



**Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir**

TRABAJO FINAL DE GRADO

TÍTULO:

REVISIÓN DE LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS EN LA PSORIASIS

AUTOR:

MIGUEL LLORCA GARCÍA DE LA REINA

TUTOR:

DR. FERNANDO REVERT ROS

FARMACOLOGÍA

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi tutor del TFG el Dr. Fernando Revert Ros por haberme aconsejado durante la realización de este trabajo. También agradezco a la UCV la oportunidad de formarme como médico.

A mi pareja Paula Lledó Gil por ser un apoyo constante durante toda la carrera y ayudarme en el apartado estilístico de este TFG.

A mi familia por todos los esfuerzos que han realizado para que pudiese llegar a ser médico.

TABLAS Y FIGURAS.

Figura 1. Patogénesis de la psoriasis. Fuentes(1).

Figura 2. Microabcesos de Munro. Fuente(2).

Figura 3. Psoriasis en placa. Fuente(3).

Figura 4. Psoriasis en el cuero cabelludo. Fuente(3).

Figura 5. Psoriasis guttata. Fuente(3).

Figura 6. Psoriasis pustulosa. Fuente(3).

Figura 7. Psoriasis invertida. Fuente(4).

Figura 8. Psoriasis eritrodermica. Fuente(3).

Tabla 1. Clasificación PASS según lesiones. Fuente(20).

Tabla 2. Tipos de fototerapia para la psoriasis. Fuente (5).

Tabla 3. Objetivos y posología de los diferentes tratamientos biológicos.

Fuente(6).

Tabla 4. Estudios retrospectivos Etanercept.

Tabla 5. Resultados ensayo clínico PHOENIX 1.

Tabla 6. Resultados ensayo clínico PHOENIX 2.

Tabla 7. Resultados ensayo clínico FIXTURE.

Tabla 8. Resultados ensayo clínico ERASURE.

Tabla 9. Resultados ensayo clínico en fase II Mirikizumab.

Índice

| | |
|--|----|
| RESUMEN..... | 7 |
| Key words..... | 7 |
| ABSTRACT..... | 8 |
| Key words..... | 9 |
| INTRODUCCIÓN..... | 9 |
| Etiopatogenia..... | 9 |
| Comorbilidades..... | 12 |
| Tipos clínicos de la Psoriasis..... | 14 |
| Psoriasis en placas..... | 14 |
| Psoriasis en el cuero cabelludo..... | 15 |
| Psoriasis guttata..... | 16 |
| Psoriasis pustulosa..... | 16 |
| Psoriasis flexural o invertida..... | 17 |
| Psoriasis eritrodérmica..... | 17 |
| Clasificación de la psoriasis según su gravedad..... | 18 |
| PASI..... | 18 |
| PASS..... | 19 |
| Tratamiento Psoriasis..... | 20 |
| Tratamientos tópicos..... | 20 |
| Análogo de receptor de vitamina D..... | 21 |
| Corticoides tópicos..... | 21 |
| Fototratamientos(FOT)..... | 21 |
| LUZ ULTRAVIOLETA B DE BANDA ESTRECHA (UVB):..... | 22 |
| LASER DECOLORANTE PULSADO (PDL):..... | 22 |
| Luz / láser de bajo nivel (LLL):..... | 23 |
| Tratamientos sistémicos..... | 23 |
| Tradicionales:..... | 23 |
| Biológicos:..... | 24 |
| Material y métodos..... | 28 |
| Tipo de estudio..... | 28 |
| JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO..... | 30 |
| HIPÓTESIS..... | 30 |
| OBJETIVOS..... | 30 |
| Objetivos secundarios:..... | 31 |

| | |
|--------------------|----|
| RESULTADOS..... | 31 |
| Etanercept:..... | 31 |
| Ustekinumab | 33 |
| PHOENIX 1 | 33 |
| PHOENIX 2 | 34 |
| Secukinumab | 34 |
| FIXTURE | 35 |
| ERASURE..... | 36 |
| Mirikizumab: | 36 |
| DISCUSIÓN..... | 37 |
| CONCLUSIÓN..... | 39 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 40 |

RESUMEN.

Introducción:

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, mediada inmunológicamente, por ello se han desarrollado tratamientos que bloquean determinadas fases de su patogénesis.

Objetivo:

Comparar tratamientos biológicos que bloquean diferentes pasos de la patogénesis y analizar si alguna ruta es más efectiva en la psoriasis moderada-grave.

Método:

Mediante una búsqueda en los diferentes buscadores de artículos científicos se ha llevado a cabo un metaanálisis de 7 ensayos clínicos sobre 4 fármacos diferentes: Etanercept, Ustekinumab, Secukinumab y Mirikizumab.

Resultados:

Todos los tratamientos resultan efectivos y seguros existiendo únicamente diferencias en el caso de Etanercept, resultando este menos efectivo, demostrando que modular la ruta Anti-TNF es menos efectivo que modular las rutas de expresión de ANTI-IL. Los resultados obtenidos al analizar los fármacos ANTI-IL son similares, siendo únicamente superior en el caso de Mirikizumab.

Conclusiones:

Los fármacos ANTI-IL muestran una mayor efectividad que el fármaco que actúa como ANTI-TNF, mostrando que los fármacos nuevos ANTI-IL presentan mejores resultados en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave y siendo los ANTI-IL las rutas que mejores resultados han dado.

Key words

IL, TNF, PSORIASIS, ETANERCEPT, USTETIKUMAB, SEKICUMAB, MIRIKINUMAB.

ABSTRACT.

Introduction:

Psoriasis is an inflammatory disease, immunologically mediated, thus treatments have been developed to block certain phases of its pathogenesis.

Objective:

Compare biological treatments that block different steps in pathogenesis and analyze if any route is more effective in moderate-severe psoriasis.

Method:

Through a search in the different search engines for scientific articles, a meta-analysis of 7 clinical trials on 4 different drugs has been carried out: Etanercept, Ustekinumab, Secukinumab and Mirikizumab.

Results:

All treatments are effective and safe, there are only differences in the case of Etanercept, resulting in less effective, demonstrating that modulating the Anti-TNF pathway is less effective than modulating the ANTI-IL expression pathways. The results obtained when analyzing the ANTI-IL drugs are similar, showing a higher level in the case of Mirikizumab.

Conclusions:

The ANTI-IL drugs show greater effectiveness than the drug that acts as ANTI-TNF, showing that the new ANTI-IL drugs present better results in the treatment

of moderate-severe psoriasis and being the ANTI-IL the routes the best results has given.

Key words

IL, TNF, PSORIASIS, ETANERCEPT, USTETIKUMAB, SEKICUMAB, MIRIKINUMAB.

INTRODUCCIÓN.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, mediada inmunológicamente que se caracteriza por presentar lesiones en piel, uñas y articulaciones(7). La prevalencia de la enfermedad en todo el mundo es en torno al 2%, mientras que en España la prevalencia sería ligeramente menor (1,4%)(8). Aunque se desconoce la causa que pone en marcha la proliferación de queratinocitos, actualmente hay evidencias apoyan la hipótesis de que se trata de una enfermedad inmunológica de base genética. Sin embargo, también está influenciada por factores ambientales como el tabaco, traumatismos, distintos microorganismos, factores metabólicos o el estrés, tanto físico como psicológico(9).

Las comorbilidades más comunes serían la artritis psoriásica y trastorno de ansiedad/depresión. También se ha demostrado que está asociada con trastornos metabólicos como obesidad, dislipidemia y diabetes. Además, se ha documentado un aumento de la mortalidad por enfermedad cardiovascular en pacientes con psoriasis grave, y la psoriasis puede conferir un riesgo independiente de infarto de miocardio, especialmente en pacientes jóvenes(10).

Etiopatogenia.

La etiología de la psoriasis es compleja y multifactorial, ya que implica la interacción compleja entre las células constitutivas de la piel y las respuestas innata y adaptativa del sistema inmunológico (Figura 1). Se considera que la hiperproliferación de estas células es una característica distintiva de la patología.

