

TRABAJO DE FIN DE GRADO

§ **FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN PSORIASIS.** §
REVISIÓN DE LOS MECANISMOS DE ACCIÓN Y LAS DIANAS TERAPÉUTICAS

Grado en Medicina
Universidad de Valladolid

Paz Molina Conde
Tutora: María Núñez Cabezón

UVa



ÍNDICE

Introducción.....	1
Material y métodos	1
Etiopatogenia de la psoriasis.....	2
Implicaciones terapéuticas del descubrimiento de moléculas diana	5
Evaluación de la gravedad de la psoriasis	6
Objetivos terapéuticos	7
Tratamiento con fármacos biológicos	9
Nuevas dianas terapéuticas	14
Conclusiones.....	16
Bibliografía	17

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, poligénica, inmuno-mediada, cuyas manifestaciones clínicas se disparan en relación con elementos externos, como traumatismos, infecciones o medicamentos. En su fisiopatología se implican diversos tipos de células T, mediante su interacción con células dendríticas y células de inmunidad innata, como los neutrófilos y los queratinocitos [1].

Tradicionalmente, el objetivo del tratamiento de la psoriasis era lograr la reducción de las manifestaciones cutáneas y, en algunos casos, llegar al blanqueamiento, utilizando los fármacos más seguros, quedando en un segundo plano la calidad de vida y, sobre todo, las comorbilidades que presentaba el paciente. La aparición de los fármacos biológicos, a partir del año 2000, en concreto varios fármacos anti-TNF, como etanercept, abriría la puerta a resultados nunca antes posibles. A pesar de ello, hasta el 50% de los pacientes con psoriasis permanecen infratratados [2].

El primer escalón terapéutico lo constituyen los tratamientos tópicos, fundamentalmente corticoides, derivados de la vitamina D (calcipotriol, tacalcitol) e inhibidores de la calcineurina. El segundo escalón lo forman la fototerapia, (fundamentalmente UVB de banda estrecha y PUVA) y los sistémicos clásicos (metotrexato, acitretino, ciclosporina A y fumaratos).[3]

El tercer escalón del tratamiento de la psoriasis lo integran, en la actualidad, los fármacos biológicos. Los avances en el conocimiento de la patogenia de la psoriasis y la artritis psoriásica, especialmente de la compleja cascada inflamatoria implicada (actualmente denominado ya bucle inflamatorio, debido al efecto de retroalimentación positiva), han permitido detectar numerosas dianas terapéuticas que han sido el objetivo de los diversos fármacos biológicos que se han ido comercializando, así como de los numerosos que están actualmente en estudio, íntimamente ligados al descubrimiento de nuevas potenciales moléculas diana a lo largo del bucle inflamatorio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para realizar esta revisión bibliográfica realicé, inicialmente, una búsqueda en las principales bases de datos, poniendo como límite temporal el 31 de diciembre de 2022: PubMed, Embase, The Cochrane Library. EBSCO, Wiley y ProQuest One Academic. Las palabras clave utilizadas fueron: psoriasis, biologic treatment, immunopathogenesis, innate immunity, role of keratinocytes, targeted immunomodulators, psoriatic arthritis, new targets.

Además de los trabajos publicados, se revisaron los resúmenes de los simposios Innovara 2021 y 2022, JDP 2022 y Congreso AEDV 2022, pues los trabajos allí presentados aún no están publicados ni indexados, pero conforman el estadio de conocimiento más reciente.

ETIOPATOGENIA DE LA PSORIASIS

El conocimiento de la etiopatogenia de la psoriasis se ha disparado en los últimos 20 años. Antes de la década de 1980 se consideraba que el elemento principal era la hiperproliferación de queratinocitos. En 1982 se describió el papel fundamental de las células T en la formación de lesiones y, en 1986, se identificaron las subpoblaciones Th1/Th2. A partir de entonces comenzaron a establecerse diversas citoquinas con un papel fundamental en el proceso inflamatorio. En 1989 se determinó la IL-12 (con sus subunidades p40 y p35), en 2000 la IL-23 (con sus subunidades p40 y p19, la primera idéntica a la de la IL-12), en 2003 la IL-17, y su relación con la anterior. Ya se estaban utilizando fármacos anti-TNF desde 2004, pero la identificación de estas moléculas permitió establecer nuevas dianas terapéuticas.[4]

En la psoriasis (y en la artritis psoriásica) se origina una espiral inflamatoria que tradicionalmente se ha denominado cascada inflamatoria, pero, en la actualidad, es más correcto referirse a ella como bucle inflamatorio, pues, independientemente del desencadenante, desde un principio se producen fenómenos de retroalimentación positiva que perpetúan la enfermedad.

La psoriasis se desarrolla en un individuo portador de determinados genes en el que concurren algunos de los factores desencadenantes de la espiral inflamatoria. En este proceso inflamatorio tienen un papel prominente diversas poblaciones de linfocitos T helper y las citoquinas que secretan. Así, se observan tanto en sangre como en placas de psoriasis niveles elevados de citoquinas Th1 (INF gamma y IL-2), IL-12, IL-23 y IL-15 y reducidos de la citoquina antiinflamatoria IL-10 [5,6].

El proceso inflamatorio es realmente complejo y todavía quedan muchos factores por descubrir, pero, en los últimos veinte años, se han identificado elementos fundamentales del mismo, que han propiciado el desarrollo de fármacos específicos.¹

La psoriasis se considera producida por una acción combinada de células y moléculas tanto del sistema inmunitario innato como del adaptativo. La respuesta inmune innata está representada por la actividad de los neutrófilos, macrófagos, células NK y células dendríticas plasmacitoides, y permite el reclutamiento de células del sistema inmunitario adquirido de la piel, los linfocitos T, fundamentales para el

¹ FIGURA 1. CRONOLOGIA DE LOS DESCUBRIMIENTOS SOBRE LA ETIOPATOGENIA DE LA PSORIASIS EN LOS ULTIMOS 20 AÑOS [62]

mantenimiento de la actividad inflamatoria psoriásica. Las principales subpoblaciones implicadas son los Th1, Th17 y Th22, que producen respectivamente interferón gamma, IL-17 e IL-22, con efectos sobre los queratinocitos que amplifican la inflamación psoriásica.

Los elementos de ambos sistemas están interconectados a través de la activación y proliferación de los linfocitos T efectoras en respuesta a las IL-12 e IL-23 liberadas por las CD mieloides. La IL-17, producida por elementos celulares de ambos sistemas, permite la amplificación y perpetuación del proceso inflamatorio.[7] ²

En el momento actual, un modelo del proceso inflamatorio ampliamente aceptado es el siguiente: En una primera fase los queratinocitos alterados, en respuesta a desencadenantes endógenos o exógenos (infecciones, fármacos, estrés,...), liberan ADN y ARN, que forman complejos con la cateciclina LL37 que, a su vez, induce la producción de INF-alfa por las células dendríticas, tanto epidérmicas como dérmicas. En esta activación también participan la interleucina 1 beta (IL-1), liberada por los queratinocitos, la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa. A partir de ese momento se encadenan múltiples factores que favorecen el proceso inflamatorio. Las células dendríticas dérmicas activadas migran a los linfáticos regionales, donde son reconocidos como un antígeno nuevo por las células T *naive*. Estas células T, mediante la secreción de diversas citoquinas como la IL-12 y la IL-23 por parte de las células dendríticas, se diferencian hacia T helper Th1, Th17 y Th22. Los linfocitos Th17 son células efectoras que se caracterizan por la producción de citoquinas proinflamatorias.[4]

Estas nuevas células T producen a su vez diversos antígenos y receptores de citoquinas, migran a través de los linfáticos y los vasos sanguíneos a la dermis, atraídos por las citoquinas liberadas por los queratinocitos activados, lo que provocará la formación de la placa psoriásica.

La IL-23 sintetizada por las células dendríticas estimula a los linfocitos Th17 para que liberen citoquinas IL-17 e IL-22, que incitan la proliferación de queratinocitos y la inflamación dérmica. Las células T activadas y las células *Natural Killer* (NK) sintetizan interferón (INF) gamma en la epidermis que, a su vez, estimula la expresión de diversos genes con actividad proinflamatoria. Las citoquinas de la inmunidad innata IL-1, IL-6 y alfa TNF también están elevadas y muestran gran actividad en la psoriasis [8].

