

PSORIASIS Y NUEVAS TERAPIAS

PSORIASIS AND NEW THERAPIES

PROF. DR. EDGARDO N. CHOUELA R. (1)

1. PROFESOR TITULAR DE DERMATOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES. PRESIDENTE Y FUNDADOR DE LA SOCIEDAD LATINO AMERICANA DE PSORIASIS.

Email: chouela@gmail.com

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad compleja, sistémica y crónica, que compromete la calidad de vida de los pacientes desde muy temprana edad y que requiere del compromiso del médico tratante para su manejo terapéutico.

El mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad ha permitido el desarrollo de nuevas terapéuticas, algunas ya disponibles y otras en vías de serlo en los próximos años.

Esta reseña de las nuevas terapias disponibles de la psoriasis y de las que están en camino de ser aprobadas por las autoridades sanitarias, permitirá al lector tener una idea del estado actual del tratamiento de esta enfermedad.

Palabras clave: Psoriasis, nuevas terapias.

SUMMARY

Psoriasis is a complex disease, chronic systemic, which compromises the quality of life of patients from an early age and requires the commitment of the attending physician for therapeutic management.

A better understanding of the pathophysiology of the disease has allowed the development of new therapies, some already available and others in the process of being in the coming years.

This review of the new therapies available for psoriasis and who are on track to be approved by health authorities, will allow the reader an idea of the current state of treatment of this disease.

Key words: Psoriasis, new therapies.

INTRODUCCIÓN Y DESARROLLO

El concepto actual de la psoriasis ha cambiado sustancialmente en los últimos años.

Una definición actualizada de esta enfermedad incluye múltiples conceptos fisiopatológicos que hay que tener en cuenta para poder tener una cabal comprensión de esta enfermedad y de las nuevas terapéuticas ya disponibles o en proceso de investigación y desarrollo.

La psoriasis es una enfermedad condicionada genéticamente, con muchos genes predisponentes localizados en distintos cromosomas involucrados en la patogenia de la enfermedad. En la placa de psoriasis, pueden identificarse expresión genómica de más de 1400 genes distintos (1).

Distintos factores ambientales, tales como infecciones, stress, medicamentos, radiación ultravioleta, traumatismos en la piel, pueden desencadenar o agravar la enfermedad.

Este proceso de activación de genes secundario a los factores expuestos, o espontáneamente en algún momento de la vida del individuo predispuesto, desencadena mecanismos de inflamación mediados inmunológicamente por la inmunidad innata y adquirida, y en el cual participan células dendríticas, linfocitos, neutrófilos, células endoteliales, mastocitos, terminaciones nerviosas y, la célula más importante, el queratinocito.

El mecanismo inflamatorio involucrado es similar al de otras enfermedades inflamatorias crónicas, que comprenden a un amplio espectro que va desde la artritis reumatoidea, la esclerosis múltiple, la enfermedad inflamatoria intestinal crónica hasta la aterosclerosis (2).

En todas ellas existen mecanismos inflamatorios mediados por células que liberan citoquinas que se fijan a receptores en la superficie de otras células.

Estos receptores a su vez activan señales de transducción intracelular que a su vez producen señales de activación o supresión de actividad

genómica. En última instancia, se forma nuevo ARN mensajero que conduce a la síntesis de nuevas proteínas que pueden tener distintas funciones. En algunos casos actuarán como otras citoquinas pro inflamatorias o como quemoquinas, atrayendo nuevas células al proceso o haciendo liberar nuevos mediadores, o como factores de crecimiento favoreciendo la proliferación de células endoteliales o de los queratinocitos.

Este proceso tiende a la auto-perpetuación, porque que las células linfocitarias encargadas de la regulación del mismo, no son capaces de suprimirlo.

Por lo tanto, hoy se considera a la psoriasis como una enfermedad inflamatoria crónica y sistémica de base genética y mediada inmunológicamente, relacionada con mayor frecuencia de la esperada en la población general con otras comorbilidades, tales como obesidad, diabetes, hipertensión arterial, enfermedad inflamatoria intestinal crónica, alcoholismo y tabaquismo, la depresión y la aterosclerosis, con mayor probabilidad que la población no afectada de sufrir infartos de miocardio o riesgo de muerte a una edad más temprana a lo esperable de acuerdo a edad y sexo (3).

Desde el punto de vista del paciente, es una enfermedad altamente discapacitante por sus repercusiones sociales, económicas y psicológicas que conducen a la discriminación por parte de los otros y al aislamiento del enfermo como consecuencia de ello. Un punto importante a considerar es cómo se evalúa la severidad de la psoriasis (4).

Sin lugar a dudas, las manifestaciones articulares de la enfermedad, que aparecen en un 10 a 30% de los pacientes, la gran mayoría de ellas veces después de años de padecer psoriasis cutánea, constituyen una situación de gravedad, que obliga a ser proactivos en el tratamiento sistémico de la enfermedad. La artritis psoriásica puede ser muy agresiva y destruir una articulación en menos de un año de evolución (5).

En cuanto a la psoriasis cutánea, es motivo de discusión si los criterios de evaluación cuantitativa de la enfermedad, diseñados para la evaluación de eficacia en estudios clínicos regulados, son útiles o no en la práctica clínica diaria. Los más comunes son el PGA (Physician Global Assessment), el PASI (Índice de severidad de área Psoriásica), el BSA (Body Surface Area) y el DLQI (Dermatology Life Quality Index) (6, 7).

Desde el punto de vista de los pacientes, psoriasis leve es aquella que permite su control con tratamientos tópicos, mientras que psoriasis moderada/severa es aquella que, por distintas razones, requiere de tratamiento de fototerapia o sistémico (8-10).

Estas diferencias de criterios entre médicos y pacientes en el manejo de la enfermedad tiene como consecuencia que aproximadamente un tercio de los pacientes no se trate adecuadamente, un tercio de los mismos este subtratado con tratamientos tópicos cuando requieren fototerapia

o tratamientos sistémicos y solo un tercio reciba control adecuado de su enfermedad de acuerdo a los consensos internacionales al respecto (11). La evaluación de los resultados terapéuticos también difiere entre médicos y pacientes. En una encuesta realizada en casi 18000 pacientes, el 40% siente que los tratamientos son insatisfactorios y el 32% cree que sus tratamientos son insuficientes (4).

Desde el punto de vista didáctico, podemos agrupar los tratamientos existentes para la psoriasis en tres grandes categorías: Tratamientos tópicos, tratamientos radiantes o de fototerapia y tratamientos sistémicos. En este último grupo se incluyen tanto las terapéuticas tradicionales con moléculas pequeñas sintetizadas químicamente, como los tratamientos biológicos, de moléculas grandes (proteínas) sintetizadas mediante biotecnología.

Toda estrategia terapéutica para esta enfermedad se basa en interferir en algún punto la cadena de eventos que llevan la manifestación clínica de la psoriasis.

1. Neutralizar células
2. Neutralizar citoquinas
3. Neutralizar receptores
4. Neutralizar señales de transducción
5. Neutralizar DNA/ RNA (expresión genómica o proteómica)

Hasta hace poco tiempo nuestro arsenal terapéutico para la psoriasis era muy limitado.

En el grupo de tratamientos tópicos contábamos solo con corticosteroides tópicos de diversas potencias en diferentes formulaciones (Lociones, cremas, pomadas o ungüentos) (12).

- Derivados de la vitamina D (Calcitriol, Calcipotriol, Tacalcitol).
- Retinoides (Tazarotene en algunos países).
- Antralina / Coaltar en diferentes formulaciones.
- Inhibidores de la calcineurina (Tacrolimus, Pimecrolimus).

Las terapéuticas radiantes disponibles se basan en el efecto de la radiación ultravioleta de distintas longitudes de onda en la psoriasis (13-16).

Radiación UVB de amplio espectro (290-320 nm).

Radiación UVB de banda angosta (NB-UVB) (311 nm).

PUVA (radiación UVA (320 a 400 nm) combinada con psoralenos por vía oral o tópica).

Láser de eximeros (308 nm).

Los tratamientos sistémicos tradicionales de moléculas pequeñas se limitaban al Metrotrexate y a la Ciclosporina como inmunomoduladores de primera línea y a los Retinoides (Acitretina) (17-23).

Con el advenimiento de los biológicos, se sumaron al tratamiento sistémico de la enfermedad nuevas moléculas, algunas de las cuales ya fue-

ron retiradas del mercado por distintos motivos (alefacept, efalizumab) mientras que las restantes han ganado un lugar muy importante como recurso terapéutico para la psoriasis moderada/severa y para la artritis psoriásica (24).

Actualmente están disponibles en la mayoría de los países de América Latina dos clases terapéuticas diferentes de biológicos.

Por un lado están los que bloquean la acción del TNF- α (Factor de Necrosis Tumoral alfa) citoquina fundamental en los procesos inflamatorios crónicos, llamados genéricamente Anti TNF. A su vez este grupo tiene dos subgrupos con mecanismos de acción diferentes. En el primer subgrupo se ubica el etanercept, proteína humana de síntesis que remeda al receptor del TNF- α en la circulación y le impide fijarse en el receptor celular (25).

El otro subgrupo está constituido por anticuerpos monoclonales anti TNF- α de los cuales hay dos disponibles en la actualidad. El primero es el infliximab, proteína recombinante quimérica (Proteína humana con porciones de proteína murina) y el segundo es el Adalimumab, anticuerpo monoclonal recombinante con secuencias totalmente humanas.

Todos ellos, aunque actúen en una forma similar neutralizando el TNF- α , tienen diferencias de vida media, efectos adversos, eficacia, tiempo de espera para el inicio de su acción terapéutica y vías de administración (26-28).

La otra clase de biológicos se ha desarrollado a partir del descubrimiento de ciertas citoquinas que juegan un rol importante en la fisiopatología de la psoriasis, como ser la IL-12, IL-23, IL-22, IL17 e IL21 (29).

Las citoquinas IL12 e IL-23 comparten en su estructura molecular una proteína en común denominada P40. El ustekinumab, único de este grupo de biológicos aprobado por las autoridades sanitarias hasta ahora, es un anticuerpo monoclonal recombinante humano anti-P40. Este biológico impide que la población de linfocitos T "naive" o indiferenciado, se diferencie a LT 1 y a LT 17, ambos linfocitos altamente especializados en sintetizar citoquinas pro inflamatorias y, en el caso del LT 17 estimulantes de la proliferación de los queratinocitos (30-32).

Como vemos, ambos grupos de biológicos actualmente disponibles actúan mediante la neutralización de la secreción de citoquinas o el bloqueo de su función, mientras los medicamentos del grupo tradicional neutralizan las funciones celulares de células dendríticas, linfocitos y queratinocitos.

En breve plazo se incorporarán al arsenal terapéutico nuevos biológicos Anti TNF- α : el Golimumab y el Certolizumab pegol con los cuales se amplían las posibilidades de tratamiento en psoriasis y en artritis psoriásica (33, 34).

Otro biológico de mecanismo de acción similar al ustekinumab con acción anti P40, es el Briakinumab, en fase final de evaluación para su

aprobación por autoridades de regulación sanitaria de países desarrollados (FDA y EMA) (35, 36).

La importancia de la acción de la IL-17 en la fisiopatología de la psoriasis sedujo a los investigadores para desarrollar moléculas que impidan sus efectos, ya sea neutralizando la IL17 con un anticuerpo monoclonal, o bloqueando su receptor con un anticuerpo específico.

El LY 2439821 es un anticuerpo monoclonal recombinante humano anti IL-17, en Fase II de investigación en psoriasis (37).

El Secukinumab (AMG827) es un anticuerpo monoclonal recombinante humano antagonista de los receptores de la IL-17 y se ha demostrado que produce una rápida reversión de la expresión genética y las anomalías histopatológicas de la psoriasis y se encuentra en Fase III de investigación clínica (30).

La revalorización de la psoriasis como enfermedad con necesidades básicas insatisfechas en su terapéutica, ha llevado a las empresas farmacéuticas a desarrollar nuevas moléculas pequeñas, sintetizadas químicamente, posibles de ser administradas por vía oral y que logran bloquear señales de transducción en las células blanco o interferir con sistemas enzimáticos intracelulares importantes para la síntesis de proteínas.

Cuando una citoquina se fija en su receptor, activa señales intracelulares que tienen por objeto activar o reprimir alguna función de la célula. En general corresponden a procesos de fosforilación de sistemas de proteínas. Entre ellas se destaca una familia de proteínas citoplasmáticas denominadas Janus, que se fosforilan ante el impacto de la citoquina en su receptor. Estas proteínas fosforiladas, denominadas JAK, con funciones de tirosin-quinasa, transfieren la fosforilación a otra familia de proteínas que llevan la información al núcleo celular y activan la transcripción de determinadas porciones del ADN (signal transducers and activators of transcription -STATS-). Las proteínas JAK actúan de pares, combinándose entre ellas.

Tofacitinib es un inhibidor selectivo de JAK1 y JAK3, sin acción importante sobre el JAK 2, que es responsable de la acción de la eritropoyetina y su inhibición conduciría a la depresión medular (38).

Como consecuencia del bloqueo de la señal JAK, se evita la acción de numerosas citoquinas pro inflamatorias, tales como IL- 2,IL- 4,IL- 7,IL- 9,IL- 15 e IL- 21.

Se encuentra en Fase III en investigación clínica en psoriasis, con promisorios resultados clínicos de eficacia y seguridad en la fase II.

VB-201 es un análogo de fosfolípido oxidado de la familia de los lecinóxidos, que inhibe la producción de citoquinas IL 12/23 por las células dendríticas. Se encuentra en Fase II de desarrollo (39).

Apremilast es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa (PDE4), impi-

diendo la producción de TNF- α , IL-12 e IL-23 e inhibiendo la respuesta de LT-NK y queratinocitos. Se encuentra en Fase III (40).

Sotrastaurin (NVP-AEB071) es un inhibidor oral de la protein-quinasa C (PKC), señal intracelular de transducción involucrada en la activación de los LT y en la producción de INF- γ . No causa apoptosis de los LT en la fase II se logró que el 69% de los pacientes redujeran un 75% de sus valores iniciales de PASI con una dosis de 300mg dos veces por día, sin efectos adversos serios. Actualmente está en Fase III de investigación clínica en psoriasis (41).

Voclosporin (ISA247) es un inhibidor de la calcineurina, con menor nefrotoxicidad, que a dosis de 0.4 mg/kg por vía oral logró una reducción del 75% del PASI en el 47% de los pacientes después de 12 semanas de tratamiento. Actualmente en Fase III de desarrollo (42).

A diferencia de los protocolos de investigación para la aprobación de un medicamento nuevo, en la práctica clínica diaria continuamos con la utilización de diferentes estrategias terapéuticas que surgieron como producto de la necesidad ante la limitación impuesta por los escasos medicamentos disponibles y en el contexto de una enfermedad con poca tendencia a la remisión y que comienza, por lo general, en épocas tempranas de la vida.

Toda medicación crónica implica un riesgo de efectos adversos acumulables en el tiempo, como daño hepático con dosis acumuladas totales de más de 4 a 5 gr con el Metotrexate o con más de uno o dos años de tratamiento continuó con Ciclosporina, o aumento del riesgo de cáncer de piel con más de 250 aplicaciones de PUVA.

Por eso era frecuente la combinación de tratamientos para disminuir el impacto indeseable de alguno de ellos o de ambos empleados a dosis plena. Asociaciones tales como UVB-NB o PVA más Retinoides son frecuentes en la práctica diaria.

Otra estrategia era la rotación de tratamientos con medicamentos que tuvieran efectos adversos en órganos diferentes, para evitar la acumulación de toxicidad en un solo órgano. Por ejemplo durante un tiempo

se empleaba el Metotrexate, luego rotaba el paciente a PUVA y, si era posible se hacía mantenimiento con Retinoides (43-45).

Con las nuevas terapéuticas disponibles, también siguen vigentes estos conceptos. En un estudio clínico controlado, la asociación de etarnecept más tratamientos tópicos permitió lograr mejores resultados terapéuticos que con dicho biológico como única medicación (46).

En general, aún con los biológicos, no existe ninguna medicación que logre mantener limpio al 100% de los pacientes, ya que el porcentaje de pacientes que logran una remisión mayor al 75% del PASI inicial varía entre el 40 y el 80%.

También en la mayoría de los estudios de largo plazo disponibles, se observa que en algunos pacientes se pierde la eficacia inicial después de un periodo prolongado.

Ya existen pacientes que han debido rotar por varios biológicos y requirieron la asociación con Metotrexate para mantener la eficacia clínica. La terapia genómica esta aún lejos en el horizonte de la psoriasis. Sin embargo ya existen caminos que quizá, en un futuro no lejano, nos permita actuar a nivel de los genes que condicionan la enfermedad. Ya está en Fase I, una investigación con una crema con DMSO que contiene un plásmido que expresa IL-4. Esta citoquina contrabalancea los efectos pro inflamatorios de las IL-12 y IL-23, protagonistas de la lesión psoriásica (47).

SÍNTESIS

Aún falta mucho para poder cubrir todas las necesidades terapéuticas que requiere el manejo de pacientes con una enfermedad inflamatoria crónica y sistémica, que afecta a las personas desde la juventud y altera su calidad de vida de tal forma, que la sienten como un castigo peor que el cáncer o la diabetes; que disminuye sus capacidades psicológicas, sociales y económicas y que puede acortar su expectativa de vida dada la mayor frecuencia de otras enfermedades concomitantes, como diabetes, obesidad, síndrome metabólico, aterosclerosis, tabaquismo o alcoholismo (48-51).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asifa S. Haider¹, Michelle A. et al. Cellular Genomic Maps Help Dissect Pathology in Human Skin Disease. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 606-615.
2. Davidovici B.B., Sattar N., Prinz C., et al Psoriasis and Systemic Inflammatory Diseases: Potential Mechanistic Links between Skin Disease and Co-Morbid Conditions. *J Invest Dermatol* 2010; 130; 1785-1796.
3. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007; 370: 263-71.
4. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol*. 2001; 137: 280-4.
5. Makredes M, Robinson D Jr, Bala M, Kimball AB, The burden of autoimmune disease: A comparison of prevalence ratios in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 405-410.
6. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 563-569.
7. Kirby B, Richards HL, Woo P, Hindle E, Main CJ, Griffiths CE. Physical and psychologic measures are necessary to assess overall psoriasis severity. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 72-76.
8. Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, Korman NJ, Ritchlin CT, Strober BE, et

- al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Arch Dermatol.* 2007;143:239-42.
9. Choi J, Koo JYM. Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(2 Suppl):S57-61.
 10. Feldman SR, Fleischer AB Jr, Reboussin DM, Rapp SR, Bradham DD, Exum ML, et al. The economic impact of psoriasis increases with psoriasis severity. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 37: 564-9.
 11. Horn EJ, Fox KM, Patel V, Chiou CF, Dann F, Lebwohl M. Are patients with psoriasis undertreated? Results of National Psoriasis Foundation survey. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57: 57-62.
 12. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45:487-98.
 13. Walters IB, Burack LH, Coven TR, Gilleaudeau P, Krueger JG. Suberythemogenic narrow-band UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:577-581.
 14. Feldman SR, Mellen BG, Housman TS, Fitzpatrick RE, Geronemus RG, Friedman PM, et al. Efficacy of the 308-nm excimer laser for treatment of psoriasis: Results of a multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2002, 46: 900-9069.
 15. Lapolla W, Yentzer BA, Bagel J, Halvorson CR, Feldman SR. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 936-949.
 16. Lebwohl M, Drake L, Menter A, Koo J, Gottlieb AB, Zanolli M, et al. Consensus conference: Acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 544-553.
 17. Ryan C, Amor KT, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part II. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63: 949-7210.
 18. Saporito FC, Menter A. Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 301-309.
 19. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis: where are we now? *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49 (Suppl): S66-77
 20. Sbidian E, Maza A, Montaudie H et al. Efficacy and safety of oral retinoids in different psoriasis subtypes: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25 (Suppl) 2:28-33.
 21. Maza A, Montaudie H, Sbidian E. et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25 (Suppl. 2):19-27.
 22. Montaudie H, Sbidian E, Paul C et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25 (Suppl. 2): 12-18.
 23. Paul C, Gallini A, Maza A et al. Evidence-based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25 (Suppl. 2):2-11.
 24. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 25 (Suppl. 2):5-70.
 25. Gottlieb AB, Leonardi CL, Goffe BS. Etanercept monotherapy in patients with psoriasis: A summary of safety, based on an integrated multistudy database. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (Suppl2): S92-S100.
 26. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56:31.e1-15.
 27. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008; 117: 244-79.
 28. Reich K, Signorovitch J, Ramakrishnan K, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, et al. Benefit-risk analysis of adalimumab versus methotrexate and placebo in the treatment of moderate to severe psoriasis: comparison of adverse event-free response days in the CHAMPION trial. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63:1011-8.
 29. Torti DC, Feldman SR. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: Current prospects *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 1059-1068.
 30. Kurzeja M, Rudnicka L, Olszewska M. New interleukin-23 pathway inhibitors in dