

Búsqueda de nuevas dianas terapéuticas en psoriasis. Papel de la terapia biológica.

Rocío Morón Romero

Máster Bioinformática y Bioestadística

Biología del desarrollo, cáncer, biología molecular y farmacología

Ivette Olivares Castiñeira

Carles Ventura Royo

Enero 2018



Esta obra está sujeta a una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada [3.0 España de Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/)

FICHA DEL TRABAJO FINAL

Título del trabajo:	Búsqueda de nuevas dianas terapéuticas en psoriasis. Papel de la terapia biológica
Nombre del autor:	Rocío Morón Romero
Nombre del consultor/a:	Ivette Olivares Castiñeira
Nombre del PRA:	Carles Ventura Royo
Fecha de entrega (mm/aaaa):	01/2018
Titulación:	Máster Bioinformática y Bioestadística
Área del Trabajo Final:	Biología del desarrollo, cáncer, biología molecular y farmacología
Idioma del trabajo:	Español
Palabras clave	Fármacos biológicos, psoriasis, farmacología
<p>Resumen del Trabajo (máximo 250 palabras): Con la finalidad, contexto de aplicación, metodología, resultados i conclusiones del trabajo</p> <p>El trabajo búsqueda de nuevas dianas terapéuticas en psoriasis. Papel de la terapia biológica se centra dentro del programa biología del desarrollo, cáncer, biología molecular y farmacología.</p> <p>La psoriasis es una enfermedad cutánea crónica relativamente frecuente, que habitualmente afecta a otros órganos, con un alto impacto físico y emocional en la calidad de vida de los pacientes. Los recientes descubrimientos en esta enfermedad han conducido al desarrollo de nuevos fármacos dirigidos de forma selectiva contra las distintas dianas biológicas tanto celulares como moleculares, suponiendo un relevante éxito terapéutico, mejor pronóstico de la enfermedad y una mejor calidad de vida para el paciente.</p> <p>Esto ha sido posible en gran medida, tal y como ha ocurrido en otras patologías, gracias al desarrollo de la llamada “terapia biológica”, consecuencia de la aplicación práctica de la ingeniería genética en el desarrollo de moléculas capaces de inhibir dianas específicas del proceso patogénico de la enfermedad.</p> <p>El estudio del proceso patológico de la enfermedad ayuda a los investigadores a entender las dianas biológicas en la que se centra la “terapia biológica” y permite encaminar el estudio de nuevos fármacos.</p>	

Las "terapias biológicas" presentan un perfil de eficacia/riesgo favorable, demostrado tanto en ensayos clínicos como en la práctica médica habitual.

Estudiaremos las dianas terapéuticas implicadas en esta patología para decidir el tratamiento más específico a cada paciente. El descubrimiento de este tipo de terapias ha supuesto grandes avances en investigación, todavía queda mucho camino para su utilización en la práctica clínica habitual.

Abstract (in English, 250 words or less):

The work search for new therapeutic targets in psoriasis. The role of biological therapy is centered within the biology of development, cancer, molecular biology and pharmacology.

Psoriasis is a relatively frequent chronic skin disease that usually affects other organs, with a high physical and emotional impact on the quality of life of patients. Recent discoveries in this disease have led to the development of new drugs targeted selectively against different biological targets both cellular and molecular, assuming a relevant therapeutic success, better prognosis of the disease and a better quality of patient life.

This has been possible to a large extent, as has happened in other pathologies, thanks to the development of the so-called "biological therapy", a consequence of the practical application of genetic engineering in the development of molecules capable of inhibiting specific targets of the pathogenic process of the illness .

The study of the pathological process of the disease helps the researchers to understand the biological targets in which the "biological therapy" is centered and allows to direct the study of new drugs. "Biological therapies" have a favorable efficacy / risk profile, demonstrated both in clinical trials and in routine medical practice.

We will study the therapeutic targets involved in this pathology to decide the most specific treatment for each patient. The discovery of this type of therapy has led to great advances in research, there is still a long way to go for its use in routine clinical practice.

Índice

I. Introducción	1
I.1 Contexto y justificación del Trabajo	1
I.2 Objetivos del Trabajo	1
I.3 Enfoque y método seguido	2
I.4 Planificación del Trabajo	3
I.5 Estructuración del proyecto	4
1. Inmunopatogenesis de la psoriasis	6
1.1 Epidemiología	6
1.2 Grupos clínicos en la psoriasis	6
1.3 Tipos de psoriasis	6
1.4 Patogenia	9
1.5 Implicación de las células inmunocompetentes y citoquinas	11
1.5.1 Queratinocitos	13
1.5.2 Neutrófilos	14
1.5.3 Macrófagos	14
1.5.4 Células T	14
1.6 Papel de la citoquinas en la psoriasis	15
1.6.1 TNFα	15
1.6.2 IFNγ	16
1.6.3 IFN tipo I	17
1.6.4 El eje IL-23 / IL-17	17
1.6.5 IL 22	18
1.7 Tratamiento de la psoriasis	19
1.7.1 Terapias tópicas (42,43)	19
1.7.2 FOTOTERAPIA: utilización de radiaciones ultravioleta B (UVB) y A (UVA). (42,43) ...	21
1.7.3 Terapias sistémicas (42,43)	21
2. Terapia biológica en psoriasis	23
2.1 Ventajas e inconvenientes de la terapia biológica frente a la terapia actual	25
3. Nuevas vías terapéuticas y tratamientos con fármacos biológicos	28
3.1 Antagonistas TNF α	31
3.1.1 Infliximab	31

3.1.2 Adalimumab	31
3.1.3 Etanercept	31
3.2 Nuevos tratamientos que se basan en el bloqueo de las citoquinas proinflamatorias.	32
3.2.1 Inhibidores de la IL12-IL 23.....	32
3.2.1.1 Ustekinumab.....	33
3.2.1.2 Tildrakizumab	34
3.2.1.3 Guselkumab	34
3.2.1.4 Risankizumab (BI 655066)	34
3.2.2 Inhibidores de la IL-17	34
3.2.2.1 Secukinumab	35
3.2.2.2 Ixekizumab.....	35
3.2.2.3 Brodalumab	35
3.2.2.4 Bimekizumab	36
3.3 Terapias dirigidas contra células T.....	36
3.4 Vías terapéuticas que intervienen sobre la señalización celular.....	38
3.4.1 Inhibidores de la fosfodiesterasa	38
3.4.2 Inhibidores de Janus Kinase	38
3.4.2.1 Tofacitinib.....	39
3.4.2.2 Baricitinib	40
3.4.2.3 Peficitinib (ASP015K).....	40
3.4.2.4 Solcitinib	40
3.4.2.5 INCB039110	40
3.5 Tratamientos en los que interviene otra citosina.....	41
3.5.1 Agonista de receptores de Adenosina	41
3.5.2 Antagonistas IL-1	41
4. Utilización de agentes biológicos para el tratamiento de la psoriasis moderada grave centrándose en un estudio observacional del hospital puerta de hierro de madrid (74)	42
4.1 Objetivo.....	42
4.2 Método.....	42
4.3 Criterios de inclusión	42
4.4 Metodología para seleccionar los criterios de inclusión.....	43
4.5 Variables del estudio.....	43
4.6 El análisis estadístico	44

4.7 Resultados y discusión	44
4.8 Conclusiones	52
5. CONCLUSIONES	53
6. GLOSARIO.....	54
7. BIBLIOGRAFÍA.....	57

Lista de figuras

Figura 1. Esquema patogénico de la psoriasis (9)	10
Figura 2. Esquema de la contribución de los Linfocitos T a la patogénia de la psoriasis (9).....	11
Figura 3. Diferenciación de linfocitos T efectores inducida por la vía IL-12/IL-23. (12)	13
Figura 4. La señalización de las citoquinas inflamatorias y las células inmunes efectoras en la patogénesis de la psoriasis (41).....	18
Figura 5. Características diferenciales de los tratamientos tópicos (42).....	20
Figura 6. Características de los terapias sistémicas disponibles (42).....	22
Figura 7. Tratamientos biológicos (47).....	24
Figura 8. Terapias dianas para la psoriasis (9).....	30
Figura 9. Mecanismos de acción de los nuevos tratamientos para la psoriasis (51) ...	30
Figura 10. Esquema del papel patogénico del eje IL-23 T17	33
Figura 11. Terapias dirigidas contra células T (63)	37
Figura 12. Representación esquemática del mecanismo de acción de los inhibidores de las Janus cinasas (JAK) (67)	39
Figura 13. Duración del primer tratamiento biológico en días: mediana, percentil 25 y percentil 75 y valores máximos y mínimos (74)	47
Figura 14. Cambios de tratamiento (74).....	51

Lista de tablas

Tabla 1. Características demográficas y clínicas basales de los pacientes (74)	45
Tabla 2. Tratamientos previos a la terapia biológica (74)	46
Tabla 3. Resultados del seguimiento de los pacientes (74).....	49
Tabla 4. Causas de las interrupciones de tratamiento (74).....	49
Tabla 5. Causas de los cambios de tratamiento (74).....	49

I. Introducción

I.1 Contexto y justificación del Trabajo

La psoriasis es una enfermedad cutánea crónica relativamente frecuente, que habitualmente afecta a otros órganos, con un alto impacto físico y emocional en la calidad de vida de los pacientes. Los recientes descubrimientos en esta enfermedad han conducido al desarrollo de nuevos fármacos dirigidos de forma selectiva contra las distintas dianas biológicas tanto celulares como moleculares, suponiendo un relevante éxito terapéutico, mejor pronóstico de la enfermedad y una mejor calidad de vida para el paciente. Esto ha sido posible en gran medida, tal y como ha ocurrido en otras patologías, gracias al desarrollo de la llamada “terapia biológica”, consecuencia de la aplicación práctica de la ingeniería genética en el desarrollo de moléculas capaces de inhibir dianas específicas del proceso patogénico de la enfermedad.

Gracias a los avances científicos se obtienen tratamientos a través de los cuales se ha conseguido un mejor control de la psoriasis. El estudio del proceso patológico de la enfermedad ayuda a los investigadores a entender las dianas biológicas en la que se centra la “terapia biológica” y permite encaminar el estudio de nuevos fármacos.

Las “terapias biológicas” presentan un perfil de eficacia/riesgo favorable, demostrado tanto en ensayos clínicos como en la práctica médica habitual. El desarrollo en los últimos años de fármacos biológicos que van a interactuar con dianas específicas en el organismo del paciente supone una mayor probabilidad de que el fármaco alcance el efecto deseado frente a la enfermedad y deberá causar menos efectos secundarios que los fármacos tradicionales mejorando la calidad de vida de estos pacientes.

Por tanto, la problemática a resolver consistiría en el estudio de las dianas terapéuticas implicadas en esta patología para decidir el tratamiento más específico a cada paciente.

I.2 Objetivos del Trabajo

Objetivos generales:

1. Estudiar los mecanismos patogénicos y las dianas biológicas de la psoriasis
2. Estudiar los nuevos fármacos biológicos en el tratamiento de la psoriasis

Objetivos específicos:

Los objetivos específicos en los que se centrará el trabajo serán los siguientes:

1. Estudiar los mecanismos patogénicos y las dianas biológicas de la psoriasis
 - a) Analizar la Inmunopatogenia de la psoriasis
 - b) Detallar la Implicación de las células inmonucompetentes
 - c) Identificar las dianas biológicas de la psoriasis
 - d) Justificar el Papel de la Terapia biológica en psoriasis
2. Estudiar los nuevos fármacos biológicos en el tratamiento de la psoriasis
 - a) Identificar las nuevas dianas patogénicas susceptibles de ser usadas como fármacos biológicos:
 - Antagonista TNF α
 - Bloqueo de las citoquinas proinflamatorias
 - Terapias dirigidas contra las células T
 - Intervención sobre la señalización intracelular
 - Otras citoquinas
 - b) Analizar la utilización de agentes biológicos en el tratamiento de la psoriasis modera grave

I.3 Enfoque y método seguido

Las estrategias posibles que se plantean para la realización del trabajo son:

1. En primer lugar, se realizará una revisión bibliográfica de la propia enfermedad, identificando la terapéutica de la misma. Una vez realizada esta revisión, para comprobar el estado actual de la enfermedad, el siguiente paso, es la búsqueda bibliográfica de dianas biológicas susceptibles de ser usadas como herramienta terapéutica. Por tanto, la metodología del trabajo, será una revisión bibliográfica a partir de la búsqueda en bases de datos como PubMed, Medline, Google Scholar y Science Direct. Se han escogido aquellos artículos que se ajustan más al presente trabajo teniendo en cuenta que presenten un impacto elevado y relevancia al número de citas. También se han consultado las páginas web oficiales, de fuentes fiables, que han resultado ser de utilidad en la búsqueda de esta temática. Las palabras clave que se han utilizado para acotar los artículos han sido: *psoriasis pathogenesis, psoriasis therapy, psoriasis biologic treatment, biologic target psoriasis*.

2. En segundo lugar se seleccionará un artículo para extraer los datos y analizar la utilización de agentes biológicos. Seleccionamos un estudio observacional retrospectivo para comprobar el uso de los agentes biológicos en la práctica clínica.

El estudio de dianas terapéuticas se hace imprescindible para mejorar el tratamiento de los pacientes con psoriasis, permitiendo tratamientos dirigidos hacia las alteraciones genéticas o moleculares específicas de la psoriasis. La ventaja de estos tratamientos frente al tradicional es la mejor calidad de vida de los pacientes.

I.4 Planificación del Trabajo

A continuación, se exponen las tareas propuestas para el cumplimiento de los objetivos, así como su desarrollo temporal detalladas en capítulos:

	Fecha inicio	Fecha fin
PEC 0 Definición de los contenidos de trabajo	20-09-17	03-10-17
PEC 1 Plan de trabajo	03-10-17	16-10-17
PEC 2	17-10-17	20-11-17
Capítulo 1	17-10-17	01-11-17
Tarea 1	17-10-17	20-10-17
Tarea 2	23-10-17	26-10-17
Tarea3	27-10-17	01-11-17
Capítulo 2	01-11-17	20-11-17
Tarea 4	01-11-17	10-11-17
Tarea 5	10-11-17	20-11-17
PEC 3	21-11-17	18-12-17
Capítulo 3	21-11-17	06-12-17
Tarea 6	21-11-17	23-11-17
Tarea 7	24-11-17	27-11-17
Tarea 8	28-11-17	29-11-17
Tarea 9	30-11-17	01-12-17
Tarea 10	04-12-17	05-12-17
Tarea 11	06-12-17	06-12-17
Capítulo 4	06-12-17	18-12-17
Tarea 12	06-12-17	18-12-17

PEC 4 Redacción de la memoria	19-12-17	02-01-18
PEC 5 Elaboración de la presentación	03-10-18	10-01-18
PEC 5 Defensa pública	11-01-18	22-01-18

I.5 Estructuración del proyecto

La memoria consta de 7 capítulos exceptuando la introducción:

Capítulo 1

Inmunopatogénesis de la psoriasis: se estudiara la enfermedad, los distintos tipos de psoriasis que existen, la epidemiología y patogenia de la misma describiendo los distintos modelos inmunológicos propuestos en la psoriasis. Implicación de las células inmunocompetentes y citoquinas. Se revisará el tratamiento vigente de la psoriasis.

Capítulo 2

Papel de la terapia biológica en psoriasis: Se estudiará la “Terapia biológica” como mejor herramienta en la psoriasis, en que consiste, que es la “terapia biológica”? Ventajas e inconvenientes frente a la terapia actual

Capítulo 3

Se identificará las nuevas vías terapéuticas y tratamientos con fármacos biológicos

Capítulo 4

Se estudiará la utilización de agentes biológicos para el tratamiento de la psoriasis modera grave centrándose en un estudio observacional del Hospital de la Princesa de Madrid donde se analizará las características de los pacientes, el perfil de utilización de los biológicos, los resultados de la utilización y los efectos adversos observados.

Capítulo 5

Conclusiones

Capítulo 6

Glosario

Capítulo 7

Bibliografía

CAPÍTULO 1

TAREA 1

1. Inmunopatogenesis de la psoriasis

1.1 Epidemiología

La psoriasis afecta a un 2% de la población mundial, presentándose de manera heterogénea y con diferentes formas clínicas. En función de la etnia existe diferencia en la prevalencia, siendo un 4,6% en países como EEUU y Canadá y de 0,4 y 0,7% en países africanos y asiáticos. En España tenemos una prevalencia menor a la media mundial, siendo de un 1,4% (1). La enfermedad puede presentarse a cualquier edad apreciándose dos picos de incidencias entre los 20 a 30 años y los 50 a 60 años. En general, cuanto antes aparezca la enfermedad más graves suelen ser sus manifestaciones clínicas. Aunque la incidencia en ambos sexos es parecida, en las mujeres la aparición suele ser más precoz que en los hombres.

1.2 Grupos clínicos en la psoriasis

Henseler y Christophers (2) identificaron dos tipos clínicos:

1. Psoriasis de tipo I (el más frecuente, al que corresponden tres cuartas partes de los casos) en el la enfermedad se inicia antes de los 40 años, tiende a ser más grave y con un mayor componente genético, asociándose en un 85% de los casos al alelo HLA-Cw6.
2. Psoriasis tipo II la presentan aquellos pacientes en los que la enfermedad aparece por encima de los 40 años y no tienen antecedentes familiares.

1.3 Tipos de psoriasis

La psoriasis puede ser muy variable en morfología, distribución, extensión, sintomatología y curso clínico, y a menudo coexisten en un mismo paciente en un momento dado o en el transcurso de la historia natural de la enfermedad diversas formas clínicas, que se describen a continuación;

- Psoriasis vulgar o en placas

Es la forma más frecuente de psoriasis, se presenta en un 90% de los pacientes. Se trata de placas eritemato-descamativas, con una distribución simétrica y localizada en las zonas de extensión de las extremidades, sobretodo en codos y rodillas. Pueden aparecer también en el cuero cabelludo, región lumbosacra, las nalgas y los genitales. Podemos distinguir diferentes formas de psoriasis en placas. Cuando las lesiones tienen un pequeño tamaño da lugar a la *psoriasis geográfica*. Con la extensión centrífuga de las placas pueden desarrollarse diversas configuraciones que reciben denominaciones específicas, tales como *psoriasis gyrata* (en la que predominan los patrones curvilíneos), *psoriasis anular* y su variante Lapière-Milian (con un componente pustuloso, y crecimiento centrífugo), con la morfología que su nombre indica, a menudo debida a la involución central de las lesiones, o *psoriasis follicular*, con pápulas descamativas diminutas focalizadas en los ostia de los folículos pilosebáceos. También existen dos variantes hiperqueratósicas, *la psoriasis rupioide* (con lesiones de aspecto semejante a lapas), *la psoriasis ostrácea* (con lesiones semejantes a valvas de ostra) y una forma exofítica papilomatosa muy infrecuente. En las lesiones de psoriasis típicamente existe una escama plateada de espesor variable, que al ser retirada muestra la presencia de un rocío sangrante o signo de Auspitz, que tiene su correlato histopatológico en el adelgazamiento de la placa suprapapilar y la dilatación de los capilares de las papilas dérmicas, con exudación serohemática en la proximidad de la superficie.

- Psoriasis en gotas

Se trata de una forma de psoriasis que aparece en el 1,9% de los pacientes, en el cual las lesiones son pequeñas pápulas de 0,5-1,5 cm de diámetro, localizadas en la región superior del tronco y proximal a las extremidades. Aparece en edades tempranas de la vida. Esta psoriasis aparece en brotes que duran alrededor de unos 2-3 meses, llegando a desaparecer de manera espontánea; además puede darse de manera aislada o coexistir con la psoriasis en placas. Su aparición tiene una importante relación con el antígeno HLA-Cw6 y se suele relacionar una infección estreptocócica de garganta con el inicio o las exacerbaciones de la enfermedad.

- Psoriasis invertida

Se trata de un tipo de psoriasis en la cual existen placas eritematosas con escasa descamación y de aspecto brillante con límites netos. Se caracterizan por aparecer en las zonas de los pliegues cutáneos, como ingle, cuello, axila.

- Psoriasis pustulosa

En la psoriasis pustulosa tenemos un fenómeno inflamatorio de alta intensidad que produce la aparición de lesiones pustulosas en la piel. Aparecen de manera espontánea o durante el curso de una psoriasis vulgar. Hay diferentes variantes clínicas de la psoriasis pustulosas;

a) Psoriasis pustulosa generalizada: se trata de una forma aguda de psoriasis, en la cual los ataques se caracterizan por la aparición de una erupción súbita generalizada de pústulas estériles de 2-3 mm de diámetro; yendo precedidos de fiebre, de varios días de duración.

b) Psoriasis pustulosa exantemática: suele aparecer tras infecciones virales, presentándose con pústulas diseminadas sobre una psoriasis vulgar. Esta forma se diferencia de la pustulosa generalizada, en la ausencia de síntomas constitucionales y en tener en cuenta una tendencia menor a recidivar.

c) Psoriasis pustulosa anular: se trata de una variante infrecuente de la psoriasis pustulosa. Se representa en forma anular o circinada, apareciendo pústulas sobre un eritema en forma de anillo.

- Psoriasis eritrodérmica

Hay un predominio del eritema por encima de la formación de escamas, afectándose además de manera generalizada a toda la superficie corporal, incluyendo cara, manos, pies, uñas. En la psoriasis, la eritrodermia puede aparecer por progresión de una psoriasis en placas, que en algunos pacientes puede repetirse periódicamente, o bien como manifestación de una psoriasis inestable con gran componente inflamatorio, secundaria a una infección, un tratamiento tópico agresivo con alquitrán o la retirada de algunos tratamientos tales como la corticoterapia sistémica o, en ocasiones, la ciclosporina o (en su momento) el efalizumab.

- Onicopatía psoriásica

La afectación ungueal, que puede observarse en hasta el 50% de los pacientes. Tiene una morfología característica y se manifiesta en forma de una decoloración amarillenta en “mancha de aceite” que acaba dando lugar a onicólisis y onicodistrofia con hiperqueratosis subungueal (con frecuente onicomiosis asociada), junto con otras alteraciones de la lámina ungueal, cuando se afecta la matriz proximal. La afectación ungueal constituye un marcador frecuente de asociación con artritis psoriásica distal (dactilitis).

1.4 Patogenia

La psoriasis se caracteriza por una proliferación epidérmica marcada y un trastorno de la diferenciación con activación inmune de los queratinocitos, que se acompaña de numerosas alteraciones de naturaleza inflamatoria e inmunológica, con participación tanto de la inmunidad innata como de la adquirida (3-5). Los factores desencadenantes de la enfermedad incluyen lesiones físicas (que causan el fenómeno de Koebner), infecciones (particularmente estreptococos) y medicamentos (por ejemplo, betabloqueantes, litio). Aunque los mecanismos exactos para la inducción de la psoriasis aún no se han dilucidado completamente para muchos de estos factores ambientales y daños pero se piensa que causan la liberación del péptido antimicrobiano LL37 (catelicidina) por los queratinocitos, que interviene en la pérdida de tolerancia del ADN propio (figura 1). LL37 se une con el ADN liberado por las células por estrés o muerte celular de tipo necrótico y forman complejos que activan el receptor Toll-like 9 (TLR9) de los plasmocitos [6, 7]. Esto promueve la liberación de IFN de tipo I, que, junto con el $\text{TNF}\alpha$, IL-6 e IL-1 β , activan a células dendríticas mieloides locales, promoviendo así la inflamación mediada por células T. También hay evidencia de que LL37 puede activar directamente las células T circulantes autorreactivas, y este fenómeno se ha visto que es más frecuente en pacientes con una mayor actividad de la enfermedad (8).

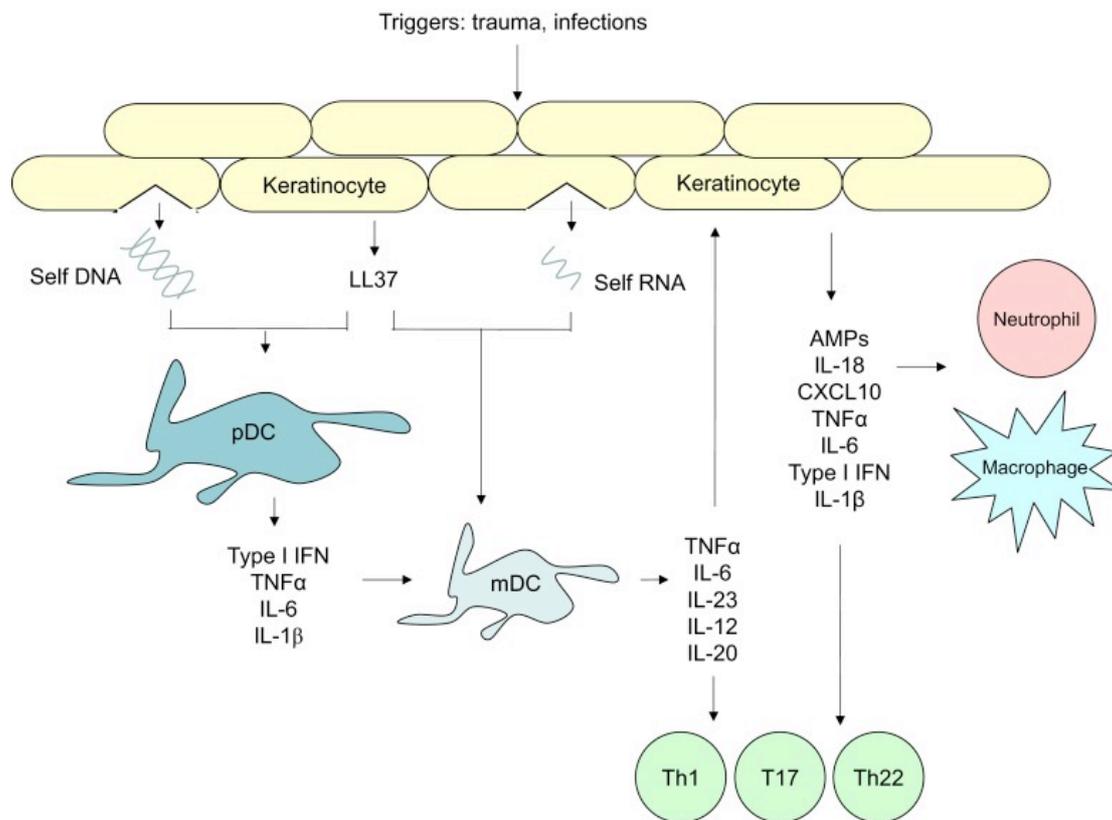


Figura 1. Esquema patogénico de la psoriasis (9)

Las células dendríticas mieloides migran hacia los nódulos linfáticos y allí drenan y liberan citoquinas, incluyendo TNF α , IL-23 e IL-12 que activan las células T alogénicas (Figura 2). Una vez activadas, las células T ingresan a la circulación y avanzan hacia la piel inflamada a través de las interacciones con las moléculas de adhesión (incluida la P-selectina y la E-selectina) en las células endoteliales de los vasos sanguíneos. Las moléculas efectoras secretadas por las células T activan a los queratinocitos, lo que resulta en la liberación de citoquinas y quimiocinas que continúan reclutando y activando las células inflamatorias. Por ejemplo, IFN γ , IL-17 e IL-22 son secretados por las células T helper tipo 1 (Th1), Th17 y Th22, respectivamente, que contribuyen a la amplificación de la inflamación cutánea.

LL37 también puede unirse a ARN propio y activar directamente a células dendríticas mieloides a través de TLR7 y TLR8 [10]. Esto provoca la regulación positiva de TNF α e IL-6. En apoyo de este modelo de inicio de la enfermedad, se ha demostrado que el imiquimod (agonista de TLR7 / 8) induce la inflamación de la piel psoriasiforme en modelos de ratón (11). Estos cambios fueron bloqueados en ratones deficientes para el receptor IL-23 o IL-17, lo que indica un papel entre los queratinocitos y la vía IL-23/T17 en la patogénesis de la psoriasis.

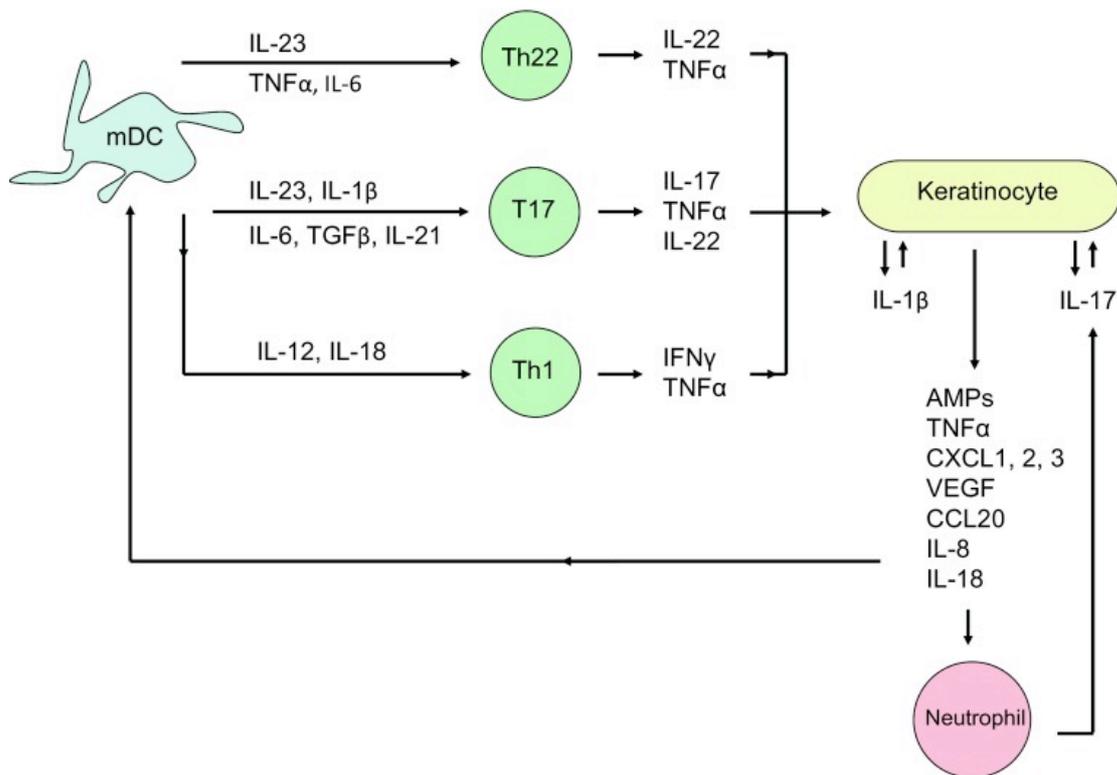


Figura 2. Esquema de la contribución de los Linfocitos T a la patogénia de la psoriasis (9)

Desde el punto de vista conceptual, no puede demostrarse que la psoriasis pueda clasificarse en la actualidad como una enfermedad autoinmune, sino que más bien existe la tendencia a considerarla como una enfermedad autoinflamatoria, en la que el estado proinflamatorio, condicionado por una combinación de factores ambientales y genéticos, presumiblemente distinta en cada paciente, es capaz de perpetuarse en ausencia de antígenos conocidos (12).

TAREA 2

1.5 Implicación de las células inmunocompetentes y citoquinas

Las células dendríticas son células profesionales presentadoras de antígenos que activan las células T y son una fuente importante de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias en la psoriasis. Los linajes principales de las células dendríticas que se han caracterizado en la psoriasis son células dendríticas plasmocitoides y células dendríticas mieloides. Se localizan en la dermis y expresan marcadores de superficie celular distintos:

1. La α integrina CD11c es un marcador de célula dendrítica mielóide, que se considera importante en las primeras etapas de la enfermedad.

2. Los antígenos de las células dendríticas de sangre (BDCA) identifican diferentes subconjuntos de células dendríticas mieloides, tales como las células dendríticas "residentes" de BDCA-1 + y las células dendríticas "inflamatorias" de BDCA-1 (13-15)

3. Las células dendríticas plasmocitoides son una fuente rica de IFN de tipo I, una citoquina que aparece de forma temprana en la psoriasis, y se han encontrado en niveles aumentados en la piel lesionada en comparación con la piel normal (16-18).

Las células dendríticas plasmocitoides ayudan a iniciar la enfermedad y se activan mediante los complejos LL37 / DNA, tal como se describió anteriormente.

Las **células de Langerhans** son células inmunes residentes de la piel que se asocian estrechamente con los queratinocitos en la epidermis a través de E-cadherina. Aunque las células de Langerhans pueden presentar antígenos a las células T en los ganglios linfáticos locales que drenan la piel, su papel en la patogénesis de la enfermedad y la naturaleza del supuesto antígeno de la psoriasis sigue sin estar claro.

El patrón efector definitivo de los linfocitos T van a depender en gran medida de la presencia de determinadas IL en el *milieu* extracelular. Mientras que en presencia de IL-12 se favorecerá la activación y diferenciación de estos linfocitos hacia **un patrón Th1**—definido por IFN- γ —, la liberación de IL-23 e IL-1 β conducirá a la génesis de un subtipo de linfocitos conocido como **Th17**, con un patrón de citoquinas propio y característico cuya forma son IL-17 e IL-22 (8) (figura 3).

El hecho de que tanto el patrón Th1 como el Th17 sean los predominantes en las placas de psoriasis ha llevado a proponer que este punto, en el que confluyen la inmunidad innata (CD mieloides CD11+) y la adaptativa (linfocitos T efectoras) es un punto clave en la patogénesis de la psoriasis, ya que a partir de aquí la agresión que el sistema inmunológico cree sufrir condiciona una respuesta específica por parte de la inmunidad adquirida (19).

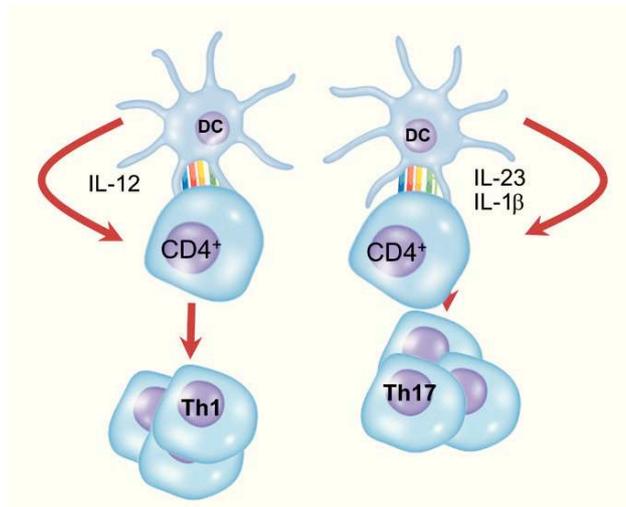


Figura 3. Diferenciación de linfocitos T efectores inducida por la vía IL-12/IL-23. (12)

1.5.1 Queratinocitos

Se cree que los queratinocitos son cruciales tanto en las etapas iniciales de la patogénesis de la enfermedad como en la posterior amplificación de los circuitos inflamatorios crónicos. Como principal constituyente de la epidermis, los queratinocitos tienen funciones estructurales e inmunológicas. Forman la primera línea de defensa del cuerpo contra insultos exógenos físicos, químicos y microbianos (9). La lesión de la piel, que produce la muerte celular, causa la liberación de péptidos antimicrobianos (AMP) por los queratinocitos. Los AMP, tales como LL37, proteínas S100 y β -defensinas, son mediadores clave de la respuesta inmune innata y se han implicado en la patogénesis de la psoriasis. Estas moléculas tienen actividad antimicrobiana directa y también ayudan a modular las células inmunes promoviendo la regulación positiva de citoquinas proinflamatorias tales como IL-6 e IL-10 y quimioquinas tales como IL-8 (CXCL8) y CXCL10. Esto media el reclutamiento de macrófagos y neutrófilos.

Además de ser una fuente rica de AMP, los queratinocitos también liberan citoquinas de la familia IL-1, incluidas IL-1 β e IL-18, que ayudan a iniciar la respuesta inflamatoria cutánea. La IL-1 β así liberada tiene varios efectos paracrinos que incluyen la producción de TNF α por los queratinocitos locales y la regulación positiva de las proteínas quimiotácticas de los leucocitos que promueven la infiltración de la piel y la activación de las células T. IL-18 e IL-1 β están además implicados en la diferenciación de las células Th1 y las células Th17, respectivamente. Esto establece circuitos de

retroalimentación positiva a medida que las células Th1 y Th17 activadas, liberan IL-22 e IL-17 (solo Th17), lo que impulsa la proliferación y activación de queratinocitos, contribuyendo así a la formación de una placa cutánea. Los queratinocitos también producen VEGF durante los estados inflamatorios, lo que induce la angiogénesis promoviendo la migración, la supervivencia y la proliferación de las células endoteliales, dando como resultado la formación de una placa eritematosa vascular (9).

1.5.2 Neutrófilos

Los neutrófilos son importantes en las primeras etapas de la psoriasis ya que participan en el reclutamiento y la activación de las células T y la proliferación y diferenciación de los queratinocitos (20). Los neutrófilos se encuentran predominantemente en la epidermis y son reclutados por las quimioquinas CXCL1, CXCL2, IL-8 e IL-18. Los neutrófilos activados liberan citoquinas proinflamatorias tales como IL-17, AMP y proteasas.

Elastasa es una proteasa que es liberada por los neutrófilos en respuesta a $\text{TNF}\alpha$ o IL-8. Esta enzima tiene potentes efectos, incluyendo la función de proliferación de los queratinocitos y la digestión de citoquinas inmaduras generando formas activas de las mismas (21).

1.5.3 Macrófagos

El papel de los macrófagos en la psoriasis aún no está completamente caracterizado; sin embargo, se especula que contribuyen a la enfermedad ya que hay un aumento de tres veces en el número de células en la piel lesionada, con evidencia de normalización después de un tratamiento exitoso (15).

1.5.4 Células T

La importancia de la activación anormal de las células T en la patogénesis de la psoriasis ha sido destacada por varios estudios genéticos que demuestran una fuerte asociación de la enfermedad con el alelo HLA-Cw6.

Existen múltiples subconjuntos de células T, cada una produce un rango distinto de citoquinas. Son relevantes para el proceso de la enfermedad, incluyendo:

- Las células T CD4 + naive que se diferencian en células Th1 en presencia de IL-12 e IFN γ .
- Los linfocitos Th17 que están regulados por IL-6, IL-1 β y TGF- β . La exposición posterior a IL-23 e IL-21 promueve la activación y proliferación de células Th17 inflamatorias maduras.
- Células Th22 que requieren TNF α y IL-6. Dado que hay células T CD8 + que producen las mismas citoquinas que las células CD4 + Th17, el término "células T17" se ha utilizado para abarcar todas las células productoras de IL-17, que también incluye células T que expresan el receptor de células T $\gamma \delta$ no variante. Las lesiones psoriásicas de la piel han aumentado mucho el número de células T $\gamma \delta$ en comparación con controles sanos, y se ha identificado una población de células T $\gamma \delta$ productoras de IL-17 en la dermis, que puede ser muy relevante en la patogénesis de la enfermedad (22,23).

Otro tipo de célula T son **las células Treg** son subpoblaciones de linfocitos encargadas de inhibir la activación y proliferación de otras subpoblaciones linfocitarias una vez cesado el estímulo que favoreció su desarrollo. En la psoriasis se ha detectado un déficit en la función de las células Treg en comparación con controles sanos, circunstancia que sugiere que pueden desempeñar un papel en la patogénesis de esta dermatosis, aunque parece poco probable que sean capaces de explicar por sí mismas el desarrollo de la enfermedad (12).

1.6 Papel de la citoquinas en la psoriasis

Hay muchas citoquinas implicadas en el inicio y mantenimiento de la desregulación de la respuesta inmune que conduce a la psoriasis (figura 4).

1.6.1 TNF α

El TNF α es producido por varios tipos de células diferentes en la inflamación cutánea, incluidos macrófagos, queratinocitos, células Th1, células T17, células Th22 y células dendríticas inflamatorias BDCA-1- [24, 25]. El TNF α regula la capacidad de las células presentadoras de antígenos para activar las células T. Induce la expresión de proteína

C, varias citoquinas como IL-6 (que media la proliferación de células T e hiperproliferación de queratinocitos) y quimioquinas incluyendo CCL20 (recluta células dendríticas mieloides y células T17) y IL -8 (para el reclutamiento de neutrófilos). A través de la regulación positiva de la molécula I de adhesión intercelular (ICAM-1), el TNF α promueve la infiltración de células inflamatorias tales como células T y monocitos en la piel. También facilita la producción de IL-23 por parte de las células dendríticas y mejora los efectos de otras citoquinas relevantes para la patogénesis de la psoriasis como la IL-17. Todos estos efectos del TNF α son debido a que los receptores de TNF (TNFR) se expresan en múltiples tipos de células. Hay dos tipos de receptores, TNFR1 y TNFR2. Mientras que TNFR2 se expresa predominantemente en células endoteliales y hematopoyéticas, TNFR1 está presente en casi todos los tipos de células (26). Una vez activado por interacción con TNF α , TNFR modula múltiples aspectos de la función celular como proliferación, supervivencia, activación, diferenciación y apoptosis, activando cascadas de señalización que involucran NF- κ B, proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) y c-Jun N-terminal quinasa (27, 28). El bloqueo de TNF α es muy eficaz desde el punto de vista terapéutico, lo que respalda su papel en la patogénesis de la enfermedad, pero debido a las diversas acciones que tiene esta citoquina conlleva a numerosos efectos secundarios asociados al fármaco. Por lo tanto, ahora se están investigando inmunoterapias más específicas.

1.6.2 IFN γ

Además de TNF α , las células Th1 son una fuente importante de IFN γ (IFN de tipo II). También es secretado por las células dendríticas y las células natural killer (NK). La vía de transcripción (STAT) 1 se activa por el IFN γ y esto regula muchos genes que se encuentran expresados en lesiones psoriáticas de la piel (9).

Se postula que el IFN γ es más relevante en las primeras etapas de la enfermedad, a través de la activación de células presentadoras de antígeno. Promueve la liberación de IL-1 e IL-23 que a su vez impulsa la diferenciación y activación de las células T17 y Th22. El IFN γ también estimula las quimioquinas (por ejemplo, CXCL10, CXCL11) y la liberación de moléculas de adhesión a partir de los queratinocitos, facilitando así el reclutamiento de linfocitos a las placas inflamatorias.

1.6.3 IFN tipo I

Los IFN tipo I comprenden IFN α e IFN β . Varias observaciones han indicado un papel importante para estas citoquinas en el desarrollo de la psoriasis, particularmente en las primeras etapas. Se ha demostrado que el tratamiento con interferón tipo I para enfermedades como la hepatitis y la esclerosis múltiple exacerba la psoriasis vulgar existente e induce nuevas lesiones (30, 31). La vía de señalización de IFN de tipo I se activa en los queratinocitos lesionados y los pacientes tienen niveles séricos anormales de IFN. Como se mencionó anteriormente, las células dendríticas plasmocitoides, que infiltran lesiones cutáneas psoriasicas, son una fuente importante de IFN tipo I y esto promueve la diferenciación y activación de las células dendríticas mieloides, facilitando así la retroalimentación de las células T. La señalización del IFN tipo I modula la producción de IFN γ e IL-17 y se ha implicado en la diferenciación y activación de las células T, en particular las células Th1 y T17 contribuyendo a la hiperproliferación de queratinocitos (9). Los IFN de tipo I se inducen rápidamente en muchos tipos de células diferentes en respuesta a infecciones virales. Dado que los estudios genéticos indican la importancia de la respuesta inmune antiviral innata en la patogénesis de la psoriasis, se demuestra que el IFN tipo I como una citoquina crítica de la enfermedad.

1.6.4 El eje IL-23 / IL-17

Se ha demostrado que los niveles de ARNm y de proteína de IL-17 aumentan en la sangre o biopsias de piel a partir de lesiones de psoriasis en humanos. La IL-17 es producida principalmente por células Th17, pero recientemente, se ha descubierto que las células inmunes, los neutrófilos y los mastocitos, están implicados en la secreción de IL-17 en la psoriasis (32-34). IL-17 destaca como un potenciador directo de la proliferación de queratinocitos e inhibe la diferenciación de queratinocitos. Los queratinocitos a su vez promueven el reclutamiento de células Th17 y producen más IL-17, lo que resulta en un ciclo de retroalimentación positiva que perpetúa la respuesta inflamatoria de la psoriasis (35). El aumento de las células secretoras de IL-17 está estrechamente relacionado con el equilibrio alterado entre las células IL-23 y Th17. IL-23 es fundamental en la supervivencia y proliferación de las células Th17 (36). IL-23 contribuye a la hiperproliferación de queratinocitos y, por lo tanto, facilita el

desarrollo de la psoriasis. Tanto IL-23 como IL-12 pertenecen a la familia IL-12. La subunidad IL-12 P40 es compartida por IL-12 e IL-23. Las células dendríticas y los macrófagos son las principales fuentes de IL-12 e IL-23, cuyos niveles aumentan en la piel de la psoriasis. Los niveles de proteína IL-23 en las lesiones psoriásicas de la piel son mucho más altos que en la piel no lesionada (37).

1.6.5 IL 22

La IL-22, que se origina en las células Th17 y Th22, induce la hiperproliferación de queratinocitos mediada por IL-23 in vivo e in vitro, a través de la señalización de STAT3 (38). Los niveles elevados de IL-22 se encuentran en la sangre de pacientes con psoriasis (39), que ejerce sus efectos en los tejidos uniéndose a su receptor heterodimérico, que consiste en el receptor IL-10 B e IL-22RA, que están exclusivamente expresado en células epiteliales tales como los queratinocitos de la piel. La combinación de IL-22 e IL-17 inhibe la diferenciación de los queratinocitos y aumenta su proliferación y movilidad, lo que conduce a la retención de núcleos en el estrato córneo (paraqueratosis), hiperplasia epidérmica (acantosis) y elongación de los rebordes epidérmicos (papilomatosis), que son las características de las placas psoriásicas cutáneas (40).

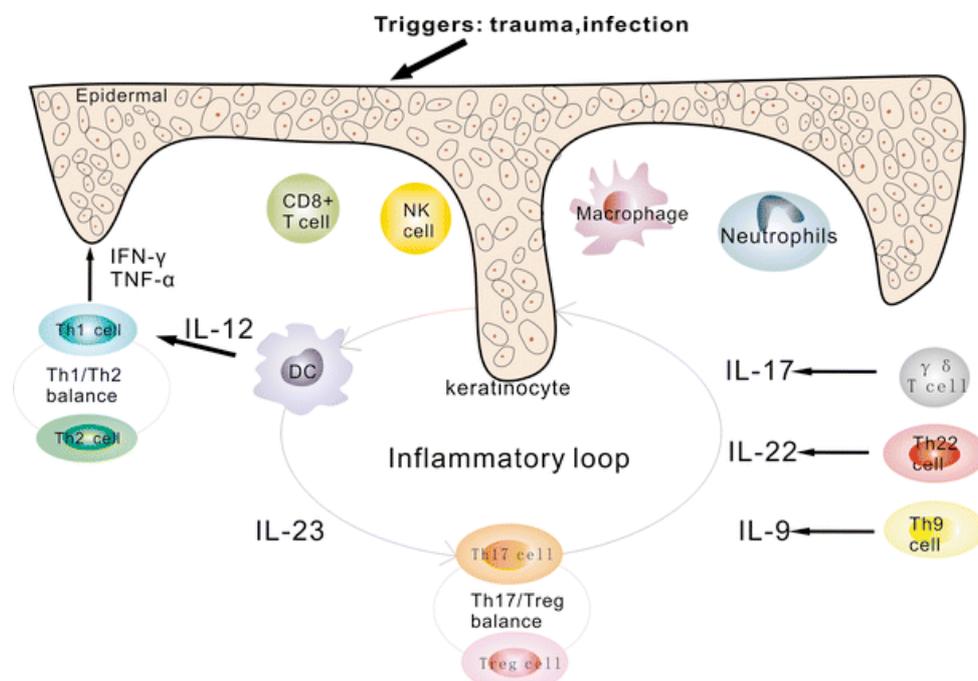


Figura 4. La señalización de las citoquinas inflamatorias y las células inmunes efectoras en la patogénesis de la psoriasis (41)

TAREA 3

1.7 Tratamiento de la psoriasis

La psoriasis es una enfermedad crónica, para la cual aún no existe un tratamiento curativo. Sin embargo, existen diversos tratamientos, capaces de mantener al paciente con psoriasis sin lesiones.

Se recomienda en todos los pacientes conservar una buena higiene de la piel para prevenir infecciones secundarias y evitar frotarse de forma áspera, ya que podría irritar la piel y causar nuevos brotes de la enfermedad.

Existen diferentes tratamientos tópicos y sistémicos indicados para la psoriasis. La elección de uno u otro depende de la gravedad, extensión, perfil beneficio/riesgo y de la respuesta al tratamiento. Habitualmente, la psoriasis leve a moderada o de extensión limitada se maneja con tratamiento tópico, mientras que la moderada a severa suele requerir tratamiento sistémico. Por otro lado, los pacientes con tratamiento sistémico generalmente también requieren la continuación de algunos tratamientos tópicos para el alivio de síntomas o para minimizar la dosis de fármacos sistémicos.

1.7.1 Terapias tópicas (42,43)

-Emolientes y queratolíticos, contraindicados en la psoriasis invertida (en los pliegues corporales).

-Corticoterapia: efecto antiinflamatorio, antiproliferativo e inmunosupresor. Dependiendo de la zona afectada será necesario escoger la potencia del corticoide.

- Cara: Corticoides de baja potencia: hidrocortisona, fluocinolona.
- Cuero cabelludo-Canal auditivo: Corticoides de potencia intermedia: clobetasona, fluocinolona.
- Placas extensas: Corticoides de potencia alta: beclometasona, betametasona, metilprednisolona.

Si la afectación es muy intensa serán necesarios de potencia muy alta, como es el clobetasol.

- **Análogos de la Vitamina D tópicos:** (calcipotriol, calcitriol, tacalcitol). Inhiben la proliferación de los queratinocitos. Cuando se combinan con corticoides tópicos son más efectivos que en monoterapia (ej: calcipotriol + betametasona).

- **Breas/Alquitrán:** efecto antiproliferativo. Sus efectos antimitóticos, antiinflamatorios y antipruriginosos son eficaces, aunque no tanto como el dextran o los corticoides. Fuerte olor. Incómodo en tratamiento (manchas en la ropa, etc.).

- **Retinoides tópicos:** derivados de la vitamina A. Tazaroteno gel 0.05-0.1%, un retinoide acetilénico de tercera generación para el tratamiento tópico de la psoriasis en placas de leve a moderada, que afectan hasta un 10% de la superficie corporal.

En la siguiente tabla se muestran las características diferenciales de los tratamientos tópicos;

Tratamiento	Eficacia	Adecuado para inducir remisión	Adecuados como tratamiento de mantenimiento	Aceptación por el paciente
Corticosteroides*	✓✓✓✓	✓✓✓	✓	✓✓
Análogos de vitamina D	✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓	✓✓
Tazaroteno	✓✓	✓✓	✓✓	✓✓
Ditranol	✓✓	✓✓	-	-
Brea de hulla	✓	✓	-	-
*potentes o muy potentes, asociados o no con análogos de vitamina D				

Figura 5. Características diferenciales de los tratamientos tópicos (42)

1.7.2 FOTOTERAPIA: utilización de radiaciones ultravioleta B (UVB) y A (UVA). (42,43)

La terapia con luz ultravioleta (UV) continúa siendo una opción terapéutica importante en los pacientes con enfermedad de moderada a grave. Es eficaz en la mayoría de pacientes y coste-efectiva. Carece de efectos tóxicos sistémicos y propiedades inmunosupresoras. Interfiere en la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos reduciendo la proliferación de queratinocitos epidérmicos.

No es efectivo en las formas pustulosas y eritrodérmica.

Precaución: cáncer de piel, melanoma.

La fototerapia se puede administrar de forma concomitante con otros tratamientos tópicos o sistémicos. La combinación de metotrexato o acitretina con fototerapia produce un efecto sinérgico que permite aumentar la eficacia, reducir la duración del tratamiento y alcanzar unas dosis acumulativas de exposición a UV inferiores.

La fototerapia puede crear dificultades laborales y afectar negativamente a la calidad de vida por la importante dedicación de tiempo que requiere.

1.7.3 Terapias sistémicas (42,43)

Se utilizan en pacientes con más del 10% de la superficie corporal afectada o con enfermedad grave, independientemente del porcentaje de afectación.

- Metotrexato: muy efectivo en artritis psoriásica, pero sólo cuando la gravedad lo requiera y hayan fracasado otros tratamientos. Como efectos adversos: toxicidad medular y hepática. La dosis inicial en adultos es de 7,5 mg/semana (dosis única o en 3 tomas de 2,5 mg/12 horas). Según evolución clínica puede incrementarse 2,5 mg cada 4-6 semanas sin sobrepasar 25mg/semana.
- Retinoide oral (acitretina): derivados de la vitamina A. Indicados en los casos graves, incluidas las formas eritrodérmica, pustular y los pacientes con VIH. Cuando se asocia con PUVA los pacientes tienen una respuesta mayor y mejor. Dosis entre 25 mg cada dos días hasta 50 mg diarios. Inicialmente 25-30 mg/día durante 2-4 semanas. Dosis de mantenimiento, 25-50 mg/día durante las 6-8 semanas siguientes. Dosis máxima 75 mg/día. Es importante vigilar la hipertrigliceridemia y hepatotoxicidad.

- Ciclosporina: supresor de las células T. Utilizado en los casos graves. Dosis entre 2,5-5 mg/Kg/día/vo. Mejoría de las lesiones a partir de las 4 semanas de uso. Vigilar la toxicidad renal e hipertensión arterial.

	Posología	Vía	Efectos adversos
Ciclosporina (Sandimmun®)	2,5 mg/kg/día inicial repartidos en 2 tomas diarias e ir aumentando cada 2 semanas si es necesario hasta dosis máx. 5 mg/kg/día	Oral	Nefrotoxicidad hipertensión
Metotrexato (Metotrexato EFG, Metaject®)	Dosis inicial 7,5 mg/sem aumentando en 2,5 mg cada 4-6 sem. Dosis máx. 25 mg/sem.	Oral SC IM	Hepatotoxicidad, tox. hematológica, fibrosis pulmonar. Teratogenia
Acitretina (Neotigason®, Acitretina IFC)	Inicialmente 25-30 mg/día durante 2-4 sem. Dosis de mantenimiento ajustada a la mínima dosis eficaz. Dosis máx. 75 mg/día durante máx. 6 meses	Oral	Alteración de los niveles de transaminasas, colesterol y TG. Teratogenia

Figura 6. Características de los terapias sistémicas disponibles (42)

CAPÍTULO 2

TAREA 4

2. Terapia biológica en psoriasis

Las expectativas en eficacia y seguridad en el tratamiento de las formas moderadas y graves de psoriasis se han incrementado exponencialmente en la última década. Esto ha sido posible en gran medida, tal y como ha ocurrido en otras especialidades, gracias al desarrollo de la llamada terapia biológica, consecuencia de la aplicación práctica de la ingeniería genética en el desarrollo de moléculas capaces de inhibir dianas específicas del proceso patogénico de la enfermedad (44).

Las terapias biológicas incluyen a todos aquellos fármacos dirigidos contra dianas terapéuticas específicas, como las implicadas en los mecanismos inmunopatogénicos, que conducen a la inflamación y a la lesión tisular en las enfermedades inflamatorias crónicas sistémicas. Son moléculas que actúan inhibiendo de forma selectiva, la activación y maduración de las células presentadoras de antígenos, la activación y proliferación de los linfocitos T, su migración a la piel y su función efectora o reactivación y secreción de citoquinas, evitando parcialmente una inmunosupresión general. Se han convertido en el estándar de oro para el tratamiento de la psoriasis moderada a severa en términos de eficacia, seguridad y calidad de vida para los pacientes que han fallado o tienen contraindicaciones para el tratamiento sistémico tradicional.

Los términos terapia biológica / producto biológico / biofarmacéutico / biológico comprenden una variedad de productos de origen natural, como son, vacunas, sangre y componentes sanguíneos, terapia génica y proteínas recombinantes. Hoy en día la terapia biológica pretende referirse al subgrupo de moléculas grandes y complejas que representan una terapia dirigida, y que incluyen anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión del receptor.

En comparación con las moléculas pequeñas, los biológicos son proteínas de gran peso molecular que se deben inyectar, ya que si no se degradarían en el tracto gastrointestinal si se administraran por vía oral.

Las moléculas pequeñas tienen un peso molecular aproximadamente de (<1000 Da), se administran por vía oral o tópica y su objetivo es menos específico en comparación

con las terapias biológicas. Son capaces de cruzar la membrana celular mientras que los biológicos actúan fuera en la superficie celular.

Las terapias biológicas requieren de ingeniería de células vivas especializadas, mientras que las moléculas pequeñas son más simples y químicamente sintetizadas (45).

Las moléculas generadas por biología molecular para el tratamiento de enfermedades de origen inmunitario, se pueden clasificar en: anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión y citoquinas. Los anticuerpos monoclonales se unen a proteínas localizadas en la superficie celular y pueden ser quiméricos, humanizados o humanos. Los humanos son 100% de origen humano, los quiméricos están constituidos por una fracción constante de origen humano (Fc) y una fracción variable (Fab) de origen murino y los anticuerpos humanizados presentan una fracción constante de origen humano y una fracción variable mixta (humana y murina). Las proteínas de fusión son moléculas que están constituidas por la unión de secciones de diferentes proteínas, que están formadas por un receptor de una proteína humana unida a la fracción constante de una inmunoglobulina (figura 7).

Para constatar su origen reciben diferentes nombres que finalizan en **ximab** si son anticuerpos quiméricos, **zumab** si son anticuerpos humanizados, **umab** humanos y **cept** proteínas de fusión (46).

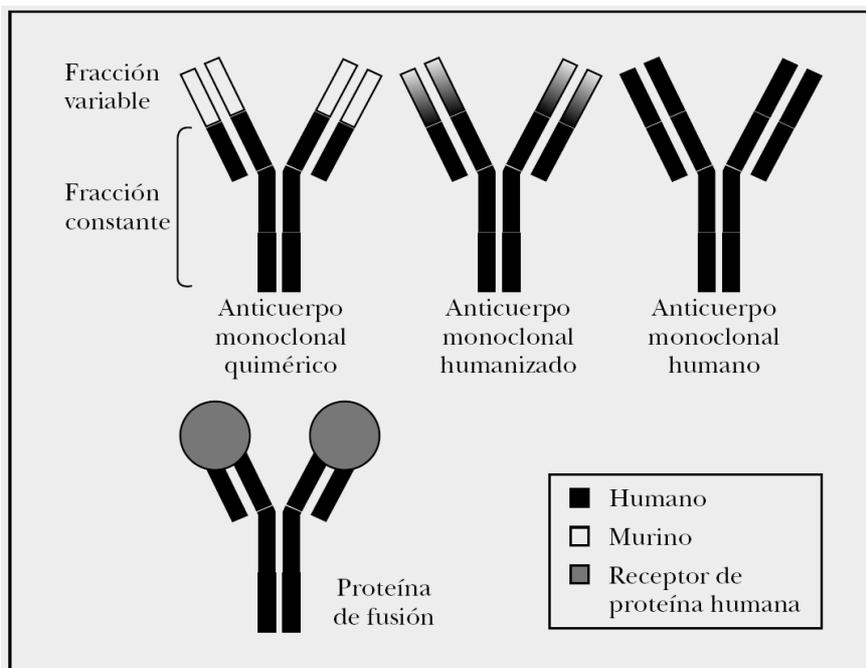


Figura 7. Tratamientos biológicos (47)

Indicación del tratamiento con biológicos en psoriasis

Los tratamientos biológicos están indicados en el tratamiento de:

- Pacientes adultos con psoriasis moderada a grave, definiéndose en aquellos pacientes que tengan un PASI > 10 (Psoriasis Area and Severity Index), DLQI >10 (índice de calidad de vida), superficie de compromiso corporal > 10 y pacientes con enfermedades localizadas, que involucran sitios de alto impacto emocional como: genitales, manos, pies, cabeza y cuello donde tiene una alta repercusión funcional y/o psicosocial.
- Pacientes que recibieron previamente tratamiento sistémico clásico, incluyendo fototerapia y que actualmente no responden, lo tienen contraindicado, presentan intolerancias, efectos adversos o probable toxicidad, ya sea aguda o por dosis acumulada. Se incluyen en esta definición:
 - . Pacientes que requieren altas dosis de tratamiento sistémico, con riesgo de aparición de efectos adversos o toxicidad acumulativa.
 - . Pacientes en quienes no se consigue un control eficaz con agentes sistémicos solos o combinados.
 - . Pacientes que presentan recaídas rápidas (menos de tres meses), después de suspender cualquier tipo de tratamiento.
 - . Pacientes que por razones laborales, de disponibilidad horaria no sean candidatos a tratamiento con fototerapia.

TAREA 5

2.1 Ventajas e inconvenientes de la terapia biológica frente a la terapia actual

Estas nuevas terapias permiten una mayor especificidad a la hora de actuar en el organismo, ya que van dirigidos a células patógenas sin afectar las células de otros órganos limitando sus efectos secundarios, a diferencia de las drogas tradicionales que tienen mayor toxicidad y provocan reacciones adversas muy importantes (48):

- Metotrexato: produce hepatotoxicidad
- Ciclosporina: produce nefrotoxicidad

Sin embargo, estas nuevas terapias poseen una serie de limitaciones (49):

- Elevado coste
- Pérdida de eficacia por aparición de anticuerpos frente al producto biológico
- Predisposición a infecciones

Debido a la predisposición a infecciones, antes de someterse a un tratamiento biológico es necesario seguir una serie de precauciones para evitar el mayor número de infecciones (46):

- En los pacientes que reciban terapias biológicas, se debe controlar signos y síntomas de infección durante el tratamiento.
- Deben ser advertidos que presentan factores de riesgo, para infección por *Salmonella* y *Listeria* y que por lo tanto no deben consumir lácteos parcialmente cocidos, carnes o pescados crudos, leche no pasteurizada y las ensaladas deben ser bien lavadas.
- Evaluación exhaustiva de infección activa o latente de tuberculosis, antes de iniciar la terapia biológica, con especial atención a los grupos de alto riesgo. • Los pacientes con tuberculosis activa o latente, deben recibir tratamiento antes de iniciar la terapia biológica.
- Mantener un alto índice de sospecha de tuberculosis durante el tratamiento y hasta seis meses posteriores a la interrupción del tratamiento, con especial énfasis en las formas extrapulmonares, atípicas y diseminadas de la infección y en aquellos pacientes en tratamiento con otros agentes inmunosupresores.

El inconveniente más importante de estas terapias radica en la pérdida de eficacia debido a la aparición de inmunogenicidad. Transcurridos unos años desde los primeros ensayos clínicos y con una creciente experiencia clínica disponible conocemos cómo, en algunos pacientes, los impresionantes resultados de los primeros meses de tratamiento se atenúan más adelante, sin que cambien la molécula o el receptor, haciendo necesarios cambios en la dosificación, asociaciones o incluso cambios terapéuticos. La inmunogenicidad se define como la capacidad de una determinada sustancia para inducir una respuesta inmune específica, humoral o celular, y es el resultado de diferencias en la estructura tridimensional de cualquier molécula exógena frente a las proteínas propias (50). Son varios los factores que condicionan la inmunogenicidad de los distintos fármacos biológicos, dependientes no solo de la molécula empleada, sino de la enfermedad, de la propia idiosincrasia del paciente y de la forma en cómo el propio fármaco es administrado. Por un lado, los

condicionantes genéticas del paciente determinarán su facilidad para desarrollar anticuerpos frente a moléculas exógenas. También lo será la enfermedad subyacente, de forma que es conocido que enfermedades como la artritis reumatoide son particularmente inmunogénicas. Por supuesto un determinante de gran relevancia va a ser la estructura molecular del fármaco, distinta en relación con su diseño y síntesis: anticuerpos quiméricos, humanizados, completamente humanos y proteínas de fusión. La presencia de anticuerpos antifármaco debe considerarse como un factor negativo derivado de la interacción del fármaco biológico con el sistema inmunológico del individuo, el cual, a través de diversos mecanismos, en ocasiones coincidentes, podría disminuir las probabilidades de conseguir un número suficiente de moléculas terapéuticas libres para interactuar con las dianas terapéuticas durante los intervalos establecidos de dosificación (51).

El objetivo del dermatólogo será el de llevar a cabo actuaciones dirigidas a dificultar la génesis de anticuerpos antifármacos.

Existen diversas aproximaciones a este respecto para mejorarlo, que se concentrarían en 3 puntos:

- Modificaciones en la administración/manejo del fármaco
- Incremento de las dosis del fármaco, por lo tanto, de las moléculas viables
- Interferencia en la capacidad del sistema inmunológico para desarrollar anticuerpos antifármacos, en general a través de la adición de fármacos inmunosupresores (50).

CAPÍTULO 3

TAREA 6

3. Nuevas vías terapéuticas y tratamientos con fármacos biológicos

Las expectativas en eficacia y seguridad en el tratamiento de las formas moderadas y graves de psoriasis se han incrementado exponencialmente en la última década. Esto, junto con el auge biológico que están experimentando actualmente los tratamientos para la psoriasis, y los ensayos clínicos en curso, nos abren muchas puertas para la farmacología de la psoriasis.

A medida que los mecanismos patogénicos se han ido definiendo mejor, ha habido un cambio hacia el diseño de tratamientos en psoriasis. Las citoquinas específicas que se encuentran en el desarrollo de la enfermedad han sido seleccionadas como objetivos, con la esperanza de una respuesta de supresión efectiva de la inmunidad patógena mientras se reduce el riesgo de supresión global, mejorando potencialmente el perfil de seguridad de los medicamentos debido a que permiten una mayor selectividad a la hora de actuar en el organismo (9).

Múltiples productos biológicos se encuentran en ensayos clínicos de fase temprana para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave.

En la siguiente tabla se encuentran resumidos los tratamientos existentes para la psoriasis y los que se encuentran en ensayos clínicos próximos a su aprobación (Figura 8).

En la figura 9 se representan los mecanismos de acción de algunos de ellos.

THERAPEUTIC AGENT	TARGET	AGENT TYPE	STAGE OF DEVELOPMENT
Infliximab	TNF α	Chimeric monoclonal antibody	Approved
Adalimumab	TNF α	Human monoclonal antibody	Approved
Etanercept	TNF α	Soluble TNF α receptor-IgG fusión	Approved

		protein	
Certolizumab	TNF α	Fab fragment of humanized IgG1 monoclonal antibody	Phase III
Ustekinumab	IL-12/IL-23p40	Human monoclonal antibody	Approved
Tildrakizumab,	IL-23p19	Humana monoclonal antibody	Phase III studies ongoing
Guselkumab	IL-23p19	Human monoclonal antibody	Approved
Risankizumab	IL-23p19	Humanized monoclonal antibody	Phase III
Mirikizumab	IL-23p19	Humanized monoclonal antibody	Phase II
Ixekizumab	IL-17A	Humanised monoclonal antibody phase III	Studies ongoing
Secukinumab	IL-17A	Human monoclonal antibody	Approved
Brodalumab	IL-17RA	Human monoclonal antibody	Development halted
Bimekizumab	IL-17A and IL-17F	Humanized IgG1 monoclonal antibody	Phase II
CJM112	IL-17A	Human monoclonal antibody	Phase II
MSB0010841	IL-17A and IL-17F	Nanobody	Phase I
Apremilast	PDE-4	Small molecule inhibitor	Approved
Tofacitinib	JAK1/JAK3	Small molecule inhibitor	Phase III studies completed; under FDA review
Ruxolitinib	JAK1/JAK2	Small molecule inhibitor	Phase II studies completed
CF101	A ₃ adenosine receptor	Small molecule inhibitor	Phase II/III studies completed
Anakinra	IL-1R	Soluble recombinant IL-1Ra	Phase II study ongoing

MABp1	IL-1 α	Humanised monoclonal antibody	Phase II study completed
Canakinumab	IL-1 β	Human monoclonal antibody	Not currently in trial
Gevokizumab	IL-1 β	Humanised monoclonal antibody	Not currently in trial
Neihulizumab	CD ³ 162 on T-cells	Humanized monoclonal antibody	Phase II
Namilumab	GM-CSF ⁴	Human IgG1 monoclonal antibody	Phase II
TAB08	CD28 on T- cells	Humanized IgG4 monoclonal antibody	Phase II
GSK2831781	Lymphocyte activation gene-3	Humanized antibody dependent cell cytotoxicity enhanced monoclonal afucosylated IgG1 antibody	Phase I
Th1	CD6	Humanized IgG1 monoclonal antibody	Phase I

Figura 8. Terapias dianas para la psoriasis (9)

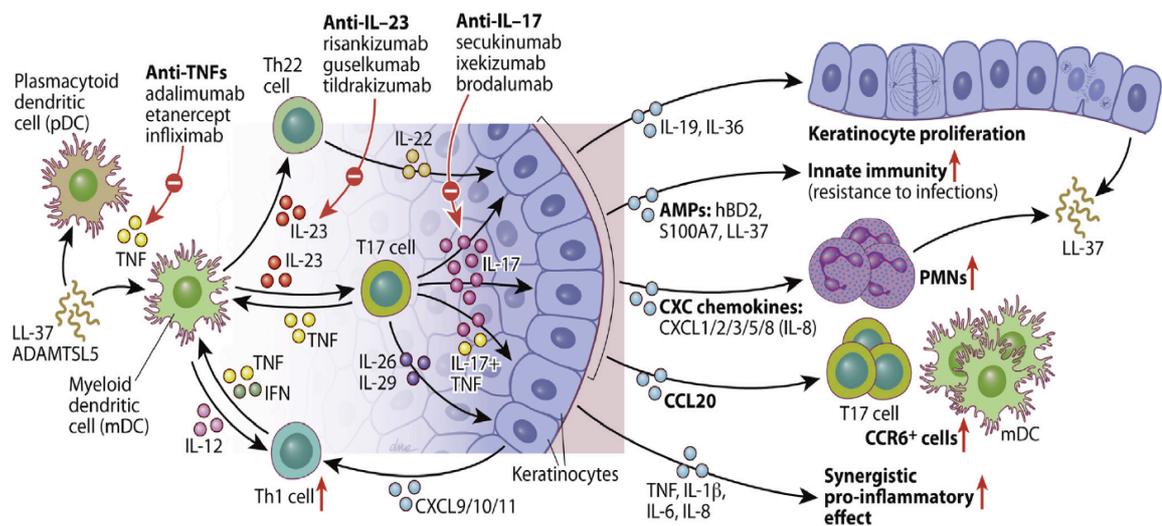


Figura 9. Mecanismos de acción de los nuevos tratamientos para la psoriasis (51)

Las principales limitaciones de estas terapias biológicas son el precio, los efectos secundarios relacionados con la inhibición del sistema inmune y la pérdida de la eficacia relacionada con la aparición de anticuerpos antifármaco (52).

TAREA 7

3.1 Antagonistas TNF α

Los antagonistas de TNF α han demostrado ser altamente efectivos para el tratamiento de la psoriasis. Los tres agentes actualmente aprobados para el uso en la psoriasis moderada / severa son:

3.1.1 Infliximab

Anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico murino-humano producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante. La composición quimérica de infliximab puede hacer que el fármaco sea más inmunogénico en comparación con Etanercept y Adalimumab. En teoría, esto puede conducir a una mayor producción de anticuerpos neutralizantes (ADA) y el riesgo de reacciones a la infusión. Las reacciones de infusión, se ha visto en 3-23% de pacientes con psoriasis tratados con Infliximab y fue en casos graves la causa directa de la interrupción de tratamiento. Las reacciones de infusión inmediata incluyen, por ejemplo, prurito, enrojecimiento, hipertensión, dolor de cabeza y erupción cutánea.

3.1.2 Adalimumab

Anticuerpo monoclonal humano Ig G1 recombinante expresado en células de Ovario de Hámster Chino. Gran afinidad y avidéz por TNF α , que cuenta con la habilidad de unirse al complemento, pudiendo lisar células que transporten TNF α en su membrana.

3.1.3 Etanercept

Proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino. Etanercept es una proteína dimérica construida genéticamente por fusión del dominio extracelular soluble del

receptor-2 del factor de necrosis tumoral humano (TNFR2/p75), unido al dominio Fc de la IgG1 humana. Como molécula dimérica, puede unir dos moléculas de TNF- α y actuar como un inhibidor competitivo de TNF α endógeno.

El tratamiento efectivo con esos fármacos causa disminución del número de células T y células dendríticas, reduciendo la liberación de sus citoquinas (53). Además actúa inhibiendo los genes que intervienen en la diferenciación de los linfocitos th 17, por lo que tiene cierta actividad en la vía IL-23-Th17.

Sin embargo, el bloqueo del TNF α puede provocar efectos adversos graves, por su efecto inmunosupresor puede provocar una reactivación de la tuberculosis latente, esto ha provocado realizar estudios previos a la administración del tratamiento (9). Algunos estudios también han descrito una asociación entre el tratamiento y una mayor incidencia de malignidad, como linfoma o la aparición de novo de psoriasis pustulosa de predominio palmar y gemelar (9).

TAREA 8

3.2 Nuevos tratamientos que se basan en el bloqueo de las citoquinas proinflamatorias

3.2.1 Inhibidores de la IL12-IL 23

Desde la caracterización de un papel patogénico dominante para el eje IL-23 / T17 en la psoriasis, varias drogas han sido dirigidas contra los componentes de esta vía mostrando resultados exitosos (Figura 10).

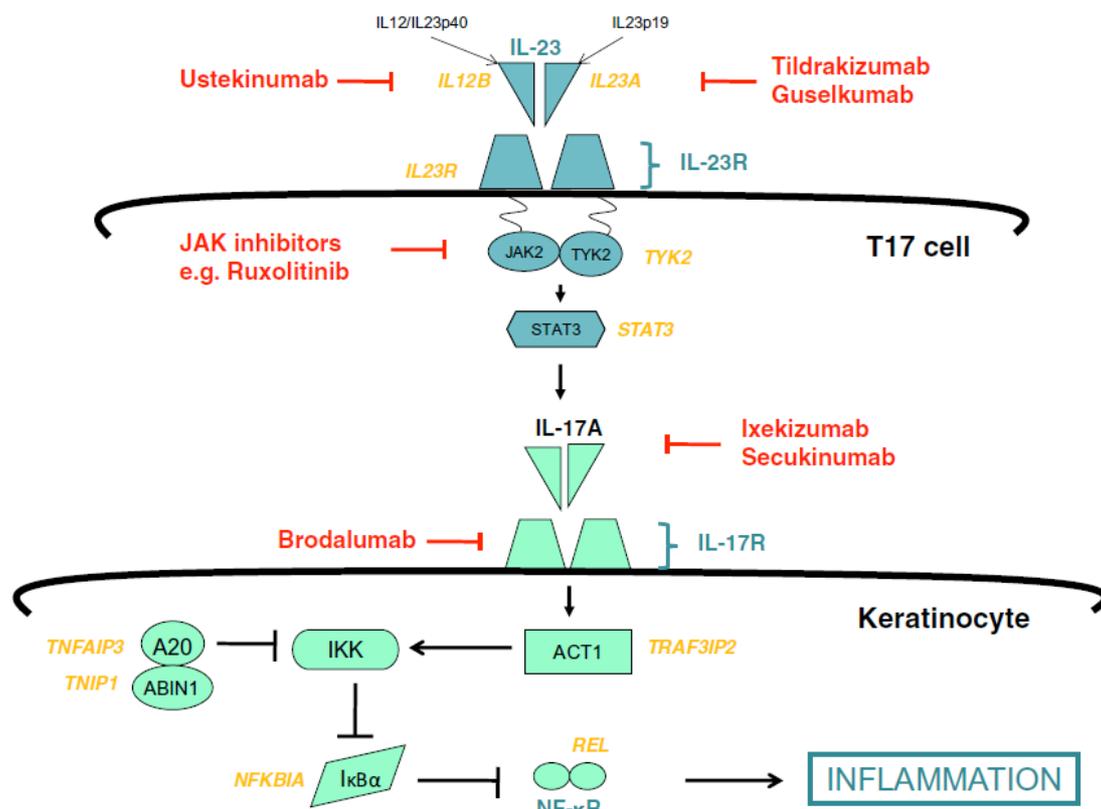


Figura 10. Esquema del papel patogénico del eje IL-23 T17 (9)

3.2.1.1 Ustekinumab

Anticuerpo monoclonal humanizado que neutraliza la subunidad p40 común a IL-23 e IL-12. El anticuerpo previene la unión de IL-23 e IL-12 a sus receptores, inhibiendo así las vías de señalización T17 y Th1 (9, 29). La psoriasis fue la primera enfermedad inflamatoria para la cual Ustekinumab recibió la licencia de la FDA. Se ha demostrado que es un tratamiento altamente eficaz, un 60% de pacientes lograron al menos un 75% de reducción en su (PASI-75) a las 12 semanas en comparación con un 3% del grupo control (54). Tiene mejores resultados en comparación con Etanercept, lo cual sugiere que el eje IL-23 debe tener un papel mayor en la inmunopatogenia de la enfermedad (9).

Aunque el seguimiento es limitado, el perfil de seguridad de Ustekinumab hasta la fecha parece ser más favorable que los antagonistas de TNF, que puede deberse a las respuestas inmunitarias innatas mediadas por TNF α intactas que resultan del antagonismo de la IL-23.

Hay resultados alentadores de los ensayos clínicos en los nuevos anticuerpos monoclonales que se dirigen únicamente a la subunidad p19 única de la IL-23. Al hacerlo, los anticuerpos se dirigen exclusivamente a la IL-23 sin interferir con la subunidad p40 que comparte con IL-12. Esto está en contraste con Ustekinumab que se dirige tanto a IL-12 e IL-23.

En la actualidad se están desarrollando tres anticuerpos:

3.2.1.2 Tildrakizumab

Inhibidor IL-23p19 en investigación.

3.2.1.3 Guselkumab

Anticuerpo monoclonal anti-p19, que posee acción exclusiva sobre IL-23, aún está en desarrollo (9).

3.2.1.4 Risankizumab (BI 655066)

Anticuerpo monoclonal anti-IL-23p19 humanizado, IgG1, (58). Los ensayos clínicos de fase III están en marcha presentando expectativas prometedoras.

3.2.2 Inhibidores de la IL-17

La IL-17A es una interleuquina central en la patogénesis de la enfermedad. La acción de la IL-17 sobre diversos grupos celulares, en particular sobre los queratinocitos, favorece la proliferación y producción de citoquinas, quimioquinas y péptidos antimicrobianos que permitirán el mantenimiento del proceso inflamatorio. En la actualidad se conoce que IL-17 puede sintetizarse también desde las células linfoides innatas, mastocitos y otros linfocitos como las células T gamma-delta o incluso por los neutrófilos, circunstancia que añade una vía complementaria a la explicación patogénica de la enfermedad, como ejemplo del continuo diálogo e intercambio entre inmunidad innata y adaptativa, por lo tanto, los inhibidores de la IL-17 han sido ampliamente investigados para el tratamiento de la psoriasis (9, 55).

3.2.2.1 Secukinumab

Anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 que se une a la IL-17, recibió la aprobación de la FDA para el tratamiento de psoriasis moderada / grave en enero de 2015. Fue el primer inhibidor de IL-17A aprobado en 2015 para el tratamiento de pacientes con psoriasis. Ha demostrado en ensayos clínicos ser más efectivo que Etanercept con incidencias similares de eventos adversos (56). En el ensayo clínico también demostró ser más rápido (definido como una reducción del 50% en el PASI medio) que Etanercept. Las infecciones por *Candida* fueron más comunes en aquellos pacientes tratados con Secukinumab que con Etanercept, que probablemente sea atribuible al importante papel de la IL-17A en la inmunidad mucocutánea contra hongos. Sin embargo, todas las infecciones relacionadas con *Candida* fueron autolimitadas y resueltas con tratamiento estándar y ningún paciente requirió el cese de Secukinumab. Los estudios mecanísticos han demostrado disminución de la expresión de una amplia gama de genes relacionados con el sistema inmune en respuesta al tratamiento con Secukinumab, incluidas las transcripciones relacionadas con Th17 (IL22, IL17F e IL8), genes relacionados con Th1 (IFNG e IL12B) y otros genes inmunoinflamatorios innatos (TNF, IL6 y IL1B), que puede explicar la potencia del medicamento (57).

3.2.2.2 Ixekizumab

Anticuerpo monoclonal humanizados IgG1 que se une a la IL-17, aprobado recientemente. Tiene una mayor efectividad y velocidad de acción que los fármacos del mercado.

Los estudios de fase III de ixekizumab están en curso (<https://clinicaltrials.gov>). Un estudio posterior mostró una reducción en el infiltrado de células inflamatorias (Células CD3 +, CD11c + y CD-LAMP +) en respuesta a Ixekizumab, que indica los efectos que tiene tanto en las células T como en las células dendríticas (9).

3.2.2.3 Brodalumab

Anticuerpo monoclonal IgG2 anti-IL-17RA completamente humano y por lo tanto bloquea a los miembros de la familia IL-17 vía IL-17RA, incluyendo IL-17A, IL-17A / F, IL-17F, IL17-C, e IL-17E (IL-25) [115,116]. Se ha atribuido a la IL-17A, la IL-17F un

papel proinflamatorio en la psoriasis, por ejemplo, a través de la inducción de IL-6 e IL-8 en queratinocitos y regulación de CCL20 y beta-defensina-2 humana (62). La expresión de IL-17C, pero no IL-25, aumenta en las lesiones psoriáticas, lo que indica un papel menos importante para IL-25 en la psoriasis (9). En comparación con Secukinumab e Ixekizumab que se dirigen a IL-17A solo, la capacidad de Brodalumab para bloquear los efectos de más citoquinas IL-17 involucradas en la psoriasis al interactuar con IL-17RA puede contribuir a una mayor eficacia. Sin embargo, no se han realizado estudios directos para las comparaciones de Brodalumab contra Secukinumab o Ixekizumab.

3.2.2.4 Bimekizumab

Nuevo anticuerpo monoclonal humanizado que se une a un sitio similar en la IL-17A e IL-17F, y produce la doble inhibición de ambas isoformas (59). Los resultados de un ensayo clínico de fase I ha sido publicado recientemente. Todavía hay algunos agentes biológicos dirigidos a IL-17 que están en marcha en ensayos clínicos de fase I o fase II. Agentes que se dirigen tanto a IL-17A como a TNF- α son; COVA322 y ABT-122, y aquellos dirigidos tanto a IL-17A e IL-17F son; ALX-0761 y NI-1401 (60).

TAREA 9

3.3 Terapias dirigidas contra células T

Al tener los Linfocitos T una gran implicación en la inmunopatogenia de la psoriasis se han evaluado que se dirigen a estas células (figura 11). Destacamos el **Abatacept**, una proteína de fusión formada por el dominio extracelular del CTLA-4 unido a un fragmento de la fracción constante de una inmunoglobulina G1 humana, que actúa inhibiendo la vía de activación de los linfocitos T (61)

Alefacept fue el primer biológico aprobado por la FDA para el tratamiento de la psoriasis, es una proteína de fusión asociado a la función (LFA) -3 / inmunoglobulina (Ig) 1 del linfocito humano. Se une a las moléculas de CD2 en la superficie de las células T activadas, y por lo tanto bloquea la coestimulación de las Células T por la célula presentadora de antígeno (APC). Actúa directamente sobre las células T memoria respetando a los linfocitos naive (61). El efecto selectivo deja intacta las respuestas primaria y secundaria de anticuerpos frente a antígenos externos,

minimizando el riesgo de infecciones. Además de actuar sobre las células T memoria, se ha visto que Alefacept reduce el número de linfocitos CD4⁺ y CD8⁺ en las lesiones psoríacas, así como el de las células dendríticas que expresan citosinas proinflamatorias, conllevando así una clara mejoría clínica en aquellos pacientes a los que se les administra (61).

A medida que se desarrollaron más productos biológicos, Alefacept se dejó usar para el tratamiento de la psoriasis. Un estudio de 2013 sobre la relación costo-efectividad de los productos biológicos para la psoriasis mostró en general que Alefacept fue el agente biológico menos costo-efectivo en comparación con Adalimumab, Etanercept, Infliximab y Ustekinumab (62). En 2011 Alefacept fue retirado del mercado.

Por último, tenemos a **Efalizumab**, un anticuerpo IgG1 monoclonal humanizado, dirigido contra CD11a de la integrina LFA-1, que bloquea su interacción con ICAM-1. Interfiere con la activación y reactivación de las células T, al impedir la formación de la sinapsis inmunológicas, y también evita la extravasación de las células T y otros leucocitos al interferir su unión al endotelio vascular (61). Entre los efectos secundarios asociados al uso de este fármaco se han encontrado desde artropatías severas, desarrollo de trombocitopenia, al actuar sobre otras células hematopoyéticas, hasta el desarrollo de dermatosis transitoria neutrofílica (61).

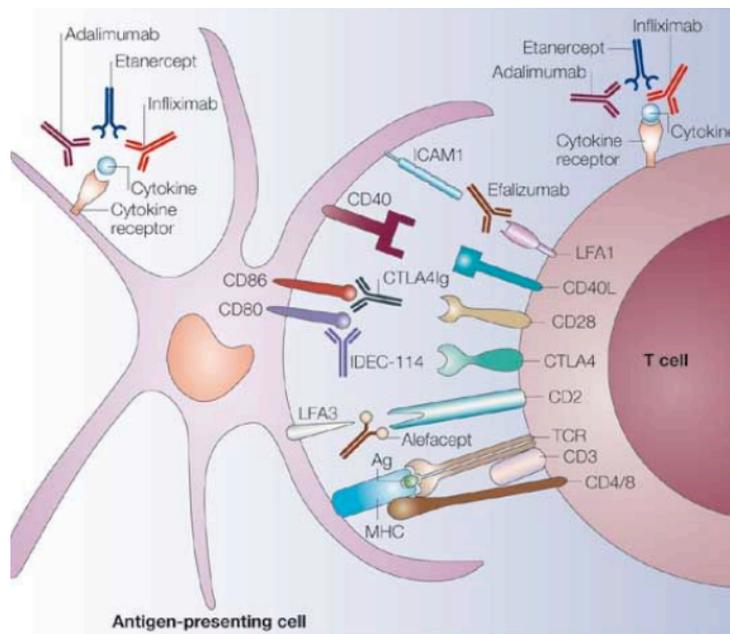


Figura 11. Terapias dirigidas contra células T (63)

TAREA 10

3.4 Vías terapéuticas que intervienen sobre la señalización celular

3.4.1 Inhibidores de la fosfodiesterasa

El Apremilast es un fármaco oral inhibidor de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4), actúa disminuyendo la conversión de adenosina cAMP a AMP. Su efecto beneficioso es por lo tanto atribuible al aumento de los niveles de cAMP, que reduce la inflamación mediante regulación negativa de citoquinas tales como TNF α y IL-23. También regula al alza la producción de moléculas antiinflamatorias tales como IL-10 (64). Los efectos adversos asociados al tratamiento son pérdidas de peso y depresión con aumento del riesgo de suicidios, secundarios a interacciones con fármacos inductores del citocromo 450.

3.4.2 Inhibidores de Janus Kinase

Las proteínas quinasas Janus ([JAK] acrónimo en inglés de quinasas de la familia Janus) son un subgrupo de proteínas TK de tipo citoplasmático cruciales en la iniciación de las vías de señalización activadas por citoquinas, y están relacionadas con la fosforilación y activación de las proteínas transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT). Las proteínas STAT activadas controlan la expresión de las dianas nucleares en los genes e inducen la transcripción de genes proinflamatorios. Señalizan aproximadamente 40 diferentes citoquinas y factores de crecimiento. Existen 4 tipos de JAK: las Janus cinasa 1, 2 y 3 (JAK 1, JAK 2 y JAK 3) y la TK 2 (TYK 2). Estas JAK actúan en parejas en la porción intracitoplasmática del receptor de la citosina (figura 12), y cada pareja puede ser activada por diferentes citoquinas y a su vez activar a diferentes proteínas STAT (existen hasta 6 tipos). La JAK 1 se asocia a receptores de interferón, interleucina (IL) 6 e IL-10, y a aquellos que contengan la cadena común gamma (γ). La JAK 2 se asocia sobre todo a receptores hematopoyéticos, pero también a las IL-12 y 23, y actúa en forma de dímeros. La JAK 3 es la más específica, ya que solo actúa con receptores que contengan la cadena común γ (IL-2, 4, 7, 9, 15 y 21), junto con la JAK 1. La TYK 2 solo se asocia al receptor del interferón y a la IL-12 y 23, junto con la JAK 2. Por lo tanto, la inhibición de una JAK impedirá la acción de más de una citoquina, y por consiguiente la transcripción de genes responsables de la inflamación y del control de la inmunidad innata y

adaptativa. Las citoquinas con papel relevante en la psoriasis, sobre todo actuando sobre el queratinocito, y que utilizarían el sistema JAK/STAT son las IL -12, 19, 20, 22, 23, 24 y el interferón γ . Otras citoquinas importantes, pero que no utilizan este sistema, serían el TNF y la IL-17.

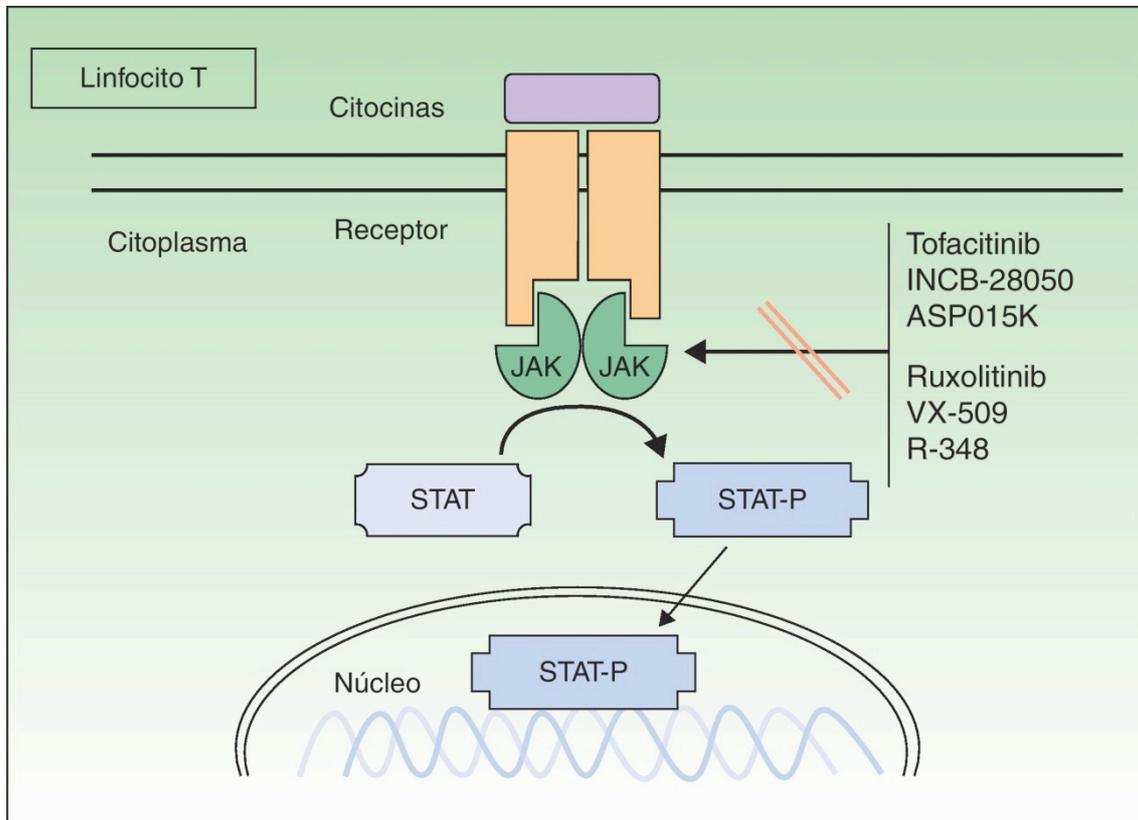


Figura 12. Representación esquemática del mecanismo de acción de los inhibidores de las Janus cinasas (JAK) (67)

Numerosas citoquinas que están reguladas positivamente en las lesiones psoriásicas de la piel e involucradas en la proliferación de células T, activación y supervivencia, como IFN tipo I y III e IL-23, usan la vía JAK / STAT. Los nuevos inhibidores que se están evaluando actualmente en los ensayos clínicos tienen una eficacia variable para cada uno de los JAK (9).

La primera generación de los inhibidores JAKs:

3.4.2.1 Tofacitinib

Fue el primer Jakinib aprobado para su uso en Enfermedades autoinmunes. Es un inhibidor JAK1 / JAK3 con alguna actividad contra JAK2 e insignificante actividad hacia

TYK2 (69). Los efectos adversos que se han observado incluyeron aumento dependiente de la dosis en los niveles de lípidos (que regresó a la línea base después del cese del tratamiento) y leve disminución en el recuento de hemoglobina y neutrófilos. Las moléculas pequeñas generalmente tienen menos eficacia cuando se comparan con los agentes biológicos, pero presentan como ventajas asociadas la administración oral y coste reducido. Por otro lado, las moléculas pequeñas de menos de 500 Da en peso molecular son capaz de cruzar el estrato córneo, por lo que se puede utilizar como tratamiento tópico (63). Las formulaciones tópicas al 2% de tofacitinib fueron bien toleradas y mostraron una eficacia prometedora en ensayos recientes (64).

3.4.2.2 Baricitinib

Inhibidor selectivo de JAK1 / JAK2 que inhibe la señalización intracelular de múltiples citosinas proinflamatorias incluyendo IL-6, IL-12, IL-23 e IFN γ (68).

3.4.2.3 Peficitinib (ASP015K)

Nuevo inhibidor oral que inhibe JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 con selectividad moderada para JAK3. La inhibición de JAK2 por el Peficitinib es relativamente leve, que confiere un perfil de seguridad aceptable y algunas ventajas potenciales sobre los inhibidores de primera generación (68).

3.4.2.4 Solcitinib

Inhibidor selectivo de JAK1 que ha sido evaluado para el tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave (68).

3.4.2.5 INCB039110

Inhibidor JAK de nueva generación con acción inhibidora selectiva contra JAK1. INCB-039110 demostró que tenía 20 veces más selectividad para JAK1 que sobre JAK2 y una selectividad de 200 veces mayor sobre JAK3. INCB039110 inhibe las vías inflamatorias involucradas en la patogenia de la psoriasis (68). Los efectos adversos

fueron similares a los observados con los inhibidores Jakinibs no selectivos incluyendo la nasofaringitis infecciosa, elevación de las transaminasas e hipertrigliceridemia (68). Varias compañías de biotecnología están en proceso de desarrollo de nuevos inhibidores de JAK con el objetivo de crear una molécula con la máxima eficacia y el menor efecto secundario (68).

TAREA 11

3.5 Tratamientos en los que interviene otra citosina

3.5.1 Agonista de receptores de Adenosina

Los receptores A3 de adenosina (A3AR) son receptores acoplados a proteína G que se unen a la adenosina. Se encuentran niveles muy altos expresados en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con psoriasis (69). La activación de A3AR por el agonista CF101 se ha demostrado que reduce la señalización de NF- κ B y promueve la apoptosis de las células inflamatorias. Las citoquinas proinflamatorias tales como TNF α , IL-6 e IL-12 también se ha visto que se regulan negativamente por el agonista de receptores de adenosina.

3.5.2 Antagonistas IL-1

Dada la importancia potencial de la desregulación de la señalización de IL-1 en la patogenia de la psoriasis pustular, los antagonistas de la IL-1 han sido investigados para su uso en el tratamiento de esta patología (70).

Anakinra es una forma recombinante del antagonista del receptor de IL-1 (IL-1Ra) que previene la señalización de IL-1 α e IL-1 β . Sin embargo faltan datos y los casos reportados de ensayos clínicos están incompletos y sugieren que la señalización de IL-1 puede no jugar un papel dominante en todos los pacientes con psoriasis pustular (70).

CAPÍTULO 4

TAREA 12

4. Utilización de agentes biológicos para el tratamiento de la psoriasis moderada grave centrándose en un estudio observacional del hospital puerta de hierro de madrid (74)

La realización de este capítulo está basada en un estudio observacional del Hospital Puerta de hierro de Madrid realizado por Ruiz Gutierrez J y colaboradores.

Es un estudio observacional en un Hospital de tercer nivel donde se estudia la experiencia del uso de agentes biológicos para la psoriasis moderada grave, describiendo las características de los pacientes, el perfil de utilización de los biológicos, los resultados de utilización y los efectos adversos observados.

4.1 Objetivo

Reflejar la experiencia de un hospital de tercer nivel de Atención Español en el uso de fármacos biológicos para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave, describiendo las características de los pacientes, el perfil de utilización de los biológicos, los resultados de la utilización (mediante la tasa de persistencia) y los efectos adversos observados.

4.2 Método

Estudio observacional retrospectivo de la utilización de los fármacos biológicos para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave en un hospital terciario español.

4.3 Criterios de inclusión

- 1) Pacientes que hubieran iniciado tratamiento para la psoriasis moderada-grave con algún biológico (Etanercept, Adalimumab, Infliximab y Ustekinumab) entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de mayo de 2012.
- 2) Que no hubieran recibido terapia biológica previa (naïve).

4.4 Metodología para seleccionar los criterios de inclusión

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes hasta el 31 de noviembre de 2012. Las fuentes de información utilizadas fueron el programa de prescripción electrónica (Farmatools® versión 2.4) y el registro electrónico de las historias clínicas (Selene® versión 5.3).

4.5 Variables del estudio

- Variables demográficas (edad, sexo)
- Variables clínicas generales (peso, comorbilidades)
- Variables clínicas específicas del cuadro psoriásico (tiempo entre diagnóstico, gravedad, medicamentos utilizados previamente, fármaco biológico seleccionado, con dosis, pauta y duración, y fármacos concomitantes)

Para evaluar la eficacia del tratamiento se midió la tasa de persistencia de los distintos biológicos (porcentaje de pacientes que continuaban con el fármaco inicial al final del estudio) y se clasificó a los pacientes en uno de los siguientes grupos:

- a) pacientes que continuaban con el primer fármaco biológico prescrito
- b) pacientes a los que se les suspendió el biológico o abandonaron el tratamiento
- c) pacientes a los que se les retiró el biológico por buena respuesta clínica
- d) pacientes que cambiaron de tratamiento

En este último caso se recogió el fármaco biológico al que cambiaron, el fármaco que se añadió o la nueva pauta de administración. Se incluyó, además, información sobre los efectos adversos registrados durante el tratamiento con el medicamento biológico.

Se les realizó a todos los pacientes un cribado previo al tratamiento con biológico:

- radiografía de tórax
- intradermorreacción de Mantoux junto con booster a las 48-72 horas
- serología de virus hepatitis B y C, VIH, virus herpes zóster
- hemograma y bioquímica sérica.

En los 15 casos en los que la prueba de Mantoux fue positiva, aunque el paciente no presentara alteraciones radiológicas, se instauró quimioprofilaxis con isoniazida 300 mg al día hasta completar 9 meses.

Se siguieron los protocolos establecidos en el hospital para acceder a los datos de las historias clínicas de los pacientes.

4.6 El análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS (versión 14.0). Para los datos cuantitativos se calcularon parámetros descriptivos estándar: media, mediana, desviación estándar y valores extremos.

Las variables cualitativas de resultado principal se presentaron en valor absoluto y porcentaje. El estudio de la normalidad de las distribuciones se realizó con la prueba de ajuste de Shapiro-Wilk y los test Kruskal-Wallis y el ANOVA para el contraste de medias entre los tres grupos.

La comparación entre las variables categóricas y la respuesta (continuación, retirada o cambio) se realizó mediante la prueba χ^2 corregida por Yates en el caso de frecuencias esperadas <5 , y la prueba χ^2 de tendencia lineal para tablas $2 \times N$. Para todas las pruebas se aceptó un nivel de significación inferior a 0,05 en contraste bilateral.

4.7 Resultados y discusión

La población estudiada fue de 59 pacientes, cuyas características demográficas y clínicas basales se muestran en la tabla 1. Los tratamientos utilizados con anterioridad a los biológicos se recogen en la tabla 2.

Tabla 1
Características demográficas y clínicas basales de los pacientes

	Total	Infliximab	Adalimumab	Ustekinumab	P valor
Número total de pacientes	59	18	28	13	-
Hombres, N (%)	31 (52,5%)	13 (72,2%)	13 (46,4%)	5 (38,5%)	NS
Edad media, años (DE)	43,3 (13,7)	48,4 (17,5)	42,3 (11,3)	38,5 (11,0)	NS
Peso corporal					
N	43	18	14	11	
Kg (DE)	79,0 (17,5)	79,9 (16,7)	80,1 (11,2)	76,2 (25,3)	NS
Duración media de la enfermedad					
N	36	10	15	11	
Años (DE)	15,1 (10,2)	15,1 (12,7)	15,4 (8,3)	14,7 (10,9)	NS
Comorbilidades					
N	56	18	25	13	
Endocrino-metabólicas, N (%)	23 (41,1)	4 (22,2)	17 (68,0)	2 (15,4)	p=0,001
Articulares, N (%)	12 (21,4)	3 (16,7)	7 (28,0)	2 (15,4)	NS
Artritis psoriásica, N (%)	6 (10,7)	2 (11,2)	3 (12,0)	1 (7,7)	NS
Hipertensión arterial, N (%)	6 (10,7)	2 (11,1)	3 (12,0)	1 (7,7)	NS
Respiratorias, N (%)	3 (5,4)	1 (5,6)	1 (4,0)	1 (7,7)	NS
Gastrointestinales, N (%)	1 (1,8)	0	0	1 (7,7)	NS
Otras, N (%)	8 (14,3)	4 (22,2)	3 (12,0)	1 (7,7)	NS
Psoriasis Area Severity Index (PASI)					
N	10	6	3	1	-
Media (DE)	16,7 (6,6)	18,2 (8,3)	14,3 (3,1)	15	-

DE: desviación estándar; N: número de observaciones; NS: diferencia estadísticamente no significativa (p>0,05).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas basales de los pacientes (74)

Tabla 2
Tratamientos previos a la terapia biológica

Tratamientos tópicos	
• Combinaciones de corticoide y calcipotriol	67,3%
• Corticoides tópicos (clobetasol, mometasona)	44,9%
• Análogos de vitamina D (calcipotriol, calcitriol, tacalcitol)	22,4%
• Inmunosupresores tópicos (pimecrolimus, tacrolimus)	14,3%
• Queratolíticos (vaselina salicílica, urea)	12,2%
• Brea de hulla	12,2%
• Corticoides y ácido salicílico	12,2%
• Retinoides tópicos (tazaroteno)	2,0%
Tratamientos sistémicos clásicos	
• Retinoides orales (acitretina, etretinato)	36,7%
• Ciclosporina A	32,7%
• Metotrexato	18,4%
• Extracto de <i>Polypodium leucotomos</i>	10,2%
• Antihistamínicos orales	6,1%
• Corticoides orales	4,1%
Fototerapia	
	8,2%

Tabla 2. Tratamientos previos a la terapia biológica (74)

Durante el período de estudio, 18 pacientes (30,5%) iniciaron tratamiento con Infliximab, 28 (47,5%) con Adalimumab y 13 (22,0%) con Ustekinumab; ningún paciente comenzó tratamiento con Etanercept. Las medianas, el percentil 25 y percentil 75, así como los valores máximo y mínimo de la duración en días del primer tratamiento aparecen representados en la figura 13. Todos los pacientes realizaron una fase inicial de inducción, según lo señalado en las fichas técnicas de los distintos productos.

Esta distribución puede deberse a distintas causas, y es un dato que no suele coincidir en los distintos estudios publicados, ya que la decisión para elegir un medicamento

biológico es individualizada para cada paciente. Sin embargo, es llamativa la ausencia del Etanercept tanto en la lista de biológicos elegidos primero, como de los prescritos en caso de cambio de tratamiento, ya que en otros estudios este biológico aparece entre los más utilizados (71,72). Una causa de la baja representación de pacientes que iniciaron tratamiento con Ustekinumab es su reciente introducción en el arsenal terapéutico para el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave en el momento del estudio.

En la fase de mantenimiento, el 100% de los pacientes de Ustekinumab siguió la pauta de una administración cada 12 semanas, mientras que a un paciente (5,6%) de Infliximab le adelantaron una de las dosis dos semanas (acortando el intervalo de administración de 8 a 6 semanas) y tres pacientes (10,7%) de Adalimumab tuvieron que intensificar la pauta, con administraciones cada 10 días en lugar de cada dos semanas.

El acortamiento de intervalo fue evaluado en un estudio de extensión abierto en el que se observó que la intensificación de la pauta posológica de Adalimumab hasta 40 mg semanales mejoró la respuesta clínica, hasta un PASI 50, solo en un 40% de los pacientes, probablemente debido a una inhibición incompleta del TNF α o a una falta de respuesta a la inhibición del TNF α inherente a algunos pacientes con psoriasis (73). En cuanto a las dosis administradas, todos los pacientes de Infliximab recibieron dosis correspondientes a 5 mg/kg, todos los pacientes de Adalimumab recibieron 40 mg, y todos los pacientes de Ustekinumab, excepto uno que recibió 90 mg debido a su peso, recibieron 45 mg en cada administración.

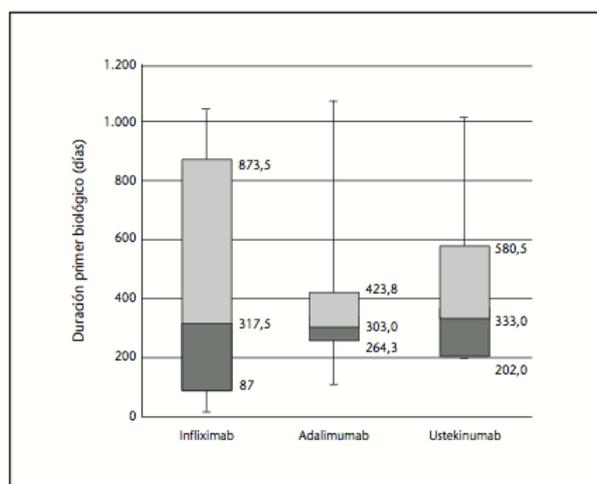


Figura 13. Duración del primer tratamiento biológico en días: mediana, percentil 25 y percentil 75 y valores máximos y mínimos (74)

La mayoría de los pacientes recibieron el biológico en monoterapia, salvo dos pacientes que recibieron tratamiento combinado de Adalimumab con metotrexato. Además, al 33,2% (20) de los pacientes se les prescribió algún tratamiento tópico concomitante durante el tratamiento con el biológico, sin observarse diferencias estadísticamente significativas en función del biológico utilizado.

Seguimiento de los pacientes que estaban en tratamiento

Los resultados del seguimiento de los pacientes, desglosados por fármaco, se muestran en la tabla 3. A tres de los pacientes que comenzaron tratamiento con Adalimumab se les suspendió temporalmente el biológico por mejoría clínica durante distintos intervalos de tiempo a lo largo del estudio, pero reiniciaron el tratamiento con el mismo biológico por aparición de nuevos brotes. Dos de estos pacientes continuaban con Adalimumab al final del estudio y a uno de ellos se le había suspendido por buena respuesta.

La adherencia al tratamiento es un indicador del éxito del tratamiento, ya que ésta depende de la eficacia del tratamiento, sus efectos adversos y la satisfacción del paciente con el tratamiento. Por tanto, la cuantificación de la tasa de persistencia de un tratamiento es también una forma de medir el éxito de una terapia. En nuestro estudio el biológico con mayor tasa de persistencia fue Ustekinumab, ya que un 69,2% de los pacientes que iniciaron tratamiento con este biológico continuaban con él al final del estudio, frente al 38,9% de Infliximab y 32,1% de Adalimumab, siendo la diferencia estadísticamente significativa solo al comparar Ustekinumab con Adalimumab.

Tabla 3
Resultados del seguimiento de los pacientes

	Total (N=59)	Infliximab (N=18)	Adalimumab (N=28)	Ustekinumab (N=13)	P valor
Continuaban al final del estudio (tasa de retención)	25 (42,4%)	7 (38,9%)	9 (32,1%)	9 (69,2%)	I vs. A: NS I vs. U: NS A vs. U: p=0,026
Interrupción del tratamiento	9 (15,3%)	3 (16,7%)	4 (14,3%)	2 (15,4%)	NS
Retirada por buena respuesta	6 (10,2%)	0	5 (17,9%)	1 (7,7%)	NS
Cambio a otro tratamiento	19 (32,2%)	8 (44,4%)	10 (35,7%)	1 (7,7%)	I vs. A: NS I vs. U: p=0,045 A vs. U: NS

A: adalimumab; I: infliximab; N: número de pacientes; NS: diferencia estadísticamente no significativa ($p>0,05$); U: ustekinumab.

Tabla 4
Causas de las interrupciones de tratamiento

	Total (N=9)	Infliximab (N=3)	Adalimumab (N=4)	Ustekinumab (N=2)	P valor
Abandono del paciente	8 (88,9%)	3 (100%)	3 (75%)	2 (100%)	NS
Efectos adversos	1 (11,1%)	0	1 (25%)	0	NS

N: número de pacientes; NS: diferencia estadísticamente no significativa ($p>0,05$).

Tabla 5
Causas de los cambios de tratamiento

	Total (N=19)	Infliximab (N=8)	Adalimumab (N=10)	Ustekinumab (N=1)	P valor
Falta de adherencia del paciente	2 (10,5%)	2 (25,0%)	0	0	NS
Falta de eficacia	9 (47,4%)	2 (25,0%)	7 (70%)	0	NS
Efectos adversos	3 (15,8%)	2 (25,0%)	1 (10%)	0	NS
Combinación de efectos adversos y falta de eficacia	3 (15,8%)	1 (12,5%)	2 (20%)	0	NS
Aparición de contraindicación	2 (10,5%)	1 (12,5%)	0	1 (100%)	p=0,01

N: número de paciente; NS: diferencia estadísticamente no significativa ($p>0,05$).

Tabla 3. Resultados del seguimiento de los pacientes (74)

Tabla 4. Causas de las interrupciones de tratamiento (74)

Tabla 5. Causas de los cambios de tratamiento (74)

En la tabla 4 se recogen las causas de las interrupciones de tratamiento y en la tabla 5 se detallan las causas del cambio de terapia. La contraindicación que motivó el cambio de tratamiento a fototerapia en el paciente que estaba recibiendo Infliximab fue el diagnóstico de un cáncer de vejiga, y en el que estaba recibiendo Ustekinumab la imposibilidad de iniciar quimioprofilaxis contra la tuberculosis tras Mantoux positivo debido a que presentaba hipertransaminemia e hígado graso.

Cambios del tratamiento

Del total de 19 pacientes que requirieron cambio de tratamiento, el 68,4% cambió una sola vez, el 26,3% realizó dos cambios y el 5,3% requirió tres cambios. En la figura 14 se muestran los cambios de tratamiento realizados durante el estudio. Entre los cambios por falta de eficacia, todos excepto dos se debieron a fallo secundario (pérdida de eficacia tras respuesta inicial). Los fallos primarios (respuesta insuficiente desde el inicio) se produjeron en un paciente que inició tratamiento con Adalimumab, que cambió a ciclosporina A, y un paciente que estaba recibiendo Infliximab, al que se le cambió por Adalimumab, que resultó eficaz durante 22 meses pero al que finalmente desarrolló resistencia. Entre los pacientes a los que fue necesario cambiar de tratamiento debido a falta de respuesta se encontraban los 3 pacientes a los que se intensificó la pauta de Adalimumab.

El porcentaje de pacientes que requirieron cambio de tratamiento fue similar al de otros estudios (32,2% vs. 28%). Al 47% de estos pacientes (4 de Infliximab y 5 de Adalimumab) se les sustituyó el primer biológico por otro diferente. Según una revisión sobre el uso secuencial de biológicos en psoriasis moderada-severa, los pacientes que presentan falta de respuesta al primer anti-TNF generalmente se benefician del cambio a otro anti-TNF o a Ustekinumab (75).

Solo un paciente en el que se produjo fallo primario cambió a otro biológico. A este paciente, que había iniciado tratamiento con Infliximab, se le sustituyó por Adalimumab, que resultó eficaz durante casi dos años, tiempo tras el cual desarrolló resistencia al tratamiento. A pesar de que la estrategia lógica a seguir ante un fallo primario sería el cambio a un biológico de distinta clase, con una diana terapéutica diferente, en este caso se realizó el cambio por otro anti-TNF, con buenos resultados. Esto se puede deber a que los distintos antagonistas del TNF α no actúan exactamente mediante el mismo mecanismo, lo que daría lugar a diferencias a nivel clínico. Debido a que la evidencia científica aún es insuficiente, las guías actuales no incluyen recomendaciones sobre las transiciones entre biológicos. Conforme se disponga de más datos de uso a largo plazo, estas recomendaciones deberían ser recogidas en futuras directrices ya que ayudarían, sin duda, a optimizar el manejo de esta patología (76).

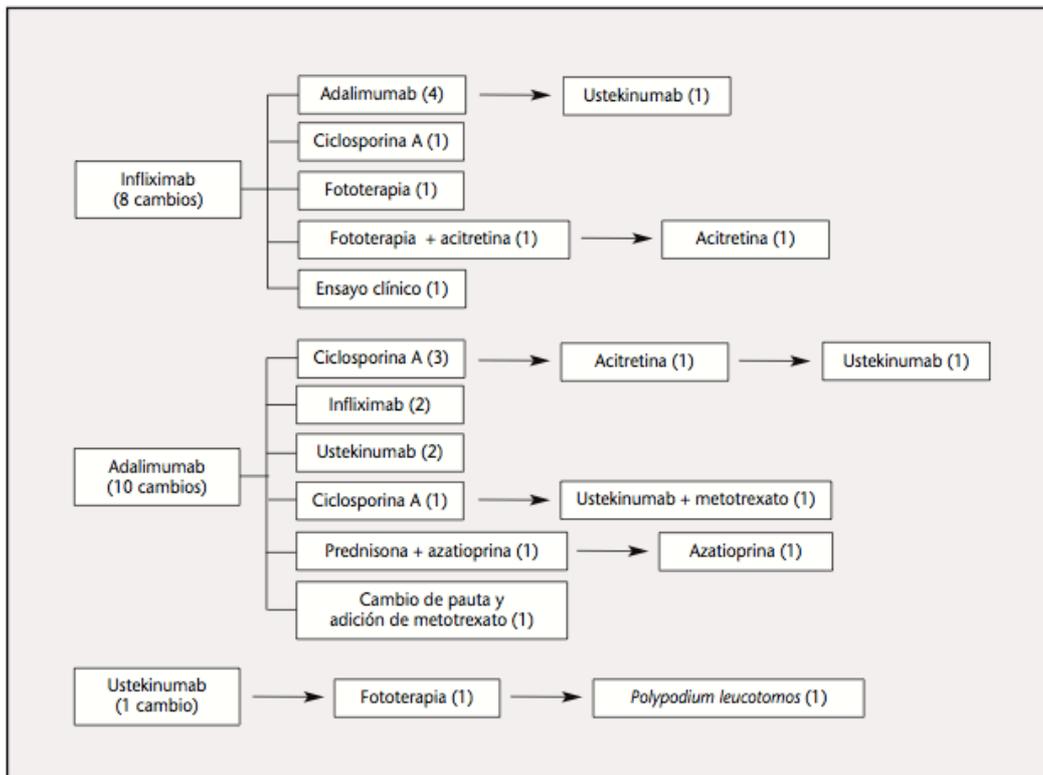


Figura 14. Cambios de tratamiento (74)

Reacciones adversas

Un 44,1% (26) de los pacientes presentaron alguna reacción adversa durante el período de estudio. La tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas en 7 de los 18 pacientes de Infliximab (38,9%), 14 de 28 de Adalimumab (50,0%) y 5 de 13 de Ustekinumab (38,5%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de efectos adversos en función del fármaco biológico. Solo una reacción adversa (faringitis y candidiasis oral) en un paciente de Adalimumab motivó la suspensión del tratamiento, mientras que las reacciones adversas fueron la causa del cambio de tratamiento en 6 pacientes (Tablas 4 y 5). Destacan el desarrollo de un cáncer de vejiga en un paciente que estaba recibiendo Infliximab, motivo por el cual fue suspendido tras 25 meses de tratamiento, un caso de lupus inducido por Infliximab y un caso de hepatitis autoinmune por Adalimumab.

La principal debilidad del estudio fue que no se incluyó ningún paciente con Etanercept, ya que ninguno cumplió los criterios de inclusión, lo cual podría sesgar los resultados. Además, su diseño retrospectivo dio lugar a la pérdida de algunos datos que no estaban presentes en las historias clínicas de una parte de los pacientes, lo

que obligó a realizar los análisis con los pacientes disponibles en cada caso y a prescindir de algunos datos (PASI final) por ser la muestra de pacientes poco representativa.

4.8 Conclusiones

Ustekinumab mostró una tasa de persistencia significativamente mayor que Adalimumab ($p=0,026$), mientras que Adalimumab fue el que más retiradas por buena respuesta consiguió ($p>0,05$). Además, los cambios de tratamiento fueron significativamente más frecuentes con Infliximab que con Ustekinumab ($p=0,045$). No hubo diferencias en la tasa de efectos adversos, siendo los más frecuentes las infecciones de vías aéreas superiores. Los resultados obtenidos permiten describir las características de los pacientes, de su tratamiento y de los resultados en cuanto a eficacia y seguridad en la práctica clínica habitual, fuera del ambiente controlado de la investigación clínica. No obstante, para establecer más claramente la eficacia y seguridad de estos medicamentos en la práctica clínica serán necesarios estudios más prolongados y con mayor número de pacientes.

CAPÍTULO 5

5. CONCLUSIONES

La revolución terapéutica de la psoriasis ha incrementado enormemente las expectativas de médicos y pacientes con respecto al tratamiento de la psoriasis. Los avances en el conocimiento sobre la inmunopatogenia, ha permitido el desarrollo de nuevas líneas terapéuticas dirigidas contra células y moléculas dianas claves en la patogenia de la enfermedad. Con todo ello se consigue uno de los aspectos más relevantes de los nuevos tratamientos que es la mejora en el perfil de seguridad que se alcanzan con estos nuevos tratamientos.

Las terapias biológicas emergentes ofrecen un gran potencial para mejorar el control de la enfermedad, mientras que las moléculas pequeñas podrían ofrecer alternativas futuras al uso de la terapia biológica y menos costes para el manejo a largo plazo de la enfermedad. Son necesarios números estudios para seguir arrojando resultados tan prometedores en el desarrollo de estas nuevas terapias.

CAPÍTULO 6

6. GLOSARIO

- **Anticuerpos monoclonales:** Es un anticuerpo homogéneo producido por una célula híbrida producto de la fusión de un clon de linfocitos B descendiente de una sola y única célula madre y una célula plasmática tumoral.
- **Células inmonucompetentes:** Estas células son fundamentalmente los linfocitos T y B, las células NK, células dendríticas, macrófagos y polimorfonucleares.
- **Células T:** son un tipo de glóbulo blanco que trabaja junto a los macrófagos.
- **Células dendríticas mieloides:** Son un tipo de células especializadas características del sistema inmunitario de los mamíferos.
- **Células presentadoras de antígenos:** Son un grupo diverso de células del sistema inmunitario cuya función es la de captar, procesar y, como su nombre lo indica, presentar moléculas antigénicas sobre sus membranas para que sean reconocidos, en especial por linfocitos T.
- **Citoquinas:** Polipéptido responsable del crecimiento y la diferenciación de distintos tipos de células.
- **Dianas biológicas:** Son aquellas en las que tenemos identificado un receptor que regula el funcionamiento específico de una célula.
- **Dianas terapéuticas:** Es una molécula o proteína con una forma específica sobre la que el fármaco actúa.
- **Emolientes y queratolíticos:** Son un grupo de fármacos que se caracterizan por disolver, total o parcialmente, la capa córnea de la piel.
- **Epidemiología:** Es el estudio de la distribución y los determinantes de estados o eventos (en particular de enfermedades) relacionados con la salud y la aplicación de esos estudios al control de enfermedades y otros problemas de salud.
- **Estudio observacional retrospectivo:** Diseños de investigación cuyo objetivo es "la observación y registro" de acontecimientos sin intervenir en el curso natural de estos. Los estudios se centran en hechos pasados.
- **Fármacos biológicos:** Son moléculas de gran tamaño formadas por proteínas que son producidas por organismos vivos.

- **Inmunogenicidad:** Capacidad que tiene el sistema inmunitario de reaccionar frente a un antígeno, un estímulo bioquímico de naturaleza generalmente proteica. Cuando la inmunogenicidad es parte de la actividad farmacológica esperada, como en las vacunas, esta respuesta no se considera un efecto adverso.
- **Inmunopatogenia:** Es el estudio de la forma de como actúa el sistema inmunitario con el objetivo de determinar las causas de las diferentes enfermedades inmunitarias que existen para encontrar un tratamiento eficaz.
- **Macrófago:** Son células del sistema inmunitario que se localizan en los tejidos. Proceden de células precursoras de la médula ósea que se dividen dando monocitos (un tipo de leucocito), que tras atravesar las paredes de los capilares y penetrar en el tejido conjuntivo se convierten en macrófagos. Pueden ingerir y destruir bacterias, células dañadas y eritrocitos gastados. Este proceso se llama fagocitosis.
- **PASI (Índice de la severidad del área de Psoriasis):** Es la herramienta más ampliamente utilizada para la medida de la severidad de psoriasis.
- **Patogenia:** Parte de la patología que estudia cómo se originan y desarrollan las enfermedades.
- **Psoriasis:** Dermatitis generalmente crónica.
- **Respuesta inmune:** Es aquel conjunto de estructuras y procesos biológicos en el interior de un organismo que le permiten mantener la homeostasis o equilibrio interno frente a agresiones externas, ya sean de naturaleza biológica (agentes patógenos) o físico-químicas (como contaminantes o radiaciones), e internas.
- **Señalización intracelular:** La unión de ligando al receptor induce la activación de enzimas que a su vez dan origen a reacciones intracelulares concatenadas en el interior de las células.
- **Tecnología de ADN recombinante:** Es el proceso de cortar y recombinar fragmentos de ADN de diferentes fuentes como medio para el aislamiento de genes o para alterar su estructura o función.
- **Terapia biológica:** Tratamiento basado en el uso de sustancias artificiales o elaboradas por el propio organismo que estimulan el sistema inmunitario del propio paciente.

- **Tratamiento tópico:** La terapia tópica es aquella que permite que el principio activo, inmerso en un vehículo, se aplique directamente sobre el órgano diana, la piel, con el fin de lograr alivio o curación.
- **Tratamiento sistémico:** Afectan a todo el cuerpo y se pueden tomar en forma oral o en inyección.

CAPÍTULO 7

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Conejo-Mir Sánchez J, Moreno Giménez JC, Camacho Martínez F. Manual de Dermatología. Madrid: *Aula Médica*; 2010.
2. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:450–6.
3. B.J. Nickoloff, J.Z. Qin, F.O. Nestle Immunopathogenesis of psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 33 (2007), pp. 45-56.
4. M.A. Lowes, A.M. Bowcock, J.G. Krueger. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*, 445 (2007), pp. 866-873.
5. A.S. Buchau, R.L. Gallo Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin Dermatol*, 25 (2007), pp. 616-624.
6. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang Y-H, Homey B, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*. 2007;449(7162):564–569.
7. Gilliet M, Lande R. Antimicrobial peptides and self-DNA in autoimmune skin inflammation. *Curr Opin Immunol*. 2008;20(4):401–407.
8. Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun*. 2014;5:5621.
9. Satveer K. Mahil, Francesca Capon, and Jonathan N. Barker. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol*. 2016; 38: 11–27.
10. Ganguly D, Chamilos G, Lande R, Gregorio J, Meller S, Facchinetti V, et al. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J Exp Med*. 2009;206(9):1983–1994.

11. Van der Fits L, Mourits S, Voerman JSA, Kant M, Boon L, Laman JD, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2009 May 1;182(9):5836–45.
12. J.M. Carrascosa. Mecanismo de acción de ustekinumab y su relevancia en la patogénesis de la psoriasis. Impacto en el sistema inmune. *Actas Dermosiliogr*. 2012;103(Supl 2):7-15.
13. Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *J Clin Invest*. 1994;94(1):202–209.
14. Johnson-Huang LM, McNutt NS, Krueger JG, Lowes MA. Cytokine-producing dendritic cells in the pathogenesis of inflammatory skin diseases. *J Clin Immunol*. 2009;29(3):247–256.
15. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suárez-Fariñas M, Suárez Fariñas M, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med*. 2007;204(13):3183–3194.
16. Schmid P, Itin P, Cox D, McMaster GK, Horisberger MA. The type I interferon system is locally activated in psoriatic lesions. *J Interferon Res*. 1994;14(5):229–234.
17. Wollenberg A, Wagner M, Günther S, Towarowski A, Tuma E, Moderer M, et al. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol*. 2002;119(5):1096–1102.
18. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med*. 2005;202(1):135–143.
19. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol*. 2008;128:1207-11.
20. Terui T, Ozawa M, Tagami H. Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T-cell-mediated immune dermatosis, psoriasis: a neutrophil-associated inflammation-boosting loop. *Exp Dermatol*. 2000;9(1):1–10.

21. Meyer-Hoffert U, Wingertzahn J, Wiedow O. Human leukocyte elastase induces keratinocyte proliferation by epidermal growth factor receptor activation. *J Invest Dermatol.* 2004;123(2):338–345.
22. Cai Y, Shen X, Ding C, Qi C, Li K, Li X, et al. Pivotal role of dermal IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells in skin inflammation. *Immunity.* 2011;35(4):596–610.
23. O'Brien RL, Born WK. Dermal $\gamma\delta$ T cells—what have we learned? *Cell Immunol.* 2015;296(1):62–69.
24. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, Johnson-Huang LM, Nograles KE, White TR, et al. Identification of TNF-related apoptosis-inducing ligand and other molecules that distinguish inflammatory from resident dendritic cells in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(6):1261.
25. Zaba LC, Krueger JG, Lowes MA. Resident and “inflammatory” dendritic cells in human skin. *J Invest Dermatol.* 2009;129(2):302–308.
26. Eissner G, Kolch W, Scheurich P. Ligands working as receptors: reverse signaling by members of the TNF superfamily enhance the plasticity of the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004;15(5):353–366.
27. Gaur U, Aggarwal BB. Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily. *Biochem Pharmacol.* 2003;66(8):1403–1408.
28. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell.* 2001;104(4):487–501.
29. Johnson-Huang LM, Suárez-Fariñas M, Pierson KC, Fuentes-Duculan J, Cueto I, Lentini T, et al. A single intradermal injection of IFN- γ induces an inflammatory state in both non-lesional psoriatic and healthy skin. *J Invest Dermatol.* 2012;132(4):1177–1187.
30. La Mantia L, Capsoni F. Psoriasis during interferon beta treatment for multiple sclerosis. *Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2010;31(3):337–339.
31. Downs AM, Dunnill MG. Exacerbation of psoriasis by interferon-alpha therapy for hepatitis C. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25(4):351–352.

32. Cua DJ, Tato CM (2010) Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol* 10:479–489.
33. Isailovic N, Daigo K, Mantovani A, Selmi C. Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation. *J Autoimmun* 60:1–11 2015.
34. Hou MS, Huang ST, Tsai MH, Yen CC, Lai YG, Liou YH et al. The interleukin-15 system suppresses T cell-mediated autoimmunity by regulating negative selection and nT(H)17 cell homeostasis in the thymus. *J Autoimmun* 56:118–129 2015.
35. Ramirez-Carrozzi V, Sambandam A, Luis E, Lin Z, Jeet S, Lesch J et al. IL-17C regulates the innate immune function of epithelial cells in an autocrine manner. *Nat Immunol* 12:1159–1166 2011.
36. Stockinger B, Veldhoen M (2007) Differentiation and function of Th17 T cells. *Curr Opin Immunol* 19:281–286.
37. Yawalkar N, Tschärner GG, Hunger RE, Hassan AS (2009) Increased expression of IL-12p70 and IL-23 by multiple dendritic cell and macrophage subsets in plaque psoriasis. *J Dermatol Sci* 54:99–105.
38. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-Anderson J, Wu J et al. Interleukin-22, a TH17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 445:648–651 2007.
39. Wolk K, Witte E, Wallace E, Döcke WD, Kunz S, Asadullah K et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol* 36:1309–1323 2006.
40. Becher B, Pantelyushin S. Hiding under the skin: interleukin-17-producing $\gamma\delta$ T cells go under the skin? *Nat Med* 18:1748–1750 2012.
41. Yaxiong Deng, Christopher Chang, Qianjin Lu. The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. June 2016, Volume 50, Issue 3, pp 377–389.

42. Flor García A. et al. Actualización en el tratamiento de la psoriasis. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha (Servicio de Salud de Castilla-La Mancha)*. Año 2013; Vol XIV, N.º 1. Disponible en: <http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/psoriasis.pdf>.
43. Cachafeiro A, Nieto Guindo P. Capítulo 30: Farmacología dermatológica. *Guía Rápida de Farmacia Hospitalaria*. Tomo II; 2014: 560-568.
44. Jose-Manuel Carrascosa. Nuevos tratamientos en psoriasis. *Med Clin (Barc)*. 2017;149(4):157–159.
45. Kirsten Rønholt * and Lars Iversen. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 2297.
46. MS Lorenzetti * y EJ Restifo. Tratamiento biológico en psoriasis. Revisión bibliográfica. *Rev. argent. dermatol.* vol.93 no.2 Ciudad Autónoma de Buenos Aires abr./jun. 2012.
47. Reyes Gamoá, José L López-Estebanz. Terapia biológica y psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97:1-17 - Vol. 97 Núm.1.
48. Benjamin F. Chong, Henry K. Wong. Immunobiologics in the treatment of psoriasis. *Clinical Immunology* (2007) 123, 129–138.
49. de Masson A, Bouaziz JD, Battistella M, Bagot M, Bensussan A. Immunopathology of psoriasis: from bench to bedside. *Med Sci (Paris)* 2016;32:253-259.
50. J.M. Carrascosa. Inmunogenicidad en terapia biológica. Implicaciones en Dermatología. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(6):471---479.
51. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008;117:244---79.
51. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. Jason E. Hawkes, MD,* Tom C. Chan, MD, PhD,* and James G. Krueger, MD, PhD. Mechanisms of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:645-53.

52. Farhi D, Dupin N. Bioterapias en psoriasis. *Med Press* 2009; 38:832-43.
53. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suárez-Fariñas M, Suárez Fariñas M et al (2007) Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med* 204(13):3183–3194.
54. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N et al (2008) Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 371(9625):1675–1684.
55. Gaspari AA, Tying S. New and emerging biologic therapies for moderate-to-severe plaque psoriasis: mechanistic rationales and recent clinical data for IL-17 and IL-23 inhibitors. *Dermatol Ther* 2015; 28:179-193.
56. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K et al (2014) Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 371(4):326–338.
57. Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G et al (2010) Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *SciTransl Med* 2(52):52–72.
58. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1551–60.
59. Glatt S, Helmer E, Haier B, Strimenopoulou F, Price G, Vajjah Pet al. First-in-human randomized study of bimekizumab, a humanized monoclonal antibody and selective dual inhibitor of IL-17A and IL-17F, in mild psoriasis. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(5):991–1001.
60. Torres T, Romanelli M, Chiricozzi A. A revolutionary therapeutic approach for psoriasis: bispecific biological agents. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(7):751–4.
61. Johnson-Huang LM, Lowes MA, Krueger JG. Putting together the psoriasis puzzle; an update on developing targeted therapies. *Dis Model Mech* 2012; 5: 423-433.

62. Kirsten Rønholt * and Lars Iversen. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 2297.
63. Alice B Gottlieb. Psoriasis: emerging therapeutic strategies. *Nature Reviews Drug Discovery* 4, 19–34 (2005).
63. Schafer P (2012) Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol* 83(12):1583–1590.
65. Van de Kerkhof PCM (2015) An update on topical therapies for mild-moderate psoriasis. *Dermatol Clin* 33(1):73–77.
66. Ports WC, Khan S, Lan S, Lamba M, Bolduc C, Bissonnette R et al (2013) A randomized phase 2a efficacy and safety trial of the topical Janus kinase inhibitor tofacitinib in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 169(1):137–145.
67. K. Ortiz-Ibáñez, M.M. Alsina, C. Muñoz-Santos. Tofacitinib y otros inhibidores de las cinasas en el tratamiento de la psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:304-10 - Vol. 104 Núm.4.
68. Shubhasree Banerjee¹, Ann Biehl², Massimo Gadina³, Sarfaraz Hasni⁴, Daniella M. Schwartz. JAK–STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: *Current and Future Prospects. Drugs* (2017) 77:521–546.
69. Fishman P, Bar-Yehuda S, Liang BT, Jacobson KA (2012). Pharmacological and therapeutic effects of A3 adenosine receptor agonists. *Drug Discov Today* 17(7–8):359–366.
70. Viguier M, Guigue P, Pagès C, Smahi A, Bachelez H (2010). Successful treatment of generalized pustular psoriasis with the interleukin-1-receptor antagonist Anakinra: lack of correlation with IL1RN mutations. *Ann Intern Med* 153(1):66–67.
71. Warren RB, Brown BC, Lavery D, Ashcroft DM, Griffiths CE. Biologic therapies for psoriasis: practical experience in a U.K. tertiary referral centre. *Br J Dermatol.* 2009;160:162-9.

72. Hernanz JM, Sánchez-Rega M, Izu R, Mendiola V, García-Calvo C. Evaluación clínica y terapéutica de los pacientes con psoriasis moderada o grave en España. Estudio Secuence. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:897-904.
73. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55:598-606.
74. Ruiz-Gutiérrez J1, Alonso-Castro V1, Catena-Rallo P2, Roustán-Gullón G3. Experiencia de utilización de agentes biológicos para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave. *Rev O.F.I.L.*, 2015, 25:4, 223-230.
75. Leman J, Burden AD. Sequential use of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2011;167 Suppl. 3:12-20.