



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

PSORIASIS.
ENFERMEDAD Y TRATAMIENTOS
FARMACOLÓGICOS ACTUALES.

Autor: Marta de Aguinaga Casals.

DNI: 51500714-B

Fecha: Junio 2019.

Tutor: Juan Domingo Sánchez Cebrián.

Índice:

| | |
|--|-----------|
| 1. Resumen..... | Página 3 |
| 2. Abstract..... | Página 3 |
| 3. Introducción..... | Página 4 |
| Generalidades..... | Página 4 |
| Apariencia histológica y lesiones..... | Página 4 |
| Clasificación según las formas clínicas..... | Página 5 |
| Comorbilidades de la psoriasis..... | Página 6 |
| Psoriasis en la población..... | Página 7 |
| Causas y patogenia..... | Página 7 |
| Inmunopatogenia..... | Página 9 |
| 4. Objetivos..... | Página 12 |
| 5. Material y métodos..... | Página 12 |
| 6. Resultados..... | Página 13 |
| Terapias no sistémicas..... | Página 14 |
| Terapias sistémicas..... | Página 16 |
| 7. Conclusión..... | Página 19 |
| 8. Bibliografía..... | Página 19 |

1. RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad crónica, autoinmune e inflamatoria de la piel que se produce por múltiples factores patogénicos que interactúan de forma compleja. La manifestación clínica más habitual son la aparición de brotes de placas eritematosas y escamosas localizadas en codos, rodillas y zona lumbar. Es una enfermedad muy común que afecta aproximadamente al 3% de la población, que, además, tiene un gran impacto en la calidad de vida o estado de ánimo de los pacientes con psoriasis.

El tratamiento de la psoriasis no cura la enfermedad, si no que elimina o reduce los síntomas. Existe un gran abanico de fármacos o terapias que van desde los tratamientos más tradicionales hasta los más innovadores descubiertos, gracias al conocimiento de la inmunopatogénesis de la enfermedad y los avances biotecnológicos como la tecnología recombinante. La elección del tratamiento depende de la gravedad del cuadro clínico. El uso de cremas o fototerapia a nivel tópico se emplea para las formas leves mientras que los tratamientos sistémicos o biológicos en los casos moderados a graves. La terapia biológica consiste en proteínas con actividad farmacológica que suponen un gran avance en la enfermedad psoriásica, ya que es una terapia específica con pocos efectos adversos y con un margen de seguridad adecuado.

Debido a las múltiples opciones de terapéuticas que existen en la actualidad el manejo del paciente de psoriasis es individualizado y se obtienen mejores resultados.

Palabras clave: Psoriasis, tratamiento, inmunopatogénesis, IFN α , terapia sistémica, terapia biológica, terapia tópica, alefacept, efalizumab, etarnecept, infliximab, adalimumab, ustekinumab.

2. ABSTRACT.

Psoriasis is a chronic, autoimmune and inflammatory disease of the skin that is produced by multiple pathogenic factors that interact in a complex way. The most common clinical manifestation is the appearance of flakes of erythematous and scaly plaques located on the elbows, knees and lower back. It is a very common disease that affects approximately 3% of the population, which also has a great impact on the quality of life or mood of patients with psoriasis.

The treatment of psoriasis does not cure the disease, but it eliminates or reduces the symptoms. There is a wide range of drugs or therapies that range from the most traditional treatments to the most innovative discovered, thanks to the knowledge of the immunopathogenesis of the disease and biotechnological advances as the recombinant technology. The choice of treatment depends on the severity of the clinical picture. The use of creams or phototherapy at the topical level is used for mild forms while systemic or biological treatments in moderate to severe cases. Biological therapy consists of proteins with pharmacological activity that represent a great advance in psoriatic disease, since it is a specific therapy with few adverse effects and with an adequate margin of safety.

Due to the multiple treatment options that currently exist, the management of psoriasis is individualized and better results are obtained.

Key words: Psoriasis, treatment, immunopathogenesis, IFN α , systemic therapy, biological therapy, topical therapy, alefacept, efalizumab, etarnecept, infliximab, adalimumab, ustekinumab.

3. INTRODUCCIÓN

La psoriasis es un enfermedad crónica, autoinmune e inflamatoria mediada por células T, que se caracteriza por manifestaciones cutáneas intermitentes en determinadas zonas, aunque también puede producir una afectación sistémica.¹

Esta patología se caracteriza por el rápido crecimiento de las células de la piel como consecuencia de un fallo a nivel del sistema inmune, dando lugar a placas eritematosas, que clínicamente se caracterizan por la descamación, el engrosamiento y la inflamación de la piel.²

La psoriasis es una enfermedad compleja que se produce como consecuencia de la combinación de factores genéticos predisponentes, mecanismos inmunológicos y factores medioambientales desencadenantes.³

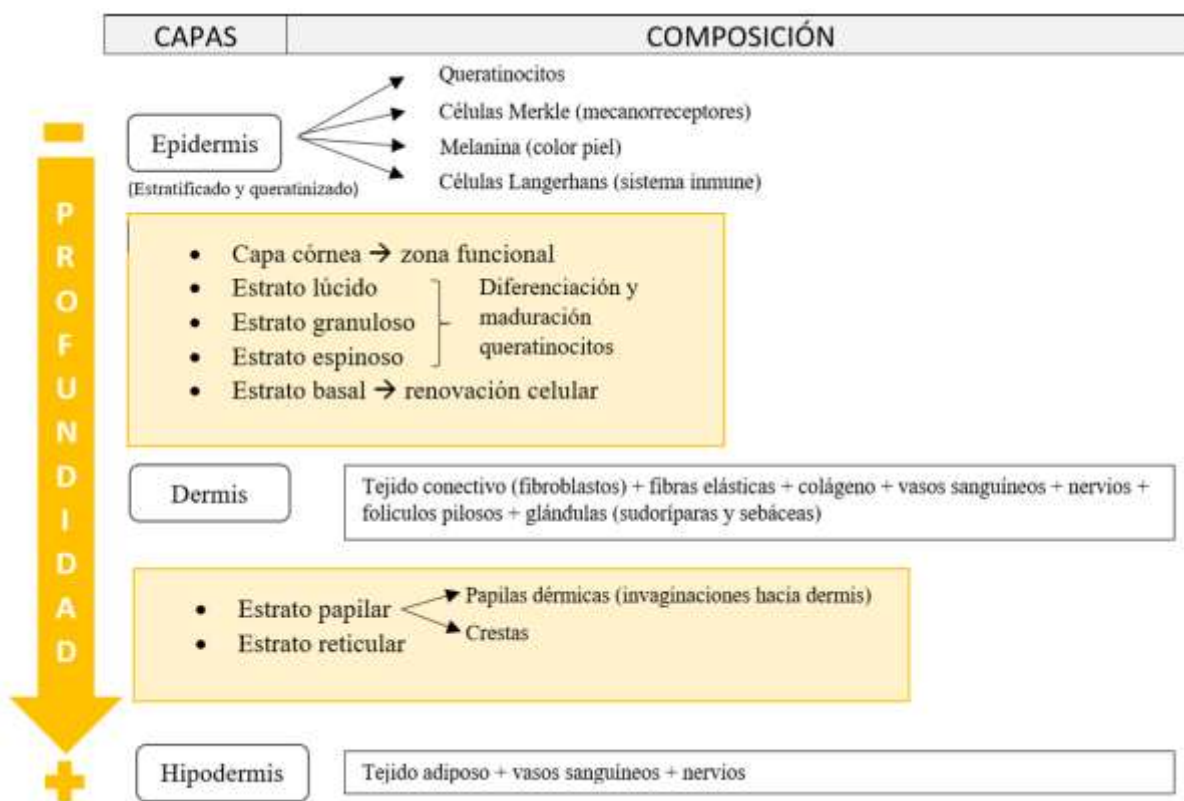
Esta enfermedad afecta al 2-3% de la población general teniendo un alto impacto social, que afecta directamente al individuo y a sus aspectos socio-económicos.^{2,3}

Los síntomas y signos de la psoriasis son diferentes en cada persona, pero los más frecuentes son:

