínica de Psoriasis." [Online]. Available: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/psoriasis/>. [Accessed: 11-Mar-2020].
- [7] E. Sbidian *et al.*, "Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: A network meta-analysis," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2017, no. 12. John Wiley and Sons Ltd, 22-Dec-2017, doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub2.
- [8] M. Franco, C. González, Á. Londoño, C. Velásquez, P. Cárdenas, and L. Colmenares, "Administración práctica de la terapia convencional en psoriasis en la era de la terapia biológica," *Medigraphic*, Feb. 2019.
- [9] F. G. Andrade, "Medicamentos biológicos: presente y futuro de la terapéutica," 2017.
- [10] J. Soliveri De Carranza and D. Biomedicina Y Biotecnología, "Nuevas Tendencias en la Investigación de Medicamentos Biotecnológicos."
- [11] L. Ruiz Viera Tutor, J. Manuel Siverio Expósito Co-tutor, and A. Lancha Bernal, "ANTICUERPOS MONOCLONALES TERAPÉUTICOS."
- [12] L. V. Castillo, "PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES."
- [13] S. T. R. E. Atments, "Biologics and Oral Treatments," p. 14, 2017, doi:

10.1103/PhysRevC.75.064613.

- [14] "Introducción. Estructura química de etanercept, farmacocinética y mecanismo de acción." [Online]. Available: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-S0001731010700016>. [Accessed: 09-Mar-2020].
- [15] J. Wu, S. Feldman, and M. Lebwohl, "Terapias para el tratamiento de la psoriasis grave," 2017.
- [16] S. Subedi, Y. Gong, Y. Chen, and Y. Shi, "Infliximab and biosimilar infliximab in psoriasis: Efficacy, loss of efficacy, and adverse events," *Drug Design, Development and Therapy*, vol. 13. Dove Medical Press Ltd., pp. 2491–2502, 2019, doi: 10.2147/DDDT.S200147.
- [17] "Schematic structure of the TNF inhibitors adalimumab, etanercept and... | Download Scientific Diagram." [Online]. Available: https://www.researchgate.net/figure/Schematic-structure-of-the-TNF-inhibitors-adalimumab-etanercept-and-infliximab-29-with_fig2_310614242. [Accessed: 09-Mar-2020].
- [18] "FDA Approves Stelara (ustekinumab) to Treat Psoriasis." [Online]. Available: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-stelara-ustekinumab-psoriasis-1667.html>. [Accessed: 11-Mar-2020].
- [19] "Janssen Announces FDA Approval of Tremfya (guselkumab) for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis." [Online]. Available: <https://www.drugs.com/newdrugs/janssen-announces-fda-approval-tremfya-guselkumab-moderate-severe-plaque-psoriasis-4560.html>. [Accessed: 11-Mar-2020].
- [20] "FDA Approves Cosentyx (secukinumab) for Plaque Psoriasis." [Online]. Available: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-cosentyx-secukinumab-plaque-psoriasis-4149.html>. [Accessed: 11-Mar-2020].
- [21] CHMP, "Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report," 2017.
- [22] Cajas García María Salomé, Santamaría Naranjo Gabriela, De la Torre Katherine, Aguilar Karla, Cabrera Franklin, and Freire Patricio, "Terapia biológica en psoriasis: experiencia de siete años en un hospital de tercer nivel de Ecuador," 2018.
- [23] P. Serrano Grau and J. M. Mascaró Galy, "Metotrexato: Actualización en el tratamiento de la psoriasis," *Piel*, vol. 21, no. 7, pp. 358–363, 2006, doi: 10.1016/S0213-9251(06)72510-2.
- [24] M. C. Martínez D., M. D. P. Valdés A., and F. Valenzuela A., "Uso de Ciclosporina en Psoriasis: Revisión de la literatura," *Rev. Chil. Dermatología*, vol. 31, no. 4, pp. 415–421, 2015, doi: 10.31879/rcderm.v31i4.22.
- [25] G. Carretero *et al.*, "Acitretina: guía de uso en psoriasis," *Actas Dermosifiliogr.*, vol. 104, no. 7, pp. 598–616, 2013, doi: 10.1016/j.ad.2013.01.003.
- [26] J. M. Carrascosa, "New treatments in psoriasis," *Med. Clin. (Barc.)*, vol. 149, no. 4,

pp. 157–159, 2017, doi: 10.1016/j.medcli.2017.03.026.

- [27] M. Núñez, T. Huete, P. de la Cueva, J. A. Sacristán, S. Hartz, and T. Dilla, “Evaluación de la eficiencia de los tratamientos biológicos en la psoriasis moderada a grave en España: análisis de coste por número necesario a tratar (NNT),” *Actas Dermosifiliogr.*, vol. 110, no. 7, pp. 546–553, 2019, doi: 10.1016/j.ad.2018.10.017.
- [28] “Ilumya (tildrakizumab-asmn) FDA Approval History - Drugs.com.” [Online]. Available: <https://www.drugs.com/history/ilumya.html>. [Accessed: 20-Mar-2020].
- [29] “FDA Approves Skyrizi (risankizumab-rzaa) for Moderate to Severe Plaque Psoriasis.” [Online]. Available: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-skyrizi-risankizumab-rzaa-moderate-severe-plaque-psoriasis-4951.html>. [Accessed: 20-Mar-2020].
- [30] “A Study to Assess if Mirikizumab is Effective and Safe Compared to Secukinumab and Placebo in Moderate to Severe Plaque Psoriasis (OASIS-2) - Full Text View - ClinicalTrials.gov.” [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03535194>. [Accessed: 22-Mar-2020].
- [31] “A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Mirikizumab (LY3074828) in Participants With Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis - Full Text View - ClinicalTrials.gov.” [Online]. Available: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03482011>. [Accessed: 22-Mar-2020].
- [32] “A Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of Bimekizumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis - Full Text View - ClinicalTrials.gov.” [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03598790>. [Accessed: 22-Mar-2020].
- [33] “A Study to Evaluate the Safe and Effective Use of the Prefilled Safety Syringe or the Auto-injector for the Subcutaneous Self-injection of Bimekizumab Solution by Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (PSO) - Full Text View - ClinicalTrials.gov.” [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03766685>. [Accessed: 22-Mar-2020].
- [34] “Drug Pipeline | National Psoriasis Foundation.” [Online]. Available: <https://www.psoriasis.org/drug-pipeline>. [Accessed: 22-Mar-2020].