Los linfocitos Th1 liberan INF gamma y alfa TNF, que amplifican la cascada inflamatoria, actuando sobre los queratinocitos y las células dendríticas dérmicas. Los

² FIGURA 2. MODELO DE LA ETIOPATOGENIA DE LA PSORIASIS [62]

Th17 sintetizan IL17 A, IL 17F, IL-22 y INF gamma que estimulan la proliferación de queratinocitos y la liberación de beta defensina y diversas citoquinas que reclutarán neutrófilos. Éstos infiltran el estrato córneo y producen diversas especies de oxígeno reactivo y alfa defensina, con actividad antimicrobiana, así como IL-6 y CCL-20. Los Th22 secretan IL-22, que induce mayor liberación de citoquinas derivadas de los queratinocitos que reclutarán, a su vez, más linfocitos T. Asimismo, las células dendríticas producen IL-23, radicales libres y TNF alfa, mientras que las NK liberan TNF alfa y INF gamma. Los queratinocitos también liberan factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento del fibroblasto y angiopoyetina, provocando neoangiogénesis. [9,10].³

Todos los factores comentados anteriormente se articulan en el bucle inflamatorio que dispara la aparición de las lesiones y se retroalimenta, independientemente del mecanismo que lo haya originado.

Además de constituir el primer eslabón del bucle inflamatorio, los queratinocitos son sensibles a buena parte de las citoquinas liberadas por los linfocitos T efectores, como los Th1 y Th17. Asimismo, producen factores de crecimiento endotelial vascular que contribuyen al aumento de la dilatación y permeabilidad vasculares, así como a un incremento de capilares dérmicos. También hay evidencias de una alteración en las señales de senescencia y apoptosis en los queratinocitos psoriásicos, así como en la respuesta a múltiples señales químicas de las células inflamatorias implicadas (IL-9, IL-20, TGF beta) que favorecen su proliferación, diferenciación y resistencia a la apoptosis. [9,12].

Todos estos elementos descritos, que conforman un cuadro complejo y abigarrado, pueden encajarse en el concepto básico del bucle inflamatorio psoriásico. Básicamente, los factores producidos y liberados por los queratinocitos retroalimentan y amplifican el bucle inflamatorio que impulsa el eje IL-17/23, alterando el equilibrio Treg/Th17. Todo el proceso se retroalimenta, en lo que en realidad es, no una cascada como se denominaba tradicionalmente, sino un bucle inflamatorio. [13]

El mayor conocimiento de la etiopatogenia ha llevado a un mejor entendimiento de las comorbilidades que se asocian a la psoriasis. La psoriasis es, en la actualidad, la enfermedad inflamatoria sistémica inmunomediada más común en las personas adultas, con una prevalencia estimada del 3% a nivel mundial. Hasta el 50% de los pacientes con artritis psoriásica padece alguna comorbilidad asociada. Las principales comorbilidades son la artritis periférica, presente en el 30-41%, la artritis axial, que

³ FIGURA 2 A. VIAS INFLAMATORIAS DE LA PSORIASIS [63]

afecta al 5-25%, la uveítis, con una prevalencia del 5%, la enfermedad inflamatoria intestinal, presente en el 1%, la obesidad, que afecta al 18%, las coronariopatías, con una prevalencia del 13%, la diabetes, presente en el 12%, y la hipertensión arterial, con una prevalencia del 36%. [14]

La introducción de los fármacos biológicos ha aportado un elemento de seguridad desconocido hasta entonces. Y este nivel de seguridad es especialmente notorio con los tratamientos biológicos desarrollados posteriormente a los fármacos anti-TNF, pues éstos están contraindicados en casos de insuficiencia cardiaca, mientras que los fármacos anti-IL-12, anti-IL-23 y anti-IL-17, no lo están. Asimismo, el riesgo de reactivación de la tuberculosis y de infecciones por levaduras es inferior, especialmente en el caso de los inhibidores de IL-23. [15,16]

Determinadas localizaciones tienen un impacto desproporcionado sobre la calidad de vida del paciente independientemente de la superficie corporal que representa. Estas son las palmas y plantas, las uñas (que también son un marcador de artropatía psoriásica), la cara y el cuero cabelludo, y la zona genital.

IMPLICACIONES TERAPEUTICAS DEL DESCUBRIMIENTO DE MOLECULAS DIANA

La identificación de moléculas clave en el bucle inflamatorio las ha identificado como posibles dianas terapéuticas cuya inhibición podría frenar el proceso inflamatorio con un nivel de seguridad aceptable.

La primera diana terapéutica identificada fue el factor de necrosis tumoral (TNF). En la patogénesis de la psoriasis se considera fundamental el eje TNF alfa IL23/Th17. La activación aberrante de las células dendríticas y la producción de TNF alfa e IL-23 estimula a las células TH17, subpoblación linfocitaria definida por su patrón de citoquinas (IL-17 A, IL-17F, IL-22, IL-21 y TNF alfa).⁴

La IL-23 está compuesta por dos elementos, la subunidad p40 (compartida con la IL-12) y la p19. Está producida en las lesiones psoriásicas por las células dendríticas inflamatorias y residentes, así como por los macrófagos. La IL-12 favorece la activación y diferenciación de los linfocitos hacia Th1. La IL-23 induce la diferenciación de los linfocitos Th17 y Th22 y la liberación de IL-17 e IL-22. La IL-1 beta, secretada fundamentalmente por los queratinocitos, los macrófagos y las CD11, tiene una acción sinérgica con la IL-23 e induce la liberación de IL-17.

Se ha evidenciado que el eje IL-12/interferón gamma puede inhibir el daño tisular mediado por la IL-17. Por ello el bloqueo de la subunidad p19 (actuando de forma

⁴ FIGURA 4. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS BIOLÓGICOS

específica sobre la IL-23) podría ser mejor opción terapéutica en comparación con el bloqueo de la subunidad p40 (que inhibe las acciones de la IL-12 e IL-23) ya que tendría una acción mucho más específica sobre subunidad p19 y suprimiría la respuesta Th17 sin afectar a la actividad protectora de dicho eje.[17]

La IL-23 estaría favoreciendo un desbalance entre los niveles de Th17 y linfocitos T reguladores. Estos linfocitos T reguladores, además de ser incapaces de frenar la respuesta inmunitaria, podrán incrementar los niveles de IL-17 A. Pero la IL-17 no está solo producida por los Th17, sino también por otras subpoblaciones linfocitarias, como los linfocitos T gammadelta dérmicos, y las células linfoides innatas del grupo 3. No hay que olvidar que los linfocitos Th17 tienen un papel esencial en la defensa frente a bacterias extracelulares y hongos, así que su bloqueo incrementa la incidencia de candidiasis y de enfermedad inflamatoria intestinal en individuos predispuestos.⁵

Además del conocimiento del papel de diversas interleucinas, como elementos de señalización intercelular, se han identificado vías de señalización intracelular que pueden convertirse en posibles dianas terapéuticas. Las citoquinas producen efectos sobre distintos procesos a través de la señalización intracelular. Cuando se unen a los receptores de la superficie celular activan las Janus cinasas y las señales activadoras de la transcripción STAT. Se han identificado cuatro tipos de Janus cinasas (JAK 1, 2, 3 y TYK2) y siete tipos de STAT (1, 2, 3, 4, 5a, 5b, 6)

Otro elemento clave de la activación celular es la vía del NF-kappa beta, que actúa sobre la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis (muerte celular programada, elemento fundamental para evitar la hiperproliferación celular).

Los niveles intracelulares de AMPc condicionan la intensidad y calidad de la respuesta inflamatoria y de los queratinocitos. Estos niveles son controlados por la fosfodiesterasa 4, que puede ser bloqueada por apremilast, el primer fármaco inhibidor de esa molécula. [2,18]⁶

EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA PSORIASIS

Para evaluar la eficacia de un tratamiento es fundamental contar con herramientas que permitan estimar lo más objetivamente posible la gravedad del cuadro clínico en cada momento. Con ese objetivo se utilizan los índices de evaluación de la gravedad de la psoriasis.

