



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

**Efectividad y seguridad de los nuevos  
tratamientos para la psoriasis moderada- grave  
en la práctica clínica real**

---

Tesis doctoral presentada por **Elena del Alcázar Viladomiu** para  
optar al grado de Doctor

Trabajo realizado bajo la dirección de  
**José Manuel Carrascosa Carrillo**  
Tutor académico: José Manuel Carrascosa Carrillo

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA



Barcelona, 2022



“No hay enfermedades sino enfermos” (Hipócrates)  
“Curar a veces, paliar a menudo, consolar siempre” (Adolphe Gubler)

## AGRADECIMIENTOS

---

En primer lugar, quiero agradecer al Dr. José Manuel Carrascosa su ayuda en la elaboración de este trabajo, su tiempo dedicado a las múltiples correcciones y su gran esfuerzo como director y tutor de esta tesis. También agradecerle la oportunidad de aprender con él durante casi un año (2015-2016) cuando terminé la residencia y ya era médico adjunta en el Hospital Sagrat Cor, lugar donde inicié mi andadura en el apasionado mundo de la psoriasis. Gracias por confiar en mi para encargarme la Unidad Monográfica de Psoriasis del hospital, un referente nacional en esta patología. La amplitud de su conocimiento en psoriasis y la oratoria en sus ponencias me causan una gran admiración y hasta cierta envidia sana.

Mi más sincero agradecimiento al Dr. Carlos Ferrándiz por darme la oportunidad de trabajar como adjunta en el hospital desde el año 2017 y a todo el Servicio de Dermatología por su acogida cuando empecé a trabajar con ellos. Gracias, en especial a Ane, mi residente mayor en el Hospital de Donostia (San Sebastián), mi compañera en el "Ruti" y mi amiga. Gracias por animarme siempre a realizar la tesis.

Esta tesis no hubiera sido posible sin la colaboración de los miembros del Grupo Español de Psoriasis que participaron en la recogida de datos y que permitieron la posibilidad de realizar estos trabajos multicéntricos tan valiosos. Gracias también a Sandra, mi estadística de confianza, siempre con una excelente predisposición a ayudarme.

Agradecer especialmente a mis padres por todo lo que soy y lo que he conseguido. Gracias por su apoyo incondicional y por apoyarme en las decisiones de mi vida. Agradecer también a mis hermanos su apoyo demostrado en todas las etapas profesionales de mi vida y, sin duda, la elaboración de la tesis ha sido una de ellas. Gracias también a mis amigas por confiar siempre en mí.

Finalmente, sólo puedo estar eternamente agradecida a Toni, mi compañero de vida, por su capacidad para entender la pasión por mi trabajo, su paciencia y su apoyo incondicional en todos estos años. Gracias por el apoyo tanto emocional como logístico para poder dedicarle tiempo a este proyecto.

Y termino dedicando esta tesis a mis hijos: Marc y Blanca, mi razón de ser y el motor de mi vida.

## ABREVIATURAS

---

Las abreviaturas más frecuentemente utilizadas son:

AA: acontecimientos adversos

ADN: ácido desoxirribonucleico

AMPc: monofosfato de adenosina cíclico

AMPs: péptidos antimicrobianos

Aps: artritis psoriásica

ARN: ácido ribonucleico

ATF-1: activating transcription factor-1

BSA: Body Surface Area

CD: células dendríticas

CDm: células dendríticas mieloides

CDp: células dendríticas plasmocitoides

CLA: circulating cutaneous lymphocyte-associated antigen

CLI: células linfoides innatas

CREB: cAMP-response element binding protein

DE: desviación estándar

DLQI: Dermatology Life Quality Index

DNMT1: metiltransferasa de ADN 1

ECA: ensayos clínicos aleatorizados

EHMG: enfermedad hepática metabólica grasa

EMA: European Medicine Agency

FDA: Food and Drug Administration

GMPc: guanosín monofosfato cíclico

GPS: Grupo Español de Psoriasis

GWAS: Genomewide Association Studies

HLA: human leukocyte antigen

HGNA: hígado graso no alcohólico

IC: intervalo de confianza

IL: interleucina

IMC: índice de masa corporal

MAPK: mitogen activated protein kinase  
INF: interferon  
ND: no disponible  
NF- $\kappa$ B: factor de transcripción nuclear Kappa B  
NK: natural killer  
OR: odds ratio  
PASI: Psoriasis Area and Severity Index  
PGA: Physician Global Assessment  
PKA: proteína cinasa A  
IGA: Investigator Global Assessment  
PDE-4: fosfodiesterasa 4  
PPPGA: Palmoplantar Physician Global Assessment  
PUVA: Psoraleno y ultravioleta A  
CMH: complejo mayor histocompatibilidad  
RWE: real world evidence  
Sem: semana  
SNP: Single Nucleotide Polymorphisms  
SNVs: Single Nucleotide Variants  
Tc: linfocitos T citotóxicos  
Th: linfocitos T helper  
TLR: toll-like receptor  
TMR: linfocito T de memoria residente  
TNF: factor de necrosis tumoral  
Treg: linfocito T regulador  
UST: ustekinumab  
UVA: ultravioleta A  
UVB: ultravioleta B  
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

## ÍNDICE

---

<b>Resumen</b>	10
<b>Summary</b>	13
<b>1. Introducción</b>	16
1.1. Generalidades	17
1.2 Epidemiología	17
1.3 Etiopatogenia	18
1.3.1 Genética	19
1.3.2 Epigénética	23
1.3.3. Factores ambientales	26
1.3.4 Sistema inmunitario	32
1.4 Fisiopatogenia	33
1.4.1 Las células involucradas	33
1.4.2 Las principales citocinas	41
1.4.3. Las vías patogénicas	46
1.5 Terapéutica	51
1.6. Antecedentes	53
1.6.1 De los ensayos clínicos a la práctica clínica real	53
1.6.2 El contexto de cada fármaco	56
<b>2. Hipótesis</b>	59
<b>3. Objetivos</b>	61
3.1 Principal	62
3.2 Específicos	62
3.2.1 Ustekinumab 90mg	62

3.2.2 Apremilast	62
3.2.3 Guselkumab	62
<b>4. Material y métodos</b>	<b>63</b>
<b>5. Resultados</b>	<b>69</b>
5.1 Ustekinumab 90mg	70
5.2 Apremilast	75
5.3 Guselkumab	82
<b>6. Discusión</b>	<b>93</b>
<b>7. Conclusiones</b>	<b>115</b>
<b>8. Líneas de investigación futuras</b>	<b>117</b>
<b>9. Bibliografía</b>	<b>120</b>
<b>10. Anexos</b>	<b>155</b>
10.1 Publicación 1	156
10.2 Publicación 2	163
10.3 Publicación 3	173
10.4 Publicación 4	184

## RESUMEN

---

Los datos de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) son datos de gran calidad y alta evidencia, pero proceden de condiciones que no son comparables a las que se dan en la práctica clínica diaria. Por este motivo, los datos de efectividad y seguridad de un fármaco en vida real se consideran esenciales para ponderar los resultados de los ensayos pivotaes para la toma de decisiones de los clínicos.

El objetivo principal de esta tesis fue el de evaluar la efectividad y seguridad de fármacos de nueva generación para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave en nuestro ámbito. Se realizaron tres estudios multicéntricos, observacionales y retrospectivos. El primero de ellos evaluó la efectividad y seguridad de ustekinumab (UST) 90mg en una cohorte de pacientes con un peso igual o inferior a 100kg a las 24 semanas. Los otros dos evaluaron la efectividad y seguridad de apremilast a las 52 semanas y de guselkumab a las 24 semanas. Este último se complementó con un trabajo adicional para evaluar la supervivencia de guselkumab al año de tratamiento.

El primero de los trabajos, referido a UST a dosis de 90mg, refleja una propuesta surgida desde la práctica clínica diaria, en la que los clínicos con experiencia en psoriasis de nuestro país, por propia iniciativa y a partir de ciertos indicios procedentes de los ensayos clínicos, decidieron optimizar al alza la dosis del fármaco con respecto a la ficha técnica. En el estudio se incluyeron 74 pacientes con un peso  $\leq 100$ kg, el 95% de los cuales presentaba sobrepeso u obesidad. El PASI basal (DE) medio fue de 7.9 (4.8), 3.3 (3.5) en la semana 16 y 2.2 (2.4) en la semana 24. En este punto temporal, el 69.7% de los pacientes alcanzaron un PASI  $\leq 3$ , el 56.1% el PASI 75 y el 31.8% el PASI 90. No se observaron diferencias significativas según el IMC de sobrepeso u obesidad ( $p=0.995$ ). En el grupo de pacientes que había sido tratado previamente con UST 45 mg con respuesta insuficiente, el PASI medio (DE) fue de 2.7 (2.6) en la semana 24 y el 63% alcanzó el PASI  $\leq 3$ . Respecto a la seguridad, no se informaron eventos adversos graves ni nuevos signos de alarma con respecto a lo que es conocido con dosis

ajustadas a ficha técnica. Estos datos muestran que el incremento de dosis de UST 90mg puede ser una alternativa en pacientes con un peso inferior a 100kg con sobrepeso y obesidad con una respuesta parcial con la dosis de 45mg.

La serie de guselkumab representa la traducción en práctica clínica de un salto cualitativo en el manejo de la psoriasis moderada-grave con terapia biológica, resultado de los nuevos conocimientos sobre el papel de la IL-23 – y su inhibición- en la patogénesis de la enfermedad. Representa la serie más larga de pacientes tratados en práctica clínica con guselkumab, poniendo de manifiesto la capacidad colaborativa del colectivo de dermatólogos con experiencia en psoriasis en nuestro país. En él, se incluyeron 343 pacientes de los que 249 alcanzaron la evaluación a 24 semanas. En este punto temporal, el PASI medio descendió de 11.1 (7.3) a 1.7(2.8), un 85.9% de pacientes alcanzó el PASI  $\leq 4$  y un 77.9% el PASI  $\leq 2$ . En términos de mejoría relativa, un 59.4% de los pacientes alcanzaron el PASI 90 y el 49.0% el PASI 100. En el análisis multivariante se observó que los siguientes factores disminuyen la probabilidad de alcanzar PASI  $\leq 2$  a las 24 semanas: un IMC  $\geq 30$  (OR 0.44;95% IC [0.22-0.88]) y una mayor exposición a terapia biológica previa (OR 0.69; 95% IC [0.56-0.84]). La presencia de acontecimientos adversos (AA) fue infrecuente (9,9%), siendo motivo de suspensión únicamente en 9 pacientes (2.6%) al final del período de observación. Además, la supervivencia global de guselkumab fue del 88.3% al año de tratamiento, siendo inferior (78.3%) en aquellos pacientes con una mayor exposición a terapia biológica anterior ( $p < 0.05$ ). El presente estudio confirma los datos de alta eficacia y seguridad de guselkumab observados en los ensayos clínicos.

En un contexto en el que la innovación en psoriasis está claramente dominada por terapias biológicas, los datos en práctica clínica sobre moléculas pequeñas resultan de gran interés. La cohorte de apremilast presentada en la tesis incluyó un total de 292 pacientes con psoriasis en placa y 85 con psoriasis palmoplantar y ha representado, de nuevo, la serie más numerosa de pacientes en práctica clínica. El PASI medio basal de

los pacientes con psoriasis en placa fue de 10.7 (7.0), descendiendo 3.0 (4.2) a las 52 semanas. A los 12 meses, un 73.6% de los pacientes alcanzaron un PASI  $\leq$ 3. En términos de PASI relativo, un 49.7 % consiguió el PASI 75 y un 26.5% el PASI 90 a la semana 52. En el grupo de psoriasis palmoplantar, el physician global assessment (PPPGA) medio inicial fue de 4.2 (5.2) y se redujo a 1.3 (1.3) a las 52 semanas. La supervivencia del fármaco fue del 54.9% a los 12 meses. Los principales motivos de discontinuación fueron la pérdida de eficacia (23.9%), seguida de la presencia de AA, que condicionaron el abandono del tratamiento (15.9%). En nuestra serie el 47% de los pacientes presentó algún AA, siendo los más frecuentes los de tipo gastrointestinal. Creemos que apremilast puede ser una alternativa terapéutica adecuada en pacientes con psoriasis moderada y también para pacientes con psoriasis palmoplantar. Si bien el fármaco presenta un buen perfil de seguridad, son frecuentes los efectos secundarios de naturaleza gastrointestinal.

Los trabajos presentados en esta tesis representan un reflejo certero, contemporáneo y en tiempo real de los resultados de la revolución terapéutica en psoriasis de los últimos años en práctica clínica diaria y han sido, como se ha comentado, las series más numerosas para cada uno de los fármacos. Los estudios reflejan, por un lado, que el objetivo de eficacia en la práctica clínica es distinto al de los ECA, destacando el PASI absoluto como parámetro de éxito terapéutico frente a la mejoría relativa de los ensayos pivotaes y, por otro lado, que el perfil de paciente de la práctica clínica real es más complejo. Respecto a la seguridad de los fármacos, la práctica clínica también refleja la frecuencia de los AA y la tolerabilidad de los distintos tratamientos.

En cualquier caso, esta tesis permite una aportación valiosa no sólo académica sino práctica para los clínicos y también para la farmacia hospitalaria y los gestores.

## SUMMARY

---

Randomised controlled trials (RCT) provide high quality data. They are, however, carried out under conditions that are not comparable to those that characterise clinical practice. This means that physicians must evaluate the results of pivotal trials together with real-world data on effectiveness and safety when making clinical decisions.

The main objective of this thesis was to evaluate the safety and effectiveness of new generation drugs for the treatment of moderate to severe psoriasis in clinical practice in Spain. The research comprised three retrospective, observational, multicentre studies. The first evaluated the effectiveness and safety of ustekinumab (UST) 90 mg at week 24 in a group of patients weighing 100 kg or less. The other two evaluated the effectiveness and safety of apremilast at 52 weeks and guselkumab at 24 weeks, respectively. In the case of guselkumab, an additional analysis was carried out to evaluate the persistence of treatment at 52 weeks.

The first study, on the use of a 90 mg dose of UST, was based on real world data from routine clinical practice. Clinicians with expertise in the treatment of psoriasis in Spain, on their own initiative and based on indications observed in clinical trial data, decided to administer UST at a dose higher than that proposed in the Summary of Product Characteristics. The study analysed data from 74 patients with a baseline body weight of 100 kg or less, 95% of whom were overweight or obese. Mean (SD) score on the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) was 7.9 (4.8) at baseline, 3.3 (3.5) at week 16, and 2.2 (2.4) at week 24. By week 24, 69.7% of the patients had an absolute PASI score under 3, 56.1% presented a PASI 75 response (at least 75% reduction from baseline), and 31.8% a PASI 90 response. A body mass index corresponding to overweight or obesity was not associated with any significant differences ( $p = 0.995$ ). In the group of patients who had presented an inadequate response to prior treatment with UST 45 mg, the mean PASI was 2.7 (2.6) at week 24, and 63% of the patients had a PASI score under 3. Analysis of the safety data did not reveal any serious adverse events

or new warning signs over and above those already reported with the standard doses specified in the Summary of Product Characteristics. The findings indicated that increasing the dose of UST to 90 mg may be an alternative strategy in overweight and obese patients weighing less than 100 kg who have a partial response to UST 45 mg.

The results of the guselkumab study demonstrate the effect in clinical practice of a qualitative leap in the management of moderate to severe psoriasis with biologic therapy resulting from a new understanding of the role of interleukin-23—and its inhibition—in the pathogenesis of psoriasis. It represents the largest published series of patients treated in clinical practice with guselkumab, demonstrating the strong collaboration between the group of dermatologists in Spain experienced in treating psoriasis. The study analysed data from 343 patients, 249 of whom were evaluated at 24 weeks. By week 24, the mean PASI score had fallen from 11.1 (7.3) to 1.7 (2.8); 85.9% of patients had a PASI of 4 or less and 77.9% a PASI of 2 or less. In terms of relative improvement, 59.4% of the patients studied achieved a PASI 90 response and 49.0% a PASI 100 response. On multivariate analysis, two factors reduced the moderate probability of the patient achieving a PASI score of 2 or less at 24 weeks: a BMI of 30 or less (OR, 0.44; 95% CI, 0.22-0.88) and greater prior exposure to biologic therapy (OR, 0.69; 95% CI, 0.56-0.84). Adverse events were rare (9.9%) and had led to withdrawal of treatment in only 9 patients (2.6%) by the end of the follow-up period. Moreover, the persistence of treatment with guselkumab (drug survival) was 88.3% overall at 12 months, although somewhat lower (78.3%) in the group of patients with greater prior exposure to biologic therapy ( $p < 0.05$ ). The study findings confirm the high efficacy and safety of guselkumab observed in clinical trials.

Given that innovation in the management of psoriasis is clearly dominated by biologic therapies, clinical practice data on small molecules are of great interest. The apremilast cohort presented in this thesis included a total of 292 patients with plaque psoriasis and 85 with palmoplantar psoriasis, once again the largest published series of

patients in clinical practice. In the patients with plaque psoriasis, mean PASI was 10.7 (7.0) at baseline decreasing to 3.0 (4.2) at 52 weeks. After 12 months of treatment, 73.6% of the patients had a PASI score of 3 or less. In terms of relative improvement, 49.7% achieved PASI 75 and 26.5% PASI 90 at week 52. In the group with palmoplantar psoriasis, the mean physician global assessment (PGA) score fell from 4.2 (5.2) at baseline to 1.3 (1.3) at week 52. Drug survival was 54.9% at 12 months. The main reasons for discontinuing treatment were loss of efficacy (23.9%) and adverse events (15.9%). In this series, 47% of the patients experienced adverse events, with the most common being gastrointestinal effects. We believe that apremilast may be a suitable alternative for the treatment of patients with moderate psoriasis or palmoplantar psoriasis. Although the drug has a good safety profile, gastrointestinal effects are frequent.

The studies reported in this thesis are an accurate, contemporary, and real-time reflection of the results of the revolution in the treatment of psoriasis in routine clinical practice in recent years and represent the largest published series for each of the drugs studied. These studies highlight two fundamental differences between pivotal trials and real-world practice. The first is the use of endpoints reflecting relative clinical improvement in RCTs as against the use of the absolute PASI score to measure treatment outcomes in clinical practice. The second difference is the greater complexity of the patient profile in real-world clinical practice. With respect to safety, analysis of the data from routine clinical practice evidences the frequency of adverse events and the tolerability of the different treatments.

The present thesis is not only a valuable academic contribution but also provides practical data of use to clinicians, hospital pharmacists and managers.

# **1. Introducción**

## 1.1 Generalidades

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su informe global, definió la psoriasis como una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, incurable e incapacitante, cuya expresión clínica predominante es cutánea. Comporta una gran carga física, emocional y social para los pacientes, cuya calidad de vida puede estar muy afectada (1).

## 1.2 Epidemiología

La psoriasis tiene una distribución universal con una prevalencia entre el 0,51-11,43% de la población adulta en todo el mundo (2), lo que traduce que las cifras varían ampliamente entre diferentes países y zonas geográficas. En España, la prevalencia estimada es del 2,3%, permitiendo proyectar una cifra de personas diagnosticadas de psoriasis en nuestro país en torno a 1.080.000 casos(3).

La incidencia de la psoriasis varía según la región geográfica y es mayor en los países más distantes del ecuador. Dentro de Europa, los países del noreste y del sur muestran una prevalencia más alta (4). En la mayoría de las regiones, las mujeres y los hombres se ven afectados por igual (4) y, la edad de presentación sigue una distribución bimodal, con un primer pico entre los 18 y 39 años, y un segundo pico, más tardío, situado entre la quinta y sexta décadas (4). Es interesante señalar que la psoriasis suele aparecer más tempranamente en la mujeres y que el 60% de los casos empiezan antes de los 30 años (5).

Los factores genéticos y ambientales pueden influir en la edad de aparición de la psoriasis y, de hecho, la psoriasis se puede clasificar en dos tipos según la edad de presentación (6):

Tipo I o precoz: este grupo representa la mayoría de los casos (85%). Se caracteriza por una edad de presentación antes de los 40 años y por presentar formas más graves y extensas de la enfermedad. En este grupo se encuentra mayor prevalencia de ciertas formas de psoriasis, como la psoriasis guttata, y también de faringoamigdalitis

estreptocócica como factor desencadenante. Hay ciertas características que distinguen a este grupo, como una mayor incidencia del fenómeno de Koebner y una mejor respuesta a la fototerapia. Como suele corresponder a una enfermedad de inicio precoz, se encuentra una mayor presencia de antecedentes familiares y de antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen* [HLA])-Cw6 positivo.

**Tipo II:** menos frecuente (15%). Suele empezar después de los 40 años, son formas más leves de psoriasis, ausencia familiar de psoriasis y HLA-Cw6 negativo. Sin embargo, la afectación ungueal y la artritis psoriásica (APs) son más frecuentes en este grupo.

### 1.3 Etiopatogenia

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica con un origen multifactorial (7). En los últimos años, ha habido grandes avances en la etiopatogenia de la psoriasis, sin embargo, continúa vigente el esquema actual en el que distintos factores ambientales (infecciones, estrés, fármacos, hábitos tóxicos, microbioma) (7) influirían sobre sujetos genéticamente predispuestos (con múltiples genes implicados tanto de la respuesta inmune innata como de la adaptativa) (8–10) para dar lugar a una activación del sistema inmune, principalmente de la vía IL-23/Th17 (Figura 1).

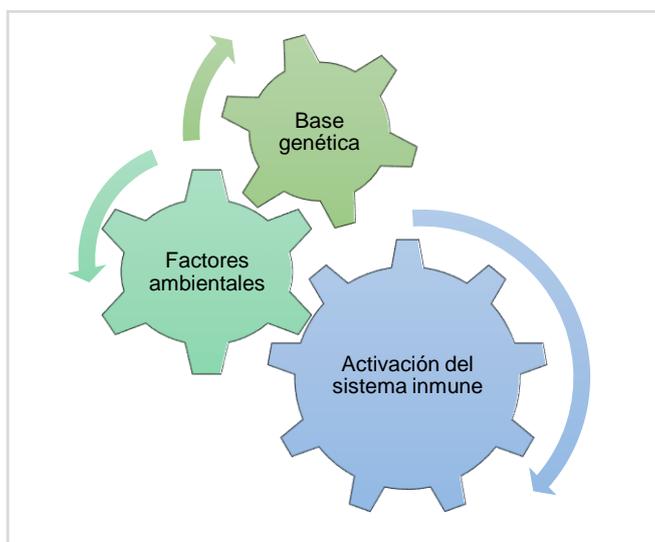


Figura 1. Interacción de los factores genéticos y ambientales sobre la respuesta inmunológica.

### 1.3.1 Genética

Los factores genéticos son un aspecto fundamental en la patogenia de la enfermedad. La psoriasis no responde a un patrón de herencia monogénica mendeliana, sino a un tipo de herencia poligénica multifactorial: aquella que contempla caracteres no mendelianos que dependen de dos, tres o muchos *loci* genéticos con cierta implicación de factores ambientales (11).

Para conocer la genética de la enfermedad, se han utilizado distintos métodos de estudio. Aunque los estudios de ligamento han llevado a la identificación de diversos *loci* y genes de susceptibilidad, ha sido el progreso tecnológico y la realización de estudios de asociación genómica extensos lo que ha permitido demostrar asociaciones robustas de la psoriasis con diversos genes, asociados o no al complejo mayor de histocompatibilidad (12).

#### Estudios de ligamento genético

En la década de los 90, se realizaron distintos estudios de ligamento genético analizando la cosegregación de marcadores genéticos tipo microsatélite en familias con diferentes individuos con psoriasis. A partir de estos estudios, nueve *loci* (PSORS1 a PSORS9) se asociaron con la psoriasis (13). De estos *loci*, el principal determinante genético de la psoriasis es el gen1 de susceptibilidad a la psoriasis (PSORS1), localizado en la región cromosómica 6p21, y que contribuye entre el 30 y el 50% de la susceptibilidad genética de la enfermedad(14), confiriendo a sus portadores un riesgo de hasta 3-34 veces mayor de padecer la enfermedad. En investigaciones recientes, se ha confirmado la identificación del alelo HLA-Cw6 en PSORS1 como el principal responsable de la asociación a la psoriasis (15).El segundo *loci* de susceptibilidad a la psoriasis, PSORS2, identificado mediante análisis de ligamiento en diferentes familias, se localiza en la región 17q24-q25, y los genes putativos estarían implicados en la regulación de la sinapsis inmunológica (16,17). En estudios de ligamento realizados en

familias de diversa procedencia geográfica se han identificado otros *loci* (tabla 1), y se están investigando otros (17,18).

Tabla 1. *Loci* asociados a la psoriasis (PSORS) y artritis psoriásica (APs) (12).

<b>Locus</b>	<b>Región</b>	<b>Genes candidatos</b>
PSORS1	6p21.3	HLA-Cw6
PSORS2	17q25.5-qter	CARD14
PSORS3	4q34	IRF-2
PSORS4	1q21	Loricrina, filagrina, Pglyrp3,4; Genes S100 y genes del envoltorio tardío de cornificación
PSORS5	3q21	SLC12A8, cistatina A, proteína con dedo de cinc148
PSORS6	19p13	JunB
PSORS7	1p	PTPN22(1p13), IL23R(1p32.1-31.2)
PSORS8/PSORSA1	16q	CX3CL1, CX3R1, NOD2/CARD15
PSORS9	4q31	IL15
PSORS10	18p11	
PSORS11	5q31-q33	IL12B
PSORS12	20q13	ZNF313/RNF114, ligasa de ubiquitina
PSORS13	6q21	TRAF3IP2

### Estudios de asociación genómica en la psoriasis

El desarrollo de la investigación genética basada en el conocimiento de millones de polimorfismos de un solo nucleótido (Single Nucleotide Polymorphisms [SNP]) utilizados como marcadores genéticos, el mapeado sistemático de haplotipos humanos y el desarrollo de plataformas de genotipado de alto rendimiento ha permitido efectuar estudios de asociación genómica (Genomewide Association Studies [GWAS])(12).

Desde 2007, se han realizado distintos GWAS en psoriasis en población europea y asiática (tabla 2) y, hasta la fecha actual, más de 80 *loci* se han asociado con el riesgo de presentar la enfermedad(19).

Tabla 2. GWAS en psoriasis (20).

Año	Enfermedad	Etnia	Hallazgos representativos en psoriasis
2007	Psoriasis	Europea	Identificación de IL12B e IL23R
2009	Psoriasis	China	Identificación de LCE3A y LCE3D
2010	Psoriasis	China y europea	Identificación de 6 genes de riesgo
2010	Psoriasis	Europea	Identificación de 8 nuevos <i>loci</i> de riesgo asociados a la psoriasis
2010	Aps	Europea	Identificación de TRAF3IP2 asociado con la APs
2012	Psoriasis	Europea	Identificación de 15 nuevos <i>loci</i> de riesgo
2014	Psoriasis	China	Identificación de dos mutaciones sustitutivas ( <i>missense</i> ) en variantes de un solo nucleótido (SNVs) y cinco mutaciones sustitutivas comunes en SNVs
2015	Psoriasis y Aps	Europea	Identificación de 10 <i>loci</i> asociados con Aps y 11 asociados a psoriasis
2016	Psoriasis	Japonesa	Identificación de 10 SNPs asociados con la respuesta a anti-TNF $\alpha$
2017	Psoriasis	Europea	Identificación de 16 nuevos loci de riesgo
2018	Psoriasis	Japonesa	Asociación HLA-A*02:07 con la psoriasis vulgar en población japonesa

La mayor parte de los genes se pueden integrar en un modelo patogénico que abarca diferentes redes de señalización que afectan a la función barrera de la piel (*LCE3*, *DEFB4*, *GJB2*), la respuesta inmune innata involucrando al sistema de señales del factor nuclear- nuclear- $\kappa$ B (*TNFAIP3*, *TNIP1*, *NFKBIA*, *REL*, *FBXL19*, *TYK2*, *NOS2*, *CARD14*), y la respuesta inmune adaptativa implicando los linfocitos T CD8 y las señales de la vía interleucina 23 (IL-23)/IL-17 (*HLA-C*, *IL12B*, *IL23R*, *IL23A*, *TRAF3IP2*, *ERAP1*)(12).

Tabla 3. Genes de susceptibilidad a la psoriasis (21).

Carácter	Vías y genes
Inmunidad innata	Señalización NF- $\kappa$ B: <i>CARD14</i> , <i>CARM1</i> , <i>FBXL19</i> , <i>NFKBIA</i> , <i>REL</i> , <i>TNFAIP3</i> , <i>TNIP1</i> , <i>UBE2L3</i>
	Señalización IFN: <i>DDX58</i> , <i>ELMO1</i> , <i>IFIH1</i> , <i>IL-28RA</i> , <i>RNF114</i>
	Inflamación: <i>NOS2</i>
Inmunidad adaptativa	Eje IL-23/17 e IL-17: <i>IL-23R</i> , <i>IRF4</i> , <i>STAT3</i>
	Células T: <i>RUNX3</i> , <i>TNFRSF9</i> , <i>TAGAP</i>
	Señalización: IL-4/13 IL-4/13
	Señalización TGF-beta: <i>ZMIZ</i>

	Señalización INF: SOCSI
<b>Inmunidad innata y adaptativa</b>	Eje IL-23/17: IL-12B, IL-23A, TRAF3IP3, TYK2
	Presentación del antígeno CMH: ERAPI, HLA-C
<b>Cutáneos</b>	Barrera cutánea: LCE3B/3C/3D, KLF4
	Otros: ETSI
<b>Otros</b>	Señalización Redox: PRDX5
	Metabolismo carbohidrato: B3GNT2
	Otros: MBD2, ZC3H12C

Los GWAS han proporcionado evidencia genética de la implicación de la vía la IL-23 y la IL-17 en la psoriasis, vías patogénicas cruciales en la psoriasis. El primer GWAS a gran escala en la psoriasis se realizó en 2007 (22). Este estudio incluyó 1446 casos y 1432 controles en europeos y se genotiparon 25.215 SNP en todo el genoma. Los resultados mostraron que las variantes en IL12B e IL23R se asociaron significativamente con la susceptibilidad a padecer psoriasis. Del mismo modo, la variante IL12B se asoció con la psoriasis en un estudio japonés de 143 casos de pacientes con psoriasis y 100 controles sanos (23).

En 2010, se publicaron dos GWAS en poblaciones independientes que confirmaron la asociación entre TRAF3IP2 tanto con la psoriasis y la Aps en europeos (24,25). Ambos estudios se realizaron en Alemania, uno de ellos con 472 pacientes con psoriasis y 1146 controles (24) y el otro con 609 pacientes con Aps y 990 controles(25). Estos estudios demostraron que TRAF3IP2 representa una susceptibilidad compartida para la psoriasis y a la APs. El gen TRAF3IP2 codifica una proteína implicada en la señalización de IL-17 y que interactúa con miembros de la transcripción Rel/NF-κB(26).

Por otro lado, el tamaño de la muestra de un GWAS es un factor importante que define el poder estadístico del estudio para identificar nuevos *loci* de riesgo. En 2012, Tsoi et al. realizaron un metaanálisis que incluyó 10.588 casos y 22.806 controles en población europea, e identificaron 15 nuevos *loci* de susceptibilidad, aumentando el número de *loci* asociados con la psoriasis en la población europea a 36 (27). En 2017,

el mismo grupo de trabajo, llevó a cabo el mayor GWAS en psoriasis hasta el momento actual, con más de 39.000 participantes e identificaron 16 nuevos *loci* asociados a la psoriasis (28). Estos *loci* identificados explicaban hasta el 28 % de la heredabilidad genética en la psoriasis.

### 1.3.2 Epigenética

La epigenética se define como el estudio de los mecanismos que regulan la expresión de los genes sin una modificación en la secuencia del ADN, la cual está en continuo cambio en función de la interacción individuo-ambiente. Los tres principales mecanismos de modificaciones epigenéticas son: metilación del ADN, modificación postranscripcional de las histonas y regulación por pequeñas moléculas de ARN no codificantes (nc-ARN) (29).

#### Metilación ADN

Consiste en la adición de grupos metilo (-CH<sub>3</sub>) en las citosinas de las denominadas islas *CpGs*. Estas islas son zonas del ADN ricas en secuencias repetitivas ricas en citosina y guanina (30).

Se ha demostrado que existen alteraciones en la metilación del ADN en los pacientes con psoriasis y se han descrito modificaciones en la propia maquinaria intracelular encargada de dichos procesos. La metiltransferasa de ADN 1 (DNMT1), enzima responsable en el mantenimiento de los patrones de metilación durante la replicación del DNA, está significativamente sobreexpresada en los leucocitos de la sangre de los pacientes con psoriasis en comparación con los controles sanos (31).

Por otro lado, algunos trabajos han demostrado que existen diferencias en los patrones de metilación entre placas psoriásicas, piel no afecta de pacientes con psoriasis y piel de pacientes sanos (32–34). Zhou et al. describieron 1514 *CpGs* diferencialmente metiladas entre placa psoriásica y piel sana perilesional, junto a 426 *CpGs* entre placa psoriásica y controles sanos. Los autores seleccionaron 9 *CpGs* relevantes en la fisiopatogenia de la psoriasis, al estar relacionadas con genes

conocidos implicados en la mayor susceptibilidad a la psoriasis. Esto sugiere que, aun en ausencia de una susceptibilidad genética mediada por cambios estructurales en los PSOR, en función de los cambios epigenéticos adquiridos durante nuestra vida se podría expresar la enfermedad o alterar el curso de la misma (33).

También se ha estudiado la implicación de la metilación del DNA en la respuesta terapéutica. En un trabajo de autores españoles, se encontraron diferencias en la metilación en el suero de los pacientes respondedores y no respondedores a los fármacos anti-TNF tras un periodo de tratamiento de 6 meses (35).

#### Modificación postranscripcional de las histonas

Las histonas son proteínas sobre las cuales se enrolla el ADN junto a proteínas no histónicas. Las histonas centrales son H2A, H2B, H3 y H4. La modificación postraducciona de los aminoácidos de las histonas H3 y H4 es un mecanismo epigenético muy conocido que controla la afinidad de las histonas por el ácido nucleico (30).

El estudio de la modificación postranscripcional de las histonas está relacionado con la respuesta terapéutica y los mecanismos más estudiados son la acetilación y la metilación de las histonas. Zhang et al. observaron hipoacetilación de la H4 en los leucocitos de la sangre periférica de los pacientes con psoriasis, en comparación con controles sanos, correlacionándose de manera inversa con el PASI (36). En los linfocitos T de los pacientes con psoriasis portadores del PSORS1 (HLA-C\*0602), se han encontrado tres *loci* dentro del PSORS1 que contienen metilaciones y acetilaciones en H3 activadoras de la expresión de este *loci*. Sin embargo, estos patrones son similares a los observados en los controles sanos, lo que sugiere que el efecto patogénico del PSORS1 no está mediado por mecanismos epigenéticos relacionados con la modificación de histonas (37).