- Placas eritematosas, son manchas rojas en la piel cubiertas con escamas gruesas y de color plateado.
- Pequeños puntos escamosos.
- Piel seca y agrietada que puede llegar a producir sangrado.
- Picazón, ardor o dolor.
- Uñas engrosadas, picadas o acanaladas.
- Articulaciones inflamadas o rígidas.⁴

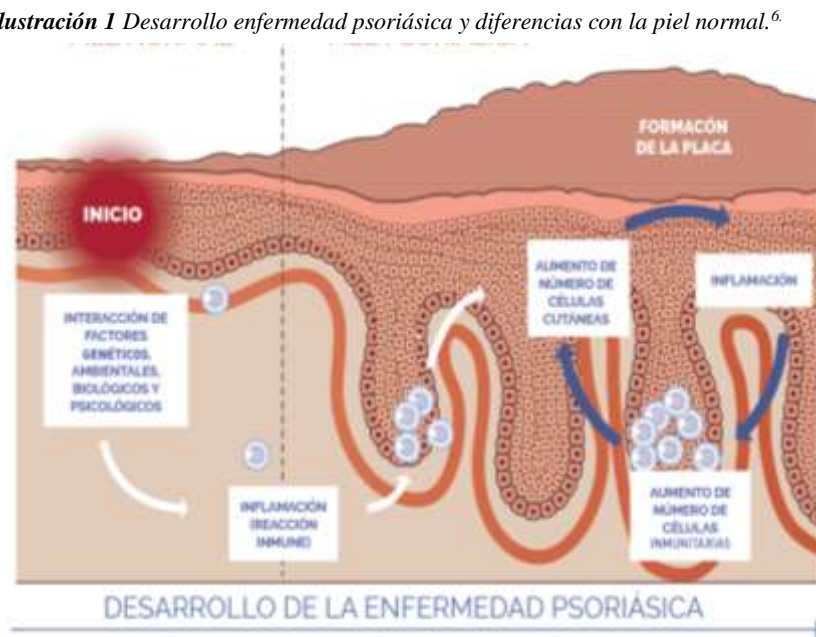
Apariencia histología y lesiones.

La histología de la piel normal se corresponde con tres capas principales cuyas características, composición y descripción se muestra en el siguiente esquema.



En la psoriasis, desde el punto de vista histológico, se producen una serie de cambios:

- Hiperplasia de la epidermis, que consiste en la acumulación de las células del estrato córneo de forma anormal, dando lugar a la formación de escamas epidérmicas. La hiperplasia epidérmica es una reacción de activación del sistema inmune en alguna de las regiones de la piel mediada por los linfocitos T.^{3,5.}



- Acumulación de células inflamatorias en la dermis. La piel de forma fisiológica contiene un elevado número de células inmunitarias, sin embargo, en las lesiones de pieles psoriásicas el número de linfocitos T y neutrófilos está incrementado considerablemente además de muchas vías inmunitarias activadas.^{3,6.}
- Dilatación y proliferación de los vasos sanguíneos de la dermis. Hay una elevación de los valores del factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV) en las placas psoriásicas, factor angiogénico causante del aumento de la vascularización. FCEV se libera en presencia del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), una citoquina proinflamatoria clave en la psoriasis.^{3,6.}
- El estrato granuloso se encuentra reducido.^{6.}
- Las crestas epidérmicas están considerablemente elongadas.^{6.}

Clasificación según las formas clínicas.

Tabla 1 Formas clínicas de la psoriasis.^{1,6.}

| | Lesiones | Distribución | Clínica |
|--|--|---|--|
| Psoriasis vulgar o en placas [90%] | Placas escamosas, eritematosas. Bien delimitadas. | Simétrica. Cuero cabelludo, codos, rodillas, región sacra. Genitales 30%. | Asintomáticas, en algunos casos pruriginosa |
| Psoriasis gutata o en gotas [$< 2\%$] (niños y adolescentes) | Placas $< 1\text{cm}$ y pápulas. | Dispersas. Tronco y tercio proximal de las extremidades. | Autolimitada. 1/3 desarrolla psoriasis en placas. *Tras infección con <u>estreptococo</u> o virus. |
| Psoriasis eritrodérmica | Eritema generalizado ($>90\%$ superficie corporal) | | Grave; alteraciones temperatura, metabolismo eléctrico, pérdida proteínas, alteraciones, deshidratación, fallo renal y cardíaco. |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | *Sobreinfección 2 ^{ria} → complicación. |
| Psoriasis pustulosa generalizada [inusual] | Placas eritematoedematosas + lesiones pustulosas | Palmo-plantar placas eritematoescamosas | Grave. Sistémica: hipoalbuminemia, ictericia, fallo renal. |
| Psoriasis invertida | Placas eritematosas. Brillantes, delimitadas. | Pliegues de flexión. | |

Comorbilidades de la psoriasis.

La psoriasis tiene un elevado riesgo de comorbilidades cutáneas, sistémicas y psicológicas que impactan en la calidad de vida, en concreto, el 85% de los pacientes con psoriasis tiene alguna enfermedad asociada a la misma. Las más habituales son las siguientes:^{7.}

Artritis psoriásica:

La manifestación extra-cutánea más conocida es la artritis psoriásica. Se define como una artropatía inflamatoria, sobre todo de pequeñas articulaciones. La artritis psoriásica consiste en el deterioro del cartílago de la articulación por la aparición un tejido conjuntivo cicatricial en el que se acumulan células inflamatorias inmunes y citoquinas que se conoce con el nombre de “panus”. La lesión articular inflamatoria cursa con dolor, hinchazón, calor, dificultad de movimiento de la articulación inflamada y con el tiempo posibilidad de deformación.^{7.}

La artritis psoriásica es una enfermedad de las articulaciones que se presenta en aproximadamente un 10% de pacientes que padecen psoriasis en la piel. En algunos casos, aparece antes la artritis y las lesiones cutáneas se desarrollan con el paso del tiempo, y en otros, la afectación de la piel no se produce a pesar de padecer la enfermedad articular.^{7,8.}

La gravedad de la artritis no tiene relación con la extensión de la lesión de la piel y los síntomas son comunes a cualquier tipo de artritis. Sin embargo, hay tres cosas que la diferencian del resto de artritis: la afectación articular acostumbra a ser asimétrica, lesiona las articulaciones interfalángicas distales y se produce una inflamación conjunta de las articulaciones y de los tendones de los dedos, conocida como “dedo en salchicha” o dactilitis.^{8.}

Alteraciones psiquiátricas:

Los pacientes con psoriasis también pueden padecer depresión, ansiedad, estrés y dificultad para expresar las emociones e incluso ideación suicidio. Por esto, una gran cantidad de pacientes psoriásicos están además prescritos con antidepresivos, antipsicóticos y ansiolíticos.^{7,9.}

Los enfermos de psoriasis presentan el doble de posibilidades de padecer una depresión que el resto de la población. La depresión tiene un importante impacto en la calidad de vida del paciente y algunos de los síntomas mas habituales son: insomnio, pérdida de ganas y energía, ausencia de interes y desconcentración. Algunos expertos piensan que los cambios biológicos que se producen en la enfermedad psoriásica puede tener relación con la aparición de la enfermedad ya que el tratamiento con medicamentos biológicos muestra una menor incidencia en la depresión, sin quedar demostrado, si esta mejoría es por los cambios producidos en el organismo o por la mejora de los síntomas psoriásicos.^{10.}

Se ha documentado la asociación entre psoriasis y el estrés psíquico en el año previo al diagnóstico. El estrés tiene un rol importante en la patogénesis de la enfermedad, favoreciendo la aparición de esta en edades tempranas.¹⁰

Psoriasis en la población.