La división rápida de los queratinocitos psoriásicos comparativamente a los normales (7 a 10 días versus 28 a 50 días) conlleva un aumento del grosor de la epidermis y cambios en la expresión de los marcadores de diferenciación(10).

El inicio de las lesiones de psoriasis comienza con la activación inmune en individuos susceptibles tras estímulos ambientales (p. Ej., Traumatismo exógeno o infección) y/o pérdida de tolerancia inmune a través del reconocimiento de las células dendríticas mieloides autoantígenos de psoriasis recientemente descritos, que producen cantidades significativas de IL-23 , también promueven la diferenciación de las células T17 que producen un circuito de retroalimentación positiva que sostiene la vía de señalización IL-23 / IL-17 en las lesiones de psoriasis(11). Los estudios de laboratorio han identificado el eje IL-23 / IL-17 como la vía de señalización primaria que conduce a cambios moleculares, celulares y estructurales característicos en la piel psoriásica(12).

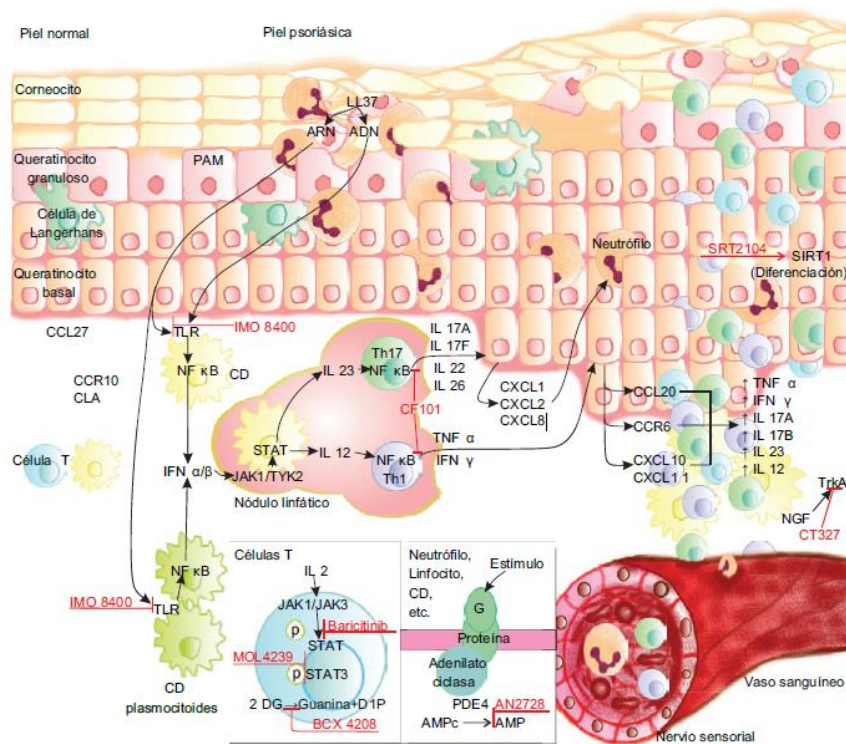


Figura 1. Patogénesis de la psoriasis. Fuentes(1).

El componente celular de la inmunidad innata que interviene en la fisiopatología de la psoriasis está formado por las células dendríticas, queratinocitos, neutrófilos y macrófagos. Las citoquinas producidas por estas células tienen un

papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad: interferón-alfa, TNF-alfa, IL-12 y 23.

Las células dendríticas mieloides ejercen una importante función como células presentadoras de antígenos mediante el TNF-alfa. El TNF-alfa es generado por las células dendríticas, células TH17 y TH1 y los queratinocitos mediante la IL-23 generan la diferenciación de los precursores CD4+ a células TH17, fundamentales en la patogenia de enfermedades autoinmunitarias como la psoriasis. La IL-12 promueve el desarrollo de células TH1 y células efectoras T CD8+.

Inicialmente se creía que las células TH1 eran claves en el desarrollo de la enfermedad, pero en el momento actual se ha identificado a las TH17 con un papel predominante. Las células TH17 son productoras de IL-17A y la IL-22, citoquinas que promueven la activación y crecimiento de los queratinocitos(1).

Los autoantígenos psoriásicos se presentan a CD4+ o Linfocitos T CD8+ por subconjuntos de CD que incluyen TNF- α /INOS-*producing* (TIP) CD (BDCA-12), CD *residence* (BDCA-1 y CD11c +) y / o poblaciones de CD maduras.

TNF-alfa e IL-23 son secretados por estas CD activadas que impulsan la polarización y expansión clonal de CD4+ y CD8 +. Las Células T productoras de IL-17 e IL-22 (posteriormente denominadas como células T17 y T22, respectivamente), lo que lleva a la producción de cantidades considerables de IL-17 e IL-22 en las placas psoriásicas. La IL-17 que actúa sola o sinérgicamente con TNF-alfa induce la expresión de genes relacionados con la psoriasis en queratinocitos, lo que conduce a la hiperplasia epidérmica y la producción de péptidos antimicrobianos.

Los macrófagos en la piel psoriásica se sitúan próximos a la membrana basal, teniendo un papel fundamental en la presentación de antígenos a las células T y produciendo citoquinas. Los neutrófilos se sitúan en la epidermis, constituyendo los denominados microabscesos de Munro. En las lesiones de psoriasis se ha

detectado un incremento importante de la IL-8, citoquina con un efecto quimio atrayente de la colonia de neutrófilos(1)(13).

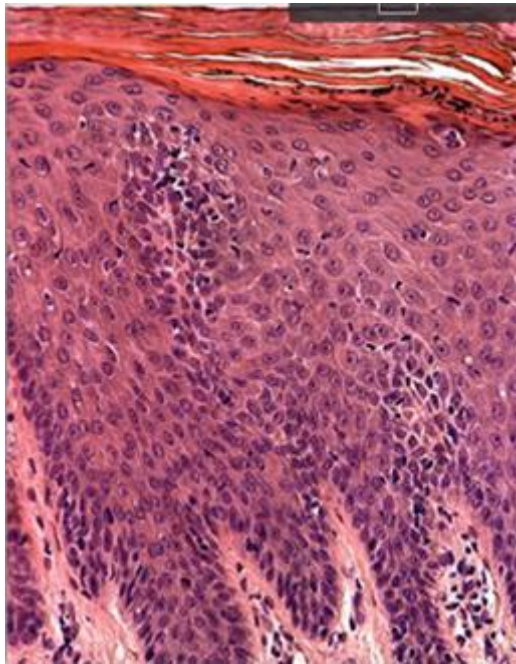


Figura 2. Microabcesos de Munro. Fuente(2).

Comorbilidades.

Se ha confirmado la asociación entre psoriasis y diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial, infarto al miocardio, falla cardiaca), obesidad, síndrome metabólico, tabaquismo, trastornos psiquiátricos (depresión y trastorno bipolar), cáncer, alcoholismo y la más frecuente la artritis psoriásica(13).

La artritis psoriásica (AP) es más común en personas de raza blanca, afecta por igual a los dos géneros (relación 1:1) y la edad de manifestación más frecuente es entre 35 y 55 años. En el hombre predomina la espondilopatía, y en la mujer la afección articular similar a la artritis reumatoide(14).

La afectación articular es inflamatoria, y cursa con dolor, hinchazón, calor y dificultad de movimiento de la articulación inflamada, lo cual puede ocasionar deformación de las articulaciones afectadas durante la evolución de la enfermedad. La AP es una enfermedad de curso crónico y recidivante, que evoluciona en forma de brotes, con épocas de inactividad y otras de dolor e inflamación. Se han descrito diferentes formas de presentación, y la más frecuente es la artritis oligoarticular asimétrica, que afecta a ≤ 3 articulaciones de las extremidades(15).

El daño articular se explica porque los precursores de los osteoclastos son estimulados por la activación de las células mononucleares en sangre periférica, que a su vez son activadas por el TNF- α y migran a la membrana sinovial y al hueso subcondral, ahí se exponen al receptor activado del ligando factor nuclear kappa activador de células B (NF-KB) que, junto con el TNF- α , produce una osteoclastogénesis en el frente de erosión y en el hueso subcondral; esto da por resultado un daño en el hueso psoriásico(14).

La arteriosclerosis tiene una base inmunológica muy similar a la de la psoriasis; el perfil de los mediadores y las células inmunológicas implicadas en su patogenia. Los marcadores de inflamación se encuentran elevados tanto a nivel local, como sistémico. En el caso concreto de la psoriasis, el proceso inflamatorio se acompaña de una alteración de las IL y de altos niveles del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a) y proteína C reactiva, que también encontramos presentes en arteriosclerosis.

Se ha establecido un vínculo firme entre psoriasis y obesidad, que ha coincidido con la consideración de ambas dolencias como procesos inflamatorios crónicos y con importantes repercusiones en la salud del individuo, en gran medida a través del incremento del riesgo cardiovascular(16). El riesgo de presentar obesidad o sobrepeso aumenta con la gravedad de la psoriasis. En una parte importante de estos trabajos, el riesgo se presenta ajustado por diferentes variables, entre ellas por la edad y el sexo(17).

La comorbilidad psiquiátrica involucra a un 30% de los pacientes psoriásicos, y la depresión es la patología más frecuentemente. Esta afecta a hombres y mujeres por igual, y suele ser más frecuente en niveles socioeconómicos más bajos. La Psoriasis afecta la piel, el mayor órgano visible, por lo que altera la imagen que el sujeto tiene de sí mismo y la que ofrece a los demás. Por otra parte, está arraigada en el subconsciente colectivo como una enfermedad contagiosa. Esto genera un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes y lleva al sentimiento de estigmatización, lo que los torna ansiosos y deprimidos.

En el transcurso de la depresión, los niveles sanguíneos de neuropéptidos, tales como la sustancia P, están aumentados, y aún más en caso de estrés. Este neuromediador está relacionado a su vez con la Psoriasis, ya que favorece la multiplicación de los queratinocitos, la inflamación y la activación de los linfocitos.

El fumar induce alteraciones morfológicas y funcionales en los leucocitos polimorfonucleares, estimula una mayor liberación de IL-1 β y aumenta la producción de TNF α y factor de crecimiento transformante β , que están asociados con la severidad de la psoriasis(15).

Tipos clínicos de la Psoriasis.

Psoriasis en placas

Es la forma más frecuente y afecta aproximadamente al 80% de las personas con psoriasis. Puede aparecer en cualquier parte del cuerpo, pero suele hacerlo en los codos, las rodillas, la espalda y el cuero cabelludo. Entre los síntomas se encuentran las placas rojas en relieve cubiertas de escamas entre plateadas y blancas que se desprenden con regularidad.



Figura 3. Psoriasis en placa. Fuente(3).

Psoriasis en el cuero cabelludo

Afecta a entre un 50 % y un 80 % de las personas con psoriasis. Los síntomas son los mismos que para la psoriasis en placas. La psoriasis del cuero cabelludo puede ser muy leve, con escamas muy finas y ligeras. También puede ser muy grave con placas gruesas y que cubren todo el cuero cabelludo, extendiéndose más allá de la línea de inicio del cabello hasta la frente, la nuca y alrededor de las orejas.



Figura 4. Psoriasis en el cuero cabelludo. Fuente(3).

Psoriasis guttata

Este tipo afecta aproximadamente a un 10% de las personas con psoriasis, sobre todo a niños y adolescentes. Se presenta en forma de pequeños puntos rojos escamosos que parecen gotas de agua salpicadas por el cuerpo. La psoriasis guttata a menudo es desencadenada por una infección de garganta por estreptococos. En los casos leves puede desaparecer sin tratamiento. La psoriasis guttata puede transformarse en psoriasis en placas (la forma más común de psoriasis).

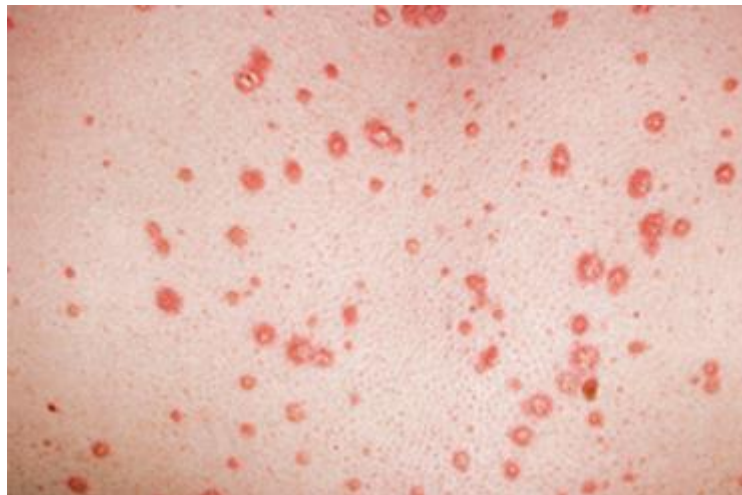


Figura 5. Psoriasis guttata. Fuente(3).

Psoriasis pustulosa

La psoriasis pustulosa afecta a menos del 5% de las personas con psoriasis. Puede aparecer como una complicación de la psoriasis en placas resultado de tomar determinados medicamentos o por haber interrumpido bruscamente el tratamiento que venía utilizándose de manera continuada durante un largo periodo de tiempo. Las placas de la psoriasis pustulosa se caracterizan por tener pústulas, protuberancias elevadas llenas de pus, afectando mayormente a pies y manos. La psoriasis pustulosa tampoco es contagiosa.

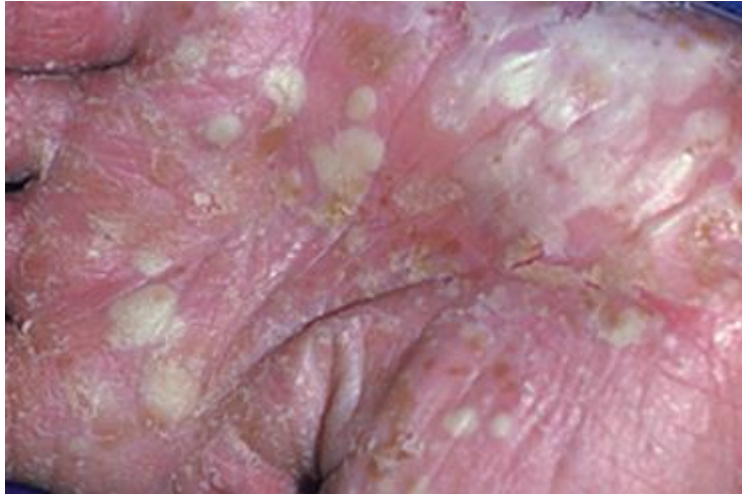


Figura 6. Psoriasis pustulosa. Fuente(3).

Psoriasis flexural o invertida

Menos común, este tipo suele aparecer en las axilas, las ingles, bajo el pecho y en otros pliegues de la piel alrededor de los genitales y los glúteos. Se presenta como placas de color rojo intenso alrededor de los pliegues de la piel, pudiendo aparecer grietas en sus bordes. Dada su localización se puede agravar con el sudor y el roce de la piel.



Figura 7. Psoriasis invertida. Fuente(4).

Psoriasis eritrodérmica

Ocurre en muy pocos casos. Puede llegar a cubrir el cuerpo con placas rojas con escamas. Es una de las formas más graves de psoriasis y puede poner en peligro la vida ya que afecta a la barrera protectora de zonas extensas de la piel(18).



Figura 8. Psoriasis eritrodermica. Fuente(3).

Clasificación de la psoriasis según su gravedad.

PASI

Es la principal valoración empleada en los estudios clínicos que quieren valorar con exactitud los resultados de los tratamientos en la psoriasis, a pesar de que sus limitaciones y ciertos estudios no la consideran lo suficientemente fiable. La valoración que se emplea en la mayoría de los estudios clínicos es una PASI 75.

PASI combina la valoración de la severidad de lesiones y el área afectada en una sola cifra entre los valores de 0 (ninguna enfermedad) a 72 (enfermedad máxima).

El cuerpo se divide en cuatro secciones (miembros inferiores, 40%; tronco, 30%; miembros superiores, 20%; y cabeza, 10%).

Para cada sección, se estima el porcentaje de área (A) de la piel implicada y después se transforma en una graduación de 0 a 6:

- El 0% de área implicada, grado: 0
- < el 10% de área implicada, grado: 1
- 10-29% del área implicada, grado: 2
- 30-49% del área implicada, grado: 3
- 50-69% del área implicada, grado: 4
- 70-89% del área implicada, grado: 5
- 90-100% del área implicada, grado: 6

La severidad es estimada por cuatro parámetros:

- Picor (P),
- Eritema (E),
- Descamación (D) e
- Induración (I).

Los parámetros de la severidad se miden en una escala de 0 a 4, de ninguno al máximo.

La suma de los cuatro parámetros de la severidad está que calculada para cada sección de la piel, multiplicada por la estimación del área para esa sección y multiplicado en peso de la sección respectiva (0.1 para la cabeza, 0.2 para los brazos, 0.3 para el cuerpo y 0.4 para las piernas).

Ejemplo: (P cabeza +E cabeza +D cabeza +I cabeza) x A cabeza x 0.1 = total cabeza 1 / 2.

PASI total se calcula como suma de las PASI para las cuatro secciones de la piel(19).

PASS

En esta escala se valora la superficie corporal afecta usando la regla de los 9 de Wallace en la que la cabeza y cada extremidad superior suponen un 9% de superficie corporal y cada extremidad inferior o parte anterior o posterior del tronco suponen un 18%. Se valoran el grado de eritema, infiltración y descamación en base a la siguiente escala:

| | | | | |
|--------------|--------------------|--------------------|----------------------|---------------|
| Eritema | Sin eritema (Eo) | Eritema leve (Ei) | Eritema intenso (Ei) | |
| Descamación | Sin escamas (Do) | Escamosa (De) | Intensa (Di) | |
| Infiltración | No infiltrado (Io) | Superficiales (Is) | Media (Im) | Profunda (Ip) |

Tabla 1. Clasificación PASS según lesiones. Fuente(20).

Tras el cálculo de la superficie afecta los porcentajes de lesiones de cada estado de eritema, descamación e infiltración se aplicaría la fórmula correspondiente, lo que supondría evaluar de forma más exacta la gravedad de la enfermedad, aunque tiene como contrapartida una mayor dificultad y un mayor requerimiento de tiempo para su realización(20).

$$E = E0 + Ei*0,2 + Ei*0,4$$

$$D = D0 + De*0,2 + Di*0,4$$

$$I = I0 + Is*0,2 + Im*0,4 + Ip*0,6$$

$$PASS = (E+D+I) \times \% \text{ de superficie corporal afecta.}$$

Tratamiento Psoriasis.

Los tratamientos van en función de la gravedad de la psoriasis y siempre utilizando primero los que menos efectos secundarios tienen. Al no ser una enfermedad curable el tratamiento es de por vida, de modo que se ajustaran los tratamientos en función de la efectividad, gravedad y tipo de psoriasis.

Tratamientos tópicos.

Será los de primera elección en la psoriasis vulgar leve o punttata leve, ya que nos ayudarán a controlar los brotes. Los más utilizados son:

Análogo de receptor de vitamina D.

Los análogos sintéticos de la vitamina D representan una de las alternativas más seguras y eficaces en el tratamiento de la psoriasis leve o moderada. En nuestro país están disponibles calcipotriol, tacalcitol y calcitriol. Se emplean sobre todo en brotes de psoriasis en placa o guntatta, es decir a nivel local y aumenta su eficacia si se combina con un corticoide.

Corticoides tópicos.

La eficacia y la rapidez de acción de estos principios activos, justificada en virtud de su acción antiinflamatoria y antiproliferativa, ha hecho de los corticosteroides tópicos los fármacos usados con mayor frecuencia para el tratamiento de la psoriasis leve o moderada.

Combinaciones de corticoides y análogos de la vitamina D:

- Betametasona y Calcipotriol.

Consta de un excipiente en pomada en donde se han incluido las concentraciones de calcipotriol (50 μ g/g) y de betametasona dipropionato (0,5 mg/g), habiéndose demostrado como un tratamiento eficaz y seguro en la terapia tópica de la psoriasis(21).

Fototratamientos(FOT).

Loa FOT (PUVA, UVB y nuevos dispositivos) son empleadas para disminuir la inflamación local, aunque no tiene repercusiones sobre la inflamación sistémica(22).

Table 1 Summary of phototherapeutics for psoriasis

| Classification of light source | Sub-light source | Wavelengths | Indications |
|--------------------------------|--------------------|----------------|---|
| First-line therapy | | | |
| UVB | NB-UVB | 311 nm | Stable plaque psoriasis, > 10% body surface |
| | excimer laser/lamp | 308 nm | Topical plaque psoriasis, non-pustular palmoplantar psoriasis |
| Second-line therapy | | | |
| PUVA | bath/cream-PUVA | 320–400 nm | Refractory psoriatic plaques, palmoplantar pustular psoriasis |
| | Oral-PUVA | 320–400 nm | Stable plaque psoriasis, palmoplantar psoriasis |
| PDL | | 585–595 nm | Nail psoriasis |
| Third-line therapy | | | |
| PDL | | 585–595 nm | Topical plaque psoriasis |
| PDT | LED | | chronic plaque psoriasis, Nail psoriasis |
| | He-Ne | 632.8 nm | |
| | IPL | 555–950 nm | |
| Red light | | 620–770 nm | Plaque psoriasis |
| Blue light | | 400–480 nm | Plaque psoriasis |
| NIR | | 830 nm, 810 nm | Plaque psoriasis |
| Excimer | | 308 nm | Nail psoriasis |
| IPL | | 550–950 nm | Plaque psoriasis |
| PUVB | | 290–320 nm | Stable plaque psoriasis |
| BB-UVB | | 290–320 nm | Stable plaque psoriasis |
| Sunbath | | 400–760 nm | Chronic plaque psoriasis |

Tabla 2. Tipos de fototerapia para la psoriasis. Fuente (5).

Luz ultravioleta de banda estrecha (UVB).

En algunos casos específicos, por ejemplo, la psoriasis palmo-plantar que cubre mucha menos superficie corporal también se puede tratar con luz ultravioleta. En comparación con UVB de banda ancha, la UVB de banda estrecha elimina las lesiones psoriásicas más rápido y produce remisiones más prolongadas con un buen perfil de seguridad. Los regímenes típicos de UVB de banda ancha implican la dosificación tres veces por semana durante al menos 3 meses. Se sabe que UVB induce la apoptosis de células T patógenas y queratinocitos, induciendo inmunosupresión local y sistémica.

Laser decolorante pulsado (PDL).

La PDL es un método eficaz y seguro para tratar la psoriasis en placas localizada.

Se observa mejoría de la placa a los tres meses, pero sin diferencias significativas entre PDL y UVB. Las PDL fueron tratamientos útiles para la psoriasis en placas con remisión a largo plazo, pero la mejora del índice de gravedad de la psoriasis (PSI) fue significativamente mayor en el excímero que en la PDL.

Luz/ laser de bajo nivel (LLL):

LLL también se llama láser frío B, que involucra ultravioleta, visible e infrarrojo cercano con densidades de energía mucho más bajas que los láseres utilizados para ablación, corte y coagulación térmica de tejidos. Puede reducir la actividad proliferativa de los queratinocitos, modular la respuesta inmunitaria de las células T y mejorar de forma segura la psoriasis en placas. Por tanto, es propicio para tratar dermatosis hiperplásica e inflamatoria crónica, como psoriasis y dermatitis atópica(5).

Tratamientos sistémicos.

Estos tratamientos se utilizan cuando todo lo anterior no ha sido efectivo.

Tradicionales.

- Metrotexato.

El metotrexato es un antimetabolito del ácido fólico, inhibidor competitivo de la enzima dihidrofolato reductasa que cataliza la reducción del ácido dihidrofólico (FH₂) en tetrahidrofólico (FH₄)²¹. En psoriasis se prescriben dosis bajas de metotrexato que logran efectos antiinflamatorios, aumentan las concentraciones de adenosina, modulan las células inmunitarias y disminuyen el factor tumoral alfa (TNF- α), entre otros efectos.

- Ciclosporina.

La ciclosporina en unión con la ciclofilina (una inmunofilina citoplásmica) inhibe la actividad de la fosfatasa del complejo calcineurina-calmodulina y de ahí, la

translocación de NFAT y, por tanto, la producción de citocinas dependientes de NFAT (IL-2 e INF- γ).

- Acitretina.

La acitretina es un retinoide sistémico. Los retinoides sistémicos son medicamentos derivados de la vitamina A. Se desconoce su mecanismo de acción exacto en la psoriasis, pero se cree que tienen propiedades en la modulación de la proliferación y diferenciación de la epidermis y tienen algunos efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios, como la disminución de la secreción del factor de crecimiento del endotelio vascular, disminución de la migración epidérmica de los neutrófilos e inhibición en la inducción de la respuesta Th17 a través de la IL-6(23).

Biológicos.

- Etanercept.

El Etanercept es una proteína recombinante humana formada por la fusión de dos receptores solubles humanos del TNF-alfa y la fracción constante de la IgG1 humana. Esta molécula se une de manera competitiva al TNF-alfa y, evitando que éstos interactúen con sus receptores de membrana e impidiendo, por tanto, que ejerza sus efectos pro-inflamatorios²². Está indicado en la actualidad para el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis reumatoide juvenil, la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica y la psoriasis.

- Ustekinumab.

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad proteica p 40 compartida por las citoquinas IL-12 e IL-23. De este modo, se inhibirá (al menos parcialmente, en función del número de moléculas de IL bloqueadas) la diferenciación y la expansión clonal de las subpoblaciones Th1 y Th17. La ausencia o disminución de estas subpoblaciones y de su patrón de citocinas (TNF-alfa, IFN-g, IL-17, IL-22) permite romper el círculo vicioso que conduce al desarrollo y mantenimiento de la placa psoriásica(24).

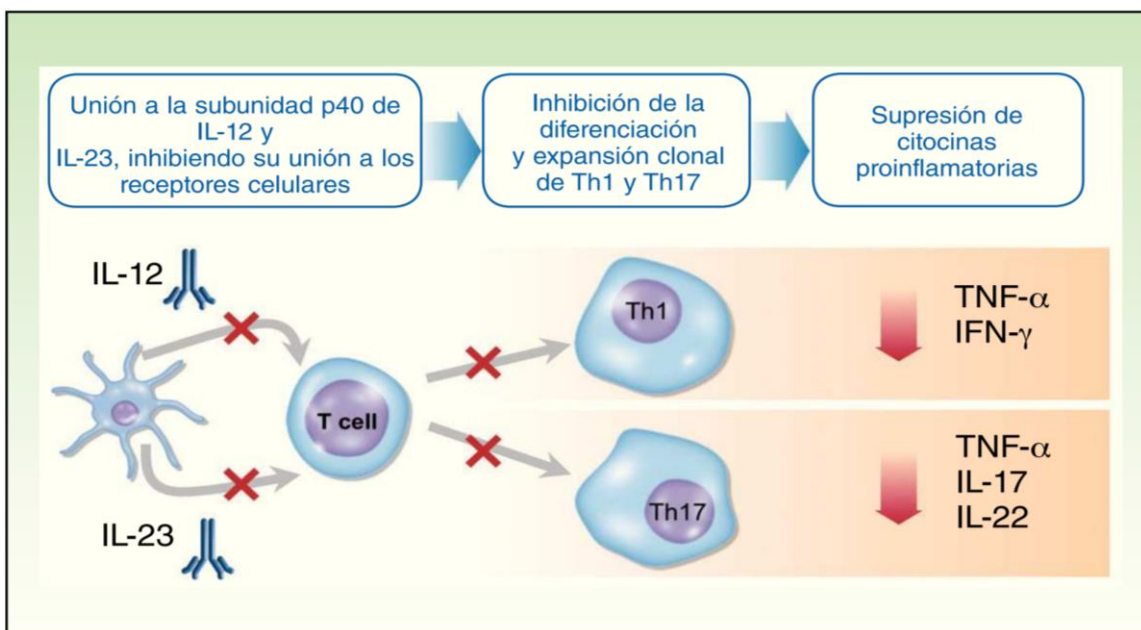


Figura 9. Mecanismo de acción Ustekinumab. Fuente(24).

- Secukinumab

Secukinumab es un recombinante, de alta afinidad, anticuerpo monoclonal igG1K humana que se une y neutraliza selectivamente la interleucina-17A.

IL-17A es una citoquina proinflamatoria producida principalmente por células T helper 17 (Th17), y también es producida por los *natural killer*.

células, mastocitos y neutrófilos. IL-17 circula como un homodímero de 2 cadenas de IL-17A o como un heterodímero de IL-17A e IL-17F. Ambas estructuras se unen a los receptores de la superficie celular de IL-17 e inician las vías del factor de transcripción de la proteína de unión del potenciador de NF- κ B y citosina-citosina-adenosina-adenosina-timidina, que conducen a la actividad inflamatoria que se ha relacionado con la exacerbación de la psoriasis.

Por unión a IL-17A circulante y tisular, secukinumab inhibe su interacción con el receptor de IL-17A, inhibiendo así liberación posterior de citocinas y quimiocinas proinflamatorias que contribuyen al desarrollo de la psoriasis(25).

- Mirikizumab

Mirikizumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 humano. Anticuerpo final que se une e inhibe selectivamente la subunidad p19 de la IL-23, sin acción sobre la IL-12.

La vía de señalización IL-23 / T17 es fundamental para la inmunopatogénesis de la psoriasis estimulando la proliferación de IL-17 produciendo linfocitos y sosteniendo el medio inflamatorio que se encuentra en las placas psoriásicas. En respuesta a IL-23, estas células T17 crean un entorno inmunológico que promueve la hiperproliferación de queratinocitos y conduce al reclutamiento de otras poblaciones de células inmunes. Por lo tanto, este mecanismo de

retroalimentación positiva de citocinas representa el proceso inmunológico fundamental responsable de las características histológicas de la psoriasis y su curso de la enfermedad crónica. La importancia de actuar sobre el eje IL-23 / T17 en la psoriasis por la alta eficacia y el rápido inicio de acción visto con la reciente aprobación de múltiples anti-IL-17 y antagonistas de anti-IL-23(26).

| Tratamiento biológico | Objetivo | Administración | Pauta tratamiento | Etapas de desarrollo |
|------------------------------|-------------------|-----------------------|--|-----------------------------|
| <i>Etanercept</i> | TNF 3 α | Subcutáneo | 50 mg dos veces por semana durante 12 semanas, luego 50 mg una vez por semana | Aprobado 2004 |
| <i>Ustekinumab</i> | IL-12 / IL-23 p40 | Subcutáneo | 45 mg (\leq 100 kg) o 90 mg ($>$ 100 kg) en la semana 0 y 4, luego cada 12 semanas | Aprobado 2009 |
| <i>Secukinumab</i> | IL-17A | Subcutáneo | 300 mg en la semana 0, 1, 2, 3 y 4 seguidos de 300 mg cada 4 semanas | Aprobado 2015 |
| <i>Mirikizumab</i> | IL-23 p19 | Subcutáneo | En desarrollo | Fase III |

Tabla 3 Objetivos y posología de los diferentes tratamientos biológicos. Fuente(6).

Material y métodos.

Tipo de estudio.

El estudio consiste en una revisión de documentos científicos, obtenidos en su mayoría de la base de datos Google Scholar, debido a la dificultad para acceder a los documentos de interés encontrados en otras bases como EMBASE y PubMed, ya que la mayoría de los documentos de interés encontrados en estas bases presentan accesos restringidos.

Durante la realización del trabajo se han revisado un total de 45 fuentes, tras la búsqueda de las cuales se seleccionaron 25 por considerarse más relevantes para el objetivo de esta revisión bibliográfica. Todas ellas obtenidas de PubMed, SCIELO, MedLine y Google Scholar; las cuales aparecen citadas en la bibliografía.

Para acotar se revisaron los resúmenes, y en caso necesario los artículos completos, con el fin de decidir si contenían información vinculada con los objetivos planteados.

La información analizada se estructuró en subapartados, constituidos por datos interrelacionados de los diferentes artículos. Los años de publicación de dichas fuentes comprenden de 2007 hasta 2020.

La búsqueda se ha realizado principalmente en castellano, dado que hay una gran recopilación de artículos en las Actas Dermo-Sifiliográficas cuyo acceso es libre. También se han realizado búsquedas en inglés, especialmente en lo referente a «fototratamientos» y «Mirikizumab», ya que son muy novedosos y su uso en lugares de habla hispana no se encuentra muy extendido en la actualidad.

Para la introducción se han realizado búsquedas de diferentes estudios, empleando palabras clave como, «etiopatogenia», «psoriasis», «nuevos», «tratamientos», «biológicos».

Para el apartado de comorbilidades se realizó una búsqueda con las siguientes palabras claves: «comorbilidades» «psoriasis», «obesidad», «síndrome», «metabólico».

En cuanto a la búsqueda de los artículos necesarios para la realización de los resultados se procedió a la búsqueda en Google scholar con las palabras claves: «ensayos clínicos Etanercept psoriasis» con 2530 resultados, «ensayos clínicos Ustekinumab psoriasis» limitando la búsqueda a artículos desde 2017 con 386 resultados, «ensayos clínicos Secukinumab» con 288 resultados, «Mirikizumab psoriasis» con 260 resultados y «ensayo clínico Mirikizumab psoriasis» con 3 resultados.

Criterios de inclusión:

- Año de publicación: 2007-2020.
- Idiomas: inglés y español.
- Criterio de gravedad de la enfermedad: Psoriasis moderada-grave
- Tipo de estudios: Artículos científicos originales, ensayos clínicos contrastados, tesis doctorales.
- Fármacos testados y tratamientos biológicos: Etanercept, Ustekinumab, Secukinumab y Mirikizumab.

Criterios de exclusión

- Año de publicación: anterior a 2007.
- Idiomas: Distinto a inglés o castellano.
- Criterios de gravedad de la enfermedad: Leve o artritis psoriásica.
- Tipo de estudios: Estudios con casos únicos o con una muestra inferior a 30 integrantes.

- Otro tipo de tratamiento de la psoriasis: Corticoides, fototratamientos.

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.

Realizar una comparativa que muestre la evolución de los tratamientos biológicos en la psoriasis moderada-grave. Comprobar si existen avances en los diferentes tratamientos biológicos y poder observar si dentro de los diferentes focos de actuación destaca alguno por mostrar una mayor efectividad. La comparación se realiza entre los tratamientos más seguros y utilizados, además de un fármaco que se encuentra en fase III de estudio.

HIPÓTESIS.

Con el paso del tiempo, una enfermedad de la cual se desconocen muchos factores de su patogénesis, se han ido desarrollando fármacos que afectan a diferentes focos de la patogénesis de la psoriasis, bloqueando diferentes IL con el fin de cesar el proceso inflamatorio sistémico. Los tratamientos han ido evolucionando con el fin de ser más seguros y eficaces que sus antecesores, los cuales, en la actualidad se emplean en casos concretos, especialmente en pacientes jóvenes, en quienes se ha comprobado que son más eficaces.

OBJETIVOS.

El objetivo de este trabajo es realizar una comparación entre las diferentes terapias biológicas que han sido aprobadas durante los últimos años, entre los

cuales he seleccionado: Etanercept, Ustekinumab, Secukinumab y Mirikizumab.

Objetivos secundarios:

- Analizar la efectividad de cada fármaco con ensayos clínicos que lo testen
- Analizar la seguridad de cada fármaco y sus posibles efectos adversos.
- Analizar si hay algún foco de actuación especialmente eficaz.

RESULTADOS.

En este apartado se ha realizado un análisis de diversos ensayos clínicos para cada uno de los fármacos incluidos en el trabajo, en los que me enfocaré en los criterios de eficacia y seguridad que son los que considero que pueden demostrar. Para valorar la eficacia usaré el PASI 75, como base, a pesar de las limitaciones que esto conlleva y el tiempo de tratamiento.

También se empleará PASI 90, un valor más elevado que nos permite evaluar mejor la efectividad del tratamiento siendo un valor más difícil de alcanzar.

Etanercept:

Este fármaco es el primero en ser aprobado en la lista de fármacos de este trabajo, se aprobó en 2004 y actualmente se sigue empleando usualmente en el tratamiento de la psoriasis.

Se administró Etanercept a razón de 25 mg de forma subcutánea, dos veces por semana hasta septiembre de 2004. Después de esta fecha los pacientes recibieron 50 mg de forma subcutánea dos veces por semana durante los

primeros tres meses, y 25 mg de forma subcutánea dos veces por semana durante el resto del tiempo que duró el tratamiento.

**Tamaño de PASI 75
la muestra**

Conclusiones

| | | |
|-------------------|---------------------------------|---|
| N= 36 (HC) | 3 meses de Tto= 16 (44.44 %) | -Se ha demostrado la eficacia del tratamiento. |
| | 6 meses de Tto= 27 (75 %) | - Sólo se registraron 7 acontecimientos adversos durante el tratamiento, todos ellos leves, y que no requirieron la retirada del fármaco. |
| N= 43 (HC) | 24 semanas de Tto= 24 | - Se demostró que a las 24 semanas se consigue una gran mejoría, pero manteniendo el tratamiento se prolonga la mejoría. |
| | 96 semanas de Tto= 35 | - Se describieron efectos adversos durante el tratamiento en 13 pacientes, consistieron fundamentalmente en diarrea, náuseas y vómitos de corta duración, autolimitados y sin complicaciones. |

Tabla 4. Estudios retrospectivos Etanercept.

Ustekinumab.

UST se administra por vía subcutánea en función del peso. En pacientes con peso \leq a 100 kg, se administran 45 mg en las semanas 0 y 4 y, posteriormente, se administra una dosis cada doce semanas. En pacientes con peso $>$ 100 kg, se administraron 90 mg en las semanas 0 y 4 y, posteriormente, se administra una dosis cada doce semanas.

PHOENIX 1

Tamaño de la muestra PASI 75 (Semana 12 y 40) PASI 90 (Semana 12)

| | | |
|------------------------------------|----------------------------|-----------|
| N= 256 (UST 90mg) | 170 (66.4%) 172 (67.2%) | 95 (37%) |
| N= 255 (UST 45mg) | 171 (67.1%) 150 (58.8%) | 107 (42%) |
| N= 255 (Placebo) | 8 (3.1%) 0 | 5 (2%) |

Tabla 5. Resultados ensayo clínico PHOENIX 1.

Los pacientes que inicialmente se asignaron para recibir tratamiento con UST en la semana 0 que obtuvieron una respuesta mantenida (al menos, un PASI 75 en las semanas (28 y 40) se aleatorizaron en la semana 40 para mantener el UST o para su retirada hasta la pérdida de respuesta.

PHOENIX 2.

| Tamaño de la muestra | PASI 75 (Semana 12) | PASI 90 (Semana 12) |
|------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| N= 411 (UST 90mg) | 311 (75.7%) | 210 (51%) |
| N= 409 (UST 45mg) | 273 (66.7%) | 172 (42%) |
| N= 411 (Placebo) | 15 (3.7%) | 8 (2%) |

Tabla 6. Resultados ensayo clínico PHOENIX 2.

Los pacientes que presentaron una respuesta parcial (PASI > 50 pero < 75%) se aleatorizaron en la semana 28 para continuar con la dosis cada doce semanas o para aumentarla cada ocho semanas.

Secukinumab.

Se realizaron diversos ensayos clínicos con este fármaco, voy a ofrecer los resultados de dos de ellos: FIXTURE y ERASURE.

FIXTURE.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para tratarse con Secukinumab, en cualquiera de los estudios recibió dos inyecciones subcutáneas de Secukinumab (es decir, 300 mg total) o una inyección de 150 mg más una inyección de placebo, ambas inyecciones administradas una vez semanalmente al inicio del estudio y en las semanas 1, 2, 3 y 4 y luego cada 4 semanas hasta la semana 48.

Los pacientes asignados aleatoriamente a Etanercept recibieron 50 mg administrado por vía subcutánea dos veces por semana desde el comienzo hasta la semana 12 y luego una vez a la semana hasta la semana 51.

| Tamaño de la muestra | PASI 75 (12 semanas) | PASI 90 (12 Semanas) |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| N= 323 (SEK 300mg) | 249 (77.1%) | 175 (54.2%) |
| N= 327 (SEK 150mg) | 219 (67.0%) | 137 (41.9%) |
| N= 323 (Etanercept) | 142 (44.0%) | 67 (20.7%) |
| N= 324 (Placebo) | 16 (4.9%) | 5 (1.5%) |

Tabla 7. Resultados ensayo clínico FIXTURE

ERASURE.

Se empleó el mismo criterio que en FIXTURE sin incluir Etanercept.

| Tamaño de la muestra | PASI 75 (Semana 12) | PASI 90 (Semanas) |
|-------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| N= 245 (SEK 300mg) | 200 (81.6%) | 145 (59.2%) |
| N= 243 (SEK 150mg) | 174 (76.1) | 95 (39.1%) |
| N= 246 (Placebo) | 11 (4.5%) | 3 (1.2%) |

Tabla 8. Resultados ensayo clínico ERASURE

Mirikizumab.

Este fármaco se encuentra en fase III y aquí apporto los resultados de la fase II.

Cada estudio consistió en un período de selección de 1 a 4 semanas, un período de inducción de 12 semanas, un período de mantenimiento de 40 semanas y 8 semanas período de seguimiento.

| Tamaño de la muestra | PASI 75 | PASI 90 |
|------------------------------|----------------|----------------|
| N= 51 (MRK 30mg) | 27 (52.9%) | 15 (29%) |
| N= 51 (MRK 100mg) | 40 (78%) | 30 (59%) |
| N= 51 (MRK 300mg) | 38 (75%) | 34 (67%) |
| N= 52 (Placebo) | 2 (4%) | 0 |

Tabla 9. Resultados ensayo clínico en fase II Mirikizumab.

DISCUSIÓN.

Se ha podido comprobar con los resultados obtenidos de los diferentes ensayos clínicos que el anti-TNF (Etanercept) muestra una menor efectividad respecto a las nuevas terapias biológicas, ya que, para lograr una mayor efectividad, el tratamiento ha de ser prolongarse y para los pacientes refractarios al tratamiento con Etanercept las nuevas terapias resultan efectivas en la mayoría de los casos.

A su vez, también se puede ver una evolución favorable entre las diferentes Anti-interleuquinas, ya que estas han empezado incluso a calcular PASI 90 y PASI 100 (Ustekinumab, Secukinumab y Mirikizumab) a las 12 semanas de tratamiento en un número considerable de pacientes.

En cuanto a la seguridad, es cierto que el Etanercept ha mostrado ser más seguro en los resultados del estudio, dando pocos efectos adversos registrados en ambos estudios (diarrea) y sin ninguna finalización prematura del tratamiento como consecuencia de estos, si bien es cierto, cabe destacar que el tamaño muestral era considerablemente menor al tamaño empleado en los demás fármacos.

Los fármacos anti-IL deben ser agrupados como un conjunto debido a que la efectividad es muy similar entre ellos. Los resultados son muy similares si se considera la PASI 75 a las 12 semanas.

Sin embargo, si se observa la PASI 90 a las 12 semanas, sí se pueden observar datos levemente superiores para Mirikizumab, a pesar de ser un estudio de fase II con un muestreo inferior al realizado en el caso de los otros dos fármacos.

El ensayo clínico FIXURE evidencia que el Etanercept tiene una eficacia muy inferior a Secukinumab PASI 75 44% y 77% respectivamente, (PASI 90 54% y 20% respectivamente) denotando así la diferencia de efectividad existente entre ambos fármacos.

La seguridad muestra resultados similares en los 3 fármacos (Ustekinumab, Secukinumab y Mirikizumab), a pesar de actuar sobre las diferentes interleuquinas que influyen en el desarrollo de la patogénesis de la enfermedad. Los efectos adversos más comúnmente observados como: nasofaringitis, dolor de cabeza e infección del tracto respiratorio superior, se han considerado como leves, a pesar de mostrarse en el 55-60% de los pacientes tratados con Secukinumab.

En el ensayo clínico realizado para la evaluación de Ustekinumab se refieren efectos adversos similares, pero con una menor incidencia entre los pacientes.

En el ensayo clínico realizado para la evaluación de Mirikizumab los efectos adversos más observados fueron: elevación de la presión sanguínea, hipertensión e infección del tracto respiratorio superior.

Debido a que el Mirikizumab es un fármaco que está siendo testado, ha resultado algo complejo encontrar ensayos clínicos, pudiendo obtenerse únicamente un estudio en fase II que ofrecía información bastante limitada.

CONCLUSIÓN.

- Las terapias biológicas han demostrado ser tratamientos de larga duración y seguros en los cuales se obtienen beneficios de forma rápida en los casos que presentan psoriasis moderadas-graves.
- El tratamiento con Etanercept es el tratamiento de elección en aquellos casos en los que los tratamientos tópicos y el fototratamiento no han surtido el efecto esperado. Etanercept ofrece una elevada efectividad a corto plazo, además de una alta seguridad, ya que apenas se observaron efectos secundarios.
- En cuanto al uso de fármacos anti-IL se ha podido concluir que su efectividad es muy superior a sus antecesores, los fármacos anti-TNF, ya que los pacientes alcanzan un PASI 75 y PASI 90 en un mayor número de pacientes. Y respecto a su seguridad, se puede determinar que es similar entre ambos tipos de fármacos, aunque los anti-IL han mostrado levemente más efectos adversos en todos los ensayos clínicos realizados hasta el momento.
- Considerando los resultados expuestos, se debería apoyar el uso de fármacos anti-IL ya que, en los ensayos clínicos realizados han demostrado ser un tratamiento que supera en lo referente al balance beneficio/riesgo a los primeros tratamientos biológicos que se desarrollaron para el tratamiento de la psoriasis (Etanercept).

- El uso de terapias biológicas es un campo que se encuentra en creciente desarrollo actualmente, no solo en lo referente al tratamiento de la psoriasis, ya que este tipo de tratamientos se emplean cada vez más en otras patologías con una patogenia similar a la de la psoriasis como pueden ser: artritis psoriásica o artritis reumatoides y otras enfermedades de componente inmunológico.

BIBLIOGRAFÍA.