⁵ FIGURA 6. MODELO DE ACCIÓN DE LOS ANTI-IL-17 [64]

⁶ FIGURA 7. MODELO DE ACCIÓN DEL APREMILAST.

Los métodos de evaluación de la psoriasis son múltiples y a menudo presentan ciertas complejidades en su cálculo, de tal forma que su uso principal es en ensayos clínicos, más que en la práctica clínica diaria. Sin embargo, para el uso de fármacos biológicos su utilización en práctica real es más que conveniente. [19]

La gravedad de la psoriasis puede definirse con cuatro factores clínicos:

-Área de superficie corporal afectada (leve (<5%), moderada (5-10%), grave (>10%).

En el 20% de los casos la psoriasis es grave.

-Afectación de áreas de especial relevancia, como palmas, plantas, cara o genitales, por el impacto que producen en la vida del paciente.

-Percepción por el paciente de la carga física y mental que le supone la enfermedad (en muchos casos, bien estudiados, mayor que la que supone un cáncer o una cardiopatía grave)

-Afectación articular, a la que se podrían añadir las comorbilidades (síndrome metabólico, obesidad, depresión, uveítis...).

Las principales escalas utilizadas en clínica para evaluar la severidad de la psoriasis son las siguientes:

PASI. Es una medida de intensidad global de la psoriasis que determina el eritema, el grosor, y la descamación de las lesiones (escala de 0 a 4), ponderados por el área de superficie corporal afectada. Su puntuación oscila entre 0 y 72, considerándose moderada a partir de 10.

A pesar de sus limitaciones es la medida más fiable en la actualidad. Sigue teniendo un componente de subjetividad nada desdeñable y es menos sensible con BSA menor del 10%, pero es la más usada para valorar la eficacia de una terapia individual en los ensayos clínicos sobre pacientes con psoriasis moderadas o graves.

BSA. Consiste en la determinación de la superficie corporal total afectada. No obstante, es bastante subjetiva. El método más común para determinarlo en clínica es la regla de la palma, según la cual la palma de la mano del paciente, incluidos los dedos extendidos, representa el 1% de la superficie corporal.

DLQI (Dermatology Life Quality Index). Instrumento dermatológico, pero no específico de la psoriasis, lo que limita su utilidad. Están en estudio variantes específicas, pero aún no han sido validadas.

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

Dado que la psoriasis (y la artritis psoriásica) es un proceso crónico y recidivante, es fundamental, a la hora de comenzar un tratamiento, establecer unos objetivos terapéuticos consensuados con el paciente. Estos deben ser razonables y realistas, y constituirán el elemento fundamental para evaluar la eficacia del tratamiento. El objetivo

debe basarse en los parámetros de los signos evaluados por el dermatólogo (PASI, BSA y PGA) y en la repercusión en la calidad de vida del paciente (DLQI). El objetivo debe ser individualizado en cada paciente. Los últimos fármacos comercializados permiten establecer objetivos más ambiciosos.[20]

El PASI es la herramienta más empleada en los ensayos clínicos para evaluar la eficacia de un tratamiento. Con la generalización de los fármacos biológicos, su uso debe extenderse a la clínica diaria para una correcta evaluación de la eficacia de estos.

PASI 50. Significa una reducción del PASI del 50%. Actualmente ya no tiene sentido como objetivo terapéutico.

PASI 75. Significa una reducción del PASI del 75%. Muy empleado con los primeros biológicos

PASI 90. Significa una reducción del PASI del 90%. Muy utilizado en la actualidad para evaluar la respuesta los agentes biológicos.

PASI 100. Significa un blanqueamiento total del paciente. En los últimos años es uno de los objetivos del tratamiento con los fármacos biológicos.

PASI absoluto <2. Es otro de los objetivos terapéuticos establecidos con frecuencia en los estudios actuales. Se considera un estado muy aceptable por parte del paciente, que le otorga una calidad de vida prácticamente normal.[21,22]

El objetivo ideal de cualquier tratamiento es la remisión completa o casi completa (PASI 0-2) y sostenida de las lesiones cutáneas, con un DLQI 0-1, sin pérdida de eficacia y sin empeoramiento de las comorbilidades.

El objetivo aceptable, realista, es un PASI 75 o, actualmente, PASI 90, o menor de 5, a las 16 o 24 semanas. Obtener un PASI 75 ya no es un criterio de eficacia con los fármacos actuales, como lo era hace 5-6 años. Hace 10-12 años, se consideraba aceptable un PASI 50 y una mejoría en el DLQI de 5 puntos o más. La evaluación referente al fracaso o éxito debe realizarse entre las semanas 16 y 24, una vez transcurrida la fase de inducción terapéutica. [23]

En el caso de la artritis psoriásica el objetivo teórico sería la ausencia total de actividad de la enfermedad, incluida la piel, lo que implica su adecuado control de modo que se eviten secuelas y se mantenga la calidad de vida.

Puesto que en vida real esto no es fácil de lograr, también se utiliza el criterio de actividad mínima de la enfermedad, en que la calidad de vida es similar a la de la remisión y se evita la progresión de la enfermedad. Se utilizan diversos índices de actividad clínica (CPDAI, PASDAS, GRACE, DAPSA, MDA). A pesar de los últimos biológicos utilizados, menos del 60% de los pacientes alcanzan los objetivos terapéuticos. [24]

Otro elemento importante es el tiempo. Tradicionalmente se evaluaba a las 16, 25 y 48 semanas. El tiempo de espera para obtener resultados valorables y considerar a un paciente respondedor o no varía con los fármacos actuales, pero oscila entre las 12 semanas (anti-TNF o anti IL-23) y las 24 (anti-IL12/IL23). Hay que tener en cuenta que la respuesta puede mejorar, en muchos casos, a lo largo del primer año de tratamiento.

Otro elemento fundamental es la supervivencia terapéutica. La respuesta debe mantenerse en el tiempo (un problema hasta en un tercio de los casos tratados con anti-IL-17).

Y, finalmente, se está estudiando la denominada desintensificación, el mantenimiento de la respuesta terapéutica con dosis más espaciadas de fármaco (con guselkumab, en pacientes super-respondedores, se están viendo mantenimientos con PASI 0 con un vial cada 24 semanas, cuando la dosis teórica es de un vial cada 8 semanas). Los pacientes super respondedores son aquellos con un elevado nivel de respuesta al tratamiento de forma precoz. Aunque no hay unanimidad, unas cifras muy aceptadas para calificar a un paciente como super-respondedor son PASI absoluto <2 a las 12 semanas. [25]

TRATAMIENTO CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS

Las moléculas generadas mediante técnicas de biología molecular para el tratamiento de la psoriasis pueden clasificarse en tres grupos: anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión y citoquinas. Los anticuerpos monoclonales pueden ser humanos (100% origen humano), quiméricos (una fracción constante de origen humano, Fc, y una fracción variable de origen murino, Fab) y humanizados (una fracción constante de origen humano y una variable mixta, humana y murina). Las proteínas de fusión son moléculas constituidas por la unión de secciones de diferentes proteínas. [4]

La multiplicidad de fármacos biológicos ha hecho que el conocimiento de su nomenclatura sea importante para identificar la naturaleza de los mismos. El nombre de los principios activos actualmente está bien estandarizado.

Los agentes biológicos para terapia humana pueden generarse en otras especies, como ratones, o mediante ingeniería recombinante. La denominación de cada agente brinda información sobre su naturaleza.

ANTI-TNF

La identificación de altos niveles de TNF-alfa en placas y sangre de pacientes llevó al desarrollo y utilización de fármacos que bloqueasen esta vía, que se convirtieron en los primeros biológicos autorizados para su uso en psoriasis.

Alefacept es una proteína de fusión de LFA-3 y fragmento Fc de la IgG1 humana, que se une al CD2, bloqueando su unión con LFA-3 en las células presentadoras de antígeno, impidiendo así la activación de células T, y originando una reducción del CD45RO. Fue el primer biológico aprobado por la FDA para la psoriasis en 2003, pero su eficacia era limitada, pues tan solo se conseguía un PASI 75 en el 15-20% de los casos, y requería monitorización de CD4. El fabricante decidió suspender la distribución en 2011 por falta de eficacia en relación con las nuevas moléculas ya disponibles en el mercado.