Incidencia y prevalencia

La psoriasis afecta alrededor a 125 millones de personas a nivel global, un 2,2% de la población mundial. La incidencia varía en las diferentes áreas del mundo, presentándose valores más altos en los países desarrollados, el 4,6% de la población. Además, se ha observado que la incidencia de la psoriasis es más alta en las poblaciones que viven más lejos del Ecuador.¹¹

La psoriasis puede aparecer a cualquier edad, pero suele iniciarse entre los 15 y los 35 años, con un pico máximo de incidencia en la segunda década de la vida.³

Actualmente en España, la prevalencia de la psoriasis ha aumentado casi en un 1% en los últimos 15 años según el estudio “Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos” situando la prevalencia entorno a los 1.080.000 casos en España. Los investigadores sospechan que el aumento de casos no es real si no que puede estar relacionado con una mayor concienciación de la enfermedad. Esto hace que se diagnostiquen un mayor número de casos.¹⁰

La psoriasis tiene un gran impacto económico, aumentando cada vez más debido al mayor diagnóstico de psoriasis y artritis psoriásica. Según informa “Diario.es”, podría suponer un gasto medio de 300 euros mensuales, sin contar los medicamentos y consultas que si cubre la sanidad social.^{3,12}

Impacto de la psoriasis

La psoriasis es una enfermedad a nivel mundial que produce un impacto tanto físico como psicológico, social y económico importante en las personas afectadas. Acción Psoriasis, realizó un estudio con el objetivo de conocer el impacto que tiene la psoriasis en las personas e identificar las necesidades de los afectados. A través de una encuesta con 97 preguntas se obtuvieron los siguientes resultados:¹²



Causas y patogenia.

Es una enfermedad con etiología autoinmune, las cuales se definen como “enfermedad que tiene lugar en parte debido a la inflamación mediada inmunológicamente dirigida en contra de los propios tejidos”.¹³

Su origen se basa en un trastorno del sistema inmunológico, el cual se caracteriza por atacar a células y tejidos sanos del propio organismo. En cuanto a la psoriasis, la alteración del sistema inmune produce la rápida proliferación de los queratinocitos durando este proceso 3-4 días en vez de 28 días, y dando lugar a las placas psoriásicas.¹⁰

La psoriasis es una enfermedad multifactorial de la cual se desconoce la causa exacta, sin embargo, se sabe que por la interacción entre causas ambientales, genéticas e inmunológicas se producen las lesiones en la piel. Por lo tanto, podemos dividir las causas o factores en dos grupos:

Factores de predisposición o genéticos. La psoriasis tiene un fuerte componente genético ya que, la enfermedad, tiene mayor incidencia en los familiares de pacientes con psoriasis.

Además, la investigación del genoma ha permitido descubrir genes que relacionan directamente a la psoriasis con el sistema inmune. Se han identificado 9 *loci* con una alta predisposición a la psoriasis, los cuales se denominan genes de susceptibilidad a la psoriasis y se recogen en la tabla 2.^{3,14}

Tabla 2: Locus de susceptibilidad en la psoriasis.¹⁵

| Locus de susceptibilidad | Cromosoma | Genes involucrados | Proteína codificada |
|--------------------------|-----------|--|---|
| PSORS1 | 6 | HLA-Cw*0602 | CMH |
| PSORS2 | 17 | SLC9A3R1/NAT9 RAPTOR | Ligadas a enfermedades mediadas inmunológicamente |
| PSORS3 | 4 | Gen/proteína reguladora respuesta TNF α | |
| PSORS4 | 1 | Gen/ proteína ligados a queratina e inmunidad innata | |
| PSORS8 | 16 | CARD15 | Relacionada con psoriasis y enfermedad de Crohn |
| PSORS9 | 4 | Gen/ proteína de la IL-5 | |

El más importante es el PSORS1, que se encuentra en la región que codifica el complejo de histocompatibilidad humano (CMH). Estas proteínas se colocan en la superficie de las células del sistema inmune y diferencian entre lo ajeno y lo propio. Los genes son conocidos con las siglas HLA, en concreto, el gen del antígeno C y el alelo HLA-Cw*0602 está presente en el 60% de los enfermos de psoriasis. Esta fuerte relación apoya la psoriasis como un desorden inmune, ya que este alelo codifica proteínas que interfieren en la respuesta inmune innata y adaptativa en el proceso de la presentación de antígenos. También existen anomalías de oncogenes y genes supresores de tumor además de, genes que codifican para citoquinas TNF α , IL-12, IL5, IL23 etc. El conocimiento de las anomalías de expresión de los genes en los pacientes psoriásicos es de gran importancia ya que a este nivel es donde se aplicarán las primeras terapias génicas.^{3,14}

Factores desencadenantes: el inicio de la enfermedad en individuos con predisposición genética suele ser precedida por un factor desencadenante, entre los cuales se encuentran:³

Estrés psicológico: existe la hipótesis de que como consecuencia de un daño emocional se libera a nivel extra neuronal la sustancia P, un péptido sensitivo neurológico. Esta sustancia P actúa sobre numerosas células inmunes produciendo la liberación de mediadores inflamatorios.^{3,7,14}

Traumatismos: golpes directos en la zona afectada (fenómeno de Koebner) o quemaduras solares, cicatrices, erupciones por medicamentos etc.^{3,7}

Infecciones de microorganismos: destacan las infecciones estreptocócicas en las vías respiratorias altas, ya que, el 10% de las psoriasis comienzan por una rinofaringitis, siendo esto más habitual en niños y adolescentes. Las bacterias secretan toxinas que actúan como antígenos al estimular a los linfocitos T uniéndose al receptor TCR sin necesidad de una célula presentadora de antígenos (CPA).¹⁴

Fármacos: entre ellos, los beta bloqueantes, los antimaláricos, el litio, el interferón alfa y las altas dosis de esteroides.^{3,7}

Factores bioquímicos: elevados niveles en las placas psoriásicas de ácido araquidónico y algunos de sus metabolitos de la vía de la lipoxigenasa (LOX) y de la vía de la ciclooxygenasa (COX).¹⁴

Otros: el clima, el tabaco o el alcohol y los trastornos como la obesidad, hipocalcemia o la infección por el VIH.^{3,7}

Ilustración 2 Interacción factores genéticos y desencadenantes de la psoriasis¹⁰



*CDs: células dendríticas.

Inmunopatogenia.

El desencadenante inicial de la psoriasis parece ser una combinación de factores genéticos y ambientales que alteran el comportamiento de los queratinocitos. Se ha demostrado que estos, producen un péptido antimicrobiano LL37 (catelicidina), el cual puede llegar a formar complejo con el DNA del huésped. Este complejo es reconocido por las células dendríticas plasmocitoides que producen $IFN\alpha$, explicando así, como el DNA del huésped se convierte en un estímulo proinflamatorio. El $IFN\alpha$ y otras citoquinas proinflamatorias ($IL-1\beta$ e $IL-6$) activan a las células dendríticas mieloides, las cuales se dirigen a los ganglios linfáticos donde se produce la liberación de citoquinas $IL-12$ e $IL-23$ que promueven la diferenciación de los linfocitos T vírgenes en las subpoblaciones Th1 y Th17 respectivamente. Es importante destacar que la presentación antigénica y la activación de células T ocurre principalmente en los ganglios linfáticos más que en los tejidos periféricos no linfoides, como la piel.^{5,16,17}

Los linfocitos T diferenciados, migran a través del torrente circulatorio hacia los sitios de inflamación de la piel por interacciones celulares endoteliales. Este proceso es regulado por moléculas de adhesión de la superficie de las células endoteliales que incluyen E-selectina y P-selectina, *Intercelular Adhesión Molecule 1* (ICAM-1) y *Vascular Cell Adhesión Molecule 1* (V-CAM1). La E-selectina es el receptor endotelial del antígeno cutáneo del linfocito (LCA) de las células T diferenciadas, y se expresa con el fin de atraer de nuevo hacia la piel los linfocitos recientemente activados. En condiciones normales las ICAM1 se expresan en las células endoteliales en bajas concentraciones, pero no en el queratinocito, sin embargo, en la psoriasis también se expresan en estos últimos, lo que provoca la unión del linfocito T por medio de LFA1 con el queratinocito para que los linfocitos migren a las zonas afectadas.^{5,16,17}

Los linfocitos Th1 y Th17 cuando alcanzan el foco inflamatorio de la piel producen una batería de citoquinas y quimiocinas con acciones descritas en la Tabla 2. Una de estas acciones es la activación de los queratinocitos desencadenándose la hiperproliferación de estos y la secreción de otras citoquinas, también recogidas en la Tabla 2.^{5,16,17}

Tabla 2: Citoquinas producidas por linfocitos T y queratinocitos en las lesiones psoriásicas.^{5,17.}