Se han realizado algunos trabajos que estudian el impacto de fármacos biológicos en este mecanismo epigenético. El tratamiento con infliximab en pacientes

con psoriasis en placas, normalizó la expresión de los genes diana dependientes de la histona demetilasa *KDM5B*, sugiriendo una interacción posible entre el tratamiento y la normalización en modificaciones de histonas con significado patogénico (38). En otro estudio, los pacientes con psoriasis mostraron niveles reducidos de acetilación en H3 y H4, con niveles elevados de metilación en H3K4 en comparación con los controles sanos, pero no se observaron cambios significativos después del tratamiento con fármacos biológicos en ninguna de las modificaciones histónicas analizadas. Sin embargo, sí que encontraron diferencias significativas en los patrones de metilación de la histona H3K27 entre los pacientes respondedores y no respondedores a los 3 meses del tratamiento (39).

#### micro-ARN

Los micro-ARN (mi-ARN), ARN no codificantes de cadena simple, juegan un papel fundamental en el desarrollo de la piel (40,41). Un creciente número de publicaciones han identificado los mi-ARN como reguladores de la morfogénesis de la piel y sus apéndices (42) y, actualmente se conoce que los mi-ARN participan activamente en la regulación epigenética.

En un estudio se comparó la expresión de mi-ARN entre piel sana y piel de pacientes con psoriasis. Este trabajo demostró la expresión diferencial (2-42 veces), de 98 mi-ARN entre piel sana y piel psoriásica. Entre los mi-ARN diferencialmente expresados se encontraron algunos que juegan un papel en la diferenciación epidérmica (miR-135b, miR-205, miR-203), inflamación (miR-142-3p y miR-223/223\*) y angiogénesis (miR-21, miR-378, miR-100 y miR-31), lo que indica que estos mi-ARN podrían estar asociados con el fenotipo inflamatorio e hiperproliferativo característico de las placas de psoriasis (43). Por otro lado, una revisión sistemática puso de manifiesto que existe un desbalance entre los miARN miR-31, miR-203, hsa-miR99a y miR-125b en la placa de psoriasis (44), de manera que habría una sobreexpresión del eje miR-31/ miR-203 y una infraexpresión hsa-miR99a/miR-125b que llevaría a una compleja acción sinérgica

de hiperproliferación con alteración en la diferenciación de los queratinocitos, junto a una estimulación de las células inflamatorias en la placa psoriásica.

En conclusión, la epigenética podría explicar la fluctuación de la enfermedad en períodos de remisión y exacerbación, la presencia de piel afecta y piel sana en un mismo paciente, la discordancia de la enfermedad entre gemelos homocitogos idénticos y las diferencias de heredabilidad en función del padre afecto (45).

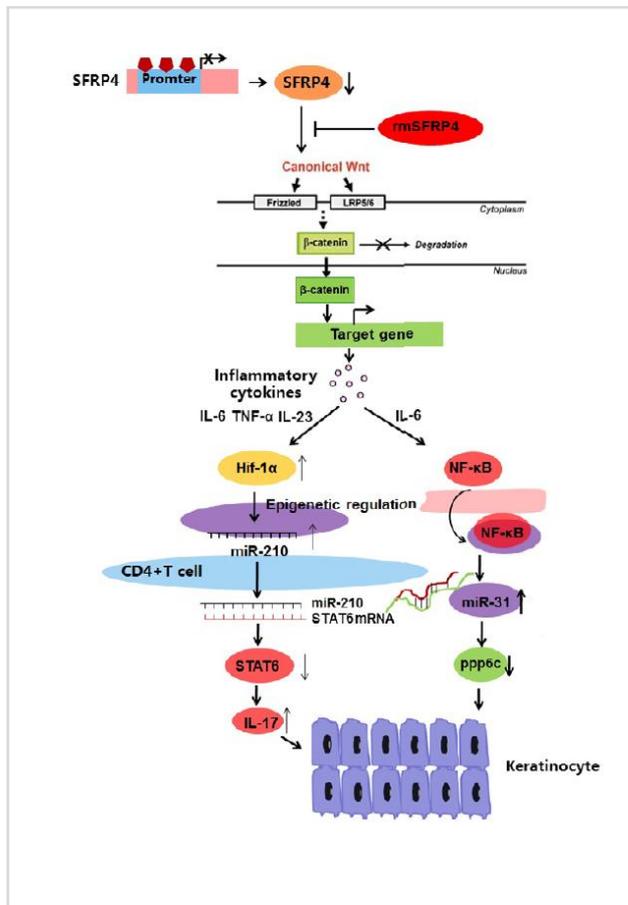


Figura 2. Regulación epigenética en la patogénesis de la psoriasis. Reproducida de Zeng et al (7).

Los cambios epigenéticos incluyen la metilación del ADN, la modificación de histonas y el ARN no codificante. Se ha descubierto que la activación del factor nuclear NF-κB y las vías de señalización Wnt desempeñan un papel vital en los mecanismos epigenéticos de la hiperplasia epidérmica. Activan la respuesta inflamatoria dirigiéndose a moléculas clave como STAT6 y ppp6c, después de la exposición a ciertos desencadenantes ambientales.

### 1.3.3 Factores ambientales

Se conocen algunos factores ambientales que pueden contribuir a la aparición y/o exacerbación de la psoriasis en pacientes genéticamente predispuestos (21).

#### Infecciones

Distintos microorganismos se han asociado con la aparición o exacerbación de un brote de psoriasis, siendo la asociación más fuerte con el *Streptococcus beta*

*hemolítico* grupo A (6, 8–10). La psoriasis guttata, que se asocia con HLA-Cw6 en hasta el 100% de los casos (46), frecuentemente viene precedida por una faringoamigdalitis estreptocócica. En el transcurso de una faringoamigdalitis se produciría una presentación de antígenos estreptocócicos o superantígenos mediada por HLA-Cw6 a los linfocitos T *naïve* de las amígdalas, que proliferarían, se diferenciarían a un fenotipo efector y de memoria y adquirirían capacidad de direccionamiento cutáneo (CLA+) (47,48), mientras que el peptidoglicano de la pared estreptocócica podría activar alternativamente los linfocitos mediante la activación de los receptores *Toll-like* (TLR) mediada por citocinas (49). Con el tiempo se produciría una expansión oligoclonal de linfocitos T dirigidos contra antígenos estreptocócicos y con direccionamiento cutáneo, que empezarían a reconocer autoantígenos epidérmicos, dando lugar a las lesiones de psoriasis en placas (50).

#### Factores psicológicos

Distintos estudios han encontrado que el estrés está relacionado con la aparición y empeoramiento de la psoriasis (51). Sin embargo, el papel del estrés en la fisiopatología de la enfermedad sigue sin estar claro. Una de las hipótesis es que el estrés crónico influye en la formación de cambios hormonales (bajando el nivel de cortisol sistémico), lo que favorece los procesos de autoinmunidad (52). La evidencia ha demostrado que las principales vías fisiológicas que relacionan el estrés y la psoriasis incluyen el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal, el eje simpático-suprarrenal-medular, el sistema nervioso periférico y las vías inmunitarias (52). Se ha documentado que la ansiedad inducida por el estrés está relacionada con una respuesta similar a la Th1 (53). También se ha propuesto que el estrés ejerce un efecto adyuvante sobre las células dendríticas (CD) al promover una mayor migración a los ganglios linfáticos y dar como resultado aumento de las respuestas de células T específicas de antígeno, y tal efecto parece estar modulado por la liberación de norepinefrina por terminaciones nerviosas simpáticas (54).

## Tabaco y alcohol

Distintos mecanismos fisiopatológicos relacionan el tabaquismo con la psoriasis (55). Fumar conduce al estrés oxidativo, reduce la cantidad de antioxidantes y puede aumentar la disfunción del endotelio vascular y la viscosidad del plasma. Una mayor exposición a los radicales libres, que son componentes del humo del cigarro, puede desencadenar una cascada de trastornos sistémicos, incluyendo la evolución de la psoriasis. Por otro lado, la nicotina, a través de las vías de activación de la nicotina, puede aumentar la secreción de citoquinas, como IL-12, IL-2, TNF, INF- $\alpha$  y el factor estimulante de colonias de monocitos (56). Además, fumar puede causar desregulación del factor de crecimiento endotelial vascular y los procesos de angiogénesis. Este mecanismo patológico puede explicar en parte la correlación entre el tabaquismo, la psoriasis y la aterosclerosis (56).

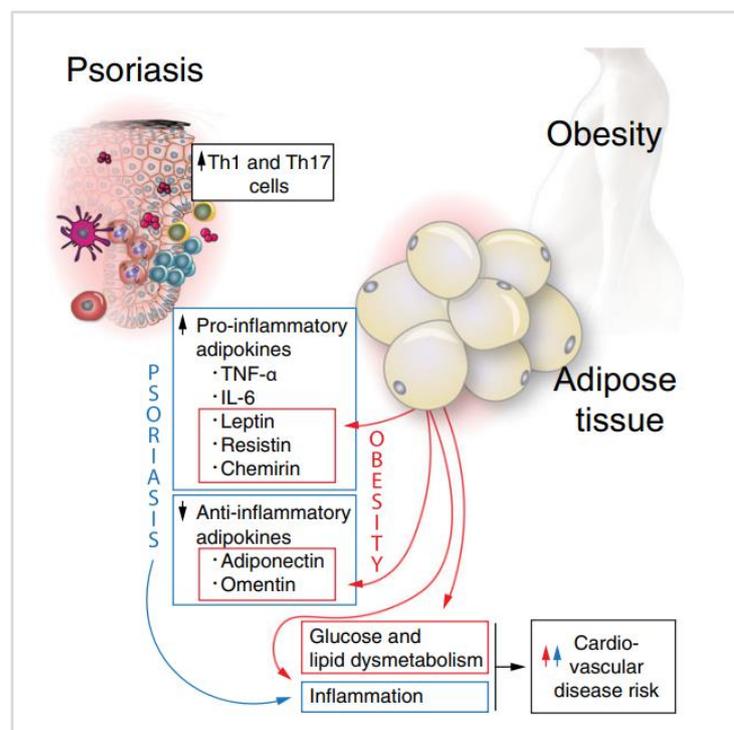
La correlación entre el consumo de alcohol y el riesgo de psoriasis aún no está clara y muchos estudios han señalado conclusiones contradictorias. Se sabe que la ingesta de alcohol puede aumentar la producción de citocinas proinflamatorias, promover la proliferación de linfocitos, lo que puede desencadenar inflamación sistémica crónica. Algunos trabajos han demostrado que el alcohol y la acetona pueden estimular la proliferación de queratinocito, elevando los niveles de ARNm de los genes característicos de la proliferación queratinocitos (57).

## Dieta y obesidad

Se sabe que la obesidad, el aumento del índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de la cintura son factores de riesgo significativos para el desarrollo de la psoriasis (7,58–61). La obesidad se conoce como un proceso inflamatorio crónico de bajo grado con niveles elevados de proteína C reactiva, IL-6, TNF y leptina. Según estudios recientes, existiría vínculo patogénico entre la obesidad y la psoriasis en el que habría un estado inflamatorio con macrófagos, adipocinas proinflamatorias y citocinas. El papel de las adipocinas en la psoriasis ha sido el objetivo de muchos estudios

recientes(59,62,63). La leptina es una adipocina, cuya función principal es regular la ingesta de alimentos. Además, tiene un efecto inmunomodulador, estimulando a los macrófagos para producir citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-6) y puede inducir la proliferación de células Th1 (64,65). Datos recientes han demostrado que los pacientes con psoriasis tienen niveles elevados de leptina sérica, en comparación con la población sana. De hecho, la psoriasis también se considera un factor de riesgo de hiperleptinemia (66,67). Además, en la psoriasis, el nivel sérico de adiponectina (adipocina antiinflamatoria) disminuye y se correlaciona inversamente con la extensión de la psoriasis. No sólo las adipocinas están vinculadas entre psoriasis y obesidad, sino también el TNF- $\alpha$ . Se ha demostrado que la producción excesiva del factor de necrosis tumoral juega un papel importante en la patogenia de la psoriasis y conduce a una rápida proliferación de las células de la piel. Hay evidencia, que TNF- $\alpha$  también puede influir en la gravedad de las lesiones psoriásicas en pacientes obesos debido a la sobreexpresión del TNF- $\alpha$  en el tejido adiposo (59,68) .

Figura 3. Citocinas y adipocinas en psoriasis y obesidad. Adaptada de Coimbra et al(69).



## Fármacos

Existe evidencia de que algunos medicamentos pueden iniciar psoriasis *de novo*, exacerbar lesiones de psoriasis preexistentes, e inducir una forma de psoriasis resistente al tratamiento. Clásicamente, los fármacos que están asociados con la inducción o exacerbación de la psoriasis incluyen betabloqueantes, antiproliferativos (imiquimod), antivirales, litio, antipalúdicos (cloroquina e hidroxicloroquina), medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, interferones y terbinafina (70,71). En los últimos años, se han incluido nuevos fármacos a esta lista de tratamientos que pueden inducir o empeorar una psoriasis preexistente como los inhibidores del TNF- $\alpha$ , nivolumab, pembrolizumab, bupropion, antagonistas del factor de crecimiento endotelial vascular y rituximab (21). La hipótesis más aceptada sugiere que existe una interacción entre el TNF- $\alpha$  e IFN- $\alpha$ . El IFN- $\alpha$  es una citocina importante que controla la inmunidad natural y se produce principalmente a partir de CD plasmocitoides (CDp) a través de estímulos como infecciones o traumatismos y, es un elemento clave en la fase temprana de la formación de la placa de psoriasis. El TNF- $\alpha$  regula negativamente la producción de IFN- $\alpha$ , por lo tanto, la terapia anti-TNF- $\alpha$  podría aumentar la expresión de IFN- $\alpha$  e inducir y promover la psoriasis (72).

## Exposición ultravioleta

El espectro de la radiación ultravioleta se divide según las longitudes de onda: la UVC de banda corta (100–290 nm) - que es mayoritariamente absorbido por la capa de ozono en la atmósfera -, la banda media UVB (290-320) y la UVA de banda larga (320-400 nm). La mejora de la psoriasis después de la exposición a la luz solar o fuentes artificiales se ha observado durante mucho tiempo. De hecho, la fototerapia en forma UVB de banda estrecha (311 nm) y PUVA (terapia combinada de psoraleno oral con exposición a UVA) son ampliamente utilizados en el tratamiento de la psoriasis (73).

El mecanismo de la terapia UV incluye principalmente tres aspectos:

- 1) Se puede producir más vitamina D mediante la exposición a los rayos UVB. La vitamina D es una hormona que juega un papel fundamental en el tratamiento de la psoriasis. Los datos muestran que la concentración óptima de vitamina D (25[OH]D) en el nivel sérico circulante para un efecto máximo debe ser entre 30 y 50 ng/mL (75–125 nmol/L).<sup>35</sup>. Por lo tanto, si la vitamina D es inferior a 30 ng/mL, la exposición a los rayos UV-B beneficiará a muchos pacientes. Además, la vitamina D juega un papel vital en la regulación de células dendríticas, la modulación de los queratinocitos y la proliferación de células T (74,75).
- 2) La radiación UVB tiene efectos pro-apoptóticos, conduce a la producción de diversas citocinas pro y antiinflamatorias y, simultáneamente suprime la diferenciación de células Th17 e inhibe la expresión de IL-23/IL-17 (76).
- 3) Además, la exposición a los rayos UV puede reducir la migración de las células inmunitarias a la piel y reducir los péptidos antimicrobianos relacionados con la psoriasis, en particular LL-37 y psoriasina que están visiblemente incrementados en la psoriasis (77).

### Microbioma

La microbiota humana puede definirse como el conjunto de microorganismos que viven con, sobre y dentro de nosotros; mientras que el microbioma humano se refiere a todo el hábitat, incluidos los microorganismos, sus genomas y las condiciones ambientales(78). Los avances recientes han puesto de relieve el papel crucial de la microbiota cutánea e intestinal en la fisiopatología de la psoriasis.

#### *Microbiota cutánea*

La piel de los pacientes con psoriasis tiene un microbioma diferente al de un paciente sin la dermatosis (tabla 4). Los *Staphylococcus* y *Streptococcus* son los agentes más comunes en todas las capas de la piel (7). Además, *Malassezia* y las especies de *Candida* también están relacionadas con la psoriasis (7). De manera contraria, *Propionibacterium acnes* suele estar presente en la piel de una persona sana

en lugar de piel psoriásica (79). La alteración del microbiota provoca una reacción inmune, realizada especialmente por las células T productoras de IL-22 que juegan un papel crítico en el agravamiento de la inflamación de la piel (7).

Tabla 4. Microorganismos principales en psoriasis (21).

Localización	Especies
Amígdalas	<i>Streptococcus spp</i>
Piel	<i>Streptococcus spp.</i>
	<i>Staphylococcus spp.</i>
	<i>Candida spp.</i>
	<i>Malassezia spp. Propionibacterium acnes*</i>
Intestino	<i>Bacteroides fragilis</i>
	<i>Clostridium spp</i>

\*Raramente presente en la piel de pacientes con psoriasis

#### *Microbiota intestinal*

Al igual que en otras enfermedades inmunomediadas, los pacientes con psoriasis parecen presentar una disbiosis en la microbiota intestinal. Esta disbiosis se manifiesta con una menor diversidad (menor número de géneros microbianos), así como un perfil diferente del microbioma con aumento de la ratio *Firmicutes/Bacteroidetes*. La reducción en los géneros *Bacteroidetes*, *Bacteroides* y *Faecalibacterium*, así como un incremento en *Ruminococcus*, *Blautia*, *Collinsella*, *Dorea* y *Bifidobacterium* encontrados, parecen determinar un perfil proinflamatorio en la recién descrita disbiosis intestinal psoriásica (80). Este campo, en gran desarrollo, es otra de las potenciales líneas de investigación de la enfermedad.

#### **1.3.4 Sistema inmunitario**

El desequilibrio del sistema inmunitario tiene un papel crucial en la fisiopatología de la psoriasis y están implicados el sistema inmunitario tanto innato como adaptativo. Las interacciones entre las células dendríticas, los linfocitos T, los queratinocitos, los neutrófilos

y las citocinas liberadas de las células del sistema inmunitario contribuyen al inicio y cronificación de la inflamación cutánea que caracteriza la psoriasis. En el siguiente apartado se desarrolla la fisiopatogenia de la enfermedad.

## **1.4 Fisiopatogenia**

La fisiopatogenia de la psoriasis se basa en una compleja relación entre la susceptibilidad genética, los desencadenantes ambientales y los componentes de la inmunidad innata y adaptativa. En esencia, la psoriasis es una enfermedad mediada por los linfocitos T, en la que una alteración de la regulación del sistema inmune en la piel fomenta respuestas inflamatorias y da lugar a una proliferación anormal de queratinocitos y un extenso infiltrado de células inflamatorias (81,82). En la actualidad, la respuesta inmune del eje IL-23/Th17 es la principal vía patogénica de la psoriasis en placa, hecho que explica que los tratamientos con mayor respuesta en la psoriasis actúen en su inhibición.

### **1.4.1 Las células involucradas**

#### Las células T helper y las células T citotóxicas

El papel de las células T en la patogenia de la psoriasis ha sido bien descrito, y tanto las células T CD4+ (linfocitos T *helper*, Th) como las células T CD8+ (linfocitos T citotóxicos, Tc) parecen ser críticas en el desarrollo de las lesiones cutáneas (83–88). La inyección de células T CD4+, y no CD8+, obtenidas de pacientes con psoriasis en piel humana no lesional *in vitro*, y luego injertadas en modelo de ratones inmunodeficientes, ha demostrado que es responsable del desarrollo de la psoriasis (89). A este proceso impulsado por las células T CD4+ le sigue la activación y el reclutamiento de las células T CD8+. A la inversa del modelo de psoriasis basado en células T CD4+, una infiltración epidérmica temprana de células T CD8+ se cree que es esencial para la aparición de la inflamación de la psoriasis, en lugar de la infiltración dérmica de células T CD4+ (90,91). En general, en la piel con psoriasis, así como en

sangre periférica, el número de CD4+ y CD8+ están aumentados (83–85,87,88). Estas células expresan CLA y receptores de quimiocinas y penetran en la piel interactuando con las células endoteliales que expresan moléculas de adhesión, como la P-selectina y E-selectina. Esto explicaría la marcada infiltración de células T CD4+ y CD8+ en la dermis y la epidermis de la piel psoriásica lesional, respectivamente (83–85,87,89).

Se han identificado múltiples subpoblaciones de linfocitos Th CD4+ y Tc CD8+ dentro de los infiltrados celulares según la producción de citocinas: células Th1, Th17, Th9, Th foliculares y Th22, y del mismo modo con los linfocitos CD8+. Los Th1 y Tc1 muestran el transductor de señal y el activador de la transcripción 1 (STAT1) y la expresión de T-bet como factores transcripcionales característicos (92), liberan IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-2, expresan de CXCR3 como receptor de quimioquinas y se diferencian en presencia de IL-12 (93,94). Los Th17 y Tc17 expresan STAT3 y ROR $\gamma$ t como factores transcripcionales, liberan IL-17, IL-17F, TNF- $\alpha$ , IL-21, IL-22 e IL-26, expresan el receptor IL-23, los receptores de quimiocinas CCR6 y CCR4 (95,96) y se diferencian en presencia de IL-23, IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$  e IL-6 (97,98). Los Th22 y Tc22 expresan STAT3 como factor de transcripción; liberan IL-22, tienen CCR10, CCR6 y CCR4 como receptores de quimioquinas y su la diferenciación está impulsada por TNF- $\alpha$  e IL-6 (99,100). Otras subpoblaciones de células Th, como las Th9 y las Th foliculares contribuyen a la patogenia de la psoriasis a través de la mejora de las vías inmunitarias más relevantes, en particular, la señalización de IL-17 (101,102).

#### Linfocitos T de memoria residentes

Los linfocitos T de memoria residentes (TMR) son un subgrupo recientemente identificado de linfocitos T memoria no circulante, que persisten a largo plazo en los tejidos periféricos. Estas células expresan CD69, y determinados subgrupos expresan también CD103 y CD49a(103). En un individuo sano, los linfocitos TMR se diferencian y se acumulan en los tejidos después de una infección o de una vacuna, para producir respuestas inmunitarias locales rápidas cuando tiene lugar una reexposición a los

patógenos(103). Sin embargo, los linfocitos TMR también pueden desarrollarse tras una sensibilización a autoantígenos, con lo que intervienen en la patogenia de enfermedades como la psoriasis. Es posible que la presencia localizada persistente de células TMR patógenas derivadas de linfocitos T autoreactivos con una expansión clonal explique la reaparición de las placas de psoriasis, generalmente en las mismas localizaciones del cuerpo (104).

Actualmente, se está investigando mucho en este campo y cada vez es mayor la evidencia que indica que la mayoría de linfocitos T CD8+ de las placas de psoriasis se encuentran en forma de linfocitos TRM(105), lo que implica un papel predominante de los linfocitos T CD8+ RM en la recidiva de las placas. En biopsias obtenidas de lesiones de psoriasis, la mayor parte de los linfocitos T CD8+ productores de IL17A eran linfocitos TRM, mientras que la mayoría de linfocitos T CD4+ productores de IL-17A no fueron TRM (106).

### Linfocitos T reguladores

Los linfocitos T reguladores (Treg), que suponen un 5-10% de los linfocitos T residentes en la piel, juegan un papel fundamental en la homeostasis inmunitaria al suprimir la inflamación mediada por las células T efectoras (107). Los linfocitos Treg se caracterizan por una expresión elevada de Foxp3 (factor de transcripción clave esencial para su función), de IL-25 (la cadena alfa del receptor de la IL-2), así como por la producción de TGF- $\beta$ , IL-10, perforina y granzima A. Los linfocitos Treg y Th17 tienen como precursor común los linfocitos T *naive* y sus programas de diferenciación tienen una interconexión recíproca. Los Treg ejercen efectos antiinflamatorios mediante la producción de IL-10, inhibiendo la actividad de otros linfocitos T residentes en la piel, como los Th17 (108). El equilibrio entre los linfocitos T17 proinflamatorios y los Treg inmunosupresores desempeña un papel crucial en la patogenia de distintas enfermedades inmunomediadas (82). En psoriasis, se ha sugerido que los linfocitos Treg muestran déficits proliferativos y funcionales que pueden permitir una hiperproliferación de los linfocitos T

patogénicos(109) -probablemente mediada por la IL23-, y un déficit de citocinas antiinflamatorias (IL-10, TGF- $\beta$ ), necesarias para la inhibición de esta respuesta proinflamatoria exagerada (Figura 4) (110).

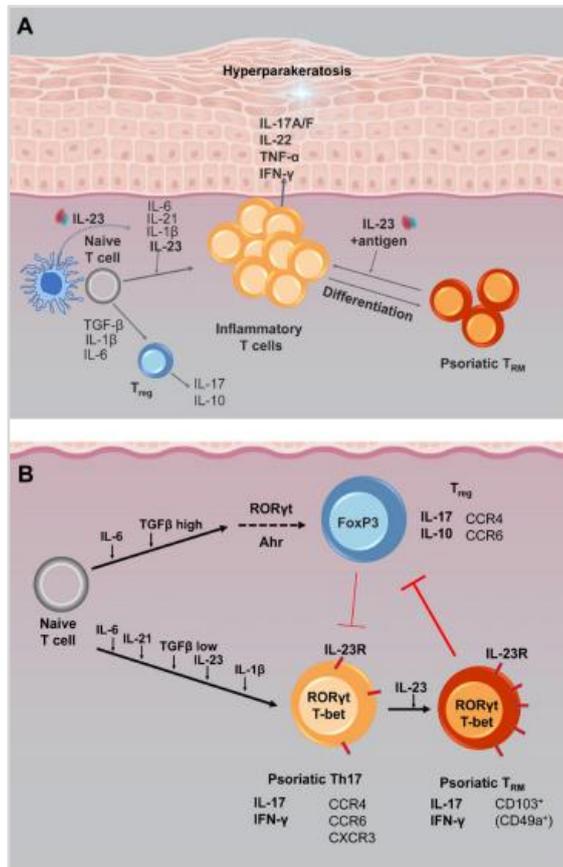


Figura 4. Adaptada de Eyerich K et al.

(A) Subgrupos de linfocitos T en psoriasis, su diferenciación función y fenotipo. Una alta concentración de TGF- $\beta$  fomenta la diferenciación de linfocitos Treg, mientras que la presencia de IL-6, TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$  e IL-21 fomenta una diferenciación de Th17.

(B) Cuando la psoriasis progresa a un estado más crónico, los niveles elevados sostenidos de IL-23 en combinación con concentraciones bajas de TGF- $\beta$ , fomentan la expresión del IL-23R, lo cual favorece la diferenciación de Th17 y la inhibición de los linfocitos Treg.

### Las células T $\gamma\delta$

Estudios recientes han revelado que la mayoría de las células T productoras de IL-17 expresan el receptor de células T  $\gamma\delta$  tanto en los pacientes con psoriasis como en modelos murinos (111,112). Estas células producen IL-17 e IL-22 tras la estimulación con IL-23 o IL-1 $\beta$ , y comparten múltiples características con los linfocitos Th17 y Tc17, expresando de manera constitutiva el receptor de IL-23, CLA, receptores de quimiocinas (CCR6) y el factor de transcripción ROR $\gamma$ t (111,112).

De manera similar al modelo murino deficiente en el receptor de IL-17, la hiperplasia epidérmica y la inflamación inducidas por IL-23 disminuyeron

significativamente en ratones deficientes en el receptor de células T  $\delta$  (113). Además, se detectó una mayor infiltración de células T  $\gamma\delta$ + productoras de IL-17 frente a células T  $\gamma\delta$ - productoras de IL-17 en las placas de psoriasis en humanos (113).

### Las células dendríticas

Existen distintos subtipos de células dendríticas en la piel: las células de Langerhans (CD epidérmicas), y las células plasmocitoides y mieloides (CD dérmicas) (114). Estas células se encuentran incrementadas en las placas de psoriasis, pero sólo las CD dérmicas parecen contribuir en la patogenia de la enfermedad actuando como potentes células presentadoras de antígenos y como fuentes de mediadores clave, incluidos el TNF- $\alpha$  y la IL-23. Sin embargo, el papel patogénico de las células de Langerhans aún es incierto.

#### *Células dendríticas plasmocitoides*

Las CD plasmocitoides (CDp), identificadas por un fenotipo HLA-DR+CD11c-CD123hiBDCA-2+(114), actúan especialmente durante la fase inicial de la psoriasis y, su activación conduce a una importante producción de IFN- $\alpha$ , representando uno de los *primum movens* en la patogenia de la psoriasis. Estas células responden a partículas víricas y bacterianas, a través de los *Toll-like receptors* (TLR) 7 y 9 (115,116) y también a otros desencadenantes como la quemerina y agonistas de los TLR: complejos DNA/RNA con LL37,  $\beta$ -defensinas, lisozimas o IL-26 (117–119).

#### *Células dendríticas mieloides*

Las subpoblaciones de CD mieloides (CDm) se caracterizan por ser CD11c positivas y se pueden distinguir dos subpoblaciones de CDm:

- Las células CD11c+CD1c-, que son fenotípicamente inmaduras, producen citocinas inflamatorias (TNF e IL-6), y representan la subpoblación CD11c+ más prevalente que en la placa de psoriasis (120,121). Estas DC relativamente inmaduras, también conocidas como Tip-CD o CDm inflamatorias, se consideran jugadores cruciales en la patogenia de la psoriasis (114). De hecho, secretan grandes cantidades de TNF-

$\alpha$  y expresan enzima óxido nítrico sintetasa inducible, que amplifica la respuesta inflamatoria, así como factores que participan en la hiperplasia epidérmica como IL-20(121,122). Además, son elementos clave en la producción de IL-12, participan en la polarización a una respuesta Th1 y activan los linfocitos Th17 a través de la vía IL12/23.

- Una segunda población de CDm caracterizada por el fenotipo CD11c+ DC-LAMP+ DEC 205/CD205+BDCA-1+, actúa como célula presentadora de antígeno madura residente y es fenotípicamente similar a las encontradas en la piel normal(114). El número de estas CD no está aumentado en la placa de psoriasis en comparación con la piel no afectada (114). Estas CD "residentes" maduras son probablemente responsables de la presentación del antígeno a las células T cutáneas que ocurre in situ dentro de la dermis (123).

### Neutrófilos

Los neutrófilos infiltran en la dermis en la fase temprana de la formación de la placa psoriásica, y posteriormente migran a la epidermis, agregándose en microabscesos (microabscesos de Munro). Los ligandos para CXCR2, como CXCL-1, CXCL-2, CXCL-8 y péptidos antimicrobianos (AMPs), se expresan de manera abundante en la piel con psoriasis (124), y son producidos principalmente por queratinocitos tras la estimulación con IL-17, IL-22 y TNF (125,126). Los neutrófilos constituyen una fuente relevante de mediadores proinflamatorios, incluyendo la IL-17 que es, al mismo tiempo, un factor inductor de su supervivencia, reclutamiento y activación (127,128) . Dado que expresan el receptor de IL-17, la IL-17 podría constituir un importante autoamplificador autocrino. Algunos estudios han apuntado a los neutrófilos como fuentes relevantes de IL-17 que se libera a través de trampas extracelulares y degranulación convencional a través de su expresión de ROR $\gamma$ t, cuya activación está regulada por IL-23 e IL-6 (127). Además, los neutrófilos no responden

solo a IL-23, sino también a IL-6 e IL-17, por lo que su expresión y secreción de IL-17 podría ser que no dependiera de la estimulación de IL-23.

### Mastocitos

Se sabe que los mastocitos infiltran la piel durante las primeras fases de la formación de placa psoriásica y que producen factores proinflamatorios que incluyen IL-8, IL-22 e IL-17 (129,130). La evidencia de que una gran cantidad de mastocitos estaban involucrados en los primeros pasos de la cascada patogénica de la psoriasis y su capacidad para producir mediadores patogénicos se publicó en un estudio en el que la infiltración por mastocitos se asoció con la presencia de CDp y neutrófilos dentro de la dermis, y con producción de quemerina derivada de mastocitos (131). Por otro lado, un estudio reciente también reveló su capacidad para expresar transcripciones de ARNm que codifican tanto para IL-22 como para IL-17; y para liberar citocinas a través de la formación de trampas extracelulares o degranulación, como ocurre con la IL-17, tras la estimulación con IL-23 e IL-1 $\beta$  (129). Se ha publicado que los mastocitos son la principal célula productora de IL-22 en la piel lesional, mientras que la IL-17 deriva principalmente de las células T y sólo una porción relativamente pequeña puede atribuirse a los mastocitos (129). Sin embargo, contrariamente a estos hallazgos, otro trabajo encontró que los mastocitos son uno de los productores predominantes de IL-17 en la piel lesionada psoriásica, así como en la piel normal (127).

### Células NK y células NK-T

Las células Natural Killer (NK), células CD56+CD16+, y las células NK-T (que comparten características tanto de las células T como de las células NK) constituyen un subconjunto heterogéneo de células inmunitarias que están aumentadas de manera significativa en la piel con placas psoriásicas (132). Estas células tienen la capacidad de producir citocinas, como IFN- $\gamma$ , IL-17, TNF- $\alpha$  e IL-22 y, en particular, las células NK-T, expresan receptores de quimiocinas, como CXCR3, CCR5 y CCR6, que facilitan su reclutamiento en la piel lesionada (133). Aunque está claro que estas células pueden

contribuir al proceso inflamatorio, su papel patogénico aún no se comprende completamente.

### Células linfoides innatas

Las células linfoides innatas (CLI) representan un grupo heterogéneo de células inmunitarias que carecen de receptores de antígenos o marcadores de células T/B. Entre las CLI que expresan NKp44 encontramos las CLI del grupo 3, que expresan el factor de transcripción ROR $\gamma$ t y, tras la estimulación con IL-1 $\beta$  e IL-23 producen tanto IL-17 como IL-22 (134,135). El número de CLI3 NKp44+ está significativamente aumentado en la piel lesional en comparación a la piel psoriásica no lesionada, y es mayor en sangre periférica de los pacientes con psoriasis en comparación con individuos sanos o pacientes con dermatitis atópica (134). Además, se ha observado una reducción de estas células tanto en piel como en la sangre periférica tras el tratamiento con anti-TNF $\alpha$  (135).

### El queratinocito

Los estudios más recientes sugieren que el queratinocito no sólo se ocupa de los cambios estructurales de la piel, sino que tiene un papel esencial como iniciador del proceso inflamatorio, y también actúa promoviendo y manteniendo la respuesta inmune, liberando quimiocinas y otros factores quimioatrayentes que permitirán la llegada de más células inflamatorias (136,137). Tras el estímulo de distintos factores desencadenantes- infecciones, estrés, trauma, fármacos- los queratinocitos son capaces de liberar quimiocinas que atraen a un mayor número de células inflamatorias. Entre estas moléculas se encuentran los péptidos antimicrobianos como el péptido LL-37, las defensinas y la psoriasina (S100A7). En los pacientes con psoriasis, estos péptidos formarían agregados con el ADN propio, y estos complejos mediarían la activación de diversas poblaciones de células dendríticas. Como ya se ha mencionado anteriormente, los queratinocitos también participan en el mantenimiento del proceso inflamatorio, siendo sensibles a gran parte de las citocinas liberadas por los linfocitos T

efectores como los Th1 y Th17. De esto modo, sintetizan y liberan al medio extracelular sustancias que favorecen la potenciación y perpetuación del proceso inflamatorio: CXCL8 (IL-8), CCL2 (MCP-1), CCL5 (RANTES), CX10 (IP-10), IL-15, IL-18. CCL20 (MIP.3a) o CCL13 (CMP-4); también producen factores de crecimiento, como el factor de crecimiento endotelial vascular, que contribuye al aumento de la dilatación y permeabilidad vasculares, y a un incremento de capilares dérmicos. Por otro lado, existe evidencia que los queratinocitos en los pacientes con psoriasis presentan alteraciones intrínsecas que dan lugar a una alteración en las señales de senescencia y apoptosis, así como en respuesta a múltiples señales químicas de las células inflamatorias implicadas (TGF- $\beta$ , antirregulina, factor de crecimiento de los queratinocitos, factor de crecimiento fibroblástico 10, IL-19 e IL-20), que favorecen su proliferación, diferenciación y resistencia a la apoptosis (137,138).