Efalizumab, anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea CD11a, un componente del LFA-1 de la célula T que se une al ICAM-1 en las células presentadoras de antígeno (que produce una estimulación de las células T) y en las células endoteliales (que ocasiona una migración de las células T a la dermis). Se conseguía una respuesta PASI 75 en el 35-40%, con un comienzo de acción rápida. El PASI 100 se alcanzaba en el 25% de los casos. Fue retirado del mercado en 2009 por su relación con la leucoencefalopatía multifocal progresiva (aparecieron 3 casos en 50.000 pacientes tratados con efalizumab).

El resto de los fármacos anti-TNF que se comercializaron posteriormente siguen siendo utilizados. Infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab son anticuerpos monoclonales, mientras que etanercept es una proteína de fusión dimérica, compuesta por la fracción extracelular de dos receptores p75 unidos a la fracción Fc de una IgG1. Los cuatro actúan uniéndose al TNF soluble e impidiendo su fijación a los receptores. Asimismo, los cuatro pueden activar la citotoxicidad dependiente del complemento e inducir apoptosis de las células productoras de TNF [26].

Los anticuerpos monoclonales IgG1 bloquean el TNF de membrana, por lo que pueden activar cierta citotoxicidad dependiente del complemento e inducir apoptosis celular. Esta capacidad para destruir células que producen TNF puede explicar la mayor eficacia de estos agentes comparados con otros más específicos, dentro del mismo grupo, como etanercept, en algunos procesos, así como su mayor riesgo potencial de producir infecciones. El bloqueo de la vía señalizadora del TNF puede producir efectos antiinflamatorios a nivel neuroendocrino [27].

La eficacia clínica es diferente en función del agente de que se trate. Con etanercept se consigue un PASI 75 en menos del 35% de los pacientes mientras que con adalimumab se llega al 60%. El objetivo de PASI 90 tan solo se alcanza en un 25% como mucho. La mayor rapidez de acción se sigue consiguiendo con infliximab.

Los agentes anti-TNF están autorizados en el caso de artritis psoriásica y siguen siendo el primer escalón del tratamiento con biológicos en ese proceso. Los agentes biológicos aparecidos posteriormente han tardado más en ser autorizados para la

artritis, pero parece que su eficacia es superior a la de los anti-TNF, de forma similar a lo que ocurre con la psoriasis, aunque sin lograr los resultados tan positivos que se alcanzan con las lesiones cutáneas. [28,29]

Con los biosimilares los resultados son equiparables, aunque la supervivencia terapéutica varía considerablemente. Se han esgrimido, como elementos responsables del fracaso terapéutico de los biosimilares, la diferente biodisponibilidad, la menor capacidad de unión a la diana y la aparición de anticuerpos neutralizantes. Estos últimos tan solo parece que son responsables de pérdida de eficacia en el caso de los anti-TNF, sin que su aparición, si es que se produce, tenga efectos clínicos en otras familias de biológicos. [30]

ANTI IL-12/23

La identificación de la vía IL-23/Th17 como elemento fundamental en la etiopatogenia de la psoriasis abrió el camino al desarrollo de diversos fármacos que actúan a ese nivel, el primero de ellos ustekinumab, en 2009.

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 que se une con gran afinidad y especificidad a la fracción p40 de las citoquinas IL-12 y IL-23. La IL-12 tiene un papel fundamental en la producción de células Th1 y en la activación de las células NK. La IL-23 es necesaria para la producción de células Th17. A diferencia de este fármaco, los biológicos anti-IL-23 específicos, como guselkumab, risankizumab y tildrakizumab se unen a la subunidad p19 de la IL-23.

Ustekinumab consigue un resultado de PASI 75 en el 75-80% de los pacientes y de PASI 100 en la mitad de ellos, a las 24 semanas de tratamiento, aunque su eficacia mejora levemente a las 52 semanas, para mantenerse muy estable a lo largo de los años. También consigue resultados muy aceptables en artritis psoriásica. [31]

ANTI IL-17

La aparición de los anti IL-17, el primero de ellos secukinumab, con su rápido comienzo de acción y su gran eficacia clínica modificó el *gold standard* de la respuesta, pues era ahora razonable establecer objetivos terapéuticos más ambiciosos. Sin embargo, en la práctica clínica habitual se observaría un elevado número de fallos secundarios, no detectado en los estudios pivotaes. [32]

Una explicación posible al fallo secundario a secukinumab es que los anticuerpos pueden mostrar diferencias en su potencia de unión a la diana. Este agente tiene una capacidad de fijación media por lo que, al utilizar dosis muy altas en la inducción se consigue una buena respuesta, que se pierde al pasar a las dosis de mantenimiento. [28]

Ixekizumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4, que se une a la IL-17 A, neutralizando los homodímeros de IL-17 A y los heterodímeros de IL-17 A/F.

Secukinumab, por su parte, bloquea la IL-17 A. Es un anticuerpo monoclonal humano que se une con gran afinidad y especificidad, aunque se discute el efecto a largo plazo que puede tener la utilización de dosis altas en el periodo de inducción, algo, por otra parte, común a todos los fármacos anti-IL-17.

Brodalumab, el tercer anti-IL-17 comercializado, actúa de forma diferente, pues bloquea el receptor A de la IL-17. Es un anticuerpo monoclonal humano IgG2 kappa, que se fija al receptor e impide la unión con IL-17 A/F y IL-17E (también denominada IL-25).

Posteriormente, en 2021, el mejor conocimiento molecular de esta vía permitió la aparición de una nueva generación de anti-IL17, con una eficacia, rapidez y, tal vez, supervivencia terapéutica similar a las anti-IL23, siendo el primero de ellos bimekizumab.

Bimekizumab, un anticuerpo monoclonal IgG1, inhibe de forma dual y selectiva la IL-17 A y la IL-17F, lo que supone una ventaja respecto a ixekizumab y secukinumab, que solo inhiben la subunidad A, por lo que los dímeros de IL-17 formados por dos subunidades F o bien los formados por una A y una F escapan de la inhibición. Asimismo, parece que su eficacia se mantiene en el tiempo. [33]

La inhibición de todos los dímeros de IL-17 reduce de forma notoria los niveles no solo de IL-17 en las lesiones, sino también de IL-23 e IL-36, otras interleucinas fundamentales en el bucle psoriásico. La respuesta terapéutica obtenida con la inhibición de la IL-17 contribuyó considerablemente al cambio de paradigma de la inflamación en la psoriasis, de cascada inflamatoria a bucle inflamatorio. [34]

La supervivencia terapéutica es un tema en la actualidad muy controvertido y aún falta mucho por dilucidar. Secukinumab presentó originalmente la menor supervivencia, con hasta un tercio de los fallos secundarios al año de tratamiento, a pesar de su rápida respuesta y de una alta eficacia en la reducción del PASI. Bimekizumab podría superar esta limitación que presentaban los inhibidores de IL-17 [35–37]

En el caso de un fallo terapéutico primario (no alcanzar el umbral de eficacia en fase de inducción) o bien secundario (pérdida de respuesta en la fase de mantenimiento del tratamiento), se considera el cambio de fármaco biológico (denominado switch). Ello debe evaluarse en función del impacto subjetivo del beneficio esperado, la historia terapéutica y las posibilidades alternativas. Con la aparición de fármacos más eficaces y seguros el punto de corte para el cambio irá modificándose. En la actualidad, los motivos de cambio más frecuentes son la falta de eficacia y la aparición de efectos adversos. Los factores más predisponentes al fracaso terapéutico son la presencia de artropatía, un PASI y/o un DLQI elevados, y la utilización de otros biológicos previamente. Las mejores respuestas mantenidas se obtienen con tratamientos

precoces de pacientes naive con fármacos del grupo anti-IL-23, de tal forma que se especula con su posible capacidad para alterar la historia natural de la enfermedad. [35,36]

ANTI IL-23

Los fármacos biológicos inhibidores de IL-23 son, en la actualidad, los que consiguen mejores respuestas clínicas, de forma rápida y mantenida, con una considerable supervivencia terapéutica, y un elevado perfil de seguridad, sin los efectos secundarios de clase de otros biológicos. También resultan eficaces en artritis psoriásica, en todas sus formas.

Guselkumab, un anticuerpo monoclonal humano IgG1 lambda, el primero autorizado, en más del 90% de los casos alcanza una respuesta PASI 75 a las 24 semanas y PASI 90 en el 80%, e incluso PASI 100 en casi el 70%. A las 52 semanas la cifra supera el 75%. Los estudios en práctica clínica real consiguen resultados incluso superiores, con respuestas PASI más elevadas de forma más rápida. [38,39]

Tildrakizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 kappa, consigue resultados levemente inferiores, pero sin duda mejores y más mantenidos en el tiempo que los primeros anti-IL-17, también con un elevado perfil de seguridad.

Risankizumab, también un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1, se une con gran afinidad a la subunidad p19, consigue respuestas PASI 90 en el 40% a las 16 semanas. En el mismo tiempo casi el 20% de los pacientes consiguen alcanzar una respuesta PASI 100. La eficacia mejora con el tiempo, de tal forma que, a las 52 semanas, el 85% de los pacientes consigue PASI 90 y el 58% PASI 100, efectos que se mantienen a los tres años. [40]

PEQUEÑAS MOLÉCULAS

Los agentes biológicos son moléculas de alto peso molecular derivadas de material vivo con una estructura muy compleja y no plenamente caracterizada. Su tamaño les impide atravesar la membrana plasmática, por lo que sus dianas se encuentran en el exterior o en la superficie de las células, ni tampoco permite su administración vía oral.

Las denominadas pequeñas moléculas comparten las características de su pequeño tamaño (menor de 1000 daltons), se obtienen mediante un proceso de síntesis química, su pequeño tamaño permite que se difundan rápidamente a través de las membranas celulares, de modo que pueden alcanzar dianas intracelulares, que forman parte de distintas vías de señalización intracelular, y pueden administrarse por vía oral. El primer fármaco de este grupo autorizado para psoriasis fue apremilast.

Apremilast es una molécula pequeña que inhibe la fosfodiesterasa 4. Las fosfodiesterasas con un conjunto de enzimas con capacidad de hidrolizar y degradar el adenosin monofosfato cíclico (AMPC). Los niveles de AMPC regulan el equilibrio entre la

liberación de citoquinas pro y antiinflamatorias, a través de su intervención en la vía de la Protein Kinasa A y la *Response Element Binding Protein* (CREB), de tal forma que, cuando sus niveles aumentan, por inhibición de la fosfodiesterasa, disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias y aumenta la de citoquinas antiinflamatorias.

Apremilast es un fármaco seguro, que no requiere monitorización ni despistaje de tuberculosis previo, aunque se ha asociado a casos de depresión grave y suicidio. Su eficacia, comparada con los biológicos, es moderada, pues consigue un PASI 75 a las 16 semanas en el 30% de los casos y un PASI 90 en el 20%. No obstante, obtiene resultados aceptables en localizaciones especiales como cuero cabelludo y palmoplantar. [18,41]

NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS

El progresivo conocimiento de los fenómenos inflamatorios de la psoriasis hace posible la identificación de nuevas citoquinas potencialmente susceptibles de convertirse en dianas terapéuticas para controlar la enfermedad.

Existe un acuerdo general en que la IL-23/T17 es la vía principal que impulsa la inflamación crónica subyacente en la fisiopatología de la psoriasis, de tal forma que las nuevas dianas terapéuticas se buscan en ese eje. [42]

El grupo de los interferones puede ser de interés cuando es bloqueado en fases precoces de la enfermedad. El tipo I (gamma y beta) es producido fundamentalmente por las células dendríticas y los queratinocitos, células que son responsables del reconocimiento de autoantígenos de la psoriasis, como los péptidos LL-37. Asimismo, contribuye a la diferenciación de las células dendríticas e induce la producción de IL-22 por los linfocitos T. [43]

Durante las fases iniciales se produce una infiltración dérmica por parte de las células dendríticas plasmacitoides, en respuesta a la presencia de autoantígenos y de queratinocitos alterados. El INF favorece la progresión del proceso inflamatorio hasta la entrada en juego de la inmunidad adaptativa. Esto explica la ausencia de INF en las lesiones psoriásicas crónicas. El bloqueo del TNF podría incrementar y prolongar la producción de INF tipo I. El bloqueo del INF I podría inhibir la actividad de las células T en el progreso del proceso inflamatorio psoriásico. Este bloqueo podría lograrse con fármacos tópicos utilizados en las primeras fases, o bien con ciclos de fototerapia adaptados, e incluso con biológicos. [44,45]

El INF tipo 2 favorece la migración de las células T hacia la zona de inflamación y puede constituir un eslabón clave entre las células T y los queratinocitos. No obstante, el papel del INF gamma en la psoriasis aún debe ser establecido pues, aunque contribuye a la tormenta de citoquinas psoriásica, y en la formación de placas de

aterosclerosis (elemento fundamental en la comorbilidad psoriásica) su verdadero papel aún no está bien dilucidado. [46,47]

La IL-1, especialmente la IL-1 beta, juega un papel clave en la producción de péptidos LL-37 y en la cascada inflamatoria psoriásica. Puede iniciar la producción de IL-17 y favorecer la secreción de otras citoquinas. La IL-36 ofrece un patrón de niveles similar, y se ha identificado su papel en la formación de microabscesos de Munro y en el proceso de angiogénesis. Los macrófagos estimulados por la IL-36 pueden incrementar los niveles de IL-23 y TNF alfa. De esta forma, el bloqueo de la IL-1 y la IL-36 ofrece buenas opciones terapéuticas. [48,49]

Los niveles de IL-6 se aumentan notablemente por la acción de las células dendríticas, los Th17 y los queratinocitos. A su vez, la IL-6 induce la producción de otras citoquinas por parte de las células dendríticas, los macrófagos y los queratinocitos y actúa en varios puntos del eje IL-23/Th17. Por todo ello, el bloqueo de la IL-6 puede reducir la proliferación de las lesiones de psoriasis, así como el riesgo de aterosclerosis. [50]

La IL-8 promueve la agregación de los neutrófilos y la proliferación de los queratinocitos, así como la angiogénesis. Esta actividad también explica su papel en la comorbilidad cardiovascular, convirtiéndola en otra posible diana terapéutica [51].

La IL-22 presenta tanto actividad proinflamatoria como antiinflamatoria, en función de sus niveles. En los brotes de psoriasis induce la hiperplasia epidérmica, aunque no está implicada directamente en la hiperproliferación de queratinocitos. Su principal papel en la psoriasis parece ser a través de la colaboración con otras citoquinas, actuando como potenciador y mantenedor de la inflamación, y bloquearla directamente puede producir serios efectos adversos. Pero bloquear algunos de sus receptores solubles como la IL-22BP podría ser una buena opción. [52–54]

La IL-36 pertenece al grupo de las IL-1 y está implicada en algunos tipos de psoriasis pustulosa. El primer biológico comercializado con la indicación de uso en psoriasis pustulosa generalizada es el spesolimab (aún no comercializado en España). Es posible que sea eficaz en otras formas pustulosas. En cualquier caso, abre la puerta a nuevas dianas terapéuticas, al menos en formas especiales del espectro de la psoriasis. [55,56]

La eficacia demostrada por los anti-IL23, con los que se consiguen no solo una alta proporción de PASI 100 sino una notable supervivencia terapéutica indica que esta diana terapéutica, u otras implicadas en su mecanismo de acción, sean una vía aún por desarrollar.

La identificación de los pacientes denominados super-respondedores, aquellos que consiguen un blanqueamiento total o casi total (PASI absoluto <2 o 0) en breve tiempo tras el comienzo del tratamiento (habitualmente, menos de 12 semanas), permite

profundizar en este aspecto. Estos pacientes pueden aspirar a un control total de su cuadro clínico (PASI 0), en muchos casos con una administración del fármaco a una dosis muy inferior a la indicada inicialmente, en ficha técnica. En algunos casos con una administración cada 24 semanas, un tercio de la dosis teórica.

Que exista esta espectacular respuesta, y que sea más probable en los pacientes naive a biológicos, en los que se utilizan en fases precoces de la enfermedad, podría ser el resultado de una inhibición eficaz, intensa y prolongada en la formación de linfocitos T residentes de memoria, lo que podría constituir el primer paso de modificación de la historia natural de la enfermedad.

Esta posibilidad está aún por confirmar, pero, de ser así, pondría a la IL-23 como diana terapéutica ideal, con el grado de conocimiento actual, para el control de la psoriasis. Está por ver si ocurre lo mismo con la artritis psoriásica y las comorbilidades. [28,57,58]

A continuación, mencionaré las moléculas candidatas a ser autorizadas para su uso en psoriasis en un futuro próximo:

- Anakinra, antagonista recombinante no glicosilado humano del receptor de IL-1 tipo 1, inhibiendo por competitividad.
- Inhibidores de la Janus kinasa: Tofacitinib, ruxolitinib, baricitinib, Inhibidores selectivos de TYK2.
- Abatacept. Bloquea las células T, utilizado desde 2017 en artritis psoriásica.
- Mirikizumab. Bloquea la IL-23 uniéndose a la subunidad p19.
- Neihulizumab. Bloquea activación de células T.
- Tregalizumab. Regula la activación de células T.
- Namilumab antagonista de GM-CSF.
- IMO-8400. Antagonista de TLR7/8/9.
- KD025. Inhibe ROCK2.
- VTP-43742 inhibe ROR-gammat.
- ZPL-389 antagonista de receptores H4.
- Piclidenoson inhibidor de receptor de adenosina A3.[59–61]

CONCLUSIONES

La psoriasis, en la actualidad, constituye un paradigma de enfermedad inflamatoria crónica, de base inmunológica, genéticamente determinada, que podría controlarse casi totalmente gracias al mayor conocimiento a nivel molecular del proceso inflamatorio.

Los biológicos más modernos, especialmente los anti-IL-23, permiten un adecuado control de la enfermedad, tanto de las manifestaciones cutáneas como de las articulares, con mínimos efectos secundarios, interacciones medicamentosas o impacto en la vida del paciente.

Están en continuo desarrollo nuevas moléculas, tras el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas. Junto con los agentes ya comercializados en la actualidad, es probable que prácticamente todos los pacientes, en pocos años, puedan contar con un fármaco que permita el control total de su proceso (PASI 100) y probablemente de buena parte de las comorbilidades, con mínimos o nulos efectos secundarios.

La IL-23 es, en la actualidad, la diana terapéutica que ofrece mayores opciones para controlar el bucle inflamatorio de la psoriasis, obtener un objetivo terapéutico de PASI 100, con excelente tolerancia y perfil de seguridad, y con una alta probabilidad de mantenimiento de la eficacia clínica en el tiempo.

Es posible que la utilización precoz de fármacos biológicos que bloqueen la formación de linfocitos T residentes de memoria, en pacientes super-respondedores, permita modificar la historia natural de la enfermedad.

[63] [64]

BIBLIOGRAFÍA

1. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 30 de julio de 2009;361(5):496-509.
2. Labandeira García, Javier. *Terapias Biológicas en Psoriasis*. 2012.^a ed. Santiago de Compostela: AUTOR-EDITOR; 67-82 p.
3. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. abril de 2009;60(4):643-59.
4. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, Bachelez H, Barker J, Boehncke WH, et al. The role of IL-23 and the IL-23/TH17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. octubre de 2017 [citado 26 de abril de 2023];31(10):1616. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5697699/>
5. Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, Carbone T, Nasorri F, Pallotta S, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest* [Internet]. 1 de diciembre de 2009 [citado 26 de abril de 2023];119(12):3573-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2786807/>
6. Carrascosa Carrillo, JM, Munera Campos, M, Puig Sanz, Luis. *Psoriasis*. 2^a Edición. Barcelona: Permanyer; 2020. 5-10 p.
7. Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Psoriasis: A mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr Opin Immunol* [Internet]. diciembre de 2017 [citado 26 de abril de 2023];49:1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5705427/>
8. Benhadou F, Mintoff D, del Marmol V. Psoriasis: Keratinocytes or Immune Cells – Which Is the Trigger? *Dermatology* [Internet]. 2019 [citado 26 de abril de 2023];235(2):91-100. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/495291>
9. Boehncke WH. Etiology and Pathogenesis of Psoriasis. *Rheum Dis Clin N Am* [Internet]. noviembre de 2015 [citado 26 de abril de 2023];41(4):665-75. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889857X15000642>
10. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. agosto de 2014 [citado 26 de abril de 2023];4(8):a015354. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4109580/>
11. Involved and Uninvolved Psoriatic Keratinocytes Display a Resistance to Apoptosis that may Contribute to Epidermal Thickness | Abstract | *Acta Dermato-Venereologica* [Internet]. [citado 26 de abril

- de 2023]. Disponible en: <https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-2656>
12. Mohd Noor AA, Azlan M, Mohd Redzwan N. Orchestrated Cytokines Mediated by Biologics in Psoriasis and Its Mechanisms of Action. *Biomedicines* [Internet]. 20 de febrero de 2022 [citado 26 de abril de 2023];10(2):498. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8962336/>
 13. Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: Results from NHANES 2003–2004. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. febrero de 2009 [citado 26 de abril de 2023];60(2):218-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4762027/>
 14. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1 de enero de 2019 [citado 26 de abril de 2023];80(1):27-40. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(18\)32215-1/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(18)32215-1/fulltext)
 15. López-Estebarez JL, de la Cueva-Dobao P, de la Torre Fraga C, Galán Gutiérrez M, González Guerra E, Mollet Sánchez J, et al. Manejo de la psoriasis moderada-grave en condiciones de práctica habitual en el ámbito hospitalario español. *Actas Dermo-Sifiliográficas* [Internet]. 1 de septiembre de 2018 [citado 26 de abril de 2023];109(7):631-42. Disponible en: <http://www.actasdermo.org/es-manejo-psoriasis-moderada-grave-condiciones-practica-articulo-S0001731018301753>
 16. Van de Kerkhof, Peter CM. *Textbook of Psoriasis*. 2ª Edición. Wiley-Blackwell; 2003. 3-29p.
 17. Cesare AD, Meglio PD, Nestle FO. The IL-23/Th17 Axis in the Immunopathogenesis of Psoriasis. *J Invest Dermatol* [Internet]. 1 de junio de 2009 [citado 26 de abril de 2023];129(6):1339-50. Disponible en: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)34360-8/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)34360-8/fulltext)
 18. Torres T, Filipe P. Small Molecules in the Treatment of Psoriasis. *Drug Dev Res* [Internet]. 2015 [citado 26 de abril de 2023];76(5):215-27. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ddr.21263>
 19. FINLAY AY, KHAN GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 1 de mayo de 1994 [citado 26 de abril de 2023];19(3):210-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x>
 20. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1 de abril de 2019 [citado 26 de abril de 2023];80(4):1029-72. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(18\)33001-9/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(18)33001-9/fulltext)
 21. Poelman SM, Keeling CP, Metelitsa AI. Practical Guidelines for Managing Patients With Psoriasis on Biologics: An Update. *J Cutan Med Surg* [Internet]. 1 de enero de 2019 [citado 26 de abril de 2023];23(1_suppl):3S-12S. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1203475418811347>
 22. Gamo R, López-Estebarez JL. Biologic therapy and psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2006;(97):1-17.
 23. von Csiky-Sessoms S, Lebwohl M. What's New in Psoriasis. *Dermatol Clin* [Internet]. 1 de abril de 2019 [citado 26 de abril de 2023];37(2):129-36. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733863518311367>
 24. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Miller M, Shen YK, et al. Maintenance of Response Through up to 4 Years of Continuous Guselkumab Treatment of Psoriasis in the VOYAGE 2 Phase 3 Study. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 1 de diciembre de 2020 [citado 26 de abril de 2023];21(6):881-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00555-7>
 25. Immunomodulator therapy: Monoclonal antibodies, fusion proteins, cytokines, and immunoglobulins - *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. [citado 26 de abril de 2023]. Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(09\)01254-8/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(09)01254-8/fulltext)
 26. Straub RH, Härle P, Sarzi-Puttini P et al. Tumor necrosis factor- neutralizing therapies improve altered hormone axes. An alternative mode of anti- inflammatory action. *Arthritis Rheuma* 2006; 54: 2039-2046.
 27. Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, Broesby-Olsen S, Dam TN, Bryld LE, et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* [Internet]. 1 de febrero de 2018 [citado 26 de abril de 2023];178(2):509-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjd.16102>
 28. Kk J, Ic O, Gl G, M L, N B, Ea H, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl* [Internet]. 11 de mayo de 2017 [citado 26 de abril de 2023];389(10086):2304-16. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/28502609>
 29. Papp KA, Griffiths CEM, Gordon K, Lebwohl M, Szapary PO, Wasfi Y, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* [Internet]. 1 de abril de 2013 [citado 26 de abril de 2023];168(4):844-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjd.12214>
 30. Puig L, Carrascosa JM, Notario J. Biosimilares en el tratamiento de la psoriasis. Actualización.

- Actas Dermo-Sifiliográficas [Internet]. 1 de diciembre de 2020 [citado 27 de abril de 2023];111(10):809-14. Disponible en: <http://www.actasdermo.org/es-biosimilares-el-tratamiento-psoriasis-actualizacion-articulo-S0001731020302763>
31. Time to Raise the Bar to Psoriasis Area Severity Index 90 and 100 - JDDonline - Journal of Drugs in Dermatology [Internet]. [citado 27 de abril de 2023]. Disponible en: <https://jddonline.com/articles/time-to-raise-the-bar-to-psoriasis-area-severity-index-90-and-100-S1545961615P1086X/>
32. Gordon KB, Foley P, Krueger JG, Pinter A, Reich K, Vender R, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 6 de febrero de 2021 [citado 27 de abril de 2023];397(10273):475-86. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00126-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00126-4/fulltext)
33. Eisenstein EM, Williams CB. The Treg/Th17 Cell Balance: A New Paradigm for Autoimmunity. *Pediatr Res* [Internet]. mayo de 2009 [citado 27 de abril de 2023];65(7):26-31. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/pr2009119>
34. Vázquez García, J. Desintoxicación de guselkumab en una serie de 30 pacientes. Simposio Innovara. 22 de octubre de 2021;
35. Reich K, Gordon KB, Strober BE, Armstrong AW, Miller M, Shen YK, et al. Five-year maintenance of clinical response and health-related quality of life improvements in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab: results from VOYAGE 1 and VOYAGE 2*. *Br J Dermatol* [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 27 de abril de 2023];185(6):1146-59. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjd.20568>
36. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol Baltim Md 1950* [Internet]. 15 de septiembre de 2018 [citado 27 de abril de 2023];201(6):1605-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6129988/>
37. Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, Mrowietz U, Ferrandiz C, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol* [Internet]. 1 de diciembre de 2015 [citado 27 de abril de 2023];173(6):1387-99. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjd.14164>
38. Nogueira M, Puig L, Torres T. JAK Inhibitors for Treatment of Psoriasis: Focus on Selective TYK2 Inhibitors. *Drugs* [Internet]. 1 de marzo de 2020 [citado 27 de abril de 2023];80(4):341-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01261-8>
39. Özkur E, Kıvanç Altunay İ, Oğuz Topal İ, Aytekin S, Topaloğlu Demir F, Özkök Akbulut T, et al. Switching Biologics in the Treatment of Psoriasis: A Multicenter Experience. *Dermatology* [Internet]. 2021 [citado 27 de abril de 2023];237(1):22-30. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/504839>
40. Reich K, Warren RB, Lebwohl M, Gooderham M, Strober B, Langley RG, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* [Internet]. 8 de julio de 2021 [citado 27 de abril de 2023];385(2):142-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102383>
41. Lowes MA, Russell CB, Martin DA, Towne JE, Krueger JG. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol* [Internet]. abril de 2013 [citado 27 de abril de 2023];34(4):174-81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3721313/>
42. IFN- α Enhances IL-22 Receptor Expression in Keratinocytes: A Possible Role in the Development of Psoriasis - *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. [citado 27 de abril de 2023]. Disponible en: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)35802-4/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)35802-4/fulltext)
43. Conrad C, Di Domizio J, Mylonas A, Belkhdja C, Demaria O, Navarini AA, et al. TNF blockade induces a dysregulated type I interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis. *Nat Commun* [Internet]. 2 de enero de 2018 [citado 27 de abril de 2023];9:25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5750213/>
44. Gui J, Gober M, Yang X, Katlinski KV, Marshall CM, Sharma M, et al. Therapeutic elimination of the type 1 interferon receptor for treating psoriatic skin inflammation. *J Invest Dermatol* [Internet]. octubre de 2016 [citado 27 de abril de 2023];136(10):1990-2002. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5035634/>
45. Liu Y, Krueger JG, Bowcock AM. Psoriasis: genetic associations and immune system changes. *Genes Immun* [Internet]. enero de 2007 [citado 27 de abril de 2023];8(1):1-12. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/6364351>
46. Kurtovic NO, Halilovic EK. Serum Concentrations of Interferon Gamma (IFN- γ) in Patients with Psoriasis: Correlation with Clinical Type and Severity of the Disease. *Med Arch* [Internet].

- diciembre de 2018 [citado 27 de abril de 2023];72(6):410-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6340620/>
47. Cai Y, Xue F, Quan C, Qu M, Liu N, Zhang Y, et al. A Critical Role of the IL-1 β -IL-1R Signaling Pathway in Skin Inflammation and Psoriasis Pathogenesis. *J Invest Dermatol* [Internet]. enero de 2019 [citado 27 de abril de 2023];139(1):146-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6392027/>
48. Mercurio L, Morelli M, Scarponi C, Eisenmesser EZ, Doti N, Pagnanelli G, et al. IL-38 has an anti-inflammatory action in psoriasis and its expression correlates with disease severity and therapeutic response to anti-IL-17A treatment. *Cell Death Dis* [Internet]. 30 de octubre de 2018 [citado 27 de abril de 2023];9(11):1-13. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41419-018-1143-3>
49. Saggini A, Chimenti S, Chiricozzi A. IL-6 as a Druggable Target in Psoriasis: Focus on Pustular Variants. *J Immunol Res* [Internet]. 2014 [citado 27 de abril de 2023];2014:964069. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4122019/>
50. Villanova F, Meglio PD, Nestle FO. Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 de abril de 2013 [citado 27 de abril de 2023];72(suppl 2):ii104-10. Disponible en: https://ard.bmj.com/content/72/suppl_2/ii104
51. Sa SM, Valdez PA, Wu J, Jung K, Zhong F, Hall L, et al. The Effects of IL-20 Subfamily Cytokines on Reconstituted Human Epidermis Suggest Potential Roles in Cutaneous Innate Defense and Pathogenic Adaptive Immunity in Psoriasis. *J Immunol* [Internet]. 15 de febrero de 2007 [citado 27 de abril de 2023];178(4):2229-40. Disponible en: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.4.2229>
52. Genetic Variants of the IL22 Promoter Associate to Onset of Psoriasis before Puberty and Increased IL-22 Production in T Cells - *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. [citado 27 de abril de 2023]. Disponible en: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)36817-2/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)36817-2/fulltext)
53. Sabat R, Ouyang W, Wolk K. Therapeutic opportunities of the IL-22–IL-22R1 system. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. enero de 2014 [citado 27 de abril de 2023];13(1):21-38. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrd4176>
54. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, Burden AD, Tsai TF, Morita A, et al. Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med* [Internet]. 23 de diciembre de 2021 [citado 27 de abril de 2023];385(26):2431-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111563>
55. Sanchez IM, Sorenson E, Levin E, Liao W. The Efficacy of Biologic Therapy for the Management of Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: A Systematic Review. *Dermatol Ther* [Internet]. 15 de noviembre de 2017 [citado 27 de abril de 2023];7(4):425-46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5698206/>
56. De Waal Boix- Mointaes, A, Greco, A, Del Río Gil. Evaluación del tratamiento biológico en psoriasis palmoplantar con ATNF o AIL-23. Simposio Innovara; 2022 oct 21; Madrid.
57. Eyerich K, Weisenseel P, Pinter A, Schäkel K, Asadullah K, Wegner S, et al. IL-23 blockade with guselkumab potentially modifies psoriasis pathogenesis: rationale and study protocol of a phase 3b, randomised, double-blind, multicentre study in participants with moderate-to-severe plaque-type psoriasis (GUIDE). *BMJ Open* [Internet]. 9 de septiembre de 2021 [citado 27 de abril de 2023];11(9):e049822. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8438891/>
58. Dressler C, Eisert L, Pham P a., Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments in psoriatic arthritis: a systematic review, meta-analysis and GRADE evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2019 [citado 27 de abril de 2023];33(7):1249-60. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.15482>
59. Efficacy and Safety of Neihulizumab (AbGn-168H) in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 24-week Results from a Phase II Open Label Study [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [citado 27 de abril de 2023]. Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-neihulizumab-abgn-168h-in-patients-with-active-psoriatic-arthritis-24-week-results-from-a-phase-ii-open-label-study/>
60. Blauvelt A, Kimball AB, Augustin M, Okubo Y, Witte MM, Capriles CR, et al. Efficacy and safety of mirikizumab in psoriasis: results from a 52-week, double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal, phase III trial (OASIS-1). *Br J Dermatol* [Internet]. diciembre de 2022 [citado 27 de abril de 2023];187(6):866-77. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10087045/>
61. Brownstone ND, Hong J, Mosca M, Haderl E, Liao W, Bhutani T, et al. Biologic Treatments of Psoriasis: An Update for the Clinician. *Biol Targets Ther* [Internet]. 16 de febrero de 2021 [citado 27 de abril de 2023];15:39-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7896737/>
62. Gooderham MJ, Papp KA, Lynde CW. Shifting the focus – the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. julio de 2018 [citado 16 de mayo de 2023];32(7):1111-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6033004/>
63. Conrad C, Gilliet M. Psoriasis: from Pathogenesis to Targeted Therapies. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 1 de febrero de 2018 [citado 16 de mayo de 2023];54(1):102-13. Disponible en:

<https://doi.org/10.1007/s12016-018-8668-1>

64. Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, Antoni C. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1 de abril de 2013 [citado 16 de mayo de 2023];72(suppl 2):iii116-23. Disponible en: https://ard.bmj.com/content/72/suppl_2/iii116

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, poligénica, inmuno-mediada, cuyas manifestaciones clínicas se disparan en relación con elementos externos, como traumatismos, infecciones o medicamentos. Tradicionalmente, el objetivo del tratamiento de la psoriasis era lograr la reducción de las manifestaciones cutáneas y, en algunos casos, llegar al blanqueamiento, utilizando los fármacos más seguros, quedando en un segundo plano la calidad de vida y, sobre todo, las comorbilidades que presentaba el paciente. La aparición de los fármacos biológicos, a partir del año 2000, en concreto varios fármacos anti-TNF, como etanercept, abrió la puerta a resultados nunca antes posibles.

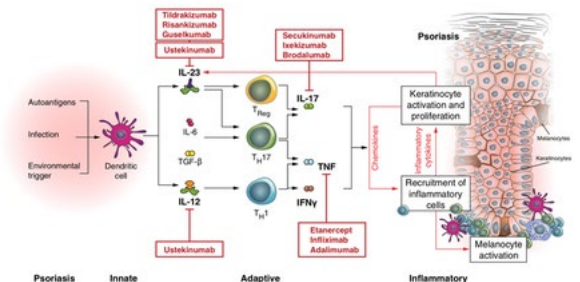
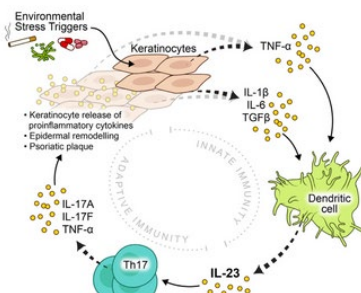
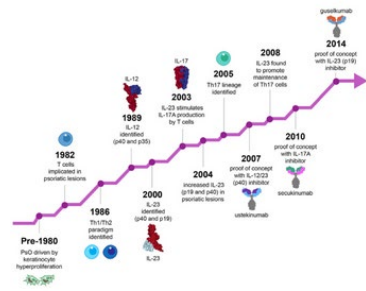
OBJETIVO

- Se trata de una revisión bibliográfica y actualización de los mecanismos de acción de los fármacos biológicos en el tratamiento de la psoriasis, incidiendo en las nuevas dianas terapéuticas que el mayor conocimiento del bucle inflamatorio está identificando



METODOLOGÍA

Para realizar esta revisión bibliográfica hice, inicialmente, una búsqueda en las principales bases de datos, poniendo como límite temporal 31 de diciembre de 2022:



Linea Temporal

Etiopatogenia

Mecanismos de acción

Los avances en el conocimiento de la etiopatogenia de la psoriasis a lo largo de los últimos 20 años, han permitido identificar nuevas dianas terapéuticas, especialmente entre las interleucinas

El efecto de varios factores externos sobre un individuo genéticamente predispuesto origina la liberación de diversos mediadores proinflamatorios por parte del queratinocito, que a su vez provoca la liberación de interleucinas por parte de células dendríticas. Estas actúan sobre subtipos de linfocitos T que liberan interleucinas cerrando así el bucle inflamatorio.

Principales dianas terapéuticas de los fármacos biológicos en distintas fases del bucle inflamatorio



OBJETIVOS TERAPEUTICOS

- PASI 0/100
- PASI ABSOLUTO <=2



PASI. Es una medida de intensidad global de la psoriasis. Su puntuación oscila entre 0 y 72 considerándose moderada a partir de 10. Es la herramienta más empleada en los ensayos clínicos para evaluar la eficacia de un tratamiento

BIOLÓGICOS ACTUALES	NUEVAS DIANAS
anti-TNF: Etanercept, Infliximab, Adalimumab y biosimilares	antiIL-1 (IL-1 β):
antiIL12/IL23: Ustekinumab	antiIL-36: Spesolimab (psoriasis pustuloso)
antiIL-23: Tildrakizumab, Risankizumab, Guselkumab	antiIL-6
antiIL-17: Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab	antiIL-8
	antiIL-22
	Otros: antiROCK2, antiROR-γ, anti adenosina A3, antireceptores H4, anti Janus Kinasa, etc.

CONCLUSIONES



Los fármacos biológicos más modernos, especialmente anti-IL23, permiten un adecuado control de la enfermedad con mínimos efectos secundarios.



Están en desarrollo nuevas y prometedoras moléculas cuya eficacia está por evaluar.



El objetivo actual ideal es PASI 0/100, con elevado perfil de seguridad y longevidad terapéutica.



Es posible que la utilización precoz de fármacos biológicos que bloqueen la formación de linfocitos T de memoria, en pacientes super-respondedores, pueda alterar la historia natural de la enfermedad.

Bibliografía

- Girolomoni G, Strohal R, Puig L, Bachelez H, Barker J, Boehncke WH, et al. The role of IL-23 and the IL-23/TH17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. octubre de 2017;31(10):1616
- Carrascosa Carrillo, JM, Munera Campos, M, Puig Sanz, Luis. *Psoriasis*. 2a Edición. Barcelona: Permanyer; 2020. 5-10 p
- Kaushik SB, Leibold MG. *Psoriasis: Which therapy for which patient? Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents*. *J Am Acad Dermatol*. 1 de enero de 2019.
- López-Estebanaraz JL, de la Cueva-Dobao P, de la Torre Fraga C, Galán Gutiérrez M, González Guerra E, Mollet Sánchez J, et al. Manejo de la psoriasis moderada-grave en condiciones de práctica habitual en el ámbito hospitalario español. *Actas Dermosifiliográficas*. 1 de septiembre de 2018
- Nogueira M, Puig L, Torres T. *JAK Inhibitors for Treatment of Psoriasis: Focus on Selective TYK2 Inhibitors*. *Drugs*. 1 de marzo de 2020
- Gooderham MJ, Papp KA, Lynde CW. Shifting the focus – the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. julio de 2018; 32(7):1111-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6033004/>