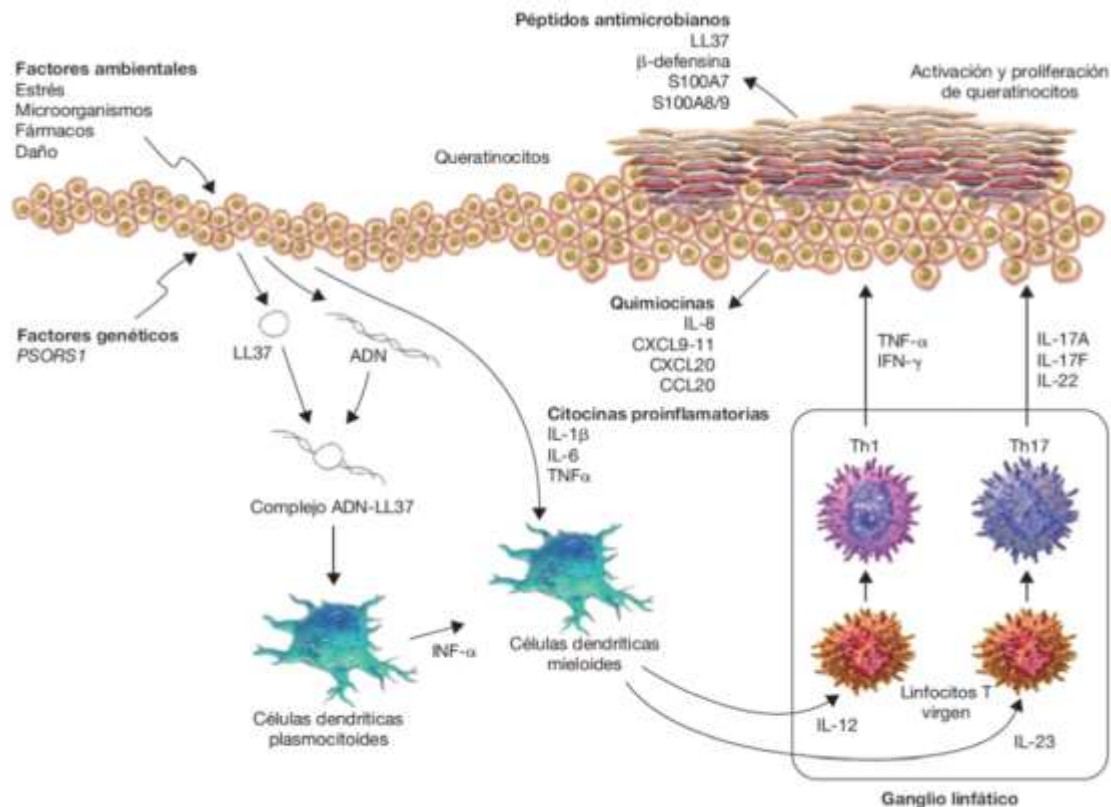
| Linfocito Th1 | |
|--------------------------------------|---|
| Citoquina | Rol en la psoriasis |
| TNF α | Incrementa la proliferación de los queratinocitos, aumenta la producción de quimiocinas pro-inflamatorias, péptidos antimicrobianos y citocinas proinflamatorias, produciéndose un proceso de retroalimentación positivo. Regulan la expresión de las ICAM1 en las células endoteliales |
| IFN γ | Inhibe la apoptosis de los queratinocitos contribuyendo a la hiper-proliferación de estos. Regulan la expresión de las ICAM1 en las células endoteliales. |
| Linfocito Th17 | |
| Citoquina | Rol en la psoriasis |
| IL-22 | Desregulan producción péptidos antimicrobianos \rightarrow infecciones. Amplían la inflamación cutánea por migración leucocitaria. |
| IL-17A /F | |
| Queratinocitos | |
| Citoquina | Rol en la psoriasis |
| Citoquinas proinflamatorias | |
| IL-6 | Estimulan la proliferación de queratinocitos. |
| TNF α | |
| IL-1 β | Regula la expresión de ICAM1 en las células vasculares y facilita el paso de los linfocitos T |
| Quimiocinas | |
| IL-8, CXCL9, CXCL20, CCL20 | Quimiotácticos produciendo la infiltración de más células inflamatorias. |
| Péptidos antimicrobianos: | |
| LL37 | Liberada en momentos de estrés o muerte celular. Puede activar directamente a las células T circulantes autorreactivas o promover la secreción de otras citoquinas. |
| β -defensina, S100A7, S100A8/9 | Proteínas con propiedades antibióticas |

Los cambios vasculares en la dermis incluyen dilatación, tortuosidad de los capilares, angiogénesis y formación de endotelio en vénulas. La dilatación capilar puede contribuir a la hiper-proliferación de la piel. La angiogénesis y el aumento de permeabilidad vascular son el

resultado de la producción de factores de crecimiento endotelial y vascular generados por los queratinocitos que han sido estimulados por el TNF α producido por el linfocito T. El TNF α es también promotor de la angiogénesis.⁵

Las moléculas mencionadas son las responsables de la maduración y proliferación incontrolada de los queratinocitos, dando lugar a la proliferación exacerbada de estos y la aparición de la lesión típica de la psoriasis en forma de placas eritematoescamosas.^{5,16}

Ilustración 3 Fisiopatología de la psoriasis.¹⁷



*TNF: factor de necrosis tumoral alfa. CXCL9 y CXCL20: quimiocina C-X-C ligando 9 y 20 CCL20: quimiocina C-C ligando 20. S100A7: psoriasina, S100A8/9: calprotectina.

Los estudios en la inmunopatogénesis han permitido desarrollar terapias que tienen como target alguno de los componentes del sistema inmune. Algunos de los principales mecanismos del sistema inmune que interfieren en la psoriasis son:

Interacción entre la respuesta inmune adaptativa e innata: En la reacción inflamatoria de la psoriasis intervienen elementos de la respuesta inmune innata y adaptativa. Entre las células de la respuesta inmune innata se encuentran las células dendríticas presentadoras de antígenos, los queratinocitos, los neutrófilos, macrófagos y células NK. Sin embargo, los linfocitos T helper (CD4+) y linfocitos T citotóxicos (CD8+) forman parte del segundo grupo de células. En la psoriasis las subpoblaciones de linfocitos helpers secretan mediadores que contribuyen a los cambios vasculares y epidérmicos en las pieles psoriásicas^{3,19}.

El TNF α es una citoquina proinflamatoria que actúa a través de diferentes vías en múltiples tipos de células, produciéndose también en diversas células como macrófagos, linfocitos, queratinocitos, y células endoteliales. El TNF α induce mediadores secundarios y moléculas de adhesión, todo esto está implicado en la psoriasis. Por ello los tratamientos que producen el bloqueo del TNF tienen un gran éxito.¹⁹

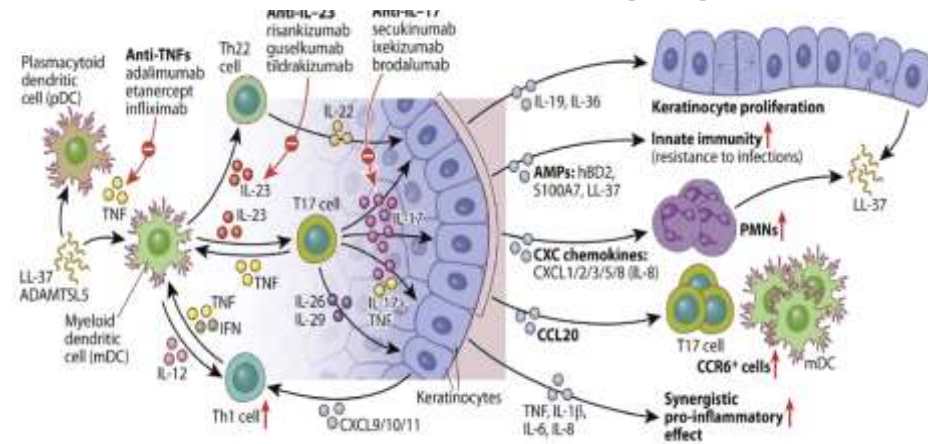
Las células NK también producen $INF\alpha$ que puede causar la citólisis de diferentes células blanco. Además, las células NK pueden activar o inhibir la respuesta inmune a través de sus receptores KIRs. El alelo HLA-C0w602 es el ligando natural para el receptor inhibitorio KIR2DL1, por lo que esto puede terminar con una función aberrante de las células linfoides que contribuye a la inmunopatogenia de la psoriasis.¹⁹

Eje interleucina-23/LTh17: Linfocitos Th17 son una subpoblación que tienen una gran importancia en la enfermedad de la psoriasis y otras enfermedades inflamatorias. Producen citoquinas del tipo IL-17A, IL-17F y IL-22 las cuales inducen la proliferación de los queratinocitos. Esto puede explicar porque el target contra la IL-17 es eficaz en el tratamiento de la psoriasis.³

Efecto en las células T residentes de la piel: La alteración del equilibrio de los procesos de las células cutáneas, entre ellos la proliferación y producción de citoquinas por parte de los queratinocitos epidérmicos, se ve afectada por la presencia del $TNF\alpha$ y el eje IL-23/ LTh17. Además, es importante mencionar que los péptidos antimicrobianos, citocinas y quimiocinas quimiotácticos. Además, el $TNF\alpha$, también favorece el ambiente proinflamatorio en las células psoriásicas de la piel, induce la adhesión epitelial de moléculas que facilita la recopilación de leucocitos circulantes en las pieles psoriásicas. El target de algunas terapias para el tratamiento de la psoriasis se centra en las funciones vasculares o en la acumulación de leucocitos.³

Por estas razones, la psoriasis ya no se considera una simple enfermedad que afecta a la piel, sino como una alteración inflamatoria sistémica.¹⁹

Ilustración 4 Mecanismos de acción de los nuevos tratamientos para la psoriasis.¹⁹



4. OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre el tratamiento actual de la psoriasis y las nuevas formas de tratamiento que se han desarrollado; comenzando con una exposición de la patología y el impacto que esta enfermedad tiene tanto a nivel económico como en la vida del paciente, demostrando así la importancia que tiene el avance en los tratamientos de la psoriasis. Continuamos con el estudio de los fármacos más utilizados en la actualidad hasta llegar a los fármacos biológicos, los cuales, son el tratamiento más eficaz para disminuir la inflamación, lograr la remisión de los síntomas y mejorar así la calidad de vida, sin dejar de lado las posibles limitaciones que presentan.

5. MATERIAL Y MÉTODOS.

Con el fin de poder desarrollar el objetivo, se ha realizado la presente revisión bibliográfica sobre el tratamiento de la psoriasis llevada a cabo a lo largo de los meses de febrero, marzo, abril y mayo de 2019

Para la recogida de información se han buscado diferentes artículos científicos a través de Google académico, *PubMed* y *ScienceDirect* además de consultar libros relacionados con la patología. también se consultó la base de datos de la Agencia española de medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la *European Medicines Agency* (EMA) para analizar las fichas técnicas de los fármacos. Los criterios de búsqueda fueron estudios y artículos de revisión publicados entre las fechas 2005 y 2019, tanto en inglés como en castellano, utilizando palabras clave como: “psoriasis”, “treatment”, “pathogenesis”, “biological therapy”, “TNF α ”.

6. RESULTADOS.

La psoriasis no tiene cura, sin embargo, existen diversas opciones de tratamiento que permiten mantener los síntomas bajo control en la mayor parte de los pacientes durante el mayor tiempo posible, es decir, mantener periodos largos de remisión. En la actualidad no existe ningún tratamiento que funcione para todo el mundo y, además, la respuesta del paciente puede cambiar con el tiempo. Los tratamientos de la psoriasis se dividen en tres:⁵

Terapias no sistémicas: Las terapias tópicas son tratamientos que se emplean externamente y se aplican de forma localizada sobre las lesiones, entre ellas, La fototerapia consiste en la aplicación de luz ultravioleta sobre la piel.

Terapias sistémicas: Medicamentos administrados en comprimidos o inyecciones que ayudan a controlar la inflamación. Dentro de este grupo se han desarrollado las terapias biológicas. Estas son medicamentos elaborados a partir de células humanas o animales que actúan en el sistema inmunitario. Estos medicamentos se administran como inyecciones subcutáneas o infusiones intravenosas.^{5,10}

Para determinar el tratamiento mas adecuado se necesitan realizar varias pruebas que permitan hacer un diagnóstico individualizado del paciente. El tratamiento adecuado no es fácil de determinar, depende de muchos factores, pero el más destacable es la gravedad de la enfermedad.¹⁰

El diagnóstico de la psoriasis es fundamentalmente clínico, por visualización de las lesiones, y el diagnóstico diferencial incluye distintas enfermedades como eccema, tiña, liquen plano y lupus eritematoso. Ante un paciente con psoriasis se debe evaluar la gravedad de la enfermedad, el impacto sobre el bienestar físico, psicológico y social, la existencia de artritis psoriásica y la presencia de comorbilidades.²⁰ De acuerdo con la gravedad de las manifestaciones cutáneas, la psoriasis se clasifica en leve y moderada-grave. Para llevar a cabo esta clasificación, las herramientas más utilizadas en la práctica clínica dermatológica son el *Body Surface Area* (BSA), el cual determina el porcentaje de superficie corporal afectada o el *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) que evalúa el grosor, la descamación, el eritema y el área afectada, teniendo en cuenta su localización.^{20,21}

Existen otros instrumentos de medida como el *Physician's global assessment* (PGA) que consiste en una escala de 0 a 4, cuya puntuación es determinada por el médico. Es menos recomendado por su subjetividad. Por último, tenemos el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) que evalúa la calidad de vida de los pacientes con psoriasis con una escala del 0 a 30.²⁰

Tabla 3: Clasificación de la psoriasis según la gravedad.²⁰

| Tipos psoriasis | BSA | PGA | DLQI | PASI | Tratamiento |
|--|-----|-----|------|------|-------------|
| Leve Psoriasis estable en placas afecta <10% de la superficie corporal. | <5% | 0-2 | | <10 | Tópico |

| | | | | | |
|---|-----|---|-----|-----|---|
| Moderada-Grave Psoriasis afecta >10% de la superficie corporal o cara, manos, pies, genitales, pliegues. Afectación articular. Perturbación emocional. | >5% | 3 | >10 | >10 | Sistémico: monoterapia o + UVB o PUVA Biológicos. inmunomoduladores |
|---|-----|---|-----|-----|---|

Terapias no sistémicas.

Terapia tópica: Se usan para el tratamiento de psoriasis leve a moderada.

Cremas humectantes: la mayoría de las veces, la psoriasis se trata directamente sobre la piel o el cuero cabelludo. Estos pueden reducir el picor, la formación de escamas y la sequedad. Incluyen: lociones, ungüentos, cremas y champús para la piel.^{1,3,20.}

Acido salicílico, actúa por su actividad *queratolítica*, promoviendo que las células muertas de la piel se desprendan y reducen la formación de escamas.^{1,3,20.}

Corticoesteroides tópicos: son antiinflamatorios, inmunosupresores y vasoconstrictores. Se pueden utilizar con otros tratamientos. El mecanismo de acción es intracelular, actúan a través de unos receptores intracitoplasmáticos que se unen al DNA al atravesar el núcleo inhibiendo o estimulando la transcripción genética adyacente, regulando así la reacción inflamatoria. La selección del corticoide y su vehículo depende de la severidad de la enfermedad, la zona a tratar y preferencias del paciente. La principal limitación de los corticoesteroides tópicos es la posible aparición de acné, estrías, atrofia cutánea o foliculitis. Los efectos adversos a nivel sistémico pueden ser la suspensión del eje-hipotálamo-hipofisario.^{1,3,20.}

Tabla 4: Clasificación de los corticoesteroides tópicos según su potencia.¹

| | |
|--------------------------------|--|
| Clase VI: Potencia muy alta | Propionato de clobetasol, diflorasona. |
| Clase III: Potencia alta. | Betametasona, beclometasona, diflucortolona, prednicarbato, fluclorolona, fluocinonida, fluticason, mometasona, aceponato de hidrocortisona, aceponato de metilprednisolona. |
| Clase II: Potencia intermedia. | Clobetasona, diclorisona, fluocinolona, buteprato de hidrocortisona. |
| Clase I: Potencia baja. | Hidrocortisona base, fluocortina |

Análogos de la vitamina D: (Calcitrol, calcipotriol y tacalcitol). Son los agentes tópicos de primera elección. Tienen un inicio de acción más lento que los corticoesteroides tópicos, sin embargo, producen periodos de remisión más largos. Además, presentan un perfil de seguridad que permite su uso para el tratamiento a largo plazo. Su mecanismo de acción se debe a los análogos de la vitamina D que son las formas activas los cuales inhiben la proliferación epidérmica e inducen la diferenciación normal del queratinocito al unirse al receptor de vitamina D nuclear, modificando la transcripción del material genético. Uno de los mayores problemas de los análogos de la vitamina D es la irritación que producen en la piel. Además, pueden producir hipercalcemia y hay que evitar la exposición solar tras su aplicación ya que son foto sensibilizantes. La combinación de corticoesteroide + análogo de vitamina D es más eficaz que cualquiera de ellos en monoterapia.^{1,3,20.}

Alquitrán/ Brea de hulla: es un derivado del carbón que reduce la formación de escamas, el picor y la inflamación. Su mecanismo de acción de acción no se conoce con total seguridad,

pero se piensa que son anti proliferativos, al ser capaces de inhibir la síntesis del DNA en las primeras horas tras su aplicación. Presentan varias limitaciones ya que manchan la piel y la ropa, irritan la piel y tienen un olor fuerte.^{1,3,20,22.}

Antraceno (antralina) su mecanismo de acción es también desconocido, pero produce una desaceleración de las células cutáneas además de eliminar las escamas y suavizar la piel, al afectar la síntesis del DNA. La antralina puede irritar la piel y mancha mucho, por eso se utiliza durante periodos cortos y luego se retira con agua.^{1,3, 22.}

Ditranol, es un derivado del antraceno. Su mecanismo de acción se basa en la oxidación del ditranol cuando se pone en contacto con la piel, produciéndose radicales libres activos, que produce el efecto anti proliferativo por la inhibición de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y por lo tanto la síntesis de DNA, reduciendo la proliferación de queratinocitos. Estos radicales libre son los responsables a su vez del efecto irritativo. El ditranol también interfiere en la inflamación alterando el metabolismo del ácido araquidónico.^{1,3,23.}

Retinoides tópicos (tazaroteno): es un derivado de la vitamina A que actúa regulando específicamente los genes, modulando la proliferación, hiperplasia y diferenciación celular en diferentes tejidos. Puede producir picos, ardor, eritema, irritación etc.^{1,3,20,23.}

Tabla 5: Características diferenciales de los tratamientos tópicos.^{1.}

| Características diferenciales de los tratamientos tópicos | | | | |
|---|----------|----------|-------------------|---------------------|
| Tratamiento | Eficacia | Remisión | Tto mantenimiento | Aceptación paciente |
| Corticoesteroides | ✓✓✓✓ | ✓✓✓ | ✓ | ✓✓ |
| Análogos de vitamina D | ✓✓✓ | ✓✓✓ | ✓✓✓ | ✓✓ |
| Tazaroteno | ✓✓ | ✓✓ | ✓✓ | ✓✓ |
| Ditranol | ✓✓ | ✓✓ | - | - |
| Brea de hulla | ✓ | ✓ | - | - |

Fototerapia y foto-quimioterapia: Consiste en la exposición cuidadosa de la piel a la luz UV. El tratamiento con *luz UV* continúa siendo una opción terapéutica importante en los pacientes con enfermedad de moderada a grave. Es eficaz en la mayor parte de los pacientes y carece de efectos tóxicos sistémicos y propiedades inmunosupresoras. Interfiere en la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, reduciendo la proliferación de queratinocitos epidérmicos.^{1,20.}

En la fototerapia, se usa UVB de banda ancha (**BB**) que ha sido sustituida por UVB de banda estrecha (**NB**) por la mayor tasa de respuesta y rápida acción. La foto-quimioterapia o **PUVA** consiste en la exposición a la radiación UVA dos horas después de la administración oral o tópica de un psoraleno que actúa como foto sensibilizante. La radiación UVB-NB tiene menor riesgo cancerígeno que la PUVA, además, no requiere el uso de medicación por vía oral. Sin embargo, la remisión que se consigue es menor que con PUVA. En pacientes con pieles más oscuras o lesiones más gruesas, la foto-quimioterapia puede resultar más eficaz por la mejor penetración de los UVA respecto a los UVB. La fototerapia se puede administrarse de forma concomitante con otros tratamientos tópicos o sistémicos. La fototerapia puede afectar negativamente a la calidad de vida por la importante cantidad de tiempo que requiere (2-3 veces/semana), además de las precauciones que se deben tener por posibles melanomas o cáncer

de piel. Hay nuevas modalidades de fototerapia en desarrollo, una de ellas es el láser excimer, el cual se usa entre 6 y 10 aplicaciones para placas localizadas y resistentes a terapias tópicas habituales. La UVB banda angosta potenciada consiste en pulsos de altas dosis de corta duración. También para placas localizadas y resistentes. Por último, la terapia fotodinámica que se encuentra en desarrollo y todavía no está aprobada aún para el tratamiento de la psoriasis.^{1,20,24.}

Terapias sistémicas.

Agentes sistémicos clásicos:

Se emplea en pacientes con psoriasis moderada-severa y en pacientes con recurrencias frecuentes o enfermedad muy activa.³

Metotrexato: es el agente inmunosupresor más usado por su mejor relación coste-efectividad y buen perfil de seguridad a largo plazo. Además, es muy útil para el tratamiento de la artritis psoriásica. Entre los efectos adversos destacan la hepatotoxicidad, supresión de la médula ósea, fibrosis pulmonar, efectos gastrointestinales y teratogénicos. Es un antimetabolito y un análogo del ácido fólico que actúa al inhibir la dihidrofolato-reductasa, enzima que interviene en la síntesis de nucleótidos, inhibiéndose así la síntesis de DNA. El metotrexato presenta mayor afinidad por esta enzima que el propio ácido fólico, por lo que, la administración conjunta de ácido fólico no disminuye su efecto terapéutico, permitiéndonos reducir los efectos secundarios hematológico y hepáticos. Puede administrarse por vía oral, subcutánea o intramuscular.^{1, 23, 24.}

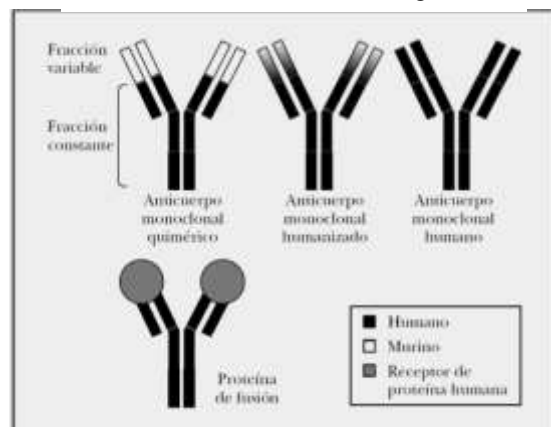
Ciclosporina A: es un polipéptido cíclico formado por 12 aminoácidos, muy útil en el tratamiento de las exacerbaciones de la psoriasis. Su eficacia es dosis dependiente, sin embargo, a dosis elevadas producen toxicidad. Entre los efectos adversos destacan la nefrotoxicidad e hipertensión arterial. Inhibe a nivel celular la producción y liberación de IL-2 al bloquear a los linfocitos en reposo. también se ha demostrado una acción citostática directa sobre los queratinocitos. Se administra por vía oral.^{1,20,25.}

Retinoides sistémicos: (Acitretina) Análogo sintético y aromático del ácido retinoico y el único retinoide oral autorizado. Utilizado en monoterapia es un tratamiento menos eficaz que otros agentes sistémicos tradicionales por ello, se utiliza en combinación con PUVA. Su principal inconveniente es su potencial teratogénico. Los retinoides producen elevaciones de las transaminasas, triglicéridos y colesterol, artralgias y mialgias y teratogenia. No produce inmunosupresión, por lo que puede ser de utilidad en pacientes con infecciones conocidas, enfermedad maligna activa o VIH. Su mecanismo de acción se desconoce, pero se ha demostrado su capacidad de revertir cambios en la piel hiperqueratósica y metaplásica. Su administración es vía oral.^{1, 20 23,26.}

Terapia biológica:

Los medicamentos biológicos son una incorporación reciente para el tratamiento de la psoriasis, consiguiendo una mayor eficacia al bloquear puntos específicos del proceso inflamatorio. Al involucrar una parte específica del sistema inmune, presentan un perfil de seguridad mejor que los agentes inmunosupresores tradicionales. En comparación con las moléculas pequeñas, los biológicos son proteínas de gran peso molecular que se deben

Ilustración 5 Tratamientos biológicos.^{23.}



inyectar, ya que si no se degradarían en el tracto gastrointestinal si se administraran por vía oral.^{20,27.}

Las terapias biológicas requieren de ingeniería de células vivas especializadas. Las moléculas generadas por biología molecular para el tratamiento de enfermedades de origen inmunitario, se pueden clasificar en: anticuerpos monoclonales (quiméricos, humanizados o humanos), proteínas de fusión y citoquinas.^{20,27.}

Los nuevos tratamientos biológicos incrementan exponencialmente los costes en relación al resto de tratamientos, siendo los más económicos los tratamientos tópicos, pero a su vez, los menos efectivos.^{28.}

Tabla 6: Costes de los diferentes tratamientos de psoriasis en 12 semanas.^{28.}

| | | Coste total | | | Coste total |
|-------------------|--------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| Tópico | Daivobet | 572,62 | Biológicos | Etanercept | 7.025,57 |
| Foto-terapia | UVB BB | 7.168,49 | | Adalimumab | 5.276,53 |
| | PUVA | 7.240,49 | | Infliximab | 6.622,98 |
| Sistemas clásicos | Metrotrexato | 1.396,38 | | Ustekinumab | 7.231,13 |
| | Ciclosporina | 2.625,48 | | | |
| | Acitretina | 1.532,22 | | | |

Además de su elevado coste, el inconveniente más importante de estas terapias se basa en la pérdida de eficacia por la aparición de anticuerpos frente al producto biológico (inmunogenicidad). Una tercera limitación que presentan este tipo de terapias es la predisposición a infecciones que presenta el paciente. Por ello, antes de seguir un tratamiento biológico es importante tomar unas precauciones y no administrarlo en pacientes con infecciones activas o graves como sepsis, o sospecha de tuberculosis, latente o activa.^{18.}

Actualmente existen seis terapias biológicas con indicación para el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave en adultos aprobada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab, secukinumab e ixekizumab. A este nivel se incluye apremilast, que, aunque no es un fármaco biológico, se presenta al igual que los biológicos como segunda línea de tratamiento.^{20.}

Estrategias terapéuticas: Los medicamentos biológicos presentan diferentes mecanismos de acción que pueden ser agrupados.

A. Reducción de las células T efectoras. Se bloquea la interacción entre el receptor CD2 del linfocito T con el receptor *Lymphocyte Function-associated antigen-3* (LFA-3) de la célula presentadora de antígenos (APC), lo que conlleva a una apoptosis mediada por el sistema perforina/granzima de la célula T, reduciendo el número de células T de memoria activadas en circulación. Dentro de este grupo se encuentra el alefacept.^{5,18,20.}

B. Inhibición de activación y migración de células T. Interrumpen la unión del LFA-1 del linfocito T a las *Intercellular Adhesion Molecule 1* (ICAM-1) de la ACP, evitando la activación de la célula T. dentro de este grupo se encuentra el efalizumab que presenta afinidad por la subunidad alfa del CD11 del receptor LFA-1.^{5,18,20.}

C. Bloqueo de la actividad de citoquinas inflamatorias. Son inhibidores del TNF α . El factor de necrosis tumoral alfa es una citoquina proinflamatoria con importante concentración en la piel y las articulaciones. Las células de la piel y leucocitos activados secretan TNF α , los cuales se unen a sus receptores para realizar su acción biológica y juegan un papel importante en la activación de leucocitos, como también en su reclutamiento, migración y en la secreción de

más citoquinas que aumentan la cascada inflamatoria. Los anti- TNF α son el etanercept, infliximab, adalimumab y certolizumab.^{5,18,20.}

D. Bloqueadores de interleucinas. Inactivan las interleucinas impidiendo la inducción de la cascada de eventos que estas citoquinas normalmente producen. Pueden actuar sobre diferentes interleucinas: Ustekinumab sobre IL-12 y IL-23. Guselkumab, tildrakizumab, risankizumab, mirikizumab sobre IL-23. Secukinumab, ixekizumab, brodalumab, bimekizumab, CJM112, MSB0010841 sobre IL-17.^{5,18,20.}

E. Inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4). El apremilast es un inhibidor oral de la PDE-4, que actúa disminuyendo la conversión de adenosina AMPc a AMP, teniendo como consecuencia el aumento de AMPc, reduciendo la inflamación mediante regulación negativa de citoquinas tales como el TNF α y IL-23. También actúa regulando el aumento de producción de citoquinas proinflamatorias como IL-10.^{20.}

F. Inhibidores de *Janus quinasa* (JAK). Las proteínas JAK son un subgrupo de proteínas de vital importancia en las vías de señalización activadas por citoquinas. Estas quinasas llevan a cabo la fosforilación y activación de las proteínas STAT, las cuales regulan e inducen la transcripción de genes proinflamatorios. Existen cuatro tipos: JAK (1, 2 y 3) y TK (2). Las JAK funcionan en parejas, y cada pareja puede ser activada por diferentes citoquinas. Por lo tanto, la inhibición de JAK impide la transcripción de genes de citoquinas proinflamatorias. Algunos de los fármacos inhibidores de JAK son: Tofacitinib, Ruxolitinib.^{20.}

G. Agonista de receptores de Adenosina. Los receptores A3 de adenosina (A3AR) son receptores acoplados a una proteína G que se unen a la adenosina. La activación de A3AR por CF101 ha demostrado que reduce la señalización y promueve la apoptosis de célula inflamatorias.^{20.}

H. Antagonistas IL-1. La IL-1 participa en la patogenia de la psoriasis. Ankinra es una forma recombinante del antagonista del receptor de IL-1 (IL-1Ra) que previene la señalización de IL-1, sin embargo, faltan datos y los ensayos clínicos están incompleto. MABp1, canakinumab y gevokizumab neutralizan la acción de la IL-1, pero la IL-1 puede no jugar un papel dominante.²⁰

Tabla 7: Terapias diana para la psoriasis.^{5,20,29,30,31,32,33,34.}

| Target | Agente terapéutico | Tipo agente | Fecha | Vía adms |
|--------------|--------------------|---|----------|----------|
| CD2 | Alefacept | Proteína fusión (LFA3 + Fc IgG 1) | 1993 | IV |
| LFA-1 | Efalizumab | Ac monoclonal humanizado IgG1 | X | SC |
| TNF α | Etanercept | Proteína fusión (TNF α + Fc IgG 1) | 2004 | SC |
| | Infliximab | Ac monoclonal quimérico(Fab murina+FcIgG1) | 2006 | IV |
| | Adalimumab | Ac monoclonal humano IgG1 | 2008 | SC |
| | Certolizumab | Ac monoclonal humanizado (2 PEG + Fab IgG1) | 2018 | SC |
| IL-12/23 | Ustekinumab | Ac monoclonal humano IgG1 | 2009 | IV |
| IL-23p19 | Guselkumab | Ac monoclonal humano IgG1 λ | 2019 | SC |
| | Risankizumab | Ac monoclonal humanizado IgG1 | 2018 | SC |
| | Mirikizumab | Ac monoclonal humanizado | Fase II | / |
| | Tidralizumab | Ac monoclonal humanizado | Fase III | |
| IL-17A | Secukinumab | Ac monoclonal humano IgG1 κ | 2015 | SC |
| | Ixekizumab | Ac monoclonal humanizado IgG4 | 2016 | SC |
| | CJM112 | Ac monoclonal humano IgG1 | Fase II | SC |
| IL-17RA | Brodalumab | Ac monoclonal humano IgG2 | 2018 | SC |

| | | | | |
|----------|--------------|---------------------------------|------------|----|
| IL-17A/F | Bimekizumab | Ac monoclonal humanizado IgG1 | Fase II | SC |
| | MSB0010841 | Nano-anticuerpo | Fase I | SC |
| PDE-4 | Apremilast | Pequeña molécula inhibidora | 2014 | VO |
| JAK1/3 | Tofacitinib | Pequeña molécula inhibidora | Fase III | VO |
| JAK1/2 | Ruxolitinib | Pequeña molécula inhibidora | Fase II | VO |
| A3AR | CF101 | Receptor Adenosina ₃ | Fase III | VO |
| IL-1R | Anakinra | Receptor soluble de IL-1 | Fase II | SC |
| IL-1 | MABp1 | Ac monoclonal humanizado | Fase II | |
| | Canakinumab | Ac monoclonal humanizado | No estudio | |
| | Gevokizumab | Ac monoclonal humanizado | No estudio | |
| CD162 | Neihulizumab | Ac monoclonal humanizado | Fase II | |
| GM-CSF | Namilumab | Ac monoclonal humanizado IgG1 κ | Fase II | SC |
| CD28 | TAB08 | Ac monoclonal humanizado IgG4 | Fase II | IV |
| LAG-3 | GSK2831781 | Ac monoclonal humanizado IgG1 | Fase I | |
| CD6 | Th1 | Ac monoclonal humanizado IgG1 | Fase I | |

* CD126 y CD28 en células T. GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos. LAG-3: gen 3 de activación linfocítica.

7. CONCLUSIÓN

En la actualidad se cuenta con un importante arsenal terapéutico que debe utilizarse de forma individualizada en función de las diferentes características del paciente y con las herramientas necesarias para evaluarlas (BSA y PASI).

Los tratamientos tópicos se encuentran en la primera línea de tratamiento y son los fármacos más utilizados en las psoriasis leves. Sin embargo, en las psoriasis moderadas-severa se emplean otros tipos de tratamientos como fototerapia o tratamientos sistémicos. Dentro de este último grupo podemos optar por los fármacos clásicos o la terapia biológica.

Gracias a los avances en el conocimiento de la inmunopatogenia se han podido desarrollar las nuevas líneas terapéuticas dirigidas contra moléculas y células clave en la patogenia de la enfermedad, consiguiendo así, un mejor perfil de seguridad y control de la enfermedad, mejorando la calidad de vida del paciente. La terapia biológica presenta muchas ventajas, pero también presenta inconvenientes como la inmunogenicidad, los elevados precios de estos fármacos y la predisposición a infecciones.

8. BIBLIOGRAFÍA:

1. Flor García, A, Martínez Valdivieso, L, Menéndez Ramos, F, Barreda Hernández, D, Mejía recuero, M, Barreira Hernandez, D. Actualización en el tratamiento de la psoriasis. Boletín farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha. 2013; XIX, N°1 (SESCAM): 1-7.
2. Leo-pharmaes. Leo-pharmaes. [Online]. Available from: <http://www.leo-pharma.es/Pacientes/Psoriasis/Qué-es-la-Psoriasis-Causas-de-la-Psoriasis.aspx> [5 May 2019].
3. Alfonso Valdés, M.E. Inmunopatogenia de la psoriasis impacto en las manifestaciones clínicas y el tratamiento de la enfermedad. Revista cubana de hematología. 2012;28(4): 357-373.
4. MayoClinic.org. MayoClinic.org. [Online]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/psoriasis/symptoms-causes/syc-20355840> [7 May 2019].
5. Fonseca, D.L, Aristizábal, L, Cruz, C, Herrera, L, Prada, J, De la Cruz, G, Parra, O, Sánchez, X, Gonzalez, C, Castro, L. Inmunología y terapia biológica en psoriasis. Artículo de revisión. 2007;15(3): 208-218.
6. Lowes, M. A, Bowcock, A. M, Krueger, J. G. Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature. 2007;445(22): 866-873.
7. Maldonado García, C.A, Cardona hernandez, M.A, Jurado santa cruz, F. Comorbilidades en psoriasis. Centro Dermatológico Pascua. 2013;22(1): 15-21.

8. Inforeumacom. Inforeuma. [Online]. Available from: <https://inforeuma.com/enfermedades-reumaticas/artritis-psoriasica/> [22 March 2019]
9. Wu, J.J, Feldman, S.R, Koo, J, Maranguell, L.B. Epidemiology of mental health comorbidity in psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2017;1(0954-6634)
10. Psoriasis360.es. Psoriasis360. [Online]. Available from: <https://www.psoriasis360.es/psoriasis/causas> [5 May 2019].
11. News-medicalnet. News-Medicalnet. [Online]. Available from: [https://www.news-medical.net/health/Psoriasis-Epidemiology-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Psoriasis-Epidemiology-(Spanish).aspx) [16 May 2019]
12. Accionpsoriasis.org. Acción Psoriasis - Asociación de Pacientes de Psoriasis y Familiares. [Online]. Available from: <https://www.accionpsoriasis.org/> [16 May 2019]
13. Parslow, T.G, Sites D.P, Terr, A.I, Imboden, J.B. Capítulo 13: inflamación. In: Sites, D.P (ed.10) *Inmunología básica y clínica*. [no place]: [no publisher]; c2007. p. 215-218.
14. Valdivia-blondet, L.U.I.S. Patogenia de la Psoriasis. *Dermatología peruana*. 2008;18(4): 340-345.
15. Menter, A, Smith, C, Barker, J. *Fast Facts: psoriasis*. (4th ed.). England: Health Press Limited; 2014.
16. Youtube.com. YouTube. [Online]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=IOYJBIMDQrk> [5 May 2019].
17. Flores-García, Y, Talamás-rohana, P. Interleucina 17, Funciones biológicas y su Receptor. *Medigraphic*. 2012;1(31): 3-9.
18. Morón Romero, R. Búsqueda de nuevas dianas terapéuticas en psoriasis. Papel de la terapia biológica. [Memoria TFM]. Master bioinformática y bioestadística. Universitat Oberta de Catalunya; 2018
19. Wolf-Henning Boehncke, Michael P Schön. Psoriasis. *The Lancet*. 2015;386(9997): 983-994.
20. Dra. Carrasco Torrents. Inmunomodulación en dermatología, Psoriasis. Curso universitario de farmacoterapia enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID). CEU, Universidad San Pablo. SEFH. Sociedad Española de Farmacia hospitalaria. Madrid. 2016.
21. Aedves. _Academia Española de Dermatología y Venereología. [Online]. Available from: <https://aedv.es/> [16 May 2019].
22. Dra briceño ott, T. Terapéutica de la psoriasis. *Dermatología venezolana*. 1996;34(3): 85-99.
23. Lázaro Ochaíta, P, Suarez Fernández, R. Actualización en el tratamiento de la psoriasis. *Información terapéutica del sistema nacional de salud*. 2001;25(4): 105-110.
24. Aemps.es. Metrotrexato. Aempses. Weblog. [Online] Available from: [16 May 2019].
25. Aemps.es. Ciclosporina. Aempses. Weblog. [Online] Available from: [16 May 2019].
26. Aemps.es. Acitretina. Aempses. Weblog. [Online] Available from: [16 May 2019].
27. Isanidad.com. ISanidad. [Online]. Available from: <http://isanidad.com/110444/medicamentos-biologicos-una-incorporacion-reciente-para-el-tratamiento-de-la-psoriasis/> [16 May 2019].
28. Alfageme Roldán, F, Bermejo Hernando, A, Calvo González, J.L, Marqués Sánchez, P. Coste efectividad de diferentes tratamientos para la psoriasis. *Revista Española de Salud Pública*. 2016;1(2173-9110): [no pagination].
29. Unidad Editorial internet. El mundo.es. [Online]. Available from: <https://www.elmundo.es/elmundo/salud/2013/09/23/corazon/1379918939.html> [16 May 2019].
30. Vademecum.es. Vademecum.es. [Online]. Available from: <https://www.vademecum.es/principios-activos-efalizumab-104aa21.es> [16 May 2019].
31. Wwuiqb.es. Wwuiqb.es. [Online]. Available from: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a090.htm> [16 May 2019].
32. Aempsgob.es. Aempsgobes. [Online]. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2009/NI_2009-03_raptiva.htm [16 May 2019].
33. Aempses. Aempses. [Online]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99126013/FT_99126013.html [16 May 2019].
34. National Cancer Institute. [Online]. Available from: <https://www.cancer.gov/> [16 May 2019].
35. Googlees. Google.es. [Online]. Available from: <https://www.google.es/imghp?hl=es> [Accessed 24 May 2019].