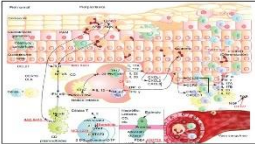
1. Perez JAS. Análisis De Supervivencia De Terapia Biológica En Pacientes Con Psoriasis Moderada-Grave. 2017;122.
2. psoriasis12b @ www.iqb.es [Internet]. Available from: <https://www.iqb.es/dermatologia/atlas/psoriasis/psoriasis12b.htm>
3. dd4f1909bc36167d2a8917040172dec88491ca61 @ www.centroulcerascronicas.com [Internet]. Available from: <https://www.centroulcerascronicas.com/noticias/dia-mundial-de-la-psoriasis-2020/>
4. intertrigo-candidiasico-vs-psoriasis @ dermadocencia.blogspot.com [Internet]. Available from: <http://dermadocencia.blogspot.com/2018/03/intertrigo-candidiasico-vs-psoriasis.html>
5. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci.* 2018;33(1):173–80.
6. Bravo Freire GM, Moya Proaño JD, Cueto Barrera CJ, Segovia Orozco AM. Terapia biológica para la psoriasis moderada a severa. *J Am Heal.* 2020;3(2):78–83.
7. Puig-Sanz L. La psoriasis, ¿una enfermedad sistémica? *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98(6):396–402.
8. Cuesta-Montero L, Belinchón I. Connective tissue diseases and psoriasis.

- Actas Dermosifiliogr. 2011;102(7):487–97.
9. Herraiz MR, Rodríguez JJP. La genética de la psoriasis. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 2016;44(3):159–66.
 10. Milčić D, Vesić S, Marinković J, Janković J, Janković S, Milinković M, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A hospital-based cross-sectional study. *An Bras Dermatol.* 2017;92(1):46–51.
 11. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol.* 2018;201(6):1605–13.
 12. Chan TC, Hawkes JE, Krueger JG. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(5):111–9.
 13. Moreno-Giménez JC, Jiménez-Puya R, Galán-Gutiérrez M. Comorbidities in psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101(SUPPL. 1):55–61.
 14. Martínez Villarreal J. Actualidades en artritis psoriásica. *Dermatología Rev Mex.* 2010;54(6):332–8.
 15. Pellerano G, Eugenia M, Feighelstein B. Psoriasis. Comorbilidades. Asociaciones. *Dermatol Argent [Internet].* 2009;15(1):18–26. Available from:
<http://dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/viewFile/189/86>
 16. Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, Jimenez-Puya R, Moreno JC, Coll-Puigserver N, et al. Obesity and psoriasis: Inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(1):31–44.
 17. Blasco AJ, Aguilar MD, Puig L. ACTAS Dermo-Sifiliográficas. 2016;103(Supl 1):1–64.
 18. Tipos-de-Psoriasis @ www.leo-pharma.es [Internet]. Available from:
<http://www.leo-pharma.es/Pacientes/Psoriasis/Tipos-de-Psoriasis>

19. Índice de la severidad del área de Psoriasis (PASI) es la herramienta más ampliamente utilizada para la medida de la severidad de psoriasis . 0:72.
20. AEDV G de trabajo de psoriasis de la. ¿ Cómo Se Mide La Gravedad De La Psoriasis ? 2015;3–4.
21. Carrascosa JM, Vanaclocha F, Borrego L, Fernández-López E, Fuertes A, Rodríguez-Fernández-Freire L, et al. Revisión actualizada del tratamiento tópico de la psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100(3):190–200.
22. Echeverría D. LA PSORIASIS MODERADA A SEVERA EN PACIENTES SOARPSO (Sociedad Argentina de Psoriasis) AUTORES Coordinadoras.
23. Franco M, Colmenares L. Administración práctica de la terapia convencional en psoriasis en la era de la terapia biológica Practical use of conventional therapy in psoriasis in the era of biological therapy . 2019;63(1):68–73.
24. Dermatología S De, Universitario H, Sofía R, España C. ACTAS Dermo-Sifiliográficas. 2012;103(Supl 2):16–24.
25. Blauvelt A. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2016;15(10):1413–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2016.1221923>
26. Reich K, Rich P, Maari C, Bissonnette R, Leonardi C, Menter A, et al. Efficacy and safety of mirikizumab (LY3074828) in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized phase II study. *Br J Dermatol.* 2019;181(1):88–95.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, mediada inmunológicamente, los tratamientos biológicos tienen como objetivo bloquear componentes de su patogénesis.



OBJETIVO E HIPÓTESIS

Comparar tratamientos biológicos que bloquean diferentes pasos de la patogénesis y analizar si alguna ruta es más efectiva en la psoriasis moderada-grave

| Tratamiento biológico | Objetivo | Administración | Etapas de desarrollo |
|-----------------------|----------------|----------------|----------------------|
| Etanercept | TNF 3 α | Subcutáneo | Aprobado 2004 |
| Ustekinumab | IL-12 / IL-23 | Subcutáneo | Aprobado 2009 |
| Secukinumab | IL-17A | Subcutáneo | Aprobado 2015 |
| Mirikizumab | IL-23 p19 | Subcutáneo | Fase III |

Los tratamientos han ido evolucionando con el fin de ser más seguros y eficaces que sus antecesoras. Los anti-IL son más eficaces que los anti-TNF

MATERIAL Y MÉTODOS


El estudio consiste en una revisión de documentos científicos, obtenidos en la mayoría de la base de datos Google Scholar.

Criterios de inclusión:

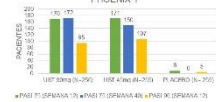
- Año de publicación: 2007-2020.
- Idiomas: inglés y español.
- Criterio de gravedad de la enfermedad: Psoriasis moderada-grave
- Tipo de estudios: Artículos científicos originales, ensayos clínicos controlados, tesis doctorales.
- Fármacos testados y tratamientos biológicos: Etanercept, Ustekinumab, Secukinumab y Mirikizumab.

RESULTADOS

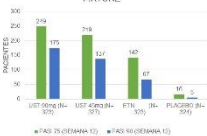
ESTUDIO ETANERCEPT 1




PHOENIX 1



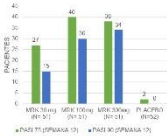
FIXTURE




ERASURE




FASE II



ESTUDIO ETANERCEPT 2



PHOENIX 2



CONCLUSIONES

- Las terapias biológicas han demostrado ser tratamientos de larga duración y seguros en los cuales se obtienen beneficios de forma rápida en los casos que presentan psoriasis moderadas-graves.
- El tratamiento con Etanercepti es el tratamiento de elección en aquellos casos en los que los tratamientos tópicos y el fototratamiento no han surtido el efecto esperado. Etanercepti ofrece una elevada efectividad a corto plazo, además de una alta seguridad, ya que apenas se observaron efectos secundarios.
- Considerando los resultados expuestos, se debería apoyar el uso de fármacos anti-IL ya que, en los ensayos clínicos realizados han demostrado ser un tratamiento que supera en lo referente al balance beneficio/riesgo a los primeros tratamientos biológicos que se desarrollaron para el tratamiento de la psoriasis (Etanercept).

BIBLIOGRAFIA

1. Puig-Sanz L. La psoriasis, ¿una enfermedad sistémica? Actas Dermosifilog. 2007;98(9):955-424
2. Cuatrecasas L, Beltrichón I. Connective tissue diseases and psoriasis. Actas Dermosifilog. 2011;102(7):687-97
3. Hentzer NK, Rodriguez JJP. La genética de la psoriasis. Med Cutan Ibero Lat Am. 2018;44(3):134-40
4. Mészáros D, Vécsei S, Mészáros J, Jermolov J, Jermolov S, Minkovics M, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A hospital-based cross-sectional study. An Bras Dermatol. 2017;92(1):95-101
5. Harkiss DA, Yap BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. J Immunol. 2018;201(10):1905-13
6. Chen TC, Hentzer NK, Krueger JG. Interleukin-23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin-23 blockade as treatment. The Adv Chronic. Dis. 2018;9(5):111-6