#### 1.4.2 Las principales citocinas

Los circuitos patogénicos involucran múltiples mediadores, incluidas las citocinas que actualmente son los principales objetivos terapéuticos. Distintos estudios, experimentos *in vitro* y experiencias clínicas exitosas (y no exitosas) en el tratamiento de la psoriasis han ayudado a definir el papel de cada citocina en la inducción del fenotipo de psoriasis y su relevancia terapéutica (Figura 5).

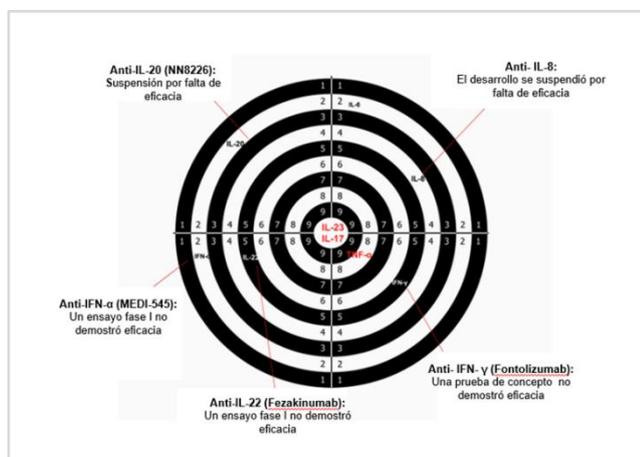


Figura 5. Estrategias terapéuticas en psoriasis. El tiro al blanco muestra las mejores dianas en el tratamiento de la psoriasis mientras a medida que nos alejamos del centro otras citocinas patogénicas no han demostrado eficacia en los ensayos o pruebas de concepto. Figura adapta de Chiriccozzi et al. (10).

### Interferón- $\alpha$

El IFN- $\alpha$  pertenece a la familia de los interferones tipo I. Es producido por la CDp y, al igual que otros IFN tipo I, activa las CDm inmaduras para producir IL-12, IL-15, IL-18 e IL-23 (139). Se considera que el IFN- $\alpha$  es uno de los iniciadores de la inflamación de la psoriasis y actúa como una citocina aguas arriba a lo largo del eje IL-23/IL-17. Algunos estudios en modelos murinos han puesto de manifiesto el papel patogénico del IFN $\alpha$  en la psoriasis. En un estudio, se observó que la neutralización del IFN- $\alpha$  prevenía el desarrollo espontáneo de lesiones psoriásicas en ratones xenotrasplantados con piel no lesional de pacientes con psoriasis. En este modelo, el desarrollo de lesiones psoriásicas se asoció con un aumento de los niveles de IFN- $\alpha$ , lo que demuestra su papel patogénico (140). Además, en otro modelo de ratones que carecen de un factor transcripcional, IRF-2 (factor regulador de IFN-2), que pertenece a la vía IFN- $\alpha/\beta$  y que actúa como factor de regulación negativa, se observó el desarrollo de psoriasis de manera espontánea (141). Sin embargo, un ensayo clínico (fase I) con un agente anti-IFN- $\alpha$  (MEDI-545) en pacientes con la psoriasis en placas no mostró mejoría clínica (142).

### Interferón- $\gamma$

Antes del revolucionario modelo patogénico centrado en la vía IL23-IL17, el eje IL-12/IFN- $\gamma$  se consideraba esencial en la patogenia de la psoriasis. Algunos estudios han demostrado el desarrollo de psoriasis después de las inyecciones de IFN- $\gamma$  (143), y una regulación a la baja de las interleucinas derivadas de las CD como IL-23p19, IL12/23p40 y óxido nítrico sintasa intracelular mediante la neutralización terapéutica de IFN- $\gamma$ , confirmando la regulación de IFN- $\gamma$  en la actividad de las CD (144). Además, el papel potencial del IFN- $\gamma$  en los pasos iniciales, antes del desarrollo de lesiones visibles, ha sido sugerido por otros hallazgos que muestran la producción de IFN- $\gamma$  por parte de los iniciadores de la cascada patogénica psoriásica, como las células T autorreactivas (145). Por lo tanto, la señalización de IFN- $\gamma$  probablemente puede caracterizar las

primeras fases de enfermedad, aunque no sea relevante desde el punto de vista terapéutico. De hecho, el bloqueo de IFN- $\gamma$  con un anticuerpo neutralizante (fontolizumab) demostró mínimos efectos beneficiosos mínimos en el tratamiento de la psoriasis (144).

### Interleucina -17

La familia de la IL17 incluye seis miembros de citocinas distintas, desde la IL17-A a la IL-17F(146) y, en el momento actual, la IL17 se considera una citocina efectora clave en la patogénesis de la psoriasis. Se han detectado niveles elevados de expresión de ARNm de IL-17 y/o concentraciones de proteína en piel lesional y no lesional, suero y líquido lagrimal de pacientes con psoriasis, en comparación con controles sanos (147). Esta mayor expresión se asocia con un número significativamente mayor de células productoras de IL-17 circulantes y en la piel (84). Los Th17 han sido inicialmente considerados como la fuente fundamental de esta citocina, sin embargo, existen distintos elementos celulares implicados en su producción, entre los que se encuentran células del sistema inmunitario innato (mastocitos, neutrófilos, macrófagos, CD, células NK y CLI del grupo 3), así como del sistema inmunitario adaptativo (células T Cd8+, células T NK) (148).

La IL-17A, IL-17E, IL-17F tienen una participación fundamental en el desarrollo de las placas de psoriasis a través de sus efectos sobre los queratinocitos, las células endoteliales y los fibroblastos. Participan en la acumulación de neutrófilos y en la formación de microabscesos epidérmicos, en el estímulo del sistema inmunológico (péptidos antimicrobianos), la disrupción de la barrera epidérmica (disminución de la filagrina y moléculas de adhesión), así como en el reclutamiento de CDm y los propios Th17 (148). La prueba final de la centralidad de la IL-17 está representada por la eficacia obtenida por los inhibidores de IL-17 para revertir la características histológicas y moleculares de la psoriasis en más del 80% de los pacientes tratados (146).

### Interleucina 22

La IL-22 pertenece a la familia de citocinas IL-20 y se produce en combinación con la IL-17 por las células Th17, CLI del grupo 3 y mastocitos, o exclusivamente por las células Th22 y Tc22 (100,149). La expresión del receptor de IL-22 está aumentada en la epidermis de la piel psoriásica lesional en comparación con la piel normal, y su efecto está principalmente dirigido a los queratinocitos. En particular, la IL-22 mejora la migración de queratinocitos, produce hiperplasia epidérmica, inhibe la diferenciación de queratinocitos e induce la expresión de quimiocinas y quimioatrayentes de neutrófilos aunque en menor medida que la IL-17 (150,151). Se ha detectado una expresión aumentada de IL-22 tanto en la piel lesional como en la sangre periférica, y los niveles de IL-22 se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y disminuyen significativamente durante los tratamientos (83,152). A pesar de una multitud de pruebas que respaldan el papel central de la IL-22, la estrategia terapéutica de bloqueo de IL-22 no tuvo éxito. De hecho, el desarrollo de un anticuerpo neutralizante de IL-22 para el tratamiento de la psoriasis, llamado fezakinumab, fue suspendido y actualmente se está desarrollando para dermatitis atópica (153).

### Interleucina-23

La IL-23 pertenece a la familia de citocinas IL-6/IL-12. Muestra similitudes con IL-12 ya que ambas son heterodímeros constituidos por dos subunidades: la subunidad p40, compartida por ambas citocinas, y p19 o p35 subunidad que compone únicamente IL-23 o IL-12, respectivamente (154). Esta citocina es producida en las lesiones psoriásicas por las CD inflamatorias (BCDA-1-) y residentes (BDCA-1+), así como por las células de Langerhans epidérmicas, los macrófagos y los queratinocitos. La IL-23 es un puente entre los sistemas inmunitarios innatos y adaptativo, ya que actúa sobre los linfocitos y las células inmunitarias innatas. Normalmente, la IL-23 confiere inmunidad frente a las infecciones bacterianas y fúngicas. Sin embargo, una mala regulación de la producción de IL-23 fomenta la aparición de la inflamación crónica. La señalización se

produce a través del receptor de la IL-23, que se cree que se expresa en varios tipos de células del sistema inmunitario, incluidos los linfocitos T, los neutrófilos, los mastocitos, las CLI y los macrófagos (155,156).

La IL-23 junto con TGF $\beta$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 contribuyen en la activación, diferenciación, expansión, y la supervivencia de las células Th17 (157). En el caso de la IL-23, la unión a su receptor activa principalmente el transductor de señal y activador de transcripción (STAT3) que tiene funciones cruciales en esta proliferación y supervivencia de los linfocitos Th17 y Tc17. El STAT 3 regula directamente los genes en los que encuentra el código para la producción de IL17-A, IL17-F e IL23-R y controla indirectamente la expresión del factor de transcripción del receptor huérfano relacionado con el receptor de ácido retinoico (ROR) $\gamma$ t, que regula la diferenciación de los linfocitos Th17(158). De hecho, además de impulsar la diferenciación de las células T *naive* a Th17 para inducir la expresión de IL-17, también induce la expresión de IL-17F, IL-22, e IL-21 (159). Además, la IL-23 estimula una mayor expresión del receptor de IL-23, creando así un bucle amplificador (97). La centralidad de la IL-23 está íntimamente ligada a la IL-17, siendo la IL-23 una citocina clave reguladora en la cascada patogénica.

### TNF- $\alpha$

El TNF- $\alpha$  constituye un mediador de referencia en la patogenia de la psoriasis ya que fue la primera diana terapéutica de terapias biológicas que obtuvo resultados exitosos para el tratamiento de la psoriasis. El TNF- $\alpha$  es producido por varios tipos de células que incluyen células T, CD y queratinocitos (121,124). Muestra actividad proinflamatoria que es potenciada por interacciones sinérgicas con otros mediadores, incluida la IL-17 (151). Se considera una citocina “aguas arriba” en la vía IL-23/IL-17, que actúa como inductora de la producción de IL-23 por las CD (114). Por otro lado, se han detectado niveles elevados de TNF- $\alpha$  tanto en la piel lesional como en el suero de pacientes con psoriasis, en comparación con piel no lesional o sana (160,161).

### 1.4.3 Vías patogénicas

#### El eje IL-23/Th17

Actualmente se considera que el eje IL-23/Th17 es la principal vía patogénica de la psoriasis en placa, con una fase inicial o temprana y otra fase de amplificación o mantenimiento (Figura 6).

#### *Fase inicial*

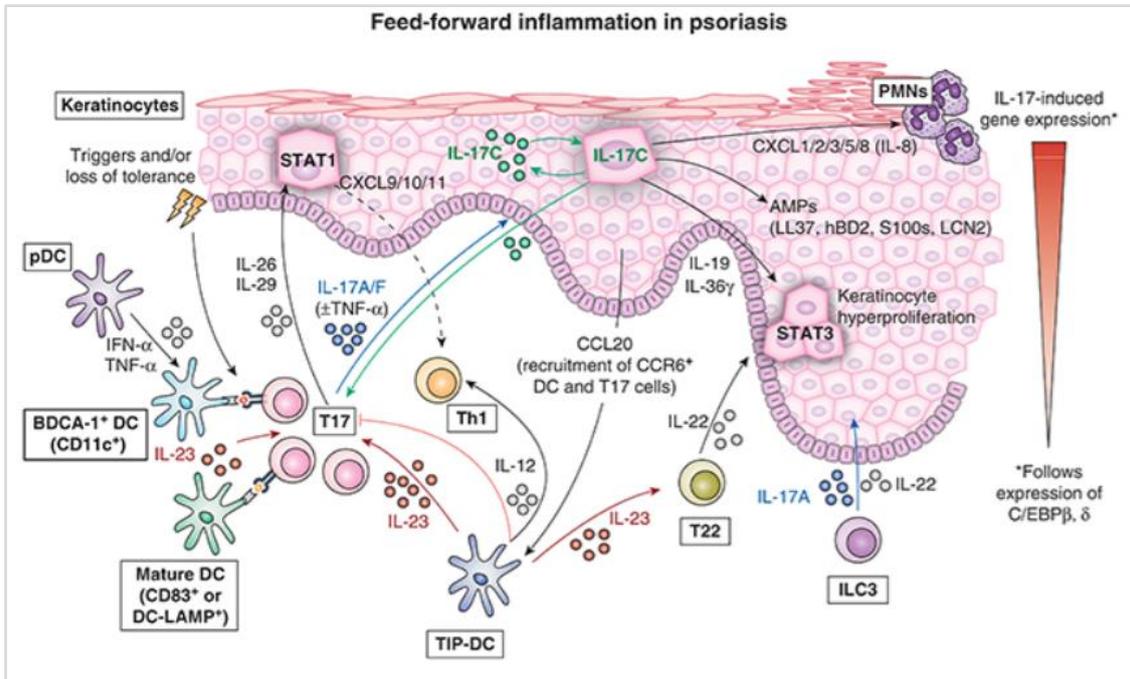
En la fase inicial de la psoriasis, los estímulos ambientales, en combinación con una pérdida de tolerancia, conducen a la activación de las CD. Entre los activadores de las CDp encontramos agonistas de TLR (ARN o ADN de virus o bacterias o el propio material genético), la quequerina, la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), y autoantígenos o péptidos antimicrobianos como la LL-37 (catelicidina), $\beta$ -defensinas, psoriasina, ADAMTSL5, y fosfolipasa A2 grupo 4 (10).

Debido al microambiente inmunológico, tanto las CDp como las CDm, una vez activadas, están sesgadas hacia un fenotipo "inflamatorio", convirtiéndose en productores importantes de citocinas y en células presentadoras de antígeno maduras (CD-LAMP+). Las CDp son las iniciadoras de la cascada inflamatoria a través de su capacidad para producir IFN- $\alpha$ , clave para la activación de las CDm. Estas CDm se convierten en DC dérmicas altamente inflamatorias (Tip-DC) y son capaces de secretar IL12 e IL23 para inducir la diferenciación de los linfocitos *naive* a Th1 y Th17, respectivamente(162), así como otras citocinas inflamatorias.

#### *Fase de mantenimiento y respuesta celular tisular*

Esta fase consiste en una amplia activación de subconjuntos de células T y otras células inmunitarias que aumentan la inflamación y la respuesta celular tisular. En particular, la activación de CD conduce a una reorganización de la infiltración dérmica de células T, y a la formación de agregados de células CD/T que facilitan la activación de la respuesta de las células T(10).

Figura 6. Vías inflamatorias en la patogenia de la psoriasis. Reproducida de Hawkes et al.(163).



Como ya se ha mencionado, las CDm secretan IL-23, que promueve la diferenciación de las células T *naive* hacia un fenotipo Th17, convirtiéndose en células inmunológicas activas, capaces de desarrollar una potente respuesta inflamatoria caracterizada por la producción de IL-17. Además de las células Th17 existen otras fuentes de IL17 entre las que se incluyen células TCD8+, células NK-T, células  $\gamma\delta$ , CLI del grupo 3, células NK y otras células del sistema inmunitario innato. Estas células pueden producir IL17 de manera independiente a IL23 y podrían actuar como un elemento iniciador de la cascada inflamatoria, siendo una fuente temprana de esta citocina (148). La IL-17 junto con otras citocinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$  y la IL-22 serán las encargadas de activar las células tisulares y desencadenar los cambios histopatológicos característicos de la enfermedad. En este escenario, los circuitos inflamatorios mediados por los queratinocitos son centrales para el reclutamiento de más células y para la amplificación de señales inflamatorias y proliferativas. La IL-17A actúa en sinergia con otras citocinas clave en la psoriasis como TNF- $\alpha$  e IL-22, estimulando la expresión de AMPs (LL37,  $\beta$ -defensinas, LCN2, proteínas de la familia

S110A), citocinas inflamatorias (de la familia de la IL-1 e IL-6) y quimiocinas (CXCL1, -3, -5, -8 y CCL20)(10). En particular, la IL-17 estimula los queratinocitos para producir CXCL-1, -3, y -8, quimiocinas que atraen neutrófilos y mantienen su activación y supervivencia. Esta sinergia aumenta también la producción de CCL20, importante para el reclutamiento de células CCR6+ (células T productoras de IL-17 e IL-22 y CD(111,150). Además, el sistema de quimiocinas CCL20/CCR6, junto con el eje CCL19/CCR7, está involucrado en la formación de agregados linfoides en la dermis, compuestos por CDm maduras y células T que producen tanto IL-17 como CCL20(123,164) .La formación de estos grupos induce la activación in situ de las células T y representa el proceso “aguas abajo”. De manera similar, el IFN- $\gamma$  amplifica la señalización de IFN- $\gamma$  e induce el reclutamiento de células productoras de IFN- $\gamma$ , a través de la producción de CXCL9, CXCL10 y CXCL11 por parte de los queratinocitos, que atraen células T CXCR3+ productoras de IFN- $\gamma$ (124).

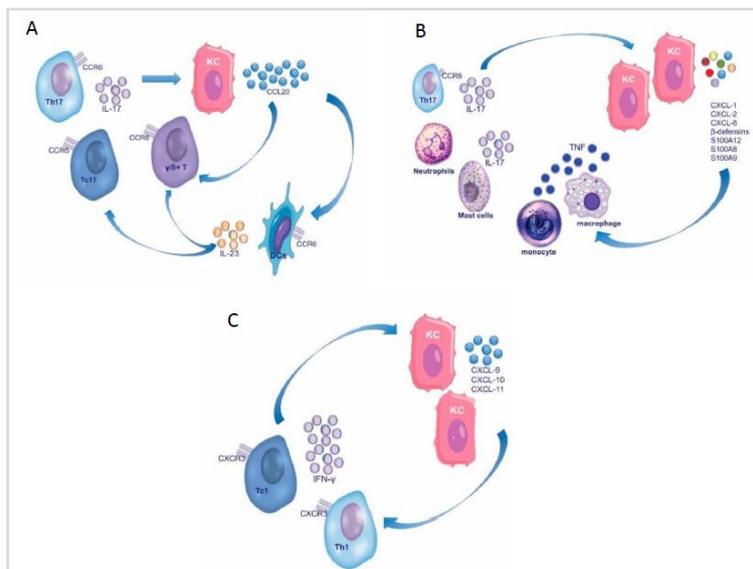


Figura 7. La IL-17 amplifica su señal induciendo a los queratinocitos a producir CCL20 (A) y otros quimioatrayentes (B) y reclutando células productoras IL-17 (A) y otras células inflamatorias. De manera parecida el IFN- $\gamma$  amplifica su señal induciendo al queratinocito a producir CXCL9-11(C). Reproducida de Chiriccozi et al (10).

### Vías de señalización intracelular en la psoriasis

Las citocinas llevan a cabo sus efectos sobre distintos procesos a través de la señalización intracelular. La unión de las citocinas circulantes, como el IFN de tipo 1, IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-22 e IL-23, a sus receptores en la superficie celular, puede inducir un cambio conformacional del receptor y activar las cinasas Janus (JAK) y las señales

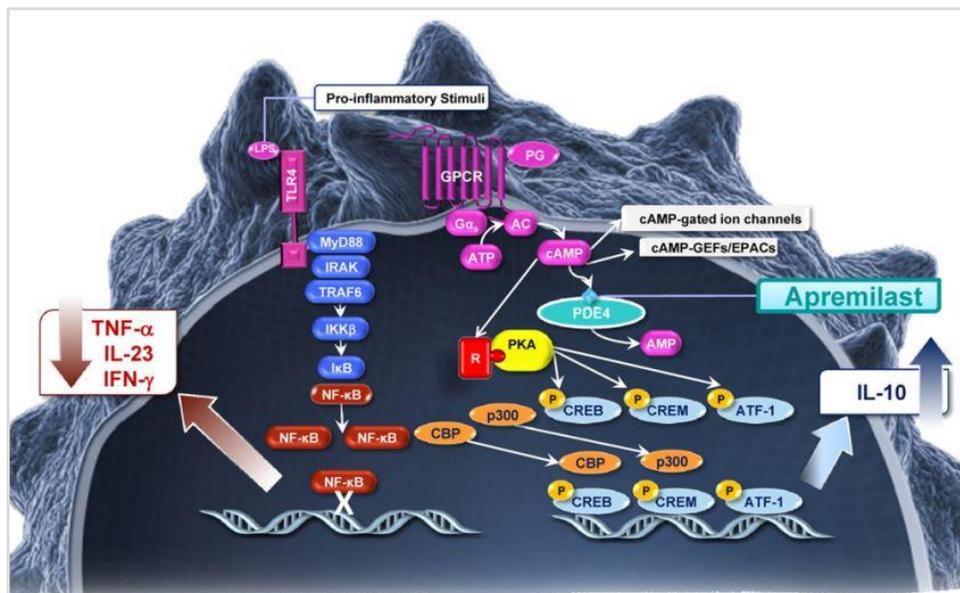
activadoras de la transcripción STAT. Existen 4 tipos de tirosinas cinasas JAK (JAK1, JAK2, JAK 3 y TYK2) y siete tipos de proteínas STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b y STAT6). Al fosforilarse, las JAK pueden activar la vía STAT; su activación condiciona la fosforilación, dimerización y modulación en el núcleo celular de la transcripción de genes que codifican para elementos esenciales para la inflamación (165).

Otro elemento clave de la activación intercelular es la vía NF- $\kappa$ B, un factor de transcripción importante para la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis.

Por otro lado, los niveles intracelulares de AMPc (*monofosfato de adenosina cíclico*) condicionan la intensidad de la respuesta de las células inflamatorias y los queratinocitos. El AMPc es un segundo mensajero que se sintetiza a partir de ATP por la acción de un grupo de enzimas denominadas adenilato ciclasas. Los niveles de AMPc se controlan, además, por la acción de las fosfodiesterasas, una familia de enzimas que degrada el AMPc intracelular (166). Como segundo mensajero, el AMPc regula múltiples vías de señalización (167), siendo una de las más importantes la activación de la proteína cinasa A (PKA). El incremento en la concentración de AMPc favorece la activación la de PKA, que por un lado de fosforila y activa diversos factores de transcripción, como CREB (*cAMP-response element binding protein*) o ATF-1 (*activating transcription factor-1*); y por otro lado, fosforila e inhibe de manera indirecta el NF- $\kappa$ B (*factor de transcripción nuclear Kappa B*) mediante el bloqueo de enzimas tirosin quinasas como las *mitogen activated protein kinase* (MAPK) (166) (figura 1). Esta señalización intracelular por medio de la PKA regula procesos de maduración celular y favorece la síntesis de señales antiinflamatorias que inhiben la producción de mediadores inflamatorios. La acción de las PDE revierte este proceso, degradando el AMPc a AMP; de esta manera, los inhibidores de la PDE, como apremilast, promueven el mantenimiento de unos niveles de AMPc intracelular elevados (Figura 8). En el sistema inmunitario los niveles de AMPc regulan tanto la respuesta innata como la adaptativa (167). Unos niveles altos de AMPc intracelular se asocian a respuestas

inflamatorias más débiles en los monocitos y a una disminución de la citotoxicidad en las células NK. En las células dendríticas, que tienen niveles especialmente altos de PDE4, los inhibidores de la PDE4 suprimen la liberación de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-17, IFN- $\gamma$ ), a la vez que incrementan la producción de mediadores antiinflamatorios (IL-10), lo que tiene como consecuencia la regulación de la respuesta de las células T, suprimiendo las respuestas de tipo Th1. En las células T los niveles elevados de AMPc favorecen la diferenciación de linfocitos Th2 y suprimen la diferenciación y actividad citotóxica de los linfocitos T-CD8+. Además, las células Treg se regulan por altos niveles de AMPc intracelular, imprescindibles para su correcto funcionamiento, que además pueden transferir a sus células diana a través de las uniones estrechas (*gap junctions*)(167).

Figura 8. Mecanismo de acción de apremilast, reproducido de Schafer et al (168).



Las PDE son una familia de enzimas que hidrolizan nucleótidos cíclicos y que regulan los niveles intracelulares de AMPc y GMPc (*guanosín monofosfato cíclico*). En los mamíferos se han descrito 11 familias de PDE que codifican hasta 100 isoformas diferentes (169). La PDE4 es la predominante en las células inflamatorias, incluyendo eosinófilos, macrófagos, células dendríticas, células T y monocitos(170); pero también

se expresa en los queratinocitos, músculo liso, endotelio vascular, y condrocitos articulares (168).

## 1.5 Terapéutica

El tratamiento de la psoriasis depende principalmente de la gravedad de la enfermedad, pero también influyen otros factores en la decisión terapéutica como la presencia de comorbilidades, fármacos concomitantes, terapias previas, presencia de infecciones (hepatitis C, hepatitis B, VIH), posibilidad de embarazo en mujeres en edad fértil así como las preferencias del paciente y el impacto de la enfermedad en su calidad de vida (171).

La psoriasis moderada-grave requiere tratamientos sistémicos, que incluyen terapias sistémicas orales, fototerapia y/o agentes biológicos. La terapia sistémica convencional (metotrexato, ciclosporina, acitretina, así como los fumaratos) y la fototerapia suelen ser los tratamientos de primera línea. Sin embargo, el uso continuo a largo plazo de los sistémicos clásicos no se recomienda debido a su potencial toxicidad de órgano, que con frecuencia conduce a la interrupción del tratamiento o es un motivo de contraindicación. La llegada de la terapia biológica- anticuerpos monoclonales humanizados de acción extracelular que bloquean específicamente citocinas proinflamatorias- ha revolucionado el tratamiento de la psoriasis moderada-grave en las últimas décadas debido a su elevada eficacia y buen perfil de seguridad. A lo largo de la era de la terapia biológica han ido apareciendo distintas moléculas con diferente mecanismo de acción (Figura 9).

Actualmente, se dispone de 11 agentes licenciados para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave (Figura 10)(172,173): cuatro inhibidores del factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , de los cuales tres son anticuerpos monoclonales (infliximab, adalimumab y certolizumab) y uno es una proteína de fusión (etanercept); un inhibidor de la subunidad p40 de las interleucinas (IL) 12 y 23 (anti-IL12/23) (ustekinumab); tres inhibidores de la IL-17A (secukinumab, ixekizumab, brodalumab); y, finalmente, tres inhibidores

inhibidores de la subunidad p19 de la IL-23 (guselkumab, tildrakizumab y risankizumab). No obstante, estos fármacos presentan ciertas limitaciones, como la necesidad de administración parenteral, determinados efectos adversos o su elevado coste, lo que ha estimulado el desarrollo de una nueva generación de moléculas de pequeño tamaño con acciones específicas intracelulares, como apremilast- un inhibidor específico de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) (168).

Figura 9. Cronología histórica y evolución de los descubrimientos fisiopatológicos. Imagen reproducida de (172).

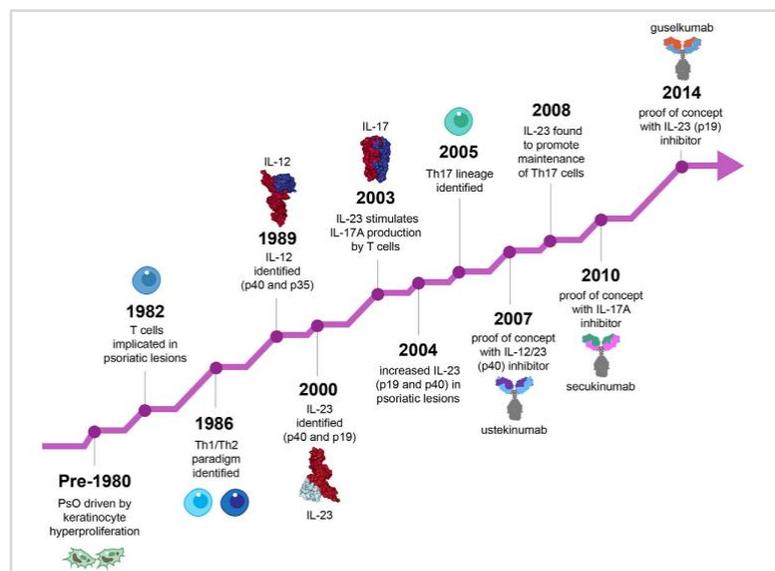
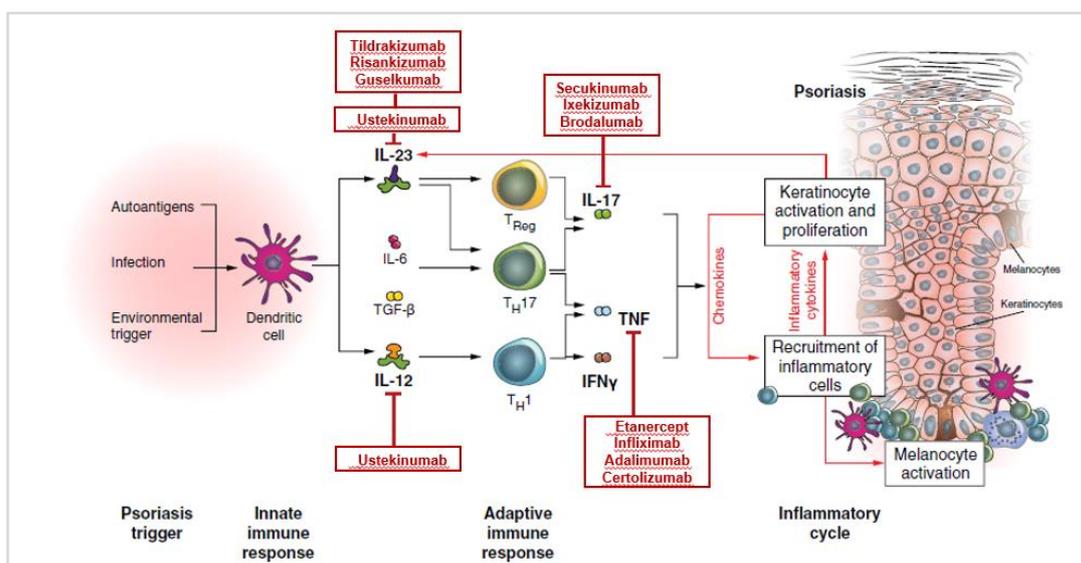


Figura 10. Principales dianas de la terapia biológica. Adaptada de Girolomoni G et al (173).



## **1.6 Antecedentes**

### **1.6.1 De los ensayos clínicos a la práctica clínica real**

La fuente de mayor evidencia sobre eficacia y seguridad de un fármaco procede de los ECA o sus extensiones (174). Los ensayos clínicos están diseñados para demostrar si un medicamento es eficaz y seguro en condiciones controladas y específicas. Sin embargo, aunque el peso de la evidencia es de gran calidad, la extrapolación de sus resultados a la práctica clínica real tiene ciertas limitaciones. En primer lugar, el reclutamiento estricto de pacientes en los ensayos hace difícil su extrapolación a la práctica clínica real, en la que probablemente los pacientes son más complejos (175). De hecho, entre un tercio y algo más de la mitad de los pacientes con psoriasis moderada-grave de práctica clínica no son elegibles para un ensayo clínico (176,177). Estos pacientes no candidatos para ECA tienen un riesgo mayor de AA graves(176) y, además, la efectividad de los tratamientos sistémicos suele ser inferior comparada con la que tienen en los pacientes elegibles(177). Por otro lado, el corto período de seguimiento de los ensayos impide la evaluación de AA a largo plazo que puedan requerir una mayor exposición. En este sentido, los datos procedentes de registros de práctica clínica, a pesar sus limitaciones, son fundamentales para la obtención de datos valiosos en la población real y a largo plazo.

Entendemos por evidencia en vida real, o en inglés, *Real World Evidence (RWE)* a la totalidad de la evidencia disponible sobre cómo se utiliza el fármaco, sus potenciales beneficios y riesgos y que deriva del análisis de los datos en vida real (178). Aunque normalmente esta evidencia procede de estudios observacionales, la FDA incluye también en su definición aquellos ECA que tengan un diseño altamente pragmático siempre y cuando la fuente de los datos sea la práctica clínica y el uso del fármaco se realice de forma muy similar a la que se espera que sea su aplicación final en la práctica diaria (179).

Existen distintas fuentes de datos en vida real de las que podemos extraer la información (tabla 5)(180).

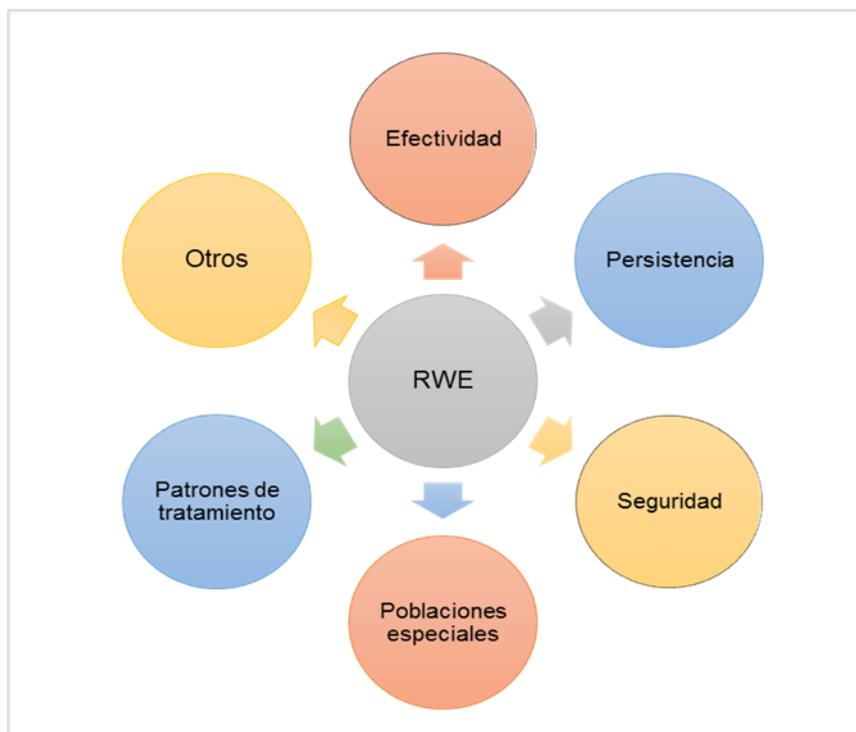
Tabla 5. Fuentes de datos en vida real (180).

Fuente	Ventajas	Desventajas
<p><b>Bases de datos administrativas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datos ligados a bases administrativas que incluyen información sobre el coste, la fecha y lugar del servicio, datos demográficos, vinculado por un identificador único por paciente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento longitudinal a los pacientes</li> <li>• Datos fiables para estudiar los diagnósticos y tratamientos</li> <li>• Grandes muestras de pacientes</li> <li>• Estos datos facilitan estudios diversos desde el punto de vista demográfico y geográfico con un coste bajo y un tiempo eficiente en comparación con los ECA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Datos clínicos limitados ya que el objetivo principal es administrativo</li> <li>• La identificación de la enfermedad o tratamiento depende de la fiabilidad de los códigos utilizados</li> </ul>
<p><b>Datos de historia clínica digital:</b></p> <p>Datos de las historias clínicas que incluyen información sobre diagnósticos, procesos asistenciales, medicación, variables clínicas y analíticas</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gran cantidad de información acerca de variables clínicas y factores de confusión importantes.</li> <li>• Justificación de las decisiones de tratamiento.</li> <li>• Bajo coste</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variabilidad en la calidad de datos porque muchas veces las variables clínicas faltan o se registran de diferentes maneras por los médicos</li> <li>• El seguimiento sólo está disponible mientras que el paciente permanezca en el sistema de salud</li> </ul>
<p><b>Datos generados por los pacientes:</b></p> <p>Datos procedentes de encuestas, cuestionarios, aplicaciones móviles y medios sociales.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Información acerca de indicadores de calidad de vida, difíciles de encontrar en otras fuentes de datos.</li> <li>• Gran tamaño muestral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dependencia de variables autoinformadas</li> <li>• Falta de datos sobre variables médicas</li> <li>• La validez interna es limitada, ya que los resultados clínicos comunicados no suelen estar validados y su autenticidad no suele ser verificable.</li> </ul>
<p><b>Registros de pacientes:</b></p> <p>Registro de información sobre enfermedades o tratamientos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Datos sobre las características de los pacientes y variables</li> <li>• Largo seguimiento de los pacientes.</li> <li>• Útil para obtener información sobre una enfermedad, tratamientos y poblaciones especiales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La validez de los datos depende en gran medida de la selección de pacientes para el registro</li> <li>• Elevado coste</li> <li>• Puede faltar información</li> </ul>
<p><b>Fuentes vinculadas:</b></p> <p>Datos de dos o más fuentes se vinculan para recopilar la información.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Combinar datos de fuentes permite capturar información completa requerida para un entorno de investigación</li> <li>• Ayuda a minimizar los datos que faltan en las variables clave, reduciendo la clasificación errónea.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La validez de los resultados depende de la calidad de la vinculación.</li> <li>• Coste elevado</li> </ul>

Por otro lado, de los estudios en práctica clínica real podemos extraer información sobre (Figura 11):

- Efectividad: Datos que permiten entender diferencias en la eficacia de los ECA y la efectividad de la práctica clínica real (181).
- Supervivencia/persistencia del fármaco (182,183).
- Seguridad: Seguridad en las intervenciones en un largo período de tiempo y detección de las señales de seguridad menos habituales (184).
- Poblaciones especiales: Efectividad y seguridad en cohortes de pacientes con comorbilidades especiales (185).
- Patrones de tratamiento: Diferencias en los patrones de tratamiento de los ensayos y la práctica clínica (186).
- Otros: Resultados difíciles de medir en los ensayos, como, por ejemplo, los costes (187).

Figura 11. Información que podemos extraer de los estudios en vida real.



En diferentes estudios de RWE se ha observado que los pacientes presentan características distintas (188,189) y, en ocasiones, los registros han mostrado una evolución diferente a los ensayos clínicos (190). Disponemos de escasa la evidencia acerca de la efectividad y seguridad de UST 90mg en pacientes con un peso igual o inferior a 100kg, apremilast y guselkumab con pocas series reportadas, tamaños muestrales pequeños y períodos cortos de seguimiento.

### **1.6.2. El contexto de cada fármaco**

El momento y contexto en el que aparecieron cada uno de estos tres fármacos fue distinto, con ciertas particularidades para cada uno de ellos.

#### **1.6.2.1 UST 90mg**

UST es el único inhibidor de la IL-12/23 que fue aprobado en 2009 por las agencias de salud europeas para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes adultos (191).

La eficacia de la UST se demostró en dos ECA de fase III (PHOENIX 1 y PHOENIX 2) en los que los pacientes se aleatorizaron para recibir UST (45 mg o 90 mg) en las semanas 0 y 4 y luego cada 12 semanas o a placebo con cruce a UST (45 mg o 90 mg) en la semana 12 (192,193). Tras analizar el impacto del peso del paciente sobre la eficacia, seguridad y farmacocinética de UST, Lebwohl et al. concluyeron que, en pacientes con un peso corporal superior a 100 kg, la respuesta PASI 75 fue un 20 % mayor en el grupo que recibió 90 mg que en el grupo que recibió 45 mg (74,2 % vs. 54,6 %;  $p < 0,0001$ ) (194) (5) . Por el contrario, en el grupo de pacientes cuyo peso corporal inicial era de 100 kg o menos, no se observaron diferencias significativas relacionadas con la dosis en la respuesta (PASI 75 en el 80,8 % para 90 mg y el 76,9 % para 45 mg;  $p = 0,1823$ ). Como resultado, la ficha técnica de UST especifica una dosis de 45 mg para pacientes con un peso corporal de 100 kg o menos y de 90 mg para pacientes que pesan más de 100 kg (191).

En España, por condiciones de precio y reembolso (el coste de la dosis de UST de 90 mg era el doble que el del vial de 45 mg), la prescripción de UST se restringió a UST 45mg para cualquier peso corporal. Sin embargo, debido a un cambio en la política de precios en julio de 2017, el precio de la UST para administración subcutánea era el mismo para ambas dosis (2471,16 € por vial). Este cambio no solo favoreció la aplicación de la recomendación de dosis de la ficha técnica, sino que también abrió la posibilidad de prescribir UST 90 mg en pacientes que habían presentado fallo primario o secundario con UST 45 mg, independientemente del peso corporal o tratamiento previo con otros agentes biológicos.

#### 1.6.2.2 Apremilast

Apremilast es un inhibidor oral de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) que fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2014 y por la *European Medicine Agency* (EMA) en 2015. Según la EMA está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa moderada-grave en pacientes adultos que no han respondido, tienen contraindicado o no toleran otro tratamiento sistémico y para el tratamiento de la artritis psoriásica (195).

Los ensayos clínicos de fase III (ESTEEM 1 y 2) demostraron su eficacia y buen perfil de seguridad en el tratamiento de la psoriasis en placa moderada-grave (196,197). El 33,1% y el 28,8% de los pacientes tratados con apremilast alcanzaron una respuesta PASI 75 a la semana 16, frente un 5,3% y 5,8% en la rama placebo ( $p < 0.0001$ ) en los ESTEEM 1 y 2, respectivamente. En la semana 50, la mitad de los pacientes mantenían una respuesta PASI 75 y más del 75% una respuesta  $\geq$  PASI 70. Las diarreas (17,3%), náuseas (15,7%), infecciones del tracto respiratorio superior (15,5%), nasofaringitis (14,4%), cefalea tensional (9,0%) y cefalea (6,3%) fueron los AA más frecuentes. La mayor parte de los AA fueron de intensidad leve-moderada y no motivaron el abandono del tratamiento.

### 1.6.2.3 Guselkumab

Guselkumab fue el primer anti-IL23 aprobado por la EMA en noviembre de 2019. Está disponible en España desde febrero de 2019 para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA, y acorde al informe de posicionamiento, en pacientes que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF (198).

Los ensayos clínicos en fase III (VOYAGE 1 y 2) demostraron la superioridad de guselkumab frente a adalimumab en el tratamiento de la psoriasis en placa moderada-grave(199,200). A la semana 24, el 80.2% y el 75.2% de los pacientes tratados con guselkumab alcanzaron el PASI 90 frente al 53.0% y 54.8% de los tratados con adalimumab ( $p<0.001$ ) en los VOYAGE 1 y 2, respectivamente. En cuanto a seguridad, los datos de los ensayos fase III sugieren que guselkumab tiene un buen perfil de seguridad similar al de adalimumab (200,201) y UST (202), siendo las infecciones del tracto respiratorio superior los acontecimientos adversos más frecuentes(200–202).

## **2. Hipótesis**

Se plantean las siguientes hipótesis que serán desarrolladas en la presente tesis:

1. El perfil de pacientes de la práctica clínica real es distinto a la población seleccionada en los ensayos clínicos.
2. La efectividad de un fármaco en psoriasis en la práctica clínica real puede diferir de la eficacia demostrada en los ensayos clínicos.
3. Los objetivos terapéuticos en la práctica clínica diaria pueden ser diferentes a los utilizados en los ensayos clínicos.
4. El perfil de seguridad de los fármacos podría desviarse con respecto al observado en la práctica clínica real.

## **3. Objetivos**

### **3.1 Objetivo principal**

El objetivo principal de la tesis fue el de evaluar la efectividad y seguridad de tres fármacos utilizados en práctica clínica en la psoriasis moderada-grave.

### **3.2 Objetivos específicos**

#### **3.2.1 UST 90mg en pacientes con un peso <100kg**

Evaluar la eficacia y seguridad de UST 90 mg en las semanas 16 y 24 en un grupo de pacientes cuyo peso no excedía los 100 kg pero que fueron tratados con UST 90 mg para la psoriasis en placa de moderada-grave. El objetivo secundario fue estudiar la relación de la respuesta clínica con el IMC y la exposición previa a UST 45 mg y otros agentes biológicos.

#### **3.2.2 Apremilast**

Evaluar la efectividad y persistencia de apremilast al año de tratamiento (52 semanas) en pacientes con psoriasis moderada-grave en placa y palmoplantar. Los objetivos secundarios fueron los de evaluar la efectividad a las 12, 24 y 36 semanas y la tolerabilidad del fármaco, así como describir las características clínicas de los pacientes e identificar variables que pudieran condicionar la respuesta terapéutica.

#### **3.2.3 Guselkumab**

Evaluar la efectividad de guselkumab a las 24 semanas de tratamiento. Los objetivos secundarios fueron los de evaluar la efectividad a las 16 semanas y la seguridad del fármaco, así como describir las características clínicas de los pacientes, identificar variables que pudieran condicionar la respuesta terapéutica y evaluar la respuesta según el tratamiento anterior a guselkumab.

## **4. Material y métodos**

Se realizaron tres estudios observacionales, retrospectivos y multicéntricos. El primero de ellos, se trata de una serie catalana y los otros dos son trabajos fueron promovidos por el Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venerología.

Todos los estudios se realizaron de acuerdo con la Declaración de Helsinki sobre Principios Éticos para la Investigación Médica en Seres Humanos y fue aprobado por el comité local de ética de investigación clínica del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol con los siguientes números de referencia: EDA-UST-2018-01, EDA-APR-2019-01 y EDA-GUS-2019-01.

Los tres trabajos fueron realizados con una metodología similar, sin embargo, como cada uno presentó algunas peculiaridades y momentos de evaluación diferente, a continuación, se exponen el material y métodos de cada uno de ellos.

#### **4.1 UST 90mg en pacientes con un peso $\leq 100$ kg**

Se trata de un estudio en el que participaron 7 hospitales catalanes. Los criterios de inclusión fueron edad mayor de 18 años, un peso máximo al inicio de 100 kg y diagnóstico de psoriasis en placas de moderada a grave tratada con UST 90 mg durante al menos 16 semanas entre diciembre de 2009 y mayo de 2018.

De las historias clínicas electrónicas anonimizadas se extrajeron los siguientes datos de pacientes: edad, sexo, peso, IMC (normal, 18,5 a < 25; sobrepeso, 25 a < 30; y obesidad  $\geq 30$ ), comorbilidades (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, artritis psoriásica), duración de la enfermedad, período de inducción, tratamiento previo para la psoriasis, incluidas las terapias sistémicas y biológicas.

La respuesta respecto a la exposición previa a agentes biológicos se dividió en pacientes *naive* y no *naive*. Sin embargo, se realizó un subanálisis adicional considerando a los pacientes sin tratamiento previo y aquellos que habían recibido previamente sólo 1 fármaco biológico: "*naive o near naive*" en comparación con aquellos que habían sido tratados previamente con más de un agente biológico como "*biologic*

*experienced patients*". En los pacientes cuya respuesta a UST 45 mg había sido clasificada por su dermatólogo como fracaso primario o secundario del tratamiento, se consideró que este tratamiento previo representaba "tratamiento previo con un biológico" a efectos de esta clasificación. No obstante, los resultados en este grupo también se consideraron por separado.

*Protocolo de tratamiento:* Cuando el régimen incluía la dosis de inducción, los pacientes recibieron inyecciones subcutáneas de 90 mg de UST en las semanas 0 y 4 y cada 12 semanas a partir de entonces. Aquellos que no recibieron una dosis de inducción fueron tratados al inicio del estudio y cada 12 semanas. No hubo período de lavado antes de que los pacientes comenzaran el tratamiento con UST 90 mg

*Evaluación de la respuesta:* Se recogió el PASI de las historias clínicas de los pacientes al inicio del tratamiento, a las 16 y 24 semanas. El objetivo primario fue la mejoría de la PASI medio y el porcentaje de pacientes que alcanzaron el PASI  $\leq 3$  a las 16 y 24 semanas mientras que los objetivos secundarios fueron el porcentaje de pacientes que alcanzaron la respuesta PASI 75 y PASI 90.

#### **4.2 Apremilast**

Se trata de un estudio en el que aceptaron participar 21 hospitales españoles. Se incluyeron pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con diagnóstico de psoriasis moderada-grave en placa y palmoplantar no pustulosa tratados con apremilast desde marzo de 2016 hasta marzo de 2018. Se estableció un criterio de inclusión en el que los pacientes que no abandonaron el tratamiento debían cumplir con al menos 52 semanas de seguimiento. De esta forma, no se incluyó censura en el análisis de supervivencia por el método de kaplan-Meier.

De las historias clínicas electrónicas anonimizadas se extrajeron los siguientes datos de pacientes: edad, sexo, peso, altura, IMC (normal, 18,5 a  $< 25$ ; sobrepeso, 25 a  $< 30$ ; y obesidad  $\geq 30$ ), comorbilidades, historia previa de neoplasias tratamiento previo para la psoriasis, incluidas las terapias sistémicas y biológicas.

*Protocolo de tratamiento:* Los pacientes recibieron apremilast 30 mg cada 12 horas según la ficha técnica, aunque con disminución o ajuste de la dosis cuando fue necesario por intolerancia o respuesta en función del criterio clínico. No hubo período de lavado antes del inicio del tratamiento.

*Evaluación de la respuesta:* Se recogieron los siguientes parámetros de las historias clínicas de los pacientes: PASI, BSA, PGA y DLQI al inicio del tratamiento, a las 12, 24, 36 y 52 semanas en los pacientes con psoriasis en placa, y PPPGA y DLQI en los pacientes con psoriasis palmoplantar en los mismos puntos temporales mencionados. El PGA y PPPGA fueron evaluados con una escala de 6 puntos (0= blanqueado, 1=casi blanqueado, 2=leve, 3=moderado, 4=grave and 5=muy grave).

El objetivo primario en la psoriasis en placa fue la mejoría del PASI medio y el porcentaje de pacientes que alcanzaron el PASI <3 a la semana 52, mientras que en la psoriasis palmoplantar fue la mejoría del PPPGA medio y el porcentaje de pacientes que alcanzaron el PGA 0/1 a la semana 52. Los objetivos secundarios fueron el PASI 50, PASI 75 y PASI 90, así como BSA, PGA y la reducción del DLQI.

### **4.3 Guselkumab**

En este estudio multicéntrico participaron 35 hospitales españoles. Se incluyeron pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con diagnóstico de psoriasis en placas moderada-grave tratados con guselkumab desde el 1 de febrero de 2019 hasta el 30 de junio de 2020. Los pacientes que no abandonaron el tratamiento debían cumplir con al menos 16 semanas de seguimiento.

Se extrajeron los siguientes datos de las historias clínicas electrónicas anonimizadas: edad, sexo, peso, altura, IMC (normal o sobrepeso < 30; y obesidad  $\geq 30$ ), comorbilidades, historia de neoplasia, tratamientos previos incluyendo terapias sistémicas y biológicas,

*Protocolo de tratamiento:* Los pacientes recibieron guselkumab 100mg a las 0, 4 y cada 8 semanas como indica la ficha técnica. Cuando no realizaron la dosis de inducción recibieron el fármaco a la semana 0 y cada 8 semanas. No hubo período previo de lavado.

*Evaluación de la respuesta:* Se recogieron los siguientes parámetros de las historias clínicas de los pacientes: PASI, BSA, PGA y DLQI al inicio del tratamiento, a las 16 y 24 semanas. El PGA fue evaluado con una escala de 6 puntos (0= blanqueado 1=casi blanqueado. 2=leve 3=moderado. 4=grave y 5=muy grave).

Los objetivos primarios del estudio fueron la reducción del PASI medio y el porcentaje de pacientes que alcanzaron el PASI  $\leq 2$  y PASI  $\leq 4$  a la semana 24. Los objetivos secundarios fueron el porcentaje de pacientes que alcanzaron el PASI  $\leq 2$  y PASI  $\leq 4$  a la semana 16, PASI 90 y PASI 100 a las semanas 16 y 24. Otras variables de efectividad analizadas fueron la reducción media del BSA, PGA y DLQI a las semanas 16 y 24. Finalmente, describir las características clínicas de los pacientes, identificar variables que pudieran condicionar la respuesta terapéutica y evaluar la respuesta según el tratamiento anterior a guselkumab.

### Seguridad

En los tres trabajos se recogieron la frecuencia de AA y el porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento por dicho motivo. También se recogieron los motivos de retirada de la terapia y se clasificaron en: falta o pérdida de eficacia, eventos adversos y otros (falta de adherencia, decisión del paciente, etc.).

### Análisis estadístico

Se aplicó el mismo análisis estadístico para los tres trabajos. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas (n) y relativas (porcentajes), las continuas en medias y desviación estándar  $\pm$  DE. Para comparar las variables cualitativas se utilizó la prueba  $\chi^2$  de Pearson y para las cuantitativas la prueba T-

Student tras comprobar la hipótesis de normalidad. Para las comparaciones de las mismas variables a lo largo del tiempo se tuvieron en cuenta las pruebas estadísticas para muestras emparejadas expresando los resultados en diferencia de media con su intervalo de confianza al 95% (diferencia; IC 95%). Las características clínicas asociadas con la obtención de la respuesta terapéutica (PASI 90 y PASI  $\leq 2$ ) se analizaron mediante modelos de regresión logística simples y múltiples con el método forward expresando los resultados en odds ratio (OR) junto con su intervalo de confianza al 95%. Para analizar la duración de los tratamientos cuando aplicó, se realizó un análisis de supervivencia basándose en el estimador Kaplan Meier. Para comparar curvas de supervivencia y ajustar modelos para variables predictoras se utilizaron el test Log-Rank y la regresión de Cox. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS software (versión 22.0 para Windows). La significación estadística se estableció a partir de valores de  $p$  inferiores a 0.05. Para los datos ausentes se utilizó el método *as observed* y, de manera adicional se realizó el método *non-responder imputation* modificado en el trabajo de guselkumab.

## **5.Resultados**

Los resultados obtenidos en cada trabajo se exponen por separado.

## 5.1 UST 90 mg en pacientes con un peso $\leq 100$ kg

### *Características clínicas y demográficas*

Durante el período de estudio, 113 pacientes fueron tratados con UST 90 mg en los 7 hospitales participantes. De estos, 39 fueron excluidos del análisis porque pesaban más de 100 kg al inicio del estudio y, por lo tanto, estaban siendo tratados de acuerdo con la recomendación de la ficha técnica. Se incluyeron en el análisis los datos de los otros 74 pacientes, que estaban siendo tratados de forma no autorizada. Las características demográficas y clínicas de la población de estudio se muestran en la tabla 6. La edad media (DE) de los 74 pacientes (44 hombres y 30 mujeres) fue de 54.1 (14.3), el peso medio fue de 86,4 (10.7) kg, el IMC medio fue 30.1 (3.9) y PASI medio de 7.9 (4.8). De los 74 pacientes, 63 (85.1 %) habían sido tratados previamente con un agente biológico y 12 (16.2 %) recibieron tratamiento sistémico concomitante, como metotrexato (n = 9) y acitretina (n = 3). Solo 17 (23%) de los pacientes recibieron la dosis de inducción: 7 *naive* y 10 no *naive*.

Tabla 6. Características basales de los pacientes.

Característica basal		$\leq 100$ kg (n = 74)
Varones		44 (59.5%)
Edad media, años		54.1 $\pm$ 14.3
Comorbilidades	Diabetes mellitus	18 (24.3%)
	Dislipemia	32 (43.2%)
	HTA	20 (27.0%)
Peso, media $\pm$ DE kg		86.4 $\pm$ 10.7
Altura, media $\pm$ DE cm		169,6 (n = 69)
IMC, media $\pm$ DE Kg/m <sup>2</sup>		30.1 $\pm$ 3.9 (n = 69)
IMC	18.5-24.9	4 (5.7%)
	25.0-29.9	31 (45.0%)
	$\geq 30$	34 (49.3%)
PASI basal, media $\pm$ DE		7.9 $\pm$ 4.8
Artritis psoriásica		22 (29.7%)

Duración de la psoriasis, media $\pm$ DE años	21.9 $\pm$ 14.6 (n = 71)	
Inducción	17 (23%)	
<b>Terapia sistémica convencional previa</b>	Metotrexato	61 (82.4%)
	Ciclosporina	35 (47.3%)
	Acitretina	35 (47.3%)
	Fototerapia	43 (58.1%)
	Apremilast	1 (1.4%)
<b>Terapia biológica previa</b>	Biológicos previos	63 (85.1%)
	1 biológico	25 (33.8%)
	2 biológicos	15 (20.2%)
	3 biológicos	18 (24.3%)
	$\geq$ 4 biológicos	2 (2.7%)
<b>Biológico inmediatamente anterior a UST 90 mg</b>	UST 45 mg	52 (70.3%)
	Secukinumab	0 (0%)
	Etanercept	2 (2.7%)
	Adalimumab	5 (6.8%)
	Infliximab	0 (0%)

### *Efectividad y seguridad*

Al final del período de seguimiento (semana 24), 66 de los 74 pacientes (89,2%) seguían en tratamiento con UST 90 mg. El tratamiento se interrumpió entre las semanas 16 y 24 en 8 pacientes (10,8 %) tras una duración media (DE) de 4,8 (0,5) meses. Los motivos de retirada del tratamiento fueron los siguientes: aclaramiento (n = 1), pérdida de seguimiento (n = 1) y pérdida de respuesta o falta de eficacia (n = 6).

El PASI medio inicial (DE) para la población del estudio fue de 7.9 (4.8), descendiendo a 3.3 (3.5) en la semana 16 y a 2.2 (2.4) en la semana 24. Así, la reducción media del PASI inicial fue del 58.2 % en la semana 16 y del 72.2 % en la semana 24, mientras que el 69.7 % (46/66) de los pacientes alcanzaron un PASI inferior a 3. En cuanto a la respuesta evaluada en PASI relativo, el porcentaje de pacientes que alcanzaron respuestas PASI 75 y PASI 90, respectivamente, fue del 43,2 % (32/74) y del 20,3 % (15/74) en la semana 16 y del 56,1 %. (37/66) y 31,8% (21/66) en la semana 24.

La mejora en el PASI medio por IMC se muestra en la figura 12. En la semana 24, ambos grupos (sobrepeso y obesidad) alcanzaron un PASI absoluto medio de 2,2 ( $p = 0,995$ ). La tasa de respuesta PASI  $\leq 3$  según IMC se muestra en la figura 13. En la comparación según IMC, los pacientes cuyo peso estaba en el rango normal no fueron incluidos debido al pequeño tamaño del subgrupo (4 en la semana 16 y 3 en la semana 24). El PASI medio (DE) para este grupo fue de 6,2 (1,0) al inicio y de 1,9 (1,7) en la semana 24; todos ellos habían recibido previamente tratamiento con UST 45 mg. En 1 de estos pacientes se suspendió el tratamiento con UST 90 antes de la semana 24 por falta de respuesta (PASI 6,5).

Figura 12. Mejoría del PASI medio según el IMC.

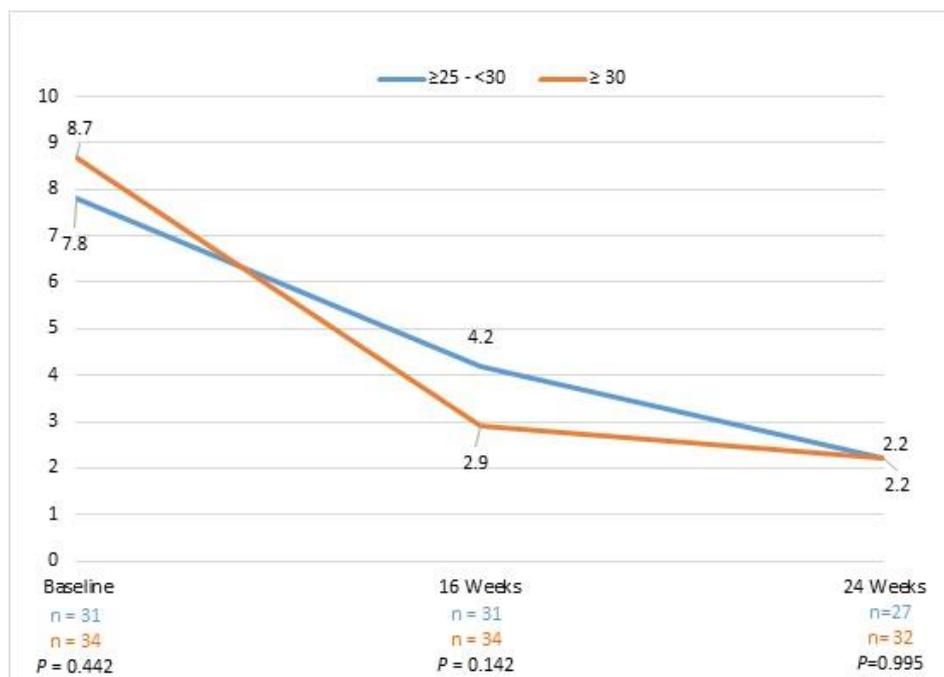
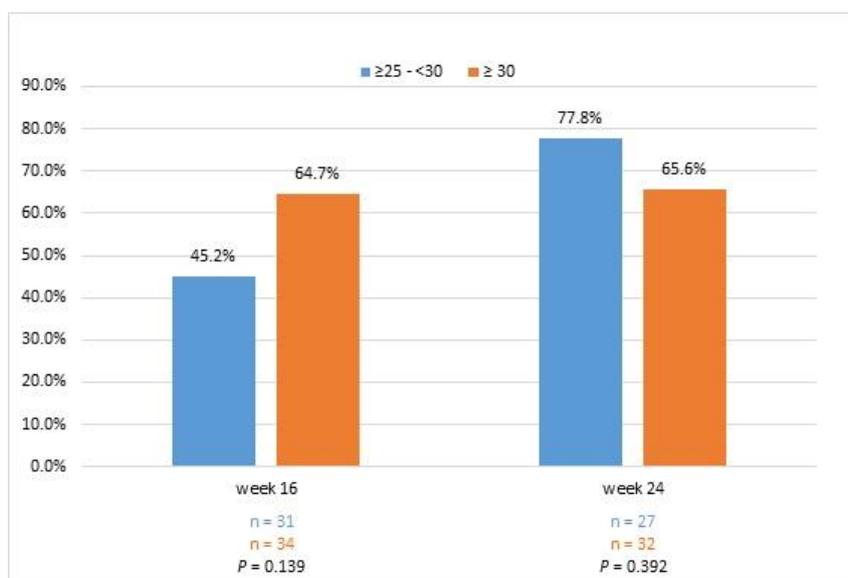


Figura 13. PASI  $\leq$  3 según el IMC.



No hubo diferencias significativas en el PASI basal medio (DE) entre los pacientes clasificados como *naïve* (n = 11) y *no-naïve* (n = 63): 9.2 (4.4) y 7.7 (4.9), respectivamente ( $p = 0,326$ ). En la semana 24, el PASI medio (DE) en el grupo *naïve* fue de 1,2 (1,6) y de 2,3 (2,4) en el grupo *no-naïve* ( $p = 0,152$ ). En la semana 24, el 80 % (8/10) de los pacientes del grupo *naïve* y el 67.9 % (38/56) del grupo *no naïve* lograron una puntuación PASI inferior a 3 y no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos ( $p = 0,711$ ). En el subanálisis según la exposición previa a terapias biológicas ("*naïve* o *near naïve*" frente a "*biologic experienced group*"), no hubo diferencias significativas en la reducción del PASI medio y la proporción de pacientes que alcanzaron PASI <3 en la semana 16 y 24.

Uno de los objetivos del presente estudio fue evaluar los resultados en pacientes que pesaban 100 kg o menos al inicio del estudio y que previamente no habían respondido al tratamiento con UST 45mg (n=52). Este grupo, que tenía un PASI basal medio (DE) de 6,5 (3,2), alcanzó una media de 3,7 (3,7) y 2,7 (2,6) en las semanas 16 y 24, respectivamente. A la semana 24, el 63 % (29/46) tenía un PASI menor de 3. Es importante señalar que la dosis de inducción recomendada en la ficha técnica se administró solo al 5,8 % (3/52) de los pacientes del grupo de UST 45mg. No se

observaron diferencias significativas en el PASI medio ni en el porcentaje de pacientes que alcanzaron un PASI menor de 3 en las semanas 16 y 24 entre el grupo que recibió UST 45 mg, el grupo *naive* y los pacientes que habían cambiado de tratamiento con anti-TNF $\alpha$  o tratamiento sistémico convencional (tabla 7).

Tabla 7. Respuesta según el tratamiento recibido inmediatamente anterior a UST 90 mg.

	UST 45 mg	Naive	Anti-TNF $\alpha$	Otros*	<i>p</i> -valor
Nº de pacientes	52	11	7	4	
PASI basal, media (DE)	6.5 (3.2)	9.2 (4.4)	12.4 (7.5)	14.2 (9)	< 0.001**
<b>Semana 16</b>					
Nº de pacientes	52	11	7	4	
PASI, media (DE)	3.7 (3.7)	2.5 (2.3)	1.9 (1.6)	1.1 (1.3)	0.212
PASI $\leq$ 3	25 (48.1%)	7 (63.6%)	6 (85.7%)	4 (100%)	0.064
PASI $\leq$ 5	40 (76.9%)	10 (90.9%)	7 (100%)	4 (100%)	0.264
<b>Semana 24</b>					
Nº de pacientes	46	10	6	4	
PASI, media (DE)	2.7 (2.6)	1.2 (1.6)	1.2 (1.6)	0.5 (0.6)	0.076
PASI $\leq$ 3	29 (63%)	8 (80%)	5 (83.3%)	4 (100%)	0.292
PASI $\leq$ 5	41(89.1)	10 (100%)	6(100%)	4 (100%)	0.503

\*Pacientes no-*naive* quienes iniciaron UST 90mg tras tratamiento sistémico

\*\* Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el PASI basal entre el grupo de UST 45mg y Anti-TNF y entre UST 45 mg y los pacientes no *naive* quienes habían realizado terapia sistémica previa (otros)

### Seguridad

Respecto a la seguridad, no se detectaron eventos adversos graves durante el período de seguimiento. De los 74 pacientes, 1 desarrolló un virus del papiloma humano (verrugas genitales) que no motivó la suspensión del tratamiento.

## 5.2 Apremilast

### *Características clínicas y demográficas*

Se incluyeron 377 pacientes que recibieron apremilast en los 21 centros participantes, 292 con psoriasis en placa y 85 con psoriasis palmoplantar. Las características clínicas y demográficas de la población se muestran en la tabla 8. La edad media (SD) de los pacientes (176 hombres y 201 mujeres) fue de 57.0 (13.8), el peso medio fue 78.7 (16.6), el BMI medio fue 28.6 (5.6), el PASI medio basal fue de 10.7 (7.0) y el PPPGA medio de 4.2 (5.2). El 75.3% de los pacientes había realizado terapia sistémica convencional (ciclosporina, metotrexato o acitretina) o fototerapia y un 21,7% terapia biológica previa. Un 30% y un 17% de nuestros pacientes presentaban una o dos comorbilidades concomitantes, respectivamente. Destaca que 33 pacientes presentaban historia previa de hepatitis (17 hepatitis C, 13 hepatitis B, 2 hepatitis B y C y 1 caso de hepatitis A) y, casi un 25% (92 pacientes) había presentado una neoplasia previa, siendo el cáncer de mama (13 pacientes) seguido por el de pulmón (12 pacientes), las dos neoplasias más frecuentes. El antecedente de depresión estaba presente en 8 pacientes.

Tabla 8. Características basales y demográficas.

<b>Característica basal</b>	<b>n= 377</b>
Hombre	176 (46.7%)
Edad, media $\pm$ DE años	57.0 $\pm$ 13.8
Peso, media $\pm$ DE kg	78.7 $\pm$ 16.6
Altura, media $\pm$ DE cm	166.8 $\pm$ 8.5
Índice masa corporal, media $\pm$ DE Kg/m <sup>2</sup>	28.6 $\pm$ 5.6
<25	85 (32.2%)
$\geq$ 25-<30	99 (37.9%)
$\geq$ 30	77 (29.5%)
PASI basal, media $\pm$ DE	10.7 $\pm$ 7.0
BSA basal, media $\pm$ DE	9.6 $\pm$ 7.6
PGA basal, media $\pm$ DE	4.2 $\pm$ 5.2
DLQI basal, media $\pm$ DE	11.4 $\pm$ 6.2

**Tipo de psoriasis**

Placa	292 (77.5%)
Palmoplantar	85 (22.5%)
Artritis psoriásica	41 (10,9%)

**Terapia sistémica convencional previa**

0	93 (24.7%)
1	111 (29.4%)
2	95 (25.2%)
3	47 (12.5%)
≥ 4	31 (8.2%)

**Terapia biológica previa**

0	295 (78.3%)
1	32 (8.6%)
2	38 (10%)
3	8 (2%)
≥ 4	4 (1.2%)

**Número de comorbilidades**

0	105 (27.9%)
1	113 (30%)
2	64 (17%)
3	43 (11.4%)
≥ 4	52 (13.8%)

**Tipo de comorbilidades**

Hipertensión	84 (22.3%)
Hiperlipidemia	79 (20.9%)
Hipercolesterolemia	12 (3.2%)
Diabetes mellitus	47 (12.5%)
Síndrome metabólico	16 (4.2%)
Enfermedad hepática	33 (8.6%)
Hipotiroidismo	9 (2.4%)
Enfermedad pulmonar	20 (3.2%)
Tuberculosis latente	19 (5.0%)
Hepatitis	33 (8.6%)
Antecedente de neoplasia	92 (24.5%)
Depresión	8 (1.3%)

Resto de casos con comorbilidades con tasa baja (<8 pacientes)	196 (31.6%)
--	-------------

### *Efectividad y seguridad*

El PASI medio basal de los pacientes con psoriasis en placa fue de 10.7 (7.0), descendiendo a 5.4 (5.8) a la semana 12, 3.6 (3.3) a la semana 24 y finalmente a 3.0 (4.2) a las 52 semanas de tratamiento, observándose diferencias estadísticamente significativas a las 12 semanas ( $p < 0.05$ ) (Figura 14a). Así, el PASI medio se redujo un 49.6%, 66.3% y 72.0% a las semanas 12, 24 y 52, respectivamente. A los 12 meses de tratamiento, de los 155 pacientes que continuaban en tratamiento, un 73,6% de los pacientes alcanzaron un PASI  $\leq 3$  y un 41.3 % presentaban un PASI  $\leq 1$  (Figura 14b). En términos de PASI relativo, un 77.4% de los pacientes alcanzaron el PASI 50, un 49.7 % el PASI 75 y un 26.5% el PASI 90 a la semana 52 (Figura 14c). Las otras variables estudiadas también mostraron una reducción a las 52 semanas, observándose diferencias significativas a las 12 semanas ( $p < 0.05$ ). El BSA medio inicial de 9.6 (7.6), se redujo a 3.1 (4.9) a las 12 semanas y a 2.5 (5.3) a la semana 52 y el PGA inicial de 4.5 (4.0), descendió a 2.8 (2.9) a los 3 meses y a 1.4 (1.6) al final del estudio.

En el grupo de psoriasis palmoplantar, el PPPGA medio inicial fue de 4.2 (5.2) y se redujo a 1.3 (1.3) a las 52 semanas (Figura 2a), observándose diferencias significativas a las 12 semanas ( $p < 0.05$ ). En el momento inicial, el 100% de los pacientes presentaban un PGA  $> 1$  y el 36%, 57% y 83% de los pacientes alcanzaron un PPGA 0/1 a las 12, 24 y 52 semanas, respectivamente (Figura 15).

En cuanto a calidad de vida, nuestros pacientes presentaban un DLQI medio inicial de 11.4 (6.0) que descendió hasta 5.2 (5.2) a las 12 semanas ( $p < 0.05$ ) y a 2.3 (4.0) al final del estudio.

Figura 14. Reducción del PASI medio a las 12,24,36 y 52 semanas de tratamiento (a). Proporción de pacientes que alcanzaron el PASI  $\leq 1$ , PASI  $< 1 - \leq 3$  y PASI  $> 3$  (b). Proporción de pacientes que alcanzaron el PASI  $< 50$ , PASI 50, PASI 75 y PASI 90 (c)

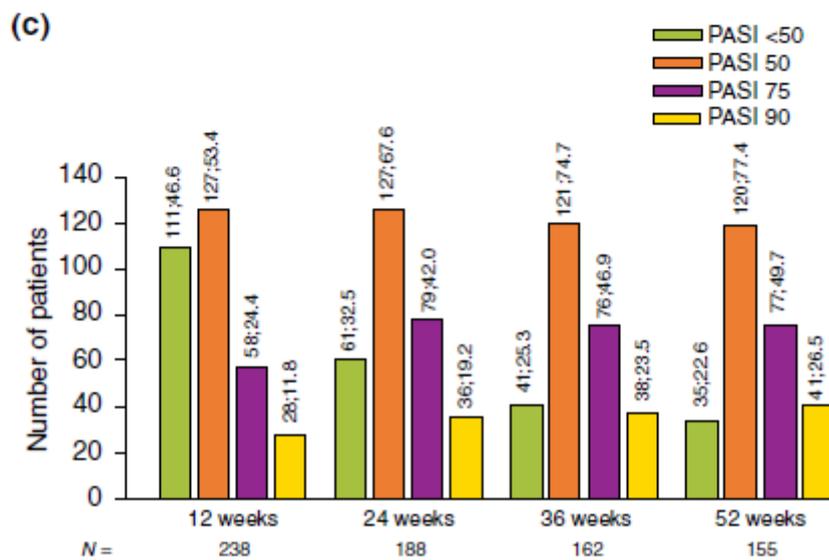
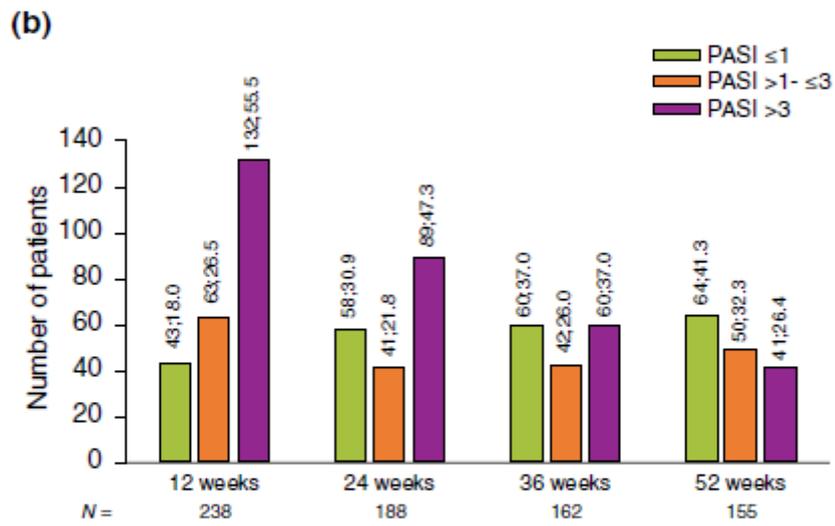
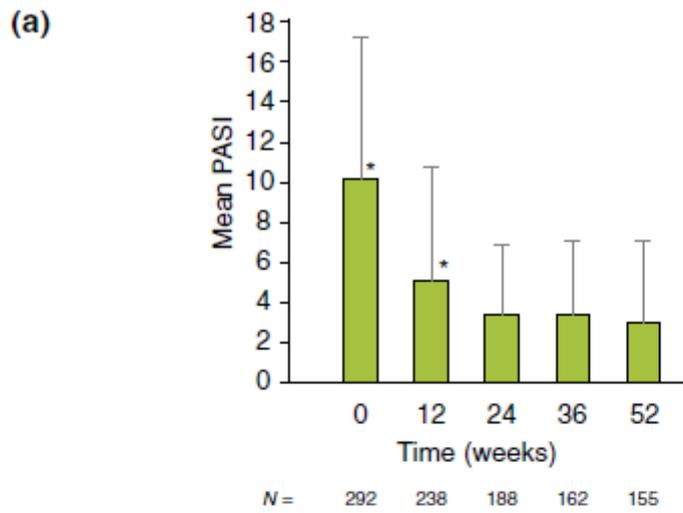
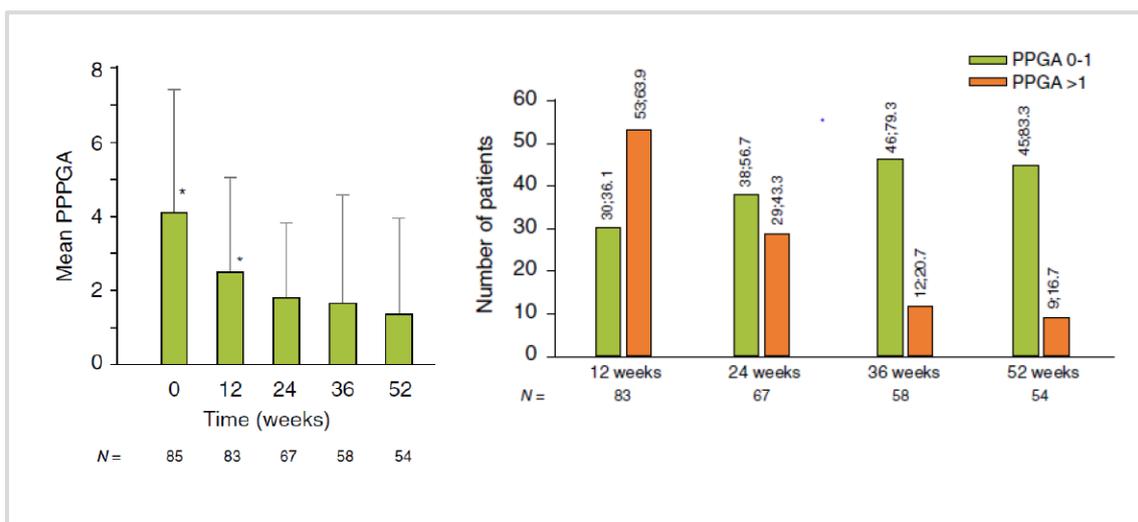
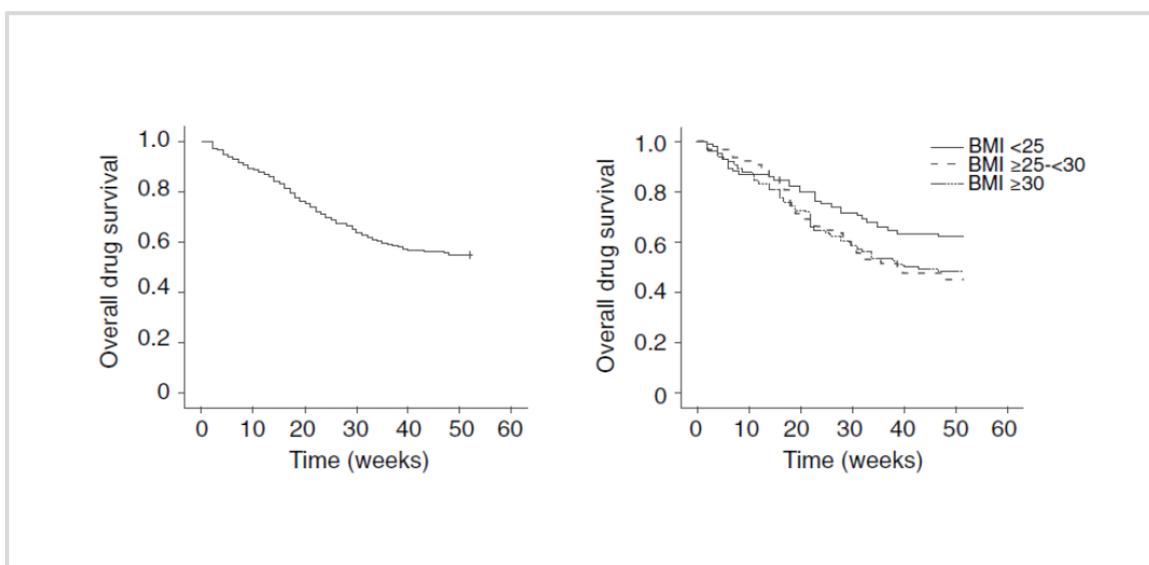


Figura 15. Reducción del PPPGA medio a las 12,24,36 y 52 semanas (a). Proporción de pacientes que alcanzaron el PPPGA 0-1 a las 12,24.36 y 52 semanas (b).



La supervivencia global al año de tratamiento fue del 54.9 % (Figura 16) con datos no censurados en el análisis de Kaplan- Meyer. Sólo el IMC (<25, 25-30 y > 30) se asoció con un mayor riesgo de abandono del tratamiento con una disminución del porcentaje de supervivencia del 62,5 % para IMC <25, al 48,5 % en pacientes con IMC de 25-30 y al 45 % para aquellos con IMC > 30. El Hazard Ratio después del análisis del modelo de regresión de Cox para el IMC fue de 1,2 ( $p<0,05$ ) después de 1 año de seguimiento. Otras variables estudiadas en las que no se observaron diferencias significativas fueron: el sexo, la artritis psoriásica, el número de biológicos previos, la gravedad inicial de la psoriasis (PASI >10 y PASI < 10) así como alcanzar la respuesta PASI-75 a los 6 meses de tratamiento.

Figura 16. Supervivencia global (a) y según el IMC (b)



### *Seguridad*

Los principales motivos de discontinuación (Tabla 9) fueron la pérdida de eficacia (90 pacientes, 23.9%), seguida de la presencia de acontecimientos adversos, que condicionaron el abandono del tratamiento en 60 (15.9%) de ellos. En nuestra serie 177/377 (47%) presentaron algún AA siendo los más frecuentes los de tipo gastrointestinal (44 pacientes diarrea, 21 intolerancia gastrointestinal y 20 náuseas), seguidos de la cefalea (21) y astenia (12). De éstos, la diarrea fue el principal motivo de abandono (5.6%). Hubo un caso de infección (neumonía) que requirió suspensión del tratamiento y 4 pacientes que lo abandonaron por depresión. Estos pacientes no tenían antecedentes personales psiquiátricos. No hubo ningún caso de reactivación de hepatitis en los pacientes tratados, y en el grupo de neoplasias previas sólo 1 paciente con antecedente de linfoma presentó progresión de la enfermedad.

Tabla 9. Motivos de suspensión de apremilast.

0–3 meses					
Total de pacientes	377	Acontecimientos adversos	30	Acontecimiento adverso	
Suspensión tratamiento, número de pacientes	52	Falta/pérdida de efectividad	17	Diarrea	10
		Decisión paciente	3	Intolerancia gastrointestinal	10
		Contraindicaciones	1	Cefalea	7
		Otros	1	Nauseas	5
				Epigastralgia	3
				Mialgia	3
				Disnea, disfagia	2
				Astenia	2
				Erupción cutánea	1
				Depresión	1
				Progresión de linfoma	1
				Temblor	1
		4-6 meses			
Total de pacientes	325	Acontecimientos adversos	18	Acontecimiento adverso	
Suspensión tratamiento, número de pacientes	70	Falta/pérdida de efectividad	43	Intolerancia gastrointestinal	6
		Remisión	1	Diarrea	5
		Falta de adherencia	1	Cefalea	4
		Otros	7	Astenia	3
				Depresión	2
				Pérdida de peso	1
				Pneumonia	1
				Neoplasia de mama	1
				Nauseas	1
7–9 meses					
Total de pacientes	255	Acontecimientos adversos	9	Acontecimiento adverso	
Suspensión tratamiento, número de pacientes	35	Falta/pérdida de eficacia	25	Diarrea	4
		Decisión paciente	1	Epigastralgia	2
		Otros	1	Urticaria	2
				Cefalea	1
				Edema pierna	1
				Intolerancia digestiva	2
				Anorexia	1
				Depresión	1
10–12 meses					
Total de pacientes	220	Acontecimientos adversos	3	Acontecimiento adverso	
Suspensión tratamiento, número de pacientes	11	Falta/pérdida de eficacia	5	Diarrea	2
		Intolerancia digestiva	2		
		Remisión	1		
Supervivencia tras 52 semanas	209	Otros	2	Taquicardia	1
				Astenia	1

### 5.3 Guselkumab

Se incluyeron 343 pacientes con psoriasis en placa que recibieron guselkumab en los 35 centros participantes. Las características clínicas y demográficas de la población se muestran en la tabla 10. La edad media  $\pm$  DE de los pacientes (198 hombres y 145 mujeres) fue de  $48.3 \pm 14.1$  años, el peso medio de  $85.5 \pm 20.7$  kg y el IMC medio de  $29.7 \pm 6.5$ . El PASI medio basal fue de  $11.1 \pm 7.3$ , el BSA medio de  $13.7 \pm 13.8$  y el DLQI medio de  $11.9 \pm 7.3$ . El 90.1% (309) de los pacientes habían realizado terapia sistémica convencional (ciclosporina, metotrexato o acitretina), el 55.7% (191) fototerapia y el 8.2% (28) apremilast. El 91.8% (315) había realizado terapia biológica previa siendo el número medio de biológicos de  $2.4 \pm 1.7$ . El 16% (55) de nuestros pacientes presentaba artritis psoriásica, el 5.2% (18) tenía antecedente de neoplasia previa, el 4.4% (15) historia previa hepatitis (4 hepatitis C, 3 de las cuales habían sido tratadas y curadas previamente a la administración de guselkumab, y 11 hepatitis B) y un 2.2% (7) antecedente de enfermedad inflamatoria intestinal.

Tabla 10. Características basales de los pacientes.

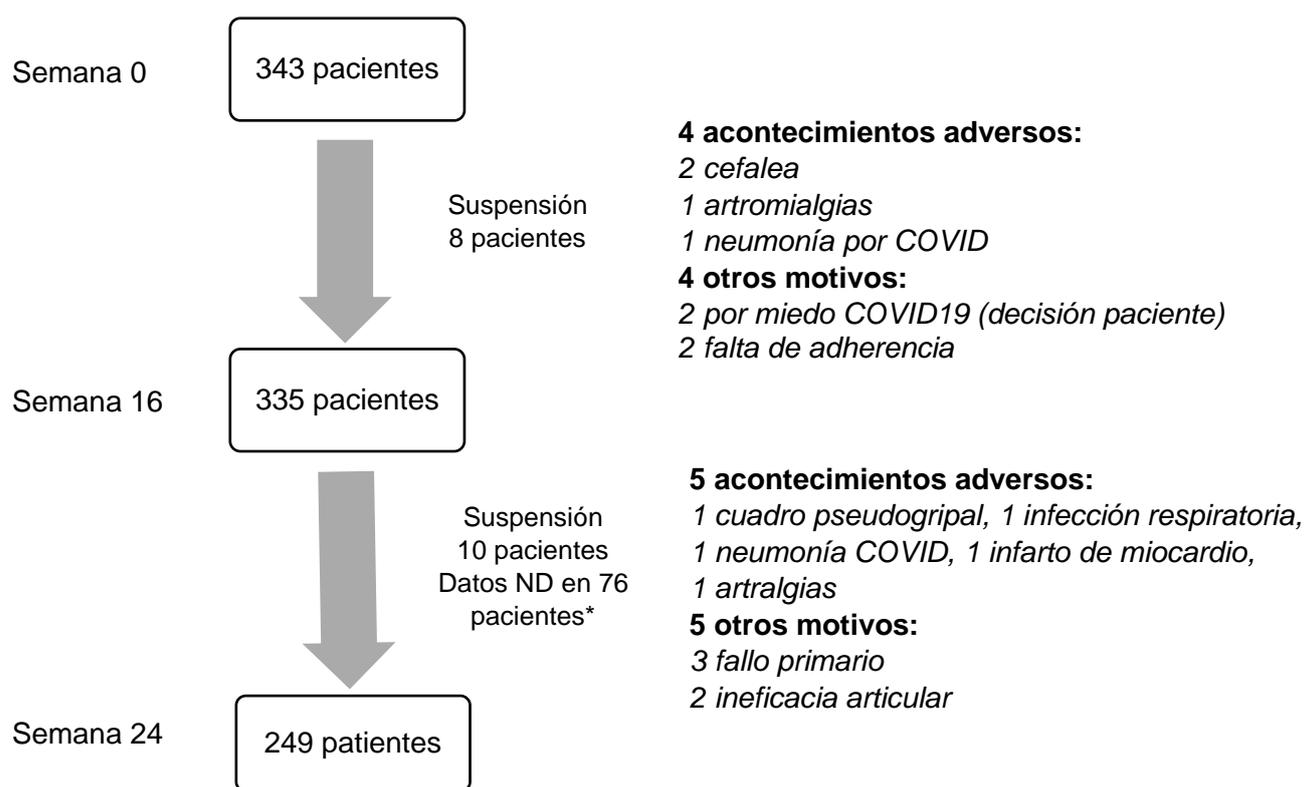
<b>Característica</b>	<b>n = 343</b>
Hombre	198 (57.7%)
Edad, media $\pm$ DE años	$48.3 \pm 14.1$
Peso, media $\pm$ DE kg	$85.5 \pm 20.7$
Altura, media $\pm$ DE cm	$169.5 \pm 10.1$
Índice masa corporal, media $\pm$ DE kg/m <sup>2</sup> (n = 331)	$29.7 \pm 6.5$
<30	192 (58.0%)
$\geq 30$	139 (42.0%)
Duración de la psoriasis, media $\pm$ DE años (n = 338)	$22.4 \pm 12.0$
PASI basal, media $\pm$ DE (n = 343)	$11.1 \pm 7.3$
BSA basal, media $\pm$ DE (n = 316)	$13.7 \pm 13.8$
PGA basal, media $\pm$ DE (n = 202)	$3.2 \pm 0.8$
DLQI basal, media $\pm$ DE (n = 226)	$11.9 \pm 7.$
<b>Terapia sistémica convencional previa</b>	
Metotrexato	261(76.1%)
Ciclosporina	187 (54.5%)
Acitretina	129 (37.6%)

Nº de sistémicos previos, media ± DE	1.7 (0.9%)
Fototerapia	191 (55.7%)
Apremilast	28(8.2%)
<b>Número de biológicos previos</b>	
0	28 (8.2%)
1	105 (30.6%)
2	80 (23.3%)
3	54 (15.7%)
≥ 4	76 (22.2%)
<b>Nº medio (DE) anteriores a guselkumab</b>	2.4 (1.7%)
<b>Terapias biológicas previas</b>	
Adalimumab	184 (53.6%)
Etanercept	134 (39.1%)
Infliximab	63 (18.4%)
Certolizumab	6 (1.7%)
Ustekinumab	186 (54.2%)
Secukinumab	128 (37.3%)
Ixekizumab	75 (21.9%)
Brodalumab	6 (1.7%)
Efalizumab	16 (4.7%)
<b>Comorbilidades</b>	
Artritis psoriásica	55 (16%)
Hipertensión	105 (30.6%)
Dislipemia	126 (36.7%)
Diabetes mellitus	51 (14.9%)
Eventos cardiovasculares	22 (6.4%)
Hígado graso no alcohólico	70 (20.4%)
Enfermedad inflamatoria intestinal	7 (2.2%)
Hepatitis	15 (4.4%)
HIV	2 (0.6%)
Antecedentes de neoplasias	18 (5.2%)
Trastornos mentales	51 (16.6%)

*Disposición de pacientes en el tiempo\_(Figura 17)*

Del total de los 343 pacientes incluidos, 249 completaron el periodo de 24 semanas de seguimiento. A las 16 semanas, 8 pacientes discontinuaron el tratamiento (4 por AA y 4 por otros motivos) mientras que a las 24 semanas otros 10 pacientes abandonaron guselkumab (5 por AA,3 por falta de eficacia y 6 por otros motivos). Además de los pacientes que discontinuaron el tratamiento, no se obtuvieron datos de efectividad a las 24 semanas de 36 pacientes que sí continuaban en tratamiento pero no pudieron ser evaluados por la pandemia COVID-19, y de otros 40, los cuales se encontraban entre las 16 y 24 semanas de tratamiento.

Figura 17. Disposición de pacientes en el tiempo (*Flow-chart*).



\*Datos no disponibles:  
36 pacientes: por pandemia COVID-19  
40 pacientes: entre 16 y 24 semanas de tratamiento

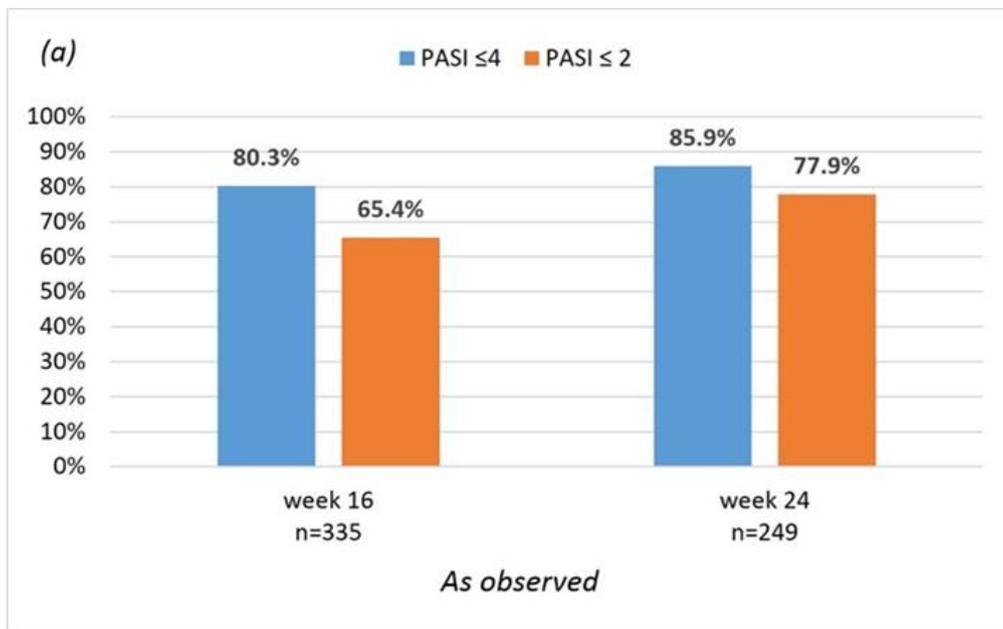
## *Efectividad*

El PASI medio basal de los pacientes fue de  $11.1 \pm 7.3$ , descendiendo a  $2.4 \pm 3.2$  (-8.8; [-9.6; -8.0]) a la semana 16 y finalmente a  $1.7 \pm 2.8$  (-9.3; [-10.2;-8.4]) a las 24 semanas de tratamiento, observándose diferencias estadísticamente significativas en ambos puntos temporales (Figura 18). Así, el PASI medio se redujo un 78.4% y 84.7% a las semanas 16 y 24, respectivamente. A los 6 meses de tratamiento, de los pacientes que continuaban en tratamiento, un 85.9% (214/249) alcanzó un PASI  $\leq 4$  y un 77.9% (194/249) presentaba un PASI  $\leq 2$  (Figura 19a). En términos de PASI relativo, un 59.4% (148/249) de los pacientes alcanzaron el PASI 90 y el 49.0% (122/249) el PASI 100 (Figura 20a). Estos resultados fueron ligeramente inferiores con el análisis NRI modificado: el 80,2% (214/267) de los pacientes alcanzaron el PASI  $\leq 4$ , el 72,7% (194/267) el PASI  $\leq 2$  (Figura 19b), el 55,4% (140/267) el PASI 90 y el 45,7% (122/267) el PASI 100 (Figura 20b). Las otras variables estudiadas (BSA, PGA, DLQI) también mostraron una reducción a las 16 y 24 semanas, observándose diferencias significativas. El BSA medio inicial de  $13.7 \pm 13.8$ , se redujo a  $3.8 \pm 7.0$  (-9.8; [-11.1;-8.4]) a las 16 semanas y a  $2.3 \pm 4.7$  (-11.3; [-12.9;-9.7]) a la semana 24 y el PGA inicial de  $3.2 \pm 0.8$ , descendió a  $1.1 \pm 0.9$  (-2.1; [-2.2;-1.9]) a los 4 meses y a  $0.9 \pm 0.9$  (-2.2; [-2.5;-2.1]) al final del estudio. En cuanto a calidad de vida, nuestros pacientes presentaban un DLQI medio inicial de  $11.9 \pm 7.3$  que descendió hasta  $2.7 \pm 4.1$  (-9.3; [-10.2;-8.4]) a las 16 semanas y a  $2.4 \pm 4.3$  (-9.9; [-11.1;-8.9]) al final del estudio.

Figura 18. Reducción del PASI medio a las 16 y 24 semanas.



Figura 19. Proporción de pacientes que alcanzaron PASI  $\leq 2$  y  $\leq 4$  a las 16 y 24 semanas con metodología *as observed* (a) y *non-responder imputation* modificado (b).



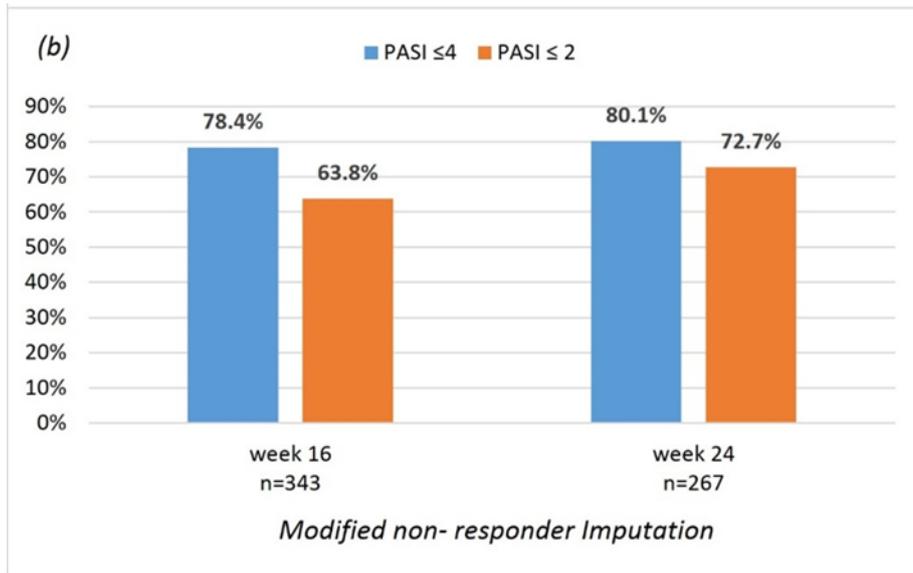
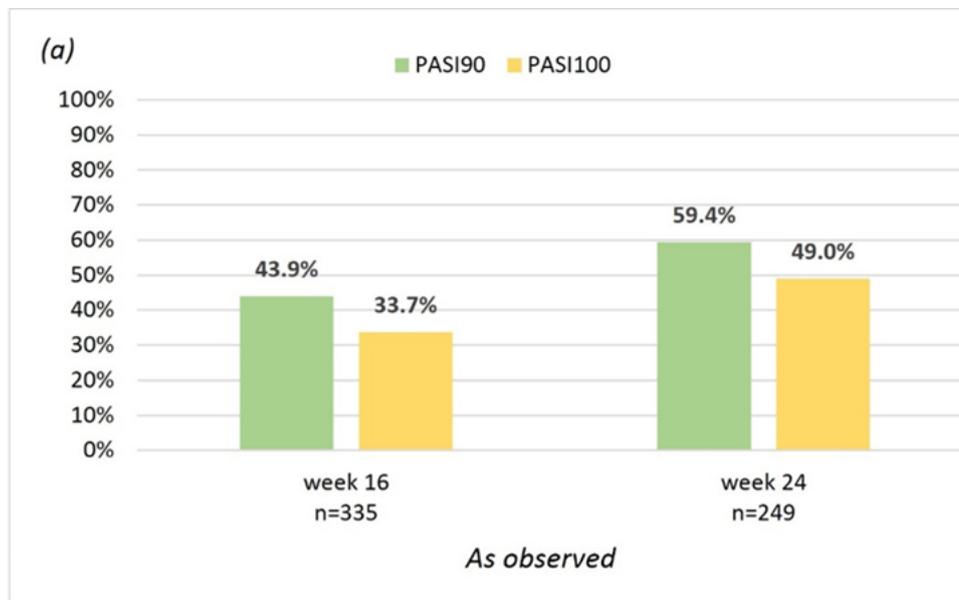
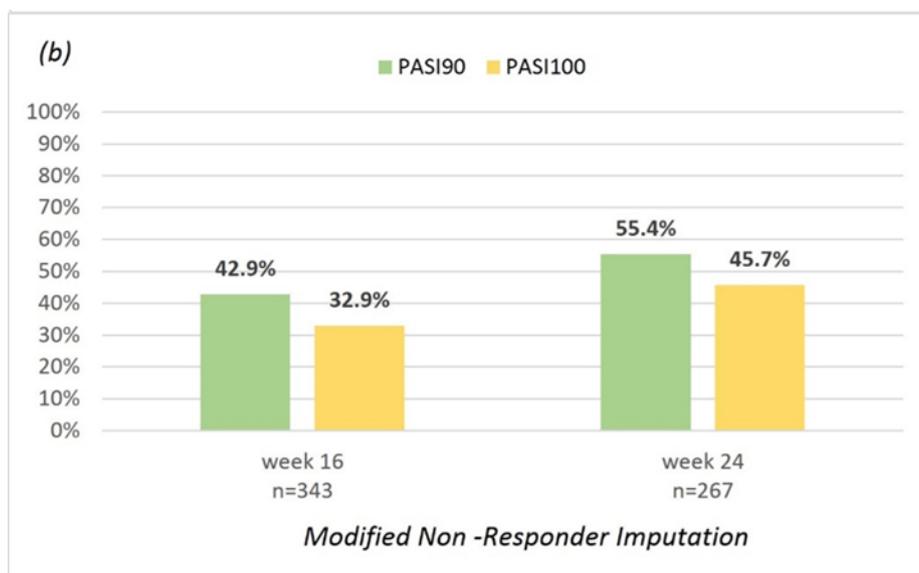


Figura 20. Proporción de pacientes que alcanzaron PASI 90 y PASI 100 a las 16 y 24 semanas con metodología *as observed* (a) y *non-responder imputation modificado* (b).





Para identificar posibles variables que pudieran interferir en la respuesta terapéutica PASI 90 y PASI  $\leq 2$ , se realizó un análisis bivalente para observar el efecto directo entre variables y posteriormente se completó con un análisis multivalente para ajustar por variables de confusión (tabla 11). Así, en el análisis multivalente se observó que los siguientes factores disminuyen la probabilidad de alcanzar PASI  $\leq 2$  a las 24 semanas: un IMC  $\geq 30$  (OR 95%; 0.44 [0.22-0.88]) y una mayor exposición a terapia biológica previa (OR 95%; 0.69 [0.56-0.84]). Otras variables estudiadas en las que no se observaron diferencias significativas fueron: la edad, el sexo, la artritis psoriásica, la gravedad inicial de la psoriasis (PASI  $> 10$  y PASI  $< 10$ ) y la duración de la enfermedad (tabla 11).

Por último, evaluamos también la respuesta según el tratamiento anterior a guselkumab (tabla 12). El 92.4% (61/66) de los pacientes tratados con guselkumab tras fallo de anti-TNF alcanzaron el PASI  $\leq 2$  a las 24 semanas, el 84.9% (62/73) de un *switch* de ustekinumab y el 60.8% (45/74) de los que provenían de un anti-IL17 con diferencias significativas ( $p < 0.001$ ) (tabla 12).

Tabla 11. Factores asociados con la respuesta PASI-90 y PASI ≤ 2 a la semana 24 (análisis bivariante y multivariante).

Semana 24	Análisis bivariante Odds Ratio (95% CI)		Análisis multivariante Odds Ratio (95% CI)		
	PASI-90	PASI ≤2	PASI-90	PASI ≤2	
Edad	0.99 (0.97-1.01)	0.99 (0.98-1.02)	0.99 (0.97-1.02)	1.00 (0.97-1.03)	
Sexo	Femenino	1	1	1	
	Masculino	<b>0.55 (0.33-0.93)</b>	<b>0.49 (0.26-0.92)</b>	0.60 (0.35-1.06)	0.61 (0.30-1.24)
Obesidad	IMC <30	1	1	1	1
	IMC ≥30	<b>0.58 (0.34-0.99)</b>	<b>0.34 (0.18-0.64)</b>	0.73 (0.41-1.29)	<b>0.44 (0.22-0.88)</b>
Aps	No	1	1	1	1
	Si	0.81(0.41-1.59)	0.60 (0.28-1.29)	1.08 (0.50-2.32)	1.16 (0.46-2.92)
Gravedad psoriasis	PASI <10	1	1	1	1
	PASI ≥10	1.07 (0.65-1.78)	0.45 (0.25-0.84)	1.16 (0.66-2.02)	0.50 (0.25-1.01)
Duración	1.0 (0.99-1.03)	1.01 (0.98-1.03)	1.02 (0.99-1.04)	1.01 (0.98-1.05)	
Nº medio de biológicos previos	<b>0.77 (0.66-0.90)</b>	<b>0.66 (0.55-0.79)</b>	<b>0.78 (0.65-0.92)</b>	<b>0.69 (0.56-0.85)</b>	

Tabla 12. Respuesta a guselkumab a las 24 semanas según el tratamiento biológico anterior.

Semana 24	Nº medio (DE) de biológicos previos	PASI medio basal (DE)	PASI medio (DE)	PASI-90	PASI ≤2
Anti-TNF (n=92)	2.0 (1.5)	10.6 (6.3)	0.8 (2.2)	77.3% (51/66)	92.4% (61/66)
Anti-IL-12/23 (n=105)	2.4 (1.4)	9.0 (5.5)*	1.4 (2.8)	58.9% (43/73)	84.9% (62/73)
Anti-IL-17 (n=101)	3.2 (1.7)	12.5 (9.1)*	2.7 (3.3)	43.2% (32/74)	60.8% (45/74)
<i>p</i> -valor	< 0.001	0.003*	< 0.001	< 0.001	< 0.001

\*Diferencias estadísticamente significativas

### Seguridad

Durante el estudio, el 9.9% (34/343) de los pacientes presentó algún AA, siendo las infecciones los más frecuentes (tabla 13). Sólo 9 pacientes (2.6%) abandonaron el tratamiento por AA: 2 cefalea, 2 artromialgias, 2 neumonía por COVID, 1 cuadro pseudogripal, 1 infección respiratoria y 1 infarto agudo de miocardio. Otros

motivos de discontinuación fueron: decisión del paciente (2), falta de adherencia (2), fallo primario (3) e ineficacia articular (2).

Tabla 13. Acontecimientos adversos.

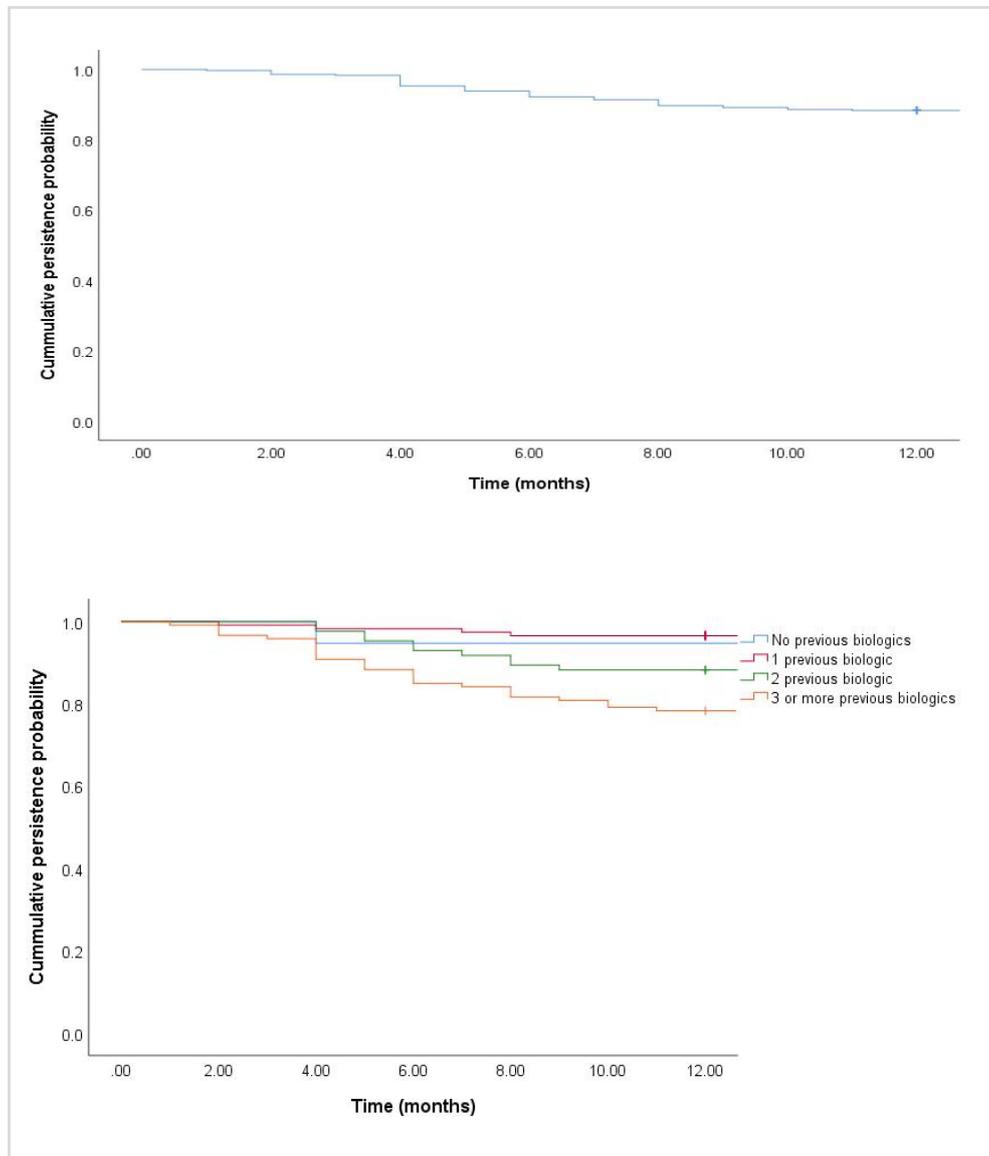
Tipo de AA	Nº	Descripción
Infecciones leves	8	Infección de vías respiratorias altas (2)
		Síndrome gripal (1)
		Orzuelo (1)
		Forúnculos (1)
		Cistitis (1)
		Herpes zoster 1ª rama trigémico (1)
Infecciones graves	7	Pneumonia COVID-19 (3),
		Influenza A (1),
		Bronquitis aguda (1),
		Pericarditis vírica (1),
		Salmonelosis (1)
Reacción sitio de inyección	2	
Cefalea	2	
Dolor articular	6	
AA cardíacos mayores	1	Infarto agudo de miocardio
Datos de laboratorio alterados	2	Hiperuricemia (1)
		Proteinuria (1)
		Leucocitosis con neutrofilia (1)
Otros	6	Paniculitis mesentérica(1)
		Dermatitis rosaceiforme (1)
		Hipertensión (1)
		Fractura cadera (1)
		Dermatitis aerotransportada (1)
		Ansiedad (1)

Se realizó un trabajo adicional que evaluó la supervivencia de guselkumab a 52 semanas con actualización de datos de la cohorte anterior. En este estudio, se incluyeron 360 pacientes (211 hombres y 149 mujeres) que recibieron guselkumab en los 30 centros participantes. La edad media de los pacientes fue de  $50,6 \pm 14,0$  años, el BMI medio de  $29,2 \pm 6,5$  y el PASI medio basal fue de  $10,9 \pm 7,6$ . El 89,4% (322) había realizado terapia biológica. Los pacientes recibieron guselkumab 100mg a las 0, 4 y cada 8 semanas, excepto un 9,4% (34/360) de los pacientes que no recibieron la dosis de inducción.

La probabilidad acumulada de la persistencia de guselkumab a los 12 meses fue de un 88,3% (Figura 21a). El grupo con mayor exposición a terapia biológica ( $\geq 3$ ) presentó una supervivencia menor, del 78,3% ( $p < 0,05$ ) (Figura 21b). Tras observar estas diferencias, se ajustó un modelo de regresión de Cox para la terapia biológica teniendo en cuenta la edad, IMC, artritis psoriásica y gravedad de la psoriasis dónde se confirmó que los grupos que no habían realizado terapia biológica previa y los pacientes que habían realizado tan sólo 1 biológico previo, tenían un riesgo de discontinuidad del tratamiento guselkumab inferior a los pacientes con mayor exposición (HR: 0.194 [95% CI: 0.05;0.83] y (HR: 0.14 [95% CI: 0.05;0.40]), respectivamente. Finalmente, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de curvas de supervivencia según el IMC, artritis psoriásica y gravedad inicial de la psoriasis.

A los 12 meses de tratamiento, un total de 42 pacientes (11,6%) discontinuaron el tratamiento, siendo el principal motivo de suspensión la falta o pérdida de eficacia (21 pacientes), seguida de los acontecimientos adversos (10), fallo articular (2), pérdida de seguimiento (5) y 4 decisión del paciente (4).

Figura 21. Supervivencia global (a) y según la exposición a terapia biológica previa (b) a los 12 meses.



## **6. Discusión**

Los ECA son el método de referencia para evaluar la eficacia y seguridad de un fármaco. Su objetivo es hacer una comparación entre un nuevo tratamiento y otro existente o frente a la ausencia de tratamiento (placebo). Los pacientes que aceptan participar en un ECA se asignan al azar a grupos que reciben un fármaco nuevo, existente o placebo, y se compara el efecto de cada intervención. Estos ensayos deben realizarse bajo condiciones estrictas y estandarizadas que no siempre pueden reflejar la experiencia de la vida real del paciente. Además, estos ensayos son necesarios para la aprobación de los fármacos por parte de las autoridades sanitarias y son los responsables de la definición de la ficha técnica del nuevo producto.

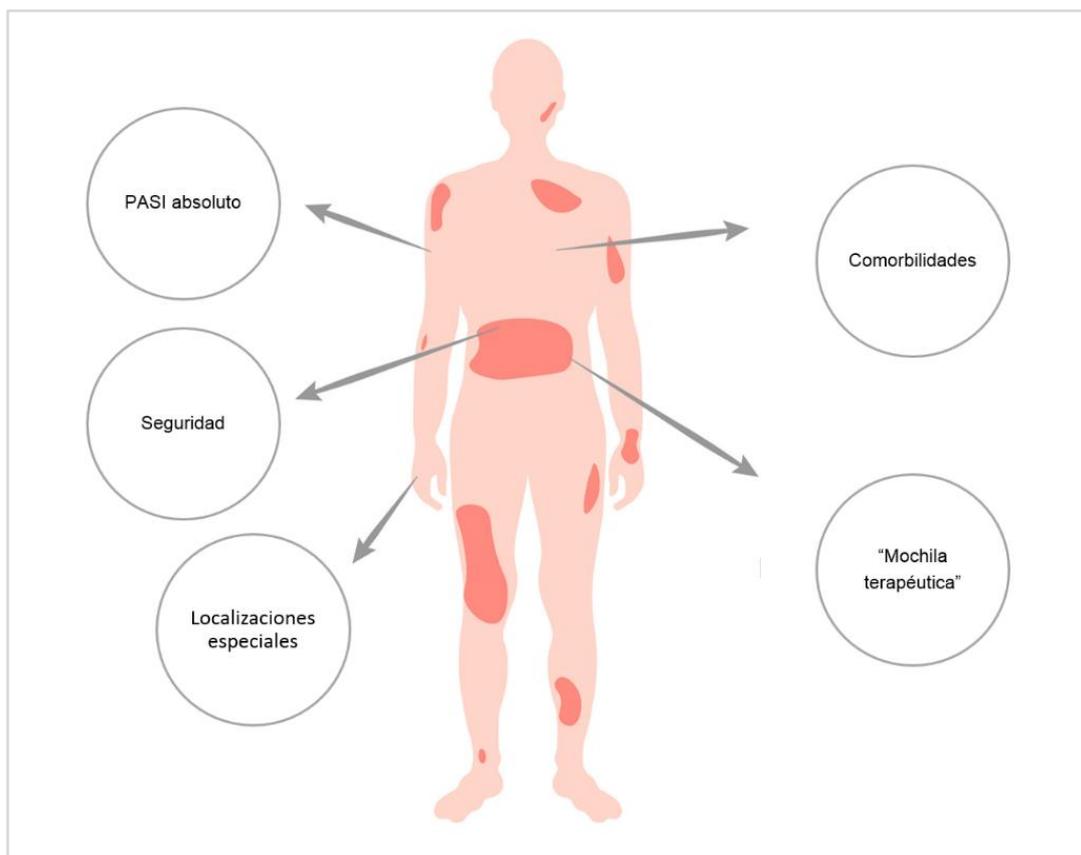
Los estudios en práctica clínica real representan una fuente de conocimiento valioso y necesario para ponderar en qué medida los resultados de los ECA, que facilitaron la aprobación del fármaco, suponen el beneficio y el perfil de seguridad propuestos en la ficha técnica y que pueden aplicarse a una población determinada, con pacientes más complejos, con mayores comorbilidades y habitualmente con peor adherencia respecto a los ECA. Por lo tanto, suponen una información fundamental no sólo para los clínicos, sino también para gestores y pagadores en los sistemas sanitarios, ya que de ellos se derivarán criterios de efectividad, monitorización y potencialmente de eficiencia en fármacos de alto coste.

En las últimas décadas, hemos asistido a una importante revolución en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave, especialmente con la llegada de la terapia biológica y sus altas tasas de respuesta con un buen perfil de seguridad. El desarrollo clínico de los nuevos fármacos biológicos (inhibidores del TNF $\alpha$ , IL12/23, IL-17 e IL-23) y de nuevas moléculas pequeñas como apremilast ha sido avalado por importantes ensayos clínicos a diferencia de los tratamientos sistémicos clásicos (192,193,196,197,200,201). Es preciso recordar que los resultados de estos fármacos clásicos (acitretina, metotrexato y ciclosporina) han sido muy variables, debido a los pocos ensayos clínicos realizados, al escaso número de pacientes incluidos en ellos y a la metodología y criterios de inclusión distintos de los actualmente utilizados(203).

Los estudios de práctica clínica real presentados en esta tesis reflejan la efectividad y seguridad de tres fármacos de nueva generación para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave en un contexto distinto al de los ensayos clínicos y representan las series más largas publicadas en la literatura (188,204–206).

En los siguientes puntos se desarrollarán, a través de los elementos clave del perfil del paciente con psoriasis moderada-grave en práctica clínica real, las principales aportaciones y reflexiones del trabajo ponderadas con el conocimiento actual al respecto.

Figura 16. Principales características que aportan de nuestras series de práctica clínica real.



## El perfil del paciente en la práctica clínica real

### *Comorbilidades*

La psoriasis es una enfermedad crónica inmunomediada de carácter inflamatorio. Estas tres características principales hacen que, en el momento actual, tenga consideración de enfermedad sistémica. De hecho, existen evidencias más que suficientes de que esta enfermedad no se limita a la piel y que se asocia a múltiples comorbilidades (207). Nuestros trabajos corroboran que los pacientes con psoriasis presentan enfermedades concomitantes y que el perfil de paciente de la práctica clínica diaria es más complejo que el paciente incluido en los ensayos, con un mayor número de patologías asociadas y, algunos de ellos, con comorbilidades especiales.

La Aps es la asociación más clásica y su prevalencia es muy variable, oscilando entre el 5.9% y el 29.6% (207). A diferencia de otras comorbilidades, la Aps suele estar bien documentada en los ECA. En nuestros trabajos encontramos que alrededor del 11-30% de los pacientes presentaban Aps (188,204,205), porcentajes comparables a los reportados en los PHOENIX 1 y 2 (192,193) y VOGAYE 1 y 2(200,201), que fueron del 30% y 16%, respectivamente.

Una de las comorbilidades más frecuentes asociadas a la psoriasis es la enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo que incluyen la obesidad, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la dislipemia y el síndrome metabólico (13,208). La obesidad es la piedra angular del síndrome metabólico, se ha relacionado con una peor respuesta a los tratamientos (62,209,210) y es la única comorbilidad del espectro cardiovascular que se suele recoger en los ensayos pivotaes. Numerosos estudios sugieren que existe una correlación positiva entre el peso corporal, la prevalencia y la gravedad de la psoriasis. La prevalencia de obesidad en la psoriasis moderada-grave oscila entre el 20-40% (207). Nuestras tres series coinciden con estos datos y reflejan claramente que el paciente con psoriasis moderada-grave es un perfil de paciente con sobrepeso u obesidad, siendo el IMC medio entre 28-30 en los tres

estudios y entre el 30-50% presentaban obesidad definida por un IMC  $\geq 30$  (188,204,205), datos similares a los de los ECA (192,193,196,197,200,201). De hecho, en el trabajo de UST 90mg que evaluó la efectividad del fármaco en una cohorte con un peso igual o inferior a 100kg, el 95% (70/ 74) de los pacientes presentaban un incremento del peso corporal en forma de sobrepeso u obesidad(204).

Además, en nuestras series un porcentaje considerable de los pacientes presentaba otras comorbilidades del ámbito cardiovascular, de manera que entre el 22-30% tenían HTA, el 12-24% DM y el 20-43% dislipemia (188,204,205). Al igual que con la obesidad, también se ha descrito una asociación significativa de estas tres patologías con la psoriasis (208) con prevalencias que variaron ampliamente según los trabajos publicados: 19-40.3% en HTA, 7,5-41.9% en DM y 6-29.9% en dislipemia para psoriasis moderada-grave(207). Por otro lado, desde hace más de una década que se conoce la asociación con el hígado graso no alcohólico, conocido actualmente como enfermedad hepática metabólica grasa (EHMG). Se estima que alrededor del 50- 60% de los pacientes con psoriasis presentan EHMG (211,212), especialmente con la psoriasis moderada-grave, mientras que en nuestras series el porcentaje de pacientes con EHMG fue inferior, siendo del 8.6% en la serie de apremilast y del 20% en la de guselkumab, reflejando así que podría ser una comorbilidad infradiagnosticada.

La psoriasis se asocia a varias enfermedades mentales y en especial a la ansiedad y la depresión (213). Kurd et al. encontraron en una larga serie de pacientes con psoriasis, altas prevalencias de depresión, ansiedad e ideación suicida (39, 31 y 44%, respectivamente), que se incrementan en los casos más graves de la dermatosis (214). En nuestra serie de guselkumab se recogió la frecuencia de los trastornos mentales que fue del 15% mientras que en la de apremilast se incluyeron 8 pacientes con depresión (1,3%), sin embargo, este dato no refleja un prevalencia real ya que el fármaco según ficha técnica se asocia con un riesgo mayor de trastornos psiquiátricos como insomnio y depresión (195).

Finalmente, es destacable que en dos de nuestras cohortes se incluyeron paciente con antecedentes relevantes, hecho que impediría su reclutamiento en los ECA. Respecto a las infecciones, el 8,6% (33/377) y el 4,4% (15/343) tenían el antecedente de hepatitis en la serie de apremilast y guselkumab, respectivamente; y hubo dos casos de VIH en la cohorte de guselkumab. En la serie de apremilast, hasta un 25% (92/377) de los pacientes tenía antecedente de neoplasia, siendo el cáncer de mama la neoplasia más frecuente mientras que en el trabajo de guselkumab fue del 5% (18/343).

#### *Exposición previa a terapias biológicas previas*

En los dos trabajos de terapia biológica, un porcentaje de pacientes más elevado que en los ECA había realizado terapia biológica previa: más del 85% en el trabajo de UST 90mg y más del 90% en el estudio de guselkumab frente al 40-50% de los pacientes incluidos en los PHOENIX 1 y 2 (192,193), y alrededor del 20-22% de los incluidos en los VOYAGE 1 y 2 (200,201). A diferencia de estos dos trabajos, sólo el 20% de pacientes de la serie de apremilast había realizado tratamientos biológicos previos, porcentaje similar al de los ESTEEM 1 y 2 que fue del 30% aproximadamente (196,197), lo que puede sugerir un posicionamiento del fármaco previo a la terapia biológica.

#### *Efectividad y objetivo terapéutico*

##### *Psoriasis en placa*

Los ECA suelen evaluar la eficacia de los fármacos en términos de mejoría relativa, PASI 75, 90 y 100. Sin embargo, este método de evaluación depende del PASI basal. En la práctica clínica real, el PASI basal suele ser inferior que el PASI de los pivotaes, condicionado principalmente por la falta de lavado entre tratamientos y así se ha observado en los tres trabajos realizados. De manera que el PASI basal en el estudio de UST 90mg fue de  $7.9 \pm 4.8$  (204), en el de apremilast de  $10.7 \pm 7.0$  (188) y finalmente, de  $11,1 \pm 7,3$  la en la serie de guselkumab (205), la mitad respecto a los pivotaes

(192,193,196,197,200,201). Por ello, en estas circunstancias el PASI absoluto deber ser el marcador de éxito terapéutico en detrimento al PASI relativo expresado en PASI75 o PASI90 tal y como recogen las últimas recomendaciones del Grupo Español de Psoriasis (GPS)(215). La razón fundamental del uso de puntuaciones PASI absolutas es que estas medidas son independientes de los valores basales lo que se espera que no sea clínicamente relevante más allá de los 6 meses después del inicio de cualquier tratamiento (216).

El desarrollo del tratamiento para la psoriasis ha modificado las expectativas de eficacia y seguridad a corto-medio plazo, así como del mantenimiento de la respuesta terapéutica. La mayoría de las guías y las recomendaciones de grupos de expertos plantean objetivos terapéuticos cada vez más exigentes coincidiendo con la llegada de los nuevos inhibidores de la IL-17 e IL-23, en línea con lo demostrado en los ensayos clínicos aleatorizados y sus extensiones a largo plazo, refrendados por estudios en vida real (215).

En el consenso de evaluación y tratamiento de la psoriasis moderada- grave del año 2016 del GPS de la Academia Española de Dermatología y Venereología , entre los criterios de una respuesta terapéutica adecuada se incluían la respuesta PASI 75 y el PASI < 5 (217). Sin embargo, en pocos años, estos parámetros han quedado superados, de modo que las últimas recomendaciones del grupo consideran un PASI <3 o un PASI 90 entre los objetivos clínicamente adecuados(215). Además, el grupo británico BABDIR observó que un PASI absoluto  $\leq 2$  se corresponde con una respuesta PASI 90 y un PASI  $\leq 4$  con la respuesta PASI 75 (218), valores que hemos considerado como objetivos en el trabajo de guselkumab. En este sentido, nuestros resultados en PASI absoluto se corresponden a la mejoría relativa de los ECA a la semana 24, de manera que casi el 80% de nuestros pacientes alcanzaron el PASI  $\leq 2$ , resultados similares en términos de PASI 90 al de los VOYAGE 1 (80.2%) y VOYAGE 2 (75. 2%) (199,200,205). En los estudios de apremilast y de UST 90mg los resultados en términos de PASI absoluto

también fueron superiores a la mejoría relativa. En estos dos trabajos, se utilizaron el PASI  $\leq 5$  y PASI  $\leq 3$  como puntos de corte. En la serie de apremilast, casi el 45% de nuestros pacientes alcanzaron el PASI  $\leq 3$  a corto plazo (12 semanas) y alrededor del 50% a medio plazo (24 semanas) (188), resultados ligeramente superiores a los del subanálisis de los ESTEEM (31.3%) (219) y del estudio APPRECIATE (41.8%) (220), respectivamente. En términos de mejoría relativa, el 24% y el 42% alcanzó el PASI 75 a la semana 12 y 24, respectivamente. Finalmente, en el estudio de UST 90mg, el 69,7% de los pacientes alcanzaron el PASI  $\leq 3$  a la semana 24 mientras que el 56,1% alcanzó el PASI 75 y el 31,8% el PASI 90 (204), respuesta relativa considerablemente inferior a la observada en el estudio de Lebwohl et al. en el que el 80% de los pacientes con un peso inferior a 100kg tratados con la dosis de 90mg alcanzaron el PASI 75 a la semana 28 (194).

#### *Psoriasis palmoplantar*

La psoriasis palmoplantar se presenta entre el 6-17% de los pacientes con una psoriasis en placa pero también puede aparecer de manera aislada (221,222). Por su localización es un tipo de psoriasis que causa una morbilidad significativa debido a las fisuras, la hiperqueratosis y en ocasiones las pústulas, que provocan dificultad para el movimiento, dolor, prurito y problemas en el ámbito social.

Hay pocos ensayos controlados que evalúen la eficacia y seguridad de la terapia sistémica en esta localización. En general, se trata de subanálisis de ensayos que incluyen pacientes con psoriasis en placa moderada-grave y/o artritis psoriásica en los que se valora concomitantemente las palmas y las plantas.

Se incluyó un grupo de pacientes (n=85) con psoriasis palmoplantar en el trabajo de apremilast y se evaluó su efectividad en dicha localización. El PPPGA medio basal fue de 4.2 (5.2). Casi un 40% de nuestros pacientes alcanzaron el PPPGA 0/1 a las 12 semanas y más del 80% de los pacientes lo alcanzaron al año de tratamiento. En el

análisis *post hoc* de los pivotaes ESTEEM 1 y 2 (n=427), el 46% de los pacientes con un PPPGA  $\geq 1$  alcanzaron un PPPGA 0 a la semana 16 comparado con el 25% de los pacientes con placebo con diferencias significativas ( $P < 0.001$ ) (223), mientras que en el estudio de Bissonnette et al. (n=100), el único estudio aleatorizado en el que se evalúa de forma específica el efecto de apremilast en la psoriasis palmoplantar, no se observaron diferencias significativas en el PPPGA (14% versus 4%,  $P = 0.1595$ ) a las 16 semanas. Sin embargo, el 24% de los pacientes tratados con apremilast alcanzaron este objetivo en la semana 32, y también fueron superiores los valores de PPPASI 75 (apremilast: 22%; placebo: 8%;  $P = 0.0499$ ) o el DLQI (apremilast:  $-4.3 \pm 5.1$ ; placebo:  $-0.8 \pm 4.5$ ;  $P = 0.0004$ ) (224). En un estudio Delphi para el uso de apremilast en psoriasis, aun cuando la evidencia disponible es limitada, los panelistas consideraron que las perspectivas terapéuticas de apremilast en áreas difíciles de tratar como la afectación palmoplantar hacen del fármaco una opción terapéutica útil en pacientes con formas recalcitrantes en esta localización (225). Esta consideración coincide con las observaciones, limitadas por el número de pacientes, en los ensayos clínicos con apremilast (223,224).

#### *Variables que interfieren en la respuesta terapéutica*

Sabemos que algunas variables o factores pueden influenciar de manera negativa en la eficacia de un fármaco como la duración de la enfermedad, la obesidad, historia de artritis psoriásica o el uso de múltiples tratamientos biológicos previos (193,226).

En el trabajo de apremilast, sólo la obesidad – frente al sobrepeso y al normopeso- condicionó una menor supervivencia a las 52 semanas (188). Es bien conocido que la obesidad representa una limitación en la respuesta terapéutica (62) y Naldi et al. encontraron que el BMI era un factor pronóstico en la respuesta a la terapia sistémica. (209). El trabajo Vujic et al. analizó la eficacia de apremilast según el BMI (n=37). Ningún paciente con BMI  $> 30$  alcanzó el PASI 75 a la semana 16, aunque no

encontraron diferencias ( $p=0.1$ ) entre los pacientes obesos ( $n=6$ ) y no obesos ( $n=31$ ) (227). No obstante, el tamaño muestral del trabajo fue pequeño.

En la serie de guselkumab, encontramos que la obesidad ( $IMC \geq 30$ ) disminuye la probabilidad de alcanzar el PASI  $\leq 2$  a las 24 semanas (205). Sin embargo, no se observó un impacto negativo de la obesidad en la supervivencia del fármaco a las 52 semanas (206). En general, la obesidad se ha asociado con una menor eficacia en terapia biológica, en particular con aquellos tratamientos que no se ajustan en función del peso (210). Esto podría estar justificado por varias razones, incluyendo que la masa corporal modifica la farmacocinética y depuración de fármacos biológicos, y la grasa visceral ejerce efectos proinflamatorios al liberar adipocinas. Aunque la dosis de guselkumab es fija independientemente del peso corporal, éste puede interferir en la farmacocinética (el aclaramiento y volumen de distribución) (228). Los subanálisis de los ensayos de fase III que evaluaron guselkumab frente a adalimumab y placebo mostraron una eficacia superior sostenida, en comparación con adalimumab y placebo, en todos los rangos de peso corporal (229).

En el estudio de UST 90mg no se observaron diferencias en la respuesta según el IMC entre sobrepeso y obesidad (204), sin embargo, el trabajo puede reflejar que el exceso ponderal de peso impacta de manera negativa en la respuesta a los tratamientos ya que los pacientes con un peso inferior a 100kg -con sobrepeso y obesidad- se beneficiaron de la dosis de 90mg alcanzando el PASI  $\leq 3$  en más de 2/3 de los casos a la semana 24 y, además, el 70% habían sido tratados con la dosis de 45mg sin alcanzar una respuesta óptima. En la misma línea que nuestro trabajo, Llamas et al. no encontraron diferencias en la respuesta en PASI absoluto según el IMC pero todos los pacientes del grupo con normopeso consiguieron el PASI  $< 1$  a las 52 y 104 semanas (230). En los ensayos clínicos ya se observó que la dosis de 90 mg alcanzaba respuestas más altas de forma independiente al peso respecto la dosis de 45 mg: a la semana 28 el PASI 75 se alcanzó en el 78.6% vs el 71.2% en el PHOENIX 1 y en el

78.5% vs el 69.5% en el PHOENIX 2, respectivamente(194) . Sin embargo, UST 90 mg no se recomendó en todos los pacientes y la dosis se ajustó en función del peso. No obstante, el contexto en el que se aprobó UST hace años era distinto al escenario actual. Por un lado, el fármaco se desarrolló en comparación con los anti-TNF (231) y, por otro lado, el PASI 75 se consideraba el *gold* estándar para demostrar la eficacia de los distintos tratamientos biológicos (232,233), por lo que probablemente no se aguraron las posibilidades máximas del fármaco.

Otro factor que puede influenciar de manera negativa en la respuesta terapéutica es la exposición previa a terapias biológicas. En el trabajo de guselkumab encontramos que una mayor exposición de terapia biológica previa, al igual que la obesidad, disminuía la probabilidad de alcanzar el PASI  $\leq 2$  a las 24 semanas (205). Además, este factor influía de manera negativa en la supervivencia del fármaco al año de tratamiento (206). Otros estudios de práctica clínica con guselkumab han explorado también el impacto de la terapia biológica previa. En el estudio de Galluzzo et al, como en nuestro trabajo de guselkumab, encontraron que una menor exposición a terapia biológica se asociaba con una mayor probabilidad de alcanzar el PASI 90 (234) . Sin embargo, de forma contraria, en la serie de Benhadou et al. no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta PASI75, PASI 90 y PASI 100 entre los pacientes naive a biológico y los expuestos previamente a terapia biológica, aunque los autores no mencionan dichas diferencias (138).

Nuestra serie también revisa la eficacia de guselkumab en función del biológico anterior a guselkumab. Es interesante evaluar la eficacia del fármaco especialmente en pacientes que previamente fracasaron a UST, por su mecanismo de acción similar en la patogenia de la enfermedad, y a los inhibidores de IL-17, debido a la función desempeñada por la IL-23 en la regulación positiva de la IL-17 en el eje IL23 / IL17. En nuestro estudio casi el 60% de los pacientes que fueron tratados con guselkumab tras suspender UST alcanzaron el PASI 90 a la semana 24, resultado similar al del estudio

NAVIGATE(202), lo que refleja que puede ser una estrategia efectiva para pacientes que no alcanzan una respuesta óptima con UST también en la práctica clínica. Por otro lado, el 43.2% de los pacientes que iniciaron guselkumab tras fallo a un anti-IL17 alcanzaron el PASI 90 a la semana 24. No obstante, hay que tener en cuenta que este grupo de pacientes había recibido un mayor número de biológicos ( $3.2 \pm 1.7$ ) respecto al grupo de UST ( $2.4 \pm 1.4$ ) e inhibidores del TNF  $-\alpha$  ( $2.0 \pm 1.5$ ), hecho que probablemente condiciona esta menor respuesta terapéutica.

En el trabajo de UST 90mg, a la semana 24, el 80% de los pacientes *naive* alcanzaron el PASI  $\leq 3$  frente al 67,9% de los no-*naive* sin diferencias significativas ( $p=0.711$ ). Además, se agruparon los pacientes que habían recibido  $\leq 1$  biológico como “*naive* o *near naive*” y los que habían recibido  $> 1$  biológico como “pacientes con experiencia biológica previa”. El tratamiento con el propio UST a dosis de 45mg se consideró también como un biológico previo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la reducción del PASI medio ni en alcanzar el PASI  $\leq 3$  entre ambos grupos a las semanas 16 y 24. Sin embargo, en este trabajo sólo se realizó un análisis bivariante, por lo que se requiere de un análisis multivariante y un mayor tamaño muestral para poder extraer más conclusiones.

Finalmente, en el trabajo de apremilast se exploró el impacto de distintas variables en la supervivencia del fármaco y no se observó un impacto negativo según la terapia biológica previa. Sin embargo, en este trabajo, como ya se ha mencionado anteriormente, sólo el 20% de los pacientes habían realizado terapia biológica previa.

#### *Supervivencia de los fármacos*

Se entiende por persistencia de un fármaco el tiempo en el que un determinado tratamiento se mantiene como una opción adecuada para un paciente (235) y, si bien es cierto que existe cierta controversia, se considera un indicador indirecto de la

efectividad y seguridad del fármaco. La supervivencia de los fármacos refleja su comportamiento a largo plazo en el contexto de práctica clínica real(182).

Se evaluó la supervivencia de apremilast y guselkumab a las 52 semanas(188,206). La supervivencia de apremilast al año fue del 54.9% y la supervivencia media fue de 53 semanas (2-147), siendo la pérdida de eficacia el principal motivo de discontinuación seguido por la aparición de AA. Como ya se ha comentado anteriormente, sólo la obesidad tuvo un impacto negativo en la supervivencia del fármaco (188). En el caso de apremilast disponemos de escasa literatura acerca de la supervivencia sobre el fármaco. En las serie de Papavid et al. (N=50) y Kishimoto et al. (N=138), la persistencia al año de tratamiento fue similar a la nuestra, del 53.4% en ambos trabajos (236,237). Por otro lado, el estudio de Lee et al. (N=84) mostró que el 50.6% de los pacientes continuaban en tratamiento al final del estudio de 3 años de duración, siendo la supervivencia media del fármaco de 341 días.

La probabilidad acumulada de la persistencia de guselkumab a los 12 meses fue de un 88,3%, presentando una elevada supervivencia al año de tratamiento. En este caso, el grupo con mayor exposición a terapia biológica ( $\geq 3$ ) presentó una supervivencia menor, del 78,3% ( $p < 0.05$ ). El principal motivo de discontinuación a los 12 meses la falta o pérdida de eficacia, seguida de los acontecimientos adversos (206). Pocos trabajos han sido publicados acerca de la supervivencia de guselkumab en la práctica clínica real. Los resultados de persistencia al año de tratamiento varían entre el 86 y el 95% según la serie (183,238–242) y, sólo el estudio de Torres et al. tenía un tamaño muestral similar al nuestro ( $n=398$ ) (183). En nuestra cohorte, casi el 90% de los pacientes había recibido terapia biológica, lo que refleja un perfil de paciente complejo y, como en el trabajo de Lytvyn et al (238), encontramos que una mayor exposición a terapia biológica previa tenía un impacto negativo en la supervivencia del fármaco. En un estudio reciente con 50 pacientes tratados con guselkumab, en el que todos los pacientes habían recibido terapia biológica, la supervivencia fue menor (242).

## Seguridad

El corto período de seguimiento de los ECA impide la evaluación de AA a largo plazo que puedan requerir una mayor exposición y en una población mucho más homogénea que la de los ensayos. En este sentido, los datos procedentes de RWE, a pesar de sus limitaciones, son fundamentales para la obtención de datos sobre la seguridad de los tratamientos (243–246).

Nuestros trabajos de práctica clínica ponen de manifiesto el excelente perfil de seguridad de UST 90mg y guselkumab (204,205). Sin embargo, apremilast aunque tiene un buen perfil de seguridad y una tolerabilidad aceptable, la aparición de AA en casi la mitad de los pacientes - no graves pero si incómodos- hace que los AA sean un motivo de suspensión relativamente frecuente en un contexto actual en el que disponemos de otras alternativas terapéuticas(188).

El buen perfil de seguridad de UST fue demostrado en los ECA y sus extensiones(192,193,247). Las nasofaringitis y las infecciones del tracto respiratorio superior seguidos por la cefalea fueron los AA más frecuentes en el PHOENIX 1 y 2 tanto en la fase controlada con placebo (0-12 semanas) como en la fase *crossover* (12-40 semanas). La mayoría fueron consideradas como leves y no fue necesario interrumpir el tratamiento de estudio. En el PHOENIX 1, el 10 % y el 8% de los pacientes presentaron nasofaringitis con UST45mg y UST 90 mg, respectivamente. Entre el 6-7% de los sujetos presentaron infecciones del tracto respiratorio superior y alrededor del 5% de los pacientes presentaron cefalea con ambas dosis. La proporción de pacientes con estos AA en el grupo placebo fue similar a los brazos de UST (192). En el PHOENIX 2, estos AA aparecieron en proporciones similares al PHOENIX 1(193).

En nuestra serie no hubo AA graves y sólo un paciente presentó verrugas genitales y no requirió la suspensión del fármaco. No obstante, no se recogieron los eventos adversos leves. Los trabajos de práctica clínica real y grandes registros avalan el buen perfil de seguridad del fármaco(248,249).

En la misma línea que UST, los datos de los ECA de guselkumab demostraron que el fármaco tiene un buen perfil de seguridad similar al de adalimumab (200,201) y UST (202), siendo las infecciones del tracto respiratorio superior los AA más frecuentes.

La proporción de pacientes con AA en el grupo de guselkumab fue del 49,2% y fue comparable con la de los grupos placebo (46,7%) y adalimumab (49,9%) hasta la semana 16. Durante el período controlado con placebo, las infecciones e infestaciones fueron los que presentaron una frecuencia más elevada (22,8% guselkumab frente al 20,6% placebo y 23,6% adalimumab). Hasta la semana 28, la proporción de pacientes con AA fue del 60,8% en el grupo de guselkumab y del 64,4% en el grupo de adalimumab, siendo también las infecciones e infestaciones los que presentan más elevada frecuencia (33,5% y 36,0% en los grupos guselkumab y adalimumab, respectivamente), y en este grupo los AA más comunes fueron la nasofaringitis (12,5% guselkumab y 14,5% adalimumab) y las infecciones del tracto respiratorio superior (7,4% guselkumab y 6,0% adalimumab)(200,201)

En nuestro estudio, el 9.9% (34/343) de los pacientes presentó algún AA, siendo las infecciones los más frecuentes y sólo 9 pacientes (2.6%) abandonaron el tratamiento por AA (206), porcentaje de abandono similar al de los VOYAGE 1 y 2 en los que fue del 2,7% (200,201). El porcentaje de AA reportados en otras series de práctica clínica diaria osciló entre el 0 y el 30,4%(138,234,250–254).

Finalmente, el trabajo de práctica clínica de apremilast pone de manifiesto que el contexto de un tratamiento es distinto al de los ECA. La evaluación de los AA en los ESTEEM 1 y 2 mostraron que apremilast tiene un perfil seguridad y tolerabilidad aceptable (196,197,255). Los AA más frecuentes fueron las diarreas (17.3%), las náuseas (15.7%), infecciones del tracto respiratorio superior (15.5), nasofaringitis (14.4%), cefalea tensional (9.0%) y cefalea (6.3%). La mayor parte de los AA fueron de intensidad leve-moderada y no motivaron el abandono del tratamiento.

En nuestra serie, aunque la incidencia de AA en nuestra serie fue más baja que en los ensayos clínicos (47% vs 68-69.3%), la tasa de retirada por este motivo fue mayor (16% vs 7.3%)(188). De todos modos, la recogida sistemática de todos los AA en los ECA puede hacer aparentemente más evidentes aquellos no graves con respecto a los estudios en vida real. Los datos del estudio LAPIS-PSO, con 500 pacientes incluidos en práctica clínica real, indicaban también que una incidencia global de efectos adversos con apremilast podría ser menor que la registrada durante los ensayos clínicos (256). La existencia de numerosas alternativas en la práctica clínica real puede justificar, sin embargo, una mayor suspensión con respecto a los estudios pivotales. En este mismo sentido, y al igual que ocurrió en el presente trabajo, Ighani et al. (N=208) y Lee et al.(N=77), encontraron que la suspensión del fármaco por AA fue mayor que en los ensayos pivotales (18.8% y 23.4%, respectivamente vs 5.3%,  $p<0.001$  y ), siendo la diarrea (257) y la cefalea (258) las principales causas de discontinuación.

Es interesante mencionar la causa por la que se producen los acontecimientos gastrointestinales con apremilast. Los inhibidores de la PDE4 son capaces de inducir altos niveles de AMPc en las células del epitelio intestinal, lo que resulta en la activación de los canales de cloro, que se expresan a altas concentraciones en las células del epitelio intestinal. Los canales de cloro activados promueven la secreción de fluidos en la luz intestinal, causando diarrea (259). Por otro lado, las náuseas probablemente se producen por la inhibición de la PDE4 en las regiones del cerebro responsables del reflejo emético, como el área postrema y el núcleo del tracto solitario, en la que existe una alta expresión de la PDE4 (260) . En la mayoría de los pacientes estos síntomas se resuelven de forma espontánea en aproximadamente dos semanas, lo que puede deberse a la regulación positiva de otras PDE en los tejidos implicados, como mecanismo compensatorio de la inhibición de la PDE4 por apremilast. Debe mencionarse, que durante los ensayos clínicos ESTEEM, las definiciones de los AA gastrointestinales no se recogieron de manera protocolarizada en los estudios (261).

Así, la frecuencia de la evacuación intestinal y las características específicas de las heces usando escalas reconocidas en la literatura no se evaluaron en estos ensayos. Tanto la diarrea como las náuseas se documentaron según la experiencia de los pacientes y las calificaciones de gravedad completadas por los sujetos e investigadores. La notificación precisa de las náuseas parece más intuitiva debido a la familiaridad anticipada con este síntoma subjetivo en algún momento de la experiencia de vida de un sujeto. Sin embargo, la notificación de diarrea incluyó un cambio en la frecuencia de las evacuaciones intestinales (como dos veces frente a una vez al día) y / o un cambio en la calidad de las evacuaciones intestinales (es decir, heces más sueltas de lo habitual) y no reflejan necesariamente una necesidad inmediata de defecación. Además, no se dieron instrucciones específicas para el tratamiento de la diarrea o las náuseas. Estos eventos fueron manejados según los investigadores. Muchos pacientes continuaron la terapia con la resolución de estos efectos secundarios, y algunos usaron agentes antidiarreicos orales como la loperamida (261). Además, de manera empírica se puede recomendar limitar las bebidas que contengan xantinas como el café o el té con el fin de reducir las diarreas ya que las xantinas pueden aumentar el AMPc al inhibir las PDE en el intestino(261).

#### *Otras series de práctica clínica real*

##### UST 90mg

Las condiciones de restricción en la prescripción de UST 90mg en el año 2009 junto con el cambio en la política de precios unos años más tarde sólo ocurrió en España, motivo por el que no hay apenas literatura acerca de UST 90mg utilizado en pacientes con un peso inferior a 100kg. De hecho, sólo hay otro trabajo de autores españoles y publicado posteriormente al nuestro .en el que evaluaron la dosis de 90mg en más de 140 pacientes(230). En su estudio, un mayor porcentaje de pacientes (más del 90%) había iniciado tratamiento con la dosis de 45mg, el 77% de los pacientes pesaban menos de 100kg y más del 80% de los pacientes presentaban sobrepeso u obesidad. A

los 12 meses, el 87,5% de sus pacientes alcanzaron el PASI  $\leq 3$ , una mayor proporción que en nuestra serie que fue de casi el 70% a las 24 semanas. No encontraron diferencias significativas en el PASI absoluto entre los diferentes grupos IMC, que, a diferencia de nuestro trabajo, si incluyeron pacientes con normopeso. Los autores destacan que todos los pacientes con un IMC  $< 25$  presentaron un PASI  $< 1$  a las 52 y 104 semanas de tratamiento (230).

### Apremilast

Existe mucha variabilidad en los resultados de las series de práctica clínica real (227,236,262–266) (Tabla 14). Las características demográficas de los pacientes fueron similares a las nuestras: edad media entre los 50-60 años y la proporción de varones varió el 40-70% según la serie. El PASI basal medio fue similar al nuestro, alrededor de 10-11 en la mayoría de los trabajos excepto el de Wong et al. que fue de 16. De manera similar a nuestro trabajo, en todas las series la proporción de pacientes expuestos previamente a terapia biológica fue más baja que en las series de efectividad de fármacos biológicos, siendo del 6-20%.

La reducción del PASI medio a las 16 semanas varía entre el 49,5% de nuestra serie hasta el 70.2% del trabajo de Ighani et al. y la respuesta PASI 75 a las 16 semanas oscila desde 18.8% en el trabajo de Viujic et al. hasta el 59.3% de Papavid et al. Un hecho destacable es que la mayoría de los trabajos no incorporan el PASI absoluto como medida de éxito terapéutico excepto nuestro trabajo. Respecto a la psoriasis palmoplantar en el estudio LAPIS-PSO, sobre práctica clínica real, se observó que a los 4 meses de tratamiento con apremilast casi un 70% de los pacientes alcanzó una puntuación de 0 o 1 en el índice PPPGA(256,267), un porcentaje algo superior al de nuestra serie que fue del 64%.

Tabla 14. Características demográficas de pacientes y resultados de efectividad y seguridad de apremilast en otras series de RWE (188).

	<b>GPS (n=377)</b>	<b>Mayba et al. (n=81)</b>	<b>Vujic et al. (n=48)</b>	<b>Wong et al. (n=59)</b>	<b>Ighani et al. (n=34)</b>	<b>Papadavid et al. (n=50)</b>	<b>Kishimoto et al. (n=44)</b>	<b>Ohata et al. (n=50)</b>
Edad, media (DE) años	57.0 (13.8)	49.0 (12.9)	51 (21-77)	50	53.5 (12.7)	55.0 (25-82)	58.5 (14.9)	58.6 (16.1)
Hombres, n (%)	176 (47)	36 (44)	33 (69)	26 (44.1)	20 (58.8)	35 (70)	31 (70.5)	30 (60)
PASI medio, n (DE o rango)	10.3 (7.1) *	ND	10.7 (4.7)	16.1 (10.1-39.2)	13.1 (6.3)	10.8 (9-49)	ND	10.1 (8.3)
Terapia sistémica previa, n (%)	256 (75.3)	54 (67)	41 (85.4)	ND	21 (61.8)	26/33 (78.8)	29 (65.9)	15 (30)
Terapia biológica previa, n (%)	76 (21.7)	15 (19)	3 (6.3)	8 (13.5)	4 (11.8)	7/33 (21.2) **	ND	5 (10)
PASI 75 semana 12- 16, n (%)	58 (24.4) *	ND	9 (18.8)	28 (47.5)	19 (55.9)	16/27 (59.3) **	ND	14/42 (33.3) ***
Reducción PASI medio semana 12- 16, n (%)	49.6%*	ND	ND	65.2	70.2	60.2	ND	47.6 ***
AA, n (%)	177 (47)	50 (61.7)	31 (64.6)	27 (46)	23 (67.6)	15 (30)	55.9	38 (76)
Supervivencia, %	54.9 (sem 52)	75 (sem 52)	50 (12.5 sem)	ND	ND	67.6 (sem 24) 53.4 (sem 52)	ND	70 (sem 28)
Discontinuación por falta o pérdida de eficacia n (%)	90/377 (23.9)	5 (6.2)	18 (37.5) F. primario 5 (10.4) F. secundario	16 (27.1)	1 (2.9)	7 (14) F. primario 1 (2) F. secundario	9 (20.5)	2 (12.5) F. primario 6 (37.5) F. secundario
Discontinuación por AA, n (%)	60/377 (15.9)	13/81 (16)	2/48 (4.2)	3/59 (5.1)	5/34 (14.7)	6/50 (12)	4/44 (9)	3/50 (6%)

\*Basado en 292 pacientes con psoriasis en placa; \*\*datos disponibles en 33 pacientes de 50; \*\*\*valores alcanzados al final del estudio

## Guselkumab

Disponemos de poca evidencia de efectividad de guselkumab en la práctica clínica real (138,234,250–254,268,269) (tabla). Respecto a las características basales de los pacientes, de manera similar que en nuestro trabajo, en todas ellas hubo una mayor proporción de pacientes tratados con biológicos previos (59%-75.3%) respecto a los VOYAGE y el PASI medio fue menor que en los pivotaes (12.7-15.1) excepto en la serie de Galluzo et al.(234), en la que fue de 20. Los resultados de efectividad son expresados en la mayoría de trabajos en PASI relativo, obteniendo tasas de respuesta PASI 90 y 100 similares a nuestro estudio en las dos series más extensas (138,250). Sólo hay un estudio que evaluó también la respuesta en PASI absoluto, observando que un 74.4% de los pacientes alcanzó el PASI  $\leq 3$  a la semana 20 (234).

Tabla 15. Características demográficas de pacientes y resultados de efectividad y seguridad de guselkumab en otras series de RWE (205).

	<b>GPS (n = 343)</b>	<b>Fougerouse et al. (n = 180)</b>	<b>Benhadou et al. (n = 112)</b>	<b>Maliyar et al. (n = 89)</b>	<b>Rodriguez Fernandez Freire et al. (n = 55)</b>	<b>Galluzzo M et al. (n = 52)</b>	<b>Snast et al. (n=33)</b>	<b>Megna et al. (n = 23)</b>
Edad, media (DE) años	48.3 (14.1)	45.2 (14.05)	48.9.(14.1)	54.0	49.8(15.2)	51.3 (14.1)	60 (13)	49.7 (17.9)
Hombres,n (%)	198 (57.7%)	107 (59%)	63 (56.3%)	43 (48.3%)	37 (67.3%)	30 (57.7)	22 (67)	15 (65.2%)
PASI medio (DE)	11.1 (7.3)	12.7 (8.95)	14.8 (6.5)	ND	13.7 (7.7)	20 (13.3)	14 (11)	15.1 (6.1)
Terapia biológica previa,n (%)	315 (91.8%)	128 (71.2%)	66 (59%)	67 (75.3%)	ND	30 (57.7%)	33 (100%)	15 (65.2%)
PASI 90 sem 12-16 (%)	43.9% (sem16)	50.6% (sem 16)	55.4% (sem 16)	ND	69.1% (sem 12)	36% (sem 12)	ND	43.5% (sem 12)
PASI 90 sem 24 (%)	59.4%	ND	ND	ND	66.7%	62.8% (sem 20)	62% † (sem 24)	69.6% (sem 28)
PASI ≤ 2 or 3 sem 20-24 (%)	77.9% PASI ≤2 (sem 24)	ND	ND	ND	ND	74.4% PASI ≤3 (sem 20)	ND	ND
Reducción PASI medio (DE) sem 12-16	2.4 (3.2) (sem 16)	2.3 (3.62) (sem 16)	2.03 (2.5) (sem 16)	ND	1.5 (1.8) (sem 12)	4.4 (4.7) (sem 12)	ND	3.2 (1.9) (sem 12)
Reducción PASI medio (DE) sem 24-28	1.7 (2.8) (sem 24)	ND	ND	ND	1.7 (3.3) (sem 24)	1.9 (sem 28)	2.9 (3.3) (sem 24)	1.1 (0.9) (sem 28)
AA, n (%)	34 (9.9%)	15 (8.3%)	3 (2.6%)	24 (30.4%)*	0	0**	0	6 (26%) 4 (17.4%***)
Suspensión por AA, n (%)	9 (2.6%)	5 (2.7%)	0	4 (4.5%)*	0	0	0	0
Suspensión por falta de eficacia, n (%)	3 (0.9%)	0	0	3 (3.4%)*	1 (1.8%)	0	2 (6.1%)	0

<sup>a</sup>Sólo 79 pacientes fueron incluidos para el análisis de eficacia y seguridad; <sup>b</sup> No evidencia de toxicidad de órgano; <sup>c</sup> No se incluyeron 4 pacientes con psoriasis palmoplantar; <sup>d</sup> Alteraciones leves en analítica de sangre.

### Limitaciones y fortalezas

Nuestros estudios tienen algunas limitaciones. El diseño retrospectivo hace que algunos datos o variables no estén recogidas o sean incompletas y la evaluación “*as observed*” puede haber sobre estimado los resultados de efectividad. Sin embargo, la experiencia del GPS en trabajos colaborativos y la sistemática de recogida de datos favorece una recogida más homogénea de variables en práctica clínica real de lo habitual en estudios multicéntricos. Por otro lado, la pandemia COVID-19 es posiblemente responsable de un mayor porcentaje de pacientes con falta de datos a las 24 semanas en el trabajo de guselkumab. No obstante, a pesar de ello una de las fortalezas es el tamaño muestral de los estudios en trabajos de práctica clínica diaria.

## **7. Conclusiones**

1. El perfil de nuestros pacientes difiere del de los pacientes de los ECA.

El paciente de la práctica clínica habitual suele ser un paciente más complejo, al presentar un mayor número de comorbilidades y una mayor exposición a terapias previas en las series de terapia biológica. No obstante, la diferencia más relevante que condiciona los resultados de efectividad es el PASI basal más bajo respecto a los ECA, condicionada por la ausencia de periodo de lavado característico de aquéllos.

2. Proponemos el PASI absoluto como mejor parámetro para interpretar el éxito terapéutico en práctica clínica, ya que refleja una efectividad más real que la mejoría relativa y no depende del valor el PASI basal. El objetivo terapéutico debe ser alcanzar el PASI  $\leq 2$  o 3.

3. Nuestros estudios demuestran que la obesidad puede tener un impacto negativo en la efectividad de los tratamientos, así como también una mayor exposición a terapia biológica.

4. Los tres fármacos presentan una seguridad favorable. UST 90mg y guselkumab presentan un excelente perfil de seguridad mientras que apremilast tiene una tolerabilidad aceptable, aunque un porcentaje no despreciable de nuestros pacientes abandonaron el tratamiento por AA

## **8. Líneas de investigación futuras**

Los resultados obtenidos en los trabajos que forman parte de esta tesis son fruto de proyectos multicéntricos colaborativos que ponen de manifiesto la gran capacidad que tenemos los dermatólogos de nuestro país para trabajar de manera conjunta y poder realizar estas series tan valiosas. Sin duda, me gustaría seguir siendo un miembro activo dentro del GPS y colaborar en los proyectos del grupo.

Como ha quedado reflejado en mi tesis doctoral, la psoriasis no se limita a la piel y se asocia a múltiples enfermedades. El conocimiento adquirido en este trabajo permite tener en cuenta el valor de las comorbilidades y su impacto en las perspectivas de efectividad y seguridad del tratamiento. Por lo que es interesante profundizar en el conocimiento de éstas para mejorar el manejo global de nuestros pacientes. Mi esencia como dermatóloga clínica y el hecho de trabajar en un hospital de referencia como el Hospital Germans Trias i Pujol me ha abierto las puertas a iniciar un estudio en la caracterización del HGNA, o recientemente conocido como enfermedad hepática metabólica grasa (EHMG), el cual representa la manifestación hepática síndrome metabólico.

Actualmente, se recomienda el despistaje de hígado graso en todos los pacientes con psoriasis grave que presenten factores de riesgo de síndrome metabólico, independientemente de la alteración de la bioquímica hepática (270). La adecuada categorización de los pacientes con HGNA podría significar un salto cualitativo en la identificación del pronóstico de estos pacientes. Por otro lado, la demostración del impacto de diversos tratamientos, en particular la terapia biológica sobre el curso evolutivo del HGNA podría permitir un cambio de paradigma en la estrategia terapéutica en la psoriasis moderada-grave.

Desde la Unidad de Psoriasis del Hospital hemos diseñado un estudio piloto titulado “Caracterización de la enfermedad por hígado graso no alcohólico mediante un test no invasivo basado en metabolómica en la psoriasis moderada-grave. Relación con el perfil de lipoproteínas antes y después del tratamiento biológico” para evaluar el efecto

de la terapia biológica en los diferentes grados de la EHMG así como en los parámetros metabólicos de los pacientes con psoriasis moderada-grave.

Este es un estudio multidisciplinar que se está llevando a cabo juntamente con los servicios de Endocrinología y Nutrición y el Servicio de Hepatología y, su puesta en marcha ha sido gracias a una excelente coordinación con las compañeras de dichos servicios.

Finalmente, este trabajo ha sido premiado con una beca de 12.000 euros por el Grupo Español de Psoriasis que fue entregada en el 49 Congreso Nacional de la AEDV.

## **9. Bibliografía**

## Referencias

1. WHO. Global Report on Ageism. World Health Organization. [Internet]. World Health Organization. (2016). Global report on psoriasis. World Health Organization. 2021 [cited 2022]. p. 44.
2. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(2):205–12.
3. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(5):504–9.
4. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM, Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2):377–85.
5. Ferrándiz C, Pujol RM, García-Patos V, Bordas X, Smandía JA. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(6):867–73.
6. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13(3):450–6.
7. Zeng J, Luo S, Huang Y, Lu Q. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol*. 2017;44(8):863–72.
8. Xu X, Zhang HY. The Immunogenetics of Psoriasis and Implications for Drug Repositioning. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):2650.
9. Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):2526.
10. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, Borsellino G, Romanelli M. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):179.

11. Romero Herraiz M, Juan J, Rodríguez P. La genética de la psoriasis. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2016;44(3):159–66.
12. Puig L, Julià A, Marsal S. Psoriasis: bases genéticas y patogénicas. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(6):535–45.
13. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263–71.
14. Allen MH, Ameen H, Veal C, Evans J, Ramrakha-Jones VS, Marsland AM, et al. The major psoriasis susceptibility locus PSORS1 is not a risk factor for late-onset psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2005;124(1):103–6.
15. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NVC, Jenisch S, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet*. 2006;78(5):827–51.
16. Bowcock AM, Cookson WOCM. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet*. 2004;13 Spec No 1:R43-55
17. Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):563–7.
18. Sun LD, Yang S, Liu JJ, Ren YQ, Fan X, Xu SX, et al. Follow-up analysis of 180 Chinese Han families: identification of a novel locus for psoriasis at 2p22.3-11.2. *Br J Dermatol*. 2008;158(3):512–7.
19. Hwang ST, Nijsten T, Elder JT. Recent Highlights in Psoriasis Research. *J Invest Dermatol*. 2017;137(3):550–6.
20. Ogawa K, Okada Y. The current landscape of psoriasis genetics in 2020. *J Dermatol Sci*. 2020;99(1):2–8.
21. Roszkiewicz M, Dopytalska K, Szymańska E, Jakimiuk A, Walecka I. Environmental risk factors and epigenetic alternations in psoriasis. *Ann Agric*

- Environ Med. 2020;27(3):335–42.
22. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet.* 2007;80(2):273–90.
  23. Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, Sekiya T, Hirai K, Fujita H, et al. Interleukin-12 p40 gene (IL12B) 3'-untranslated region polymorphism is associated with susceptibility to atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci.* 2002;30(2):161–6.
  24. Elinghaus E, Elinghaus D, Stuart PE, Nair RP, Debrus S, Raelson J V., et al. Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2. *Nat Genet.* 2010;42(11):991–5.
  25. Hüffmeier U, Uebe S, Ekici AB, Bowes J, Giardina E, Korendowych E, et al. Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. *Nat Genet.* 2010;42(11):996–9.
  26. Nititham J, Fergusson C, Palmer C, Liao W, Foerster J. Candidate long-range regulatory sites acting on the IL17 pathway genes TRAF3IP2 and IL17RA are associated with psoriasis. *Exp Dermatol.* 2018;27(11):1294–7.
  27. Tsoi LC, Spain SL, Knight J, Ellinghaus E, Stuart PE, Capon F, et al. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat Genet.* 2012;44(12):1341–8.
  28. Tsoi LC, Stuart PE, Tian C, Gudjonsson JE, Das S, Zawistowski M, et al. Large scale meta-analysis characterizes genetic architecture for common psoriasis associated variants. *Nat Commun.* 2017;8.
  29. Trowbridge RM, Pittelkow RM. Epigenetics in the pathogenesis and pathophysiology of psoriasis vulgaris. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(2):111-8.

30. Sahuquillo-Torralba A, de Unamuno-Bustos B. Impact of epigenetics on the knowledge of the pathogenesis and response to psoriasis treatment. *Piel*. 2020;35(3):176–83.
31. Zhang P, Su Y, Chen H, Zhao M, Lu Q. Abnormal DNA methylation in skin lesions and PBMCs of patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci*. 2010;60(1):40–2.
32. Roberson EDO, Liu Y, Ryan C, Joyce CE, Duan S, Cao L, et al. A subset of methylated CpG sites differentiate psoriatic from normal skin. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 1):583–92.
33. Zhou F, Wang W, Shen C, Li H, Zuo X, Zheng X, et al. Epigenome-Wide Association Analysis Identified Nine Skin DNA Methylation Loci for Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2016;136(4):779–87.
34. Hou R, Yin G, An P, Wang C, Liu R, Yang Y, et al. DNA methylation of dermal MSCs in psoriasis: identification of epigenetically dysregulated genes. *J Dermatol Sci*. 2013;72(2):103–9.
35. Ovejero-Benito MC, Cabaleiro T, Sanz-García A, Llamas-Velasco M, Saiz-Rodríguez M, Prieto-Pérez R, et al. Epigenetic biomarkers associated with antitumour necrosis factor drug response in moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):798–800.
36. Zhang P, Su Y, Zhao M, Huang W, Lu Q. Abnormal histone modifications in PBMCs from patients with psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol*. 2011;21(4):552–7.
37. Clop A, Bertoni A, Spain SL, Simpson MA, Pullabhatla V, Tonda R, et al. An in-depth characterization of the major psoriasis susceptibility locus identifies candidate susceptibility alleles within an HLA-C enhancer element. *PLoS One*. 2013;8(8).
38. Rosenberg A, Fan H, Chiu YG, Bolce R, Tabechian D, Barrett R, et al. Divergent

- gene activation in peripheral blood and tissues of patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis following infliximab therapy. *PLoS One*. 2014;9(10).
39. Ovejero-Benito MC, Reolid A, Sánchez-Jiménez P, Saiz-Rodríguez M, Muñoz-Aceituno E, Llamas-Velasco M, et al. Histone modifications associated with biological drug response in moderate-to-severe psoriasis. *Exp Dermatol*. 2018;27(12):1361–71.
  40. Sun BK, Tsao H. Small RNAs in development and disease. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(5):725–37.
  41. Harfe BD, McManus MT, Mansfield JH, Hornstein E, Tabin CJ. The RNaseIII enzyme Dicer is required for morphogenesis but not patterning of the vertebrate limb. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(31):10898–903.
  42. Schneider MR. MicroRNAs as novel players in skin development, homeostasis and disease. *Br J Dermatol*. 2012;166(1):22–8.
  43. Joyce CE, Zhou X, Xia J, Ryan C, Thrash B, Menter A, et al. Deep sequencing of small RNAs from human skin reveals major alterations in the psoriasis miRNAome. *Hum Mol Genet*. 2011;20(20):4025–40.
  44. Wang MJ, Xu YY, Huang RY, Chen XM, Chen HM, Han L, et al. Role of an imbalanced miRNAs axis in pathogenesis of psoriasis: novel perspectives based on review of the literature. *Oncotarget*. 2017;8(3):5498–507.
  45. Pollock RA, Abji F, Gladman DD. Epigenetics of psoriatic disease: A systematic review and critical appraisal. *J Autoimmun*. 2017;78:29–38.
  46. Mallon E, Bunce M, Savoie H, Rowe A, Newson R, Gotch F, et al. HLA-C and guttate psoriasis. *Br J Dermatol*. 2000;143(6):1177–82.
  47. Elder JT, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Stuart PE, Tejasvi T, et al.

- Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology. *J Invest Dermatol.* 2010;130(5):1213–26.
48. Prinz JC. Psoriasis vulgaris--a sterile antibacterial skin reaction mediated by cross-reactive T cells? An immunological view of the pathophysiology of psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(4):326–32.
  49. Baker BS, Laman JD, Powles A, van der Fits L, Voerman JSA, Melief MJ, et al. Peptidoglycan and peptidoglycan-specific Th1 cells in psoriatic skin lesions. *J Pathol.* 2006;209(2):174–81.
  50. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol.* 2004;135(1):1–8.
  51. Park BS, Youn J II. Factors influencing psoriasis: an analysis based upon the extent of involvement and clinical type. *J Dermatol.* 1998;25(2):97–102.
  52. Woźniak E, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Psychological Stress, Mast Cells, and Psoriasis-Is There Any Relationship? *Int J Mol Sci.* 2021;22(24).
  53. Maes M, Song C, Lin A, De Jongh R, Van Gastel A, Kenis G, et al. The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine.* 1998;10(4):313–8.
  54. Saint-Mezard P, Chavagnac C, Bosset S, Ionescu M, Peyron E, Kaiserlian D, et al. Psychological stress exerts an adjuvant effect on skin dendritic cell functions in vivo. *J Immunol.* 2003;171(8):4073–80.
  55. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EFM. Systemic effects of smoking. *Chest.* 2007;131(5):1557–66.
  56. Armstrong AW, Armstrong EJ, Fuller EN, Sockolov ME, Voyles S V. Smoking and

- pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *Br J Dermatol*. 2011;165(6):1162–8.
57. Farkas A, Kemény L. Alcohol, liver, systemic inflammation and skin: a focus on patients with psoriasis. *Skin Pharmacol Physiol*. 2013;26(3):119–26.
  58. Carrascosa JM, Vilavella M, Garcia-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F, Daudén E, et al. Body mass index in patients with moderate-to-severe psoriasis in Spain and its impact as an independent risk factor for therapy withdrawal: results of the Biobadaderm Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(7):907–14.
  59. Barrea L, Nappi F, Di Somma C, Savanelli MC, Falco A, Balato A, et al. Environmental Risk Factors in Psoriasis: The Point of View of the Nutritionist. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(5).
  60. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes*. 2012;2(12).
  61. Fleming P, Kraft J, Gulliver WP, Lynde C. The Relationship of Obesity With the Severity of Psoriasis: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*. 2015;19(5):450–6.
  62. Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, Jimenez-Puya R, Moreno JC, Coll-Puigserver N, et al. Obesidad y psoriasis: naturaleza inflamatoria de la obesidad, relación entre psoriasis y obesidad e implicaciones terapéuticas. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(1):31–44.
  63. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1821–30.
  64. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in

- inflammation and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)*. 2004;82(1):4–11.
65. Conde J, Scotece M, Gómez R, López V, Gómez-Reino JJ, Lago F, et al. Adipokines: biofactors from white adipose tissue. A complex hub among inflammation, metabolism, and immunity. *Biofactors*. 2011;37(6):413–20.
  66. Zhu KJ, Zhang C, Li M, Zhu CY, Shi G, Fan YM. Leptin levels in patients with psoriasis: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(5):478–83.
  67. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chu SY, Chen CK, Chang YT, et al. Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol*. 2008;144(12):1571–5.
  68. Peluso I, Palmery M. The relationship between body weight and inflammation: Lesson from anti-TNF- $\alpha$  antibody therapy. *Hum Immunol*. 2016;77(1):47–53.
  69. Coimbra S, Catarino C, Santos-Silva A. The triad psoriasis-obesity-adipokine profile. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(11):1876–85.
  70. Kim GK, del Rosso JQ. Drug-Provoked Psoriasis: Is It Drug Induced or Drug Aggravated?: Understanding Pathophysiology and Clinical Relevance. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010;3(1):32.
  71. Abel EA, DiCicco LM, Orenberg EK, Fraki JE, Farber EM. Drugs in exacerbation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1986;15(5 Pt 1):1007–22.
  72. Ishii-Osai Y, Yoneta A, Mizugaki N, Takahashi H, Yamashita T. Infliximab treatment-induced paradoxical psoriasiform reaction in patient with psoriasis vulgaris showing positive lymphocyte transportation test reaction. *JAAD case reports*. 2015;1(4):230–3.
  73. Weatherhead SC, Farr PM, Reynolds NJ. Spectral effects of UV on psoriasis. *Photochem Photobiol Sci*. 2013;12(1):47–53.
  74. LoPiccolo MC, Lim HW. Vitamin D in health and disease. *Photodermatol*

- Photoimmunol Photomed. 2010;26(5):224–9.
75. Gniadecki R, Gajkowska B, Hansen M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulates the assembly of adherens junctions in keratinocytes: involvement of protein kinase C. *Endocrinology*. 1997;138(6):2241–8.
  76. Wolf P, Weger W, Patra VK, Gruber-Wackernagel A, Byrne SN. Desired response to phototherapy vs photoaggravation in psoriasis: what makes the difference? *Exp Dermatol*. 2016;25(12):937–44.
  77. de Gruijl FR. For better or for worse, UV in psoriasis. *Exp Dermatol*. 2016;25(12):945–6.
  78. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome*. 2015;3(1).
  79. Nakatsuji T, Chiang HI, Jiang SB, Nagarajan H, Zengler K, Gallo RL. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun*. 2013;4.
  80. Hidalgo-Cantabrana C, Gómez J, Delgado S, Requena-López S, Queiro-Silva R, Margolles A, et al. Gut microbiota dysbiosis in a cohort of patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2019;181(6):1287–95.
  81. Chan TC, Hawkes JE, Krueger JG. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(5):111–9.
  82. Schäkel K, Schön MP, Ghoreschi K. [Pathogenesis of psoriasis]. *Hautarzt*. 2016;67(6):422–31.
  83. Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2010;130(5):1373–83.
  84. 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(5):1207–11.
85. Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, Walters IB, Krueger JG. The majority of epidermal T cells in Psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol.* 1999;113(5):752–9.
  86. Valdimarsson H, Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Gudjonsson JE, Johnston A. Psoriasis--as an autoimmune disease caused by molecular mimicry. *Trends Immunol.* 2009;30(10):494–501.
  87. Ortega C, Fernández-A S, Carrillo JM, Romero P, Molina IJ, Moreno JC, et al. IL-17-producing CD8+ T lymphocytes from psoriasis skin plaques are cytotoxic effector cells that secrete Th17-related cytokines. *J Leukoc Biol.* 2009;86(2):435–43.
  88. Hijnen D, Knol EF, Gent YY, Giovannone B, Beijin SJP, Kupper TS, et al. CD8(+) T cells in the lesional skin of atopic dermatitis and psoriasis patients are an important source of IFN- $\gamma$ , IL-13, IL-17, and IL-22. *J Invest Dermatol.* 2013;133(4):973–9.
  89. Nickoloff BJ, Wrone-Smith T. Injection of pre-psoriatic skin with CD4+ T cells induces psoriasis. *Am J Pathol.* 1999;155(1):145–58.
  90. Conrad C, Boyman O, Tonel G, Tun-Kyi A, Laggner U, De Fougères A, et al. Alpha1beta1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. *Nat Med.* 2007;13(7):836–42.
  91. Di Meglio P, Villanova F, Navarini AA, Mylonas A, Tosi I, Nestle FO, et al.

- Targeting CD8(+) T cells prevents psoriasis development. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):274-276.e6.
92. Afkarian M, Sedy JR, Yang J, Jacobson NG, Cereb N, Yang SY, et al. T-bet is a STAT1-induced regulator of IL-12R expression in naïve CD4+ T cells. *Nat Immunol.* 2002;3(6):549–57.
  93. Schlaak JF, Buslau M, Jochum W, Hermann E, Girndt M, Gallati H, et al. T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. *J Invest Dermatol.* 1994;102(2):145–9.
  94. Lew W, Bowcock AM, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and “Type 1” inflammatory gene expression. *Trends Immunol.* 2004;25(6):295–305.
  95. Lonsdorf AS, Hwang ST, Enk AH. Chemokine receptors in T-cell-mediated diseases of the skin. *J Invest Dermatol.* 2009;129(11):2552–66.
  96. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein WM, Mattson JD, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol.* 2007;8(9):950–7.
  97. Volpe E, Servant N, Zollinger R, Bogiatzi SI, Hupé P, Barillot E, et al. A critical function for transforming growth factor-beta, interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human T(H)-17 responses. *Nat Immunol.* 2008;9(6):650–7.
  98. Kondo T, Takata H, Matsuki F, Takiguchi M. Cutting edge: Phenotypic characterization and differentiation of human CD8+ T cells producing IL-17. *J Immunol.* 2009;182(4):1794–8.
  99. Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, Carbone T, Nasorri F, Pallotta S, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and

- remodeling. *J Clin Invest*. 2009;119(12):3573–85.
100. Duhén T, Geiger R, Jarrossay D, Lanzavecchia A, Sallusto F. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol*. 2009;10(8):857–63.
  101. Caruso R, Botti E, Sarra M, Esposito M, Stolfi C, Diluvio L, et al. Involvement of interleukin-21 in the epidermal hyperplasia of psoriasis. *Nat Med*. 2009;15(9):1013–5.
  102. Singh TP, Schön MP, Wallbrecht K, Gruber-Wackernagel A, Wang XJ, Wolf P. Involvement of IL-9 in Th17-associated inflammation and angiogenesis of psoriasis. *PLoS One*. 2013;8(1).
  103. Clark RA. Resident memory T cells in human health and disease. *Sci Transl Med*. 2015;7(269).
  104. Clark RA. Gone but not forgotten: lesional memory in psoriatic skin. *J Invest Dermatol*. 2011;131(2):283–5.
  105. Casciano F, Pigatto PD, Secchiero P, Gambari R, Reali E. T Cell Hierarchy in the Pathogenesis of Psoriasis and Associated Cardiovascular Comorbidities. *Front Immunol*. 2018;9(JUN).
  106. Mehta H, Mashiko S, Angsana J, Rubio M, Hsieh YCM, Maari C, et al. Differential Changes in Inflammatory Mononuclear Phagocyte and T-Cell Profiles within Psoriatic Skin during Treatment with Guselkumab vs. Secukinumab. *J Invest Dermatol*. 2021;141(7):1707-1718.e9.
  107. Ali N, Rosenblum MD. Regulatory T cells in skin. *Immunology*. 2017;152(3):372–81.
  108. Clark RA. Skin-resident T cells: the ups and downs of on site immunity. *J Invest Dermatol*. 2010;130(2):362–70.

109. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25<sup>high</sup> regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol.* 2005;174(1):164–73.
110. Eyerich K, Weisenseel P, Pinter A, Schäkel K, Asadullah K, Wegner S, et al. IL-23 blockade with guselkumab potentially modifies psoriasis pathogenesis: rationale and study protocol of a phase 3b, randomised, double-blind, multicentre study in participants with moderate-to-severe plaque-type psoriasis (GUIDE). *BMJ Open.* 2021;11(9).
111. Mabuchi T, Takekoshi T, Hwang ST. Epidermal CCR6+  $\gamma\delta$  T cells are major producers of IL-22 and IL-17 in a murine model of psoriasiform dermatitis. *J Immunol.* 2011;187(10):5026–31.
112. Laggner U, Di Meglio P, Perera GK, Hundhausen C, Lacy KE, Ali N, et al. Identification of a novel proinflammatory human skin-homing V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T cell subset with a potential role in psoriasis. *J Immunol.* 2011;187(5):2783–93.
113. 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.
114. Zaba LC, Krueger JG, Lowes MA. Resident and “inflammatory” dendritic cells in human skin. *J Invest Dermatol.* 2009;129(2):302–8.
115. Ito T, Amakawa R, Inaba M, Hori T, Ota M, Nakamura K, et al. Plasmacytoid dendritic cells regulate Th cell responses through OX40 ligand and type I IFNs. *J Immunol.* 2004;172(7):4253–9.
116. Kadowaki N, Antonenko S, Lau JYN, Liu YJ. Natural interferon alpha/beta-producing cells link innate and adaptive immunity. *J Exp Med.* 2000;192(2):219–25.

117. Lande R, Chamilos G, Ganguly D, Demaria O, Frasca L, Durr S, et al. Cationic antimicrobial peptides in psoriatic skin cooperate to break innate tolerance to self-DNA. *Eur J Immunol*. 2015;45(1):203–13.
118. 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):1983–94.
119. Meller S, Di Domizio J, Voo KS, Friedrich HC, Chamilos G, Ganguly D, et al. T(H)17 cells promote microbial killing and innate immune sensing of DNA via interleukin 26. *Nat Immunol*. 2015;16(9):970–9.
120. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, Abello MV, Novitskaya I, Pierson KC, et al. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J Invest Dermatol*. 2009;129(1):79–88.
121. 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):247–56.
122. Serbina N V., Salazar-Mather TP, Biron CA, Kuziel WA, Pamer EG. TNF/iNOS-producing dendritic cells mediate innate immune defense against bacterial infection. *Immunity*. 2003;19(1):59–70.
123. Kim TG, Jee H, Fuentes-Duculan J, Wu WH, Byamba D, Kim DS, et al. Dermal clusters of mature dendritic cells and T cells are associated with the CCL20/CCR6 chemokine system in chronic psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(5):1462–5.
124. Mabuchi T, Chang TW, Quinter S, Hwang ST. Chemokine receptors in the pathogenesis and therapy of psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2012;65(1):4–11.
125. Yao Z, Painter SL, Fanslow WC, Ulrich D, Macduff BM, Spriggs MK, et al. Human

- IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *J Immunol.* 1995;155(12):5483–6.
126. Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, Fuentes-Duculan J, Suárez-Fariñas M, Cardinale I, et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol.* 2008;159(5):1092–102.
127. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S, et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol.* 2011;187(1):490–500.
128. Derycke L, Zhang N, Holtappels G, Dutré T, Bachert C. IL-17A as a regulator of neutrophil survival in nasal polyp disease of patients with and without cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012;11(3):193–200.
129. Mashiko S, Bouguermouh S, Rubio M, Baba N, Bissonnette R, Sarfati M. Human mast cells are major IL-22 producers in patients with psoriasis and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(2):351-359.
130. Jiang WY, Chattedee AD, Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Farber EM. Mast cell density and IL-8 expression in nonlesional and lesional psoriatic skin. *Int J Dermatol.* 2001;40(11):699–703.
131. Albanesi C, Scarponi C, Pallotta S, Daniele R, Bosisio D, Madonna S, et al. Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment. *J Exp Med.* 2009;206(1):249–58.
132. Ottaviani C, Nasorri F, Bedini C, de Pità O, Girolomoni G, Cavani A. CD56<sup>bright</sup>CD16<sup>(-)</sup> NK cells accumulate in psoriatic skin in response to CXCL10 and CCL5 and exacerbate skin inflammation. *Eur J Immunol.* 2006;36(1):118–28.
133. Cosmi L, De Palma R, Santarlaschi V, Maggi L, Capone M, Frosali F, et al. Human interleukin 17-producing cells originate from a CD161<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T cell precursor. *J*

- Exp Med. 2008;205(8):1903–16.
134. Teunissen MBM, Munneke JM, Bernink JH, Spuls PI, Res PCM, Te Velde A, et al. Composition of innate lymphoid cell subsets in the human skin: enrichment of NCR(+) ILC3 in lesional skin and blood of psoriasis patients. *J Invest Dermatol.* 2014;134(9):2351–60.
  135. Villanova F, Flutter B, Tosi I, Gryns K, Sreeneebus H, Perera GK, et al. Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of NKp44+ ILC3 in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2014;134(4):984–91.
  136. Benhadou F, Mintoff Di, Del Marmol V. Psoriasis: Keratinocytes or Immune Cells - Which Is the Trigger? *Dermatology.* 2019;235(2):91–100.
  137. Bivik Eding C, Enerbäck C. Involved and Uninvolved Psoriatic Keratinocytes Display a Resistance to Apoptosis that may Contribute to Epidermal Thickness. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(7):788–96.
  138. Benhadou F, Ghislain PD, Guiot F, Willaert F, Del Marmol V, Lambert J, et al. Real-life effectiveness and short-term (16-week) tolerance of guselkumab for psoriasis: a Belgian retrospective multicentre study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 ;34(12):e837-e839.
  139. Lande R, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells: key players in the initiation and regulation of immune responses. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1183:89–103.
  140. 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):135–43.
  141. Hida S, Ogasawara K, Sato K, Abe M, Takayanagi H, Yokochi T, et al. CD8(+) T cell-mediated skin disease in mice lacking IRF-2, the transcriptional attenuator of interferon-alpha/beta signaling. *Immunity.* 2000;13(5):643–55.

142. Bissonnette R, Papp K, Maari C, Yao Y, Robbie G, White WI, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I study of MEDI-545, an anti-interferon- $\alpha$  monoclonal antibody, in subjects with chronic psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(3):427–36.
143. Fierlbeck G, Rassner G MC. Psoriasis induced at the injection site of recombinant interferon gamma. Results of immunohistologic investigations. *Arch Dermatol*. 1990;126(3):351-5.
144. Harden JL, Johnson-Huang LM, Chamian MF, Lee E, Pearce T, Leonardi CL, et al. Humanized anti-IFN- $\gamma$  (HuZAF) in the treatment of psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):553-556.
145. 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.
146. Gaffen SL, Kramer JM, Yu JJ, Shen F. The IL-17 cytokine family. *Vitam Horm*. 2006;74:255–82.
147. Yilmaz SB, Cicek N, Coskun M, Yegin O, Alpsoy E. Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2012;304(6):465–9.
148. Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and Beyond. *Front Immunol*. 2018;9.
149. Pieter C M Res 1, Gamze Piskin, Onno J de Boer, Chris M van der Loos, Peter Teeling, Jan D Bos, Marcel B M Teunissen. Overrepresentation of IL-17A and IL-22 producing CD8 T cells in lesional skin suggests their involvement in the pathogenesis of psoriasis. *PLoS One*. 2010;5(11):e14108.
150. Chiricozzi A, Nograles KE, Johnson-Huang LM, Fuentes-Duculan J, Cardinale I,

- Bonifacio KM, et al. IL-17 induces an expanded range of downstream genes in reconstituted human epidermis model. *PLoS One*. 2014;9(2).
151. Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suárez-Farías M, Nograles KE, Tian S, Cardinale I, et al. Integrative responses to IL-17 and TNF- $\alpha$  in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2011;131(3):677–87.
  152. Fujita H. The role of IL-22 and Th22 cells in human skin diseases. *J Dermatol Sci*. 2013;72(1):3–8.
  153. Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, Khattri S, Pavel AB, Malik K, et al. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: A randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(5):872-881.
  154. Cho ML, Kang JW, Moon YM, Nam HJ, Jhun JY, Heo SB, et al. STAT3 and NF-kappaB signal pathway is required for IL-23-mediated IL-17 production in spontaneous arthritis animal model IL-1 receptor antagonist-deficient mice. *J Immunol*. 2006;176(9):5652–61.
  155. Sun R, Hedl M, Abraham C. IL23 induces IL23R recycling and amplifies innate receptor-induced signalling and cytokines in human macrophages, and the IBD-protective IL23R R381Q variant modulates these outcomes. *Gut*. 2020;69(2):264–73.
  156. Gaffen SL, Jain R, Garg A V., Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(9):585–600.
  157. Chiricozzi A, Saraceno R, Chimenti MS, Guttman-Yassky E, Krueger JG. Role of IL-23 in the pathogenesis of psoriasis: a novel potential therapeutic target? *Expert*

- Opin Ther Targets. 2014;18(5):513–25.
158. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, et al. The orphan nuclear receptor ROR $\gamma$  directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell*. 2006;126(6):1121–33.
  159. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol*. 2005;6(11):1123–32.
  160. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm*. 2005;2005(5):273–9.
  161. Caldarola G, De Simone C, Carbone A, Tulli A, Amerio P, Feliciani C. TNFalpha and its receptors in psoriatic skin, before and after treatment with etanercept. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(4):961–6.
  162. Segura E, Touzot M, Bohineust A, Cappuccio A, Chiocchia G, Hosmalin A, et al. Human inflammatory dendritic cells induce Th17 cell differentiation. *Immunity*. 2013;38(2):336–48.
  163. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol*. 2018;201(6):1605–13.
  164. Homey B, Dieu-Nosjean MC, Wiesenborn A, Massacrier C, Pin JJ, Oldham E, et al. Up-regulation of macrophage inflammatory protein-3 alpha/CCL20 and CC chemokine receptor 6 in psoriasis. *J Immunol*. 2000;164(12):6621–32.
  165. Nogueira M, Puig L, Torres T. JAK Inhibitors for Treatment of Psoriasis: Focus on Selective TYK2 Inhibitors. *Drugs*. 2020;80(4):341–52.
  166. Li H, Zuo J, Tang W. Phosphodiesterase-4 inhibitors for the treatment of inflammatory diseases. *Front Pharmacol*. 2018;9:1048.

167. Raker VK, Becker C, Steinbrink K. The cAMP Pathway as Therapeutic Target in Autoimmune and Inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2016;7(MAR):123.
168. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol.* 2012;83(12):1583–90.
169. Ahmad F, Murata T, Simizu K, Degerman E, Maurice D, Manganiello V. Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases: important signaling modulators and therapeutic targets. *Oral Dis.* 2015;21(1):25–50.
170. Heystek HC, Thierry AC, Soulard P, Moulon C. Phosphodiesterase 4 inhibitors reduce human dendritic cell inflammatory cytokine production and Th 1-polarizing capacity. *Int Immunol.* 2003;15(7):827-35
171. Torres T, Puig L. Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(1):23–32.
172. Gooderham MJ, Papp KA, Lynde CW. Shifting the focus – the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders. 2018;
173. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, Bachelez H, Barker J, Boehncke WH, et al. The role of IL-23 and the IL-23/T H 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(10):1616–26.
174. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell LJ, MacDonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2011(2):CD008794.
175. Gómez-García F, Epstein D, Isla-Tejera B, Lorente A, Vélez García-Nieto A, Ruano J. Short-term efficacy and safety of new biological agents targeting the interleukin-23-T helper 17 pathway for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2017;176(3):594–603.

176. Garcia-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F, Ferrandiz C, Daudén E, Sánchez-Carazo JL, et al. Risk of serious adverse events associated with biologic and nonbiologic psoriasis systemic therapy: patients ineligible vs eligible for randomized controlled trials. *Arch Dermatol*. 2012;148(4):463–70.
177. Mason KJ, Barker J, Smith C, Hampton PJ, Lunt M, McElhone K, et al. Comparison of drug discontinuation, effectiveness, and safety between clinical trial eligible and ineligible patients in BADBIR. *JAMA Dermatology*. 2018;154(5):581–8.
178. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med*. 2016;375(23):2293–7.
179. Jarow JP, Lavange L, Woodcock J. Multidimensional Evidence Generation and FDA Regulatory Decision Making: Defining and Using “Real-World” Data. *JAMA*. 2017;318(8):703–4.
180. Gokhale M, Stürmer T, Buse JB. Real-world evidence: the devil is in the detail. *Diabetologia*. 2020;63(9):1694–705.
181. Mason KJ, Barker J, Smith C, Hampton PJ, Lunt M, McElhone K, et al. Comparison of Drug Discontinuation, Effectiveness, and Safety Between Clinical Trial Eligible and Ineligible Patients in BADBIR. *JAMA dermatology*. 2018;154(5):581–8.
182. Vilarrasa E, Notario J, Bordas X, López-Ferrer A, Gich IJ, Puig L. ORBIT (Outcome and Retention Rate of Biologic Treatments for Psoriasis): A retrospective observational study on biologic drug survival in daily practice. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(6):1066–72.
183. Torres T, Puig L, Vender R, Lynde C, Piaserico S, Carrascosa JM, et al. Drug

- Survival of IL-12/23, IL-17 and IL-23 Inhibitors for Psoriasis Treatment: A Retrospective Multi-Country, Multicentric Cohort Study. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(4):567–79.
184. Garcia-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F, Ferrandiz C, Daudén E, Sánchez-Carazo JL, et al. Risk of serious adverse events associated with biologic and nonbiologic psoriasis systemic therapy: patients ineligible vs eligible for randomized controlled trials. *Arch Dermatol*. 2012;148(4):463–70.
185. Chiu HY, Hui RCY, Huang YH, Huang RY, Chen KL, Tsai YC, et al. Safety Profile of Secukinumab in Treatment of Patients with Psoriasis and Concurrent Hepatitis B or C: A Multicentric Prospective Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(9):829–34.
186. Phung M, Ighani A, Georgakopoulos JR, Vender R, Giroux L, Lansang P, et al. Off-Label High-Dose Secukinumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(4):391–3.
187. Sruamsiri R, Iwasaki K, Tang W, Mahlich J. Persistence rates and medical costs of biological therapies for psoriasis treatment in Japan: a real-world data study using a claims database. *BMC Dermatol*. 2018;18(1).
188. del Alcázar E, Suárez-Pérez JA, Armesto S, Rivera R, Herrera-Acosta E, Herranz P, et al. Real-world effectiveness and safety of apremilast in psoriasis at 52 weeks: a retrospective, observational, multicentre study by the Spanish Psoriasis Group. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2020;34(12):2821–9.
189. Rivera R, Velasco M, Vidal D, Carrascosa JM, Daudén E, Vilarrasa E, et al. The effectiveness and safety of ixekizumab in psoriasis patients under clinical practice conditions: A Spanish multicentre retrospective study. *Dermatol Ther*. 2020;33(6).
190. Egeberg A, Bryld LE, Skov L. Drug survival of secukinumab and ixekizumab for

- moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):173–8.
191. Ficha técnica Stelara. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160715135582/anx\\_135582\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160715135582/anx_135582_es.pdf).
  192. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008;371(9625):1665–74.
  193. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. 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*. 2008;371(9625):1675–84.
  194. Lebwohl M, Yeilding N, Szapary P, Wang Y, Li S, Zhu Y, et al. Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: Rationale for dosing recommendations. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):571–9.
  195. Apremilast SPC. Database of Medicines of the European Medicines Agency. Available from: [www.aemps.es/cima](http://www.aemps.es/cima)
  196. Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RGB, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(1):37–49.
  197. Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, Mrowietz U, Ferrandiz C, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: A phase III, randomized

- controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol*. 2015;173(6):1387–99.
198. European Medicine Agency. Tremfya (Guselkumab): summary of product characteristics.2019.
  199. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator–controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):405–17.
  200. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator–controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):418–31.
  201. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):405–17.
  202. Langley RG, Tsai T -F., Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):114–23.
  203. Berger EM, Gottlieb AB. Developments in systemic immunomodulatory therapy for psoriasis. *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7(4):434–44.

204. del Alcázar E, Ferran M, López-Ferrer A, Notario J, Vidal D, Riera J, et al. Effectiveness and safety of ustekinumab 90 mg in patients weighing 100 kg or less: a retrospective, observational, multicenter study. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(3):222–6.
205. del Alcázar E, López-Ferrer A, Martínez-Doménech Á, Ruiz-Villaverde R, Llamas-Velasco M del M, Rocamora V, et al. Effectiveness and safety of guselkumab for the treatment of psoriasis in real-world settings at 24 weeks: A retrospective, observational, multicentre study by the Spanish Psoriasis Group. *Dermatol Ther.* 2022;35(2).
206. del Alcázar E, López-Ferrer A, Martínez-Doménech Á, Julià M, Ruiz-Villaverde R, Rodríguez Fernández-Freire L, et al. Survival of guselkumab therapy in moderate to severe plaque psoriasis at 52 weeks in a real-world clinical setting: observational, retrospective, multi-centre study by the Spanish Psoriasis Group. *J Dermatolog Treat.* 2022; 26;1-3
207. Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al. [Integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. Working Group on Psoriasis-associated Comorbidities]. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103 Suppl 1:1–64.
208. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(6):982–6.
209. Naldi L, Addis A, Chimenti S, Giannetti A, Picardo M, Tomino C, et al. Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis: Evidence from the psocare project. *Dermatology.* 2008;217(4):365–73.
210. Chiricozzi A, Gisondi P, Girolomoni G. The pharmacological management of patients with comorbid psoriasis and obesity. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(7):863–72.

211. Miele L, Vallone S, Cefalo C, La Torre G, Di Stasi C, Vecchio FM, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009;51(4):778–86.
212. Van Der Voort EAM, Koehler EM, Dowlathshahi EA, Hofman A, Stricker BH, Janssen HLA, et al. Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: Results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):517–24.
213. Pujol RM, Puig L, Daudén E, Sánchez-Carazo JL, Toribio J, Vanaclocha F, et al. Mental health self-assessment in patients with moderate to severe psoriasis: an observational, multicenter study of 1164 patients in Spain (the VACAP Study). *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(10):897–903.
214. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: A population-based cohort study. *Arch Dermatol.* 2010;146(8):891–5.
215. Carrascosa JM, Puig L, Belinchón Romero I, Salgado-Boquete L, del Alcázar E, Andrés Lencina JJ, et al. Actualización práctica de las recomendaciones del Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología (GPS) para el tratamiento de la psoriasis con terapia biológica. Parte 1. «Conceptos y manejo general de la psoriasis con terapia biológica». *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113(3):261–77.
216. Carretero G, Puig L, Carrascosa JM, Ferrándiz L, Ruiz-Villaverde R, de la Cueva P, et al. Redefining the therapeutic objective in psoriatic patients candidates for biological therapy. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(4):334–46.
217. Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and

- Venereology. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016;30:1–18.
218. Mahil SK, Wilson N, Dand N, Reynolds NJ, Griffiths CEM, Emsley R, et al. Psoriasis treat to target: defining outcomes in psoriasis using data from a real-world, population-based cohort study (the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register, BADBIR). *Br J Dermatol.* 2020;182(5):1158–66.
219. Iversen L, Paul C, Cirulli J, Chen R, Andersson C YP. Efficacy of apremilast versus placebo in patients with lower plaque psoriasis disease activity: Results of a pooled post hoc analysis of the esteem 1 and 2 trials. Proceedings of the 26th Congress of the EADV; 2017 Sep 13-17; Geneva, Switzerland.
220. M A. Real World Experience with Apremilast: Analysis of 250 patients from the APPRECIATE study with Psoriasis in Difficult-to-treat Areas. Presented at: the 2019 AAD Annual Meeting; March 1–5, 2019; Washington, DC. Poster [9776].
221. Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Palmoplantar lesions in psoriasis: A study of 3065 patients. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(3):192–5.
222. Merola JF , Li T, Li W-Q, Cho E QA. Prevalence of psoriasis phenotypes among men and women in the USA. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(5):486–9.
223. Bissonnette R, Pariser DM, Wasel NR, Goncalves J, Day RM, Chen R, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase-4 inhibitor, in the treatment of palmoplantar psoriasis: Results of a pooled analysis from phase II PSOR-005 and phase III Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis (ESTEEM) clinical trials in patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(1):99–105.
224. Bissonnette R, Haydey R, Rosoph LA, Lynde CW, Bukhalo M, Fowler JF, et al. Apremilast for the treatment of moderate-to-severe palmoplantar psoriasis: results

- from a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32(3):403–10.
225. Carrascosa JM, Belinchón I, Rivera R, Ara M, Bustinduy M, Herranz P. The Use of Apremilast in Psoriasis: A Delphi Study. *Actas Dermosifiliogr.* 2019;
226. Mazzotta A, Esposito M, Costanzo A, Chimenti S. Efficacy and safety of etanercept in psoriasis after switching from other treatments: An observational study. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(5):319–24.
227. Vujic I, Herman R, Sanlorenzo M, Posch C, Monshi B, Rappersberger K, et al. Apremilast in psoriasis – a prospective real-world study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32(2):254–9.
228. Yao Z, Hu C, Zhu Y, Xu Z, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Population Pharmacokinetic Modeling of Guselkumab, a Human IgG1 $\lambda$  Monoclonal Antibody Targeting IL-23, in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(5):613–27.
229. Gordon KB, Blauvelt A, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy of guselkumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a pooled analysis of the phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):132–9.
230. Llamas-Velasco M, Baniandrés O, Rivera R, Reymundo Jimenez A, Hospital M, García Zamora E, et al. A retrospective, observational multicenter study of 141 patients treated with ustekinumab 90 mg. *Dermatol Ther.* 2020;33(4).
231. Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med.* 2010;362(2):118–28.
232. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab

- is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(3):400–9.
233. Reich K, Pinter A, Lacour JP, Ferrandiz C, Micali G, French LE, et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):1014–23.
234. Galluzzo M, Tofani L, Lombardo P, Petruzzellis A, Silvaggio D, Egan CG, et al. Use of Guselkumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A 1 Year Real-Life Study. *J Clin Med*. 2020;9(7):2170.
235. Carrascosa JM, Notario J. Supervivencia en terapia biológica. ¿Sabemos a qué nos referimos? ¿ Podemos usarla? *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(8):729–33.
236. Papadavid E, Rompoti N, Theodoropoulos K, Kokkalis G, Rigopoulos D. Real-world data on the efficacy and safety of apremilast in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018;32(7):1173–9.
237. Kishimoto M, Komine M, Kamiya K, Sugai J, Ohtsuki M. Drug survival of apremilast in a real-world setting. *J Dermatol*. 2019;46(7):615–7.
238. Lytvyn Y, Zaaroura H, Mufti A, AlAbdulrazzaq S, Yeung J. Drug survival of guselkumab in patients with plaque psoriasis: A 2 year retrospective, multicenter study. *JAAD Int*. 2021;4:49–51.
239. Dapavo P, Siliquini N, Mastorino L, Avallone G, Merli M, Agostini A, et al. Efficacy, safety, and drug survival of IL-23, IL-17, and TNF-alpha inhibitors for psoriasis treatment: a retrospective study. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(4).
240. Iznardo H, Vilarrasa E, López-Ferrer A, Puig L. Real-world drug survival of guselkumab, ixekizumab and secukinumab for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2021;185(3):660–2.

241. Mälkönen T, Nuutinen P, Hallinen T, Soini E, Nissinen R, Wennerström C, et al. Guselkumab Treatment Outcomes and Persistence in a Nationwide Real-world Cohort of Patients with Plaque Psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2022;102.
242. Schwensen JFB, Nielsen VW, Nissen C V., Sand C, Gniadecki R, Thomsen SF. Effectiveness and safety of guselkumab in 50 patients with moderate to severe plaque psoriasis who had previously been treated with other biologics: a retrospective real-world evidence study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(5):e341–3.
243. Garcia-Doval I, Cohen AD, Cazzaniga S, Feldhamer I, Addis A, Carretero G, et al. Risk of serious infections, cutaneous bacterial infections, and granulomatous infections in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents versus classic therapies: Prospective meta-analysis of Psonet registries. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2):299-308.
244. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, et al. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA dermatology.* 2015;151(9):961–9.
245. Dávila-Seijo P, Dauden E, Descalzo MA, Carretero G4, Carrascosa JM, Vanaclocha F, Gómez-García FJ, De la Cueva-Dobao P, Herrera-Ceballos E9, Belinchón I, López-Estebanz JL, Alsina M, Sánchez-Carazo JL, Ferrán M, Torrado R, Ferrandiz C, Rivera R, Llamas GD. Infections in Moderate to Severe Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared to Classic Systemic Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. *J Invest Dermatol.* 2017;137(2):313–21.
246. Yiu ZZN, Smith CH, Ashcroft DM, Lunt M, Walton S, Murphy R, et al. Risk of Serious Infection in Patients with Psoriasis on Biologic Therapies: a Prospective

- Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2018;138(3):534-541.
247. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*. 2015;14(7):706–14.
248. Almirall M, Rodriguez J, Mateo L, Carrascosa JM, Notario J, Gallardo F. Treatment with ustekinumab in a Spanish cohort of patients with psoriasis and psoriatic arthritis in daily clinical practice. *Clin Rheumatol*. 2017;36(2):439–43.
249. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*. 2015;14(7):706–14.
250. Fougerousse AC, Ghislain PD, Reguiat Z, Maccari F, Parier J, Bouilly Auvray D, et al. Effectiveness and short-term (16-week) tolerance of guselkumab for psoriasis under real-life conditions: a retrospective multicenter study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 ;34(10):e644-e646.
251. Maliyar K, O’Toole A, Gooderham MJ. Long-Term Single Center Experience in Treating Plaque Psoriasis With Guselkumab. *J Cutan Med Surg*. 2020;24(6):588–95.
252. Rodriguez Fernandez-Freire L, Galán-Gutierrez M, Armario-Hita JC, Perez-Gil A, Ruiz-Villaverde R. Guselkumab: Short-term effectiveness and safety in real clinical practice. *Dermatol Ther*. 2020;33(3).
253. Snast I, Sherman S, Holzman R, Hodak E, Pavlovsky L. Real-life experience of guselkumab in patients with psoriasis. *Dermatol Ther*. 2020;33(6).
254. Ruggiero A, Fabbrocini G, Cinelli E, Megna M. Efficacy and safety of guselkumab in psoriasis patients who failed ustekinumab and/or anti-interleukin-17 treatment:

A real-life 52-week retrospective study. *Dermatol Ther.* 2020;e14673.

255. Crowley J, Thaçi D, Joly P, Peris K, Papp KA, Goncalves J, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for  $\geq 156$  weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(2):310-317
256. Reich K, Bomas S, Korge ; Bernhard, Manasterski M, Schwichtenberg U, Altmann M, et al. First “Real-World” Insights on Apremilast Therapy for Patients With Plaque Psoriasis From the LAPIS-PSO Study: An Interim Analysis. Proceedinf of the 75th Annual Meeting od the American Academy of Dermatology.Orlando, FL,3-7 de marzo de 2015.
257. Ighani A, Georgakopoulos JR, Shear NH, Walsh S, Yeung J. Short-term reasons for withdrawal and adverse events associated with apremilast therapy for psoriasis in real-world practice compared with in clinical trials: A multicenter retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(4):801–3.
258. Lee EB, Amin M, Egeberg A, Wu JJ. Adverse events associated with apremilast use and withdrawal for psoriasis in a real-world setting. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32(10):e393–4.
259. Lambert JA, Raju SV, Tang LP, McNicholas CM, Li Y, Courville CA, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator activation by roflumilast contributes to therapeutic benefit in chronic bronchitis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2014;50(3):549–58.
260. O'Donnell JM, Zhang HT. Antidepressant effects of inhibitors of cAMP phosphodiesterase (PDE4). *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25(3):158–63.
261. Del Rosso JQ, Kircik L. Oral apremilast for the treatment of plaque psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9(9):43–8.

262. Mayba JN, Gooderham MJ. Real-world experience with apremilast in treating psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(2):145–51.
263. Wong TH, Sinclair S, Smith B, Fraser C, Morton CA. Real-world, single-centre experience of apremilast for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(6):675–6.
264. Ighani A, Georgakopoulos JR, Zhou LL, Walsh S, Shear N, Yeung J. Efficacy and Safety of Apremilast Monotherapy for Moderate to Severe Psoriasis: Retrospective Study. *J Cutan Med Surg*. 2018;22(3):290–6.
265. Kishimoto M, Komine M, Hioki T, Kamiya K, Sugai J, Ohtsuki M. Real-world use of apremilast for patients with psoriasis in Japan. *J Dermatol*. 2018;(July):1345–8.
266. Ohata C, Ohyama B, Kuwahara F, Katayama E, Nakama T. Real-world data on the efficacy and safety of apremilast in Japanese patients with plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2018;1–4.
267. Reich K, Bomas S, Korge B, Schwichtenberg U, Mentz H, Groegel K, et al. Physician- and patient-reported outcomes with apremilast for patients with plaque psoriasis during routine dermatology care in Germany: A second interim analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(3):AB221.
268. Megna M, Fabbrocini G, Cinelli E, Camela E, Ruggiero A. Guselkumab in moderate to severe psoriasis in routine clinical care: an Italian 44-week real-life experience. *J Dermatolog Treat*. 2020;33(2):1074-1078.
269. Lee EB, Reynolds KA, Pithadia DJ, Egeberg A, Wu JJ. Drug survival of guselkumab for psoriasis in a real-world setting: a single-center retrospective chart review. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(4):342–3.
270. Dauden E, Blasco AJ, Bonanad C, Botella R, Carrascosa JM, González-Parra E,

et al. Position statement for the management of comorbidities in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(12):2058–73.

## **10. Anexos**

### **10.1 Publicación 1**

del Alcázar E, Ferran M, López-Ferrer A, Notario J, Vidal D, Riera J, et al. Effectiveness and safety of ustekinumab 90 mg in patients weighing 100 kg or less: a retrospective, observational, multicenter study. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(3):222–6.

doi: 10.1080/09546634.2019.1597245

doi: 10.1080/09546634.2019.1597245

doi: 10.1080/09546634.2019.1597245

doi: 10.1080/09546634.2019.1597245

doi: 10.1080/09546634.2019.1597245

doi: 10.1080/09546634.2019.1597245

## **10.2 Publicación 2**

del Alcázar E, Suárez-Pérez JA, Armesto S, Rivera R, Herrera-Acosta E, Herranz P, et al. Real-world effectiveness and safety of apremilast in psoriasis at 52 weeks: a retrospective, observational, multicentre study by the Spanish Psoriasis Group. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2020;34(12):2821–9.

doi: 10.1111/jdv.16439

### **10.3 Publicación 3**

del Alcázar E, López-Ferrer A, Martínez-Doménech Á, Ruiz-Villaverde R, Llamas-Velasco M del M, Rocamora V, et al. Effectiveness and safety of guselkumab for the treatment of psoriasis in real-world settings at 24 weeks: A retrospective, observational, multicentre study by the Spanish Psoriasis Group. *Dermatol Ther.* 2022;35(2).

doi: 10.1111/dth.15231

#### **10.4 Publicación 4**

del Alcázar E, López-Ferrer A, Martínez-Doménech Á, Julià M, Ruiz-Villaverde R, Rodríguez Fernández-Freire L, et al. Survival of guselkumab therapy in moderate to severe plaque psoriasis at 52 weeks in a real-world clinical setting: observational, retrospective, multi-centre study by the Spanish Psoriasis Group. *J Dermatolog Treat.* 2022; 26;1-3

doi: 10.1080/09546634.2022.2079596

doi: 10.1080/09546634.2022.2079596

doi: 10.1080/09546634.2022.2079596

doi: 10.1080/09546634.2022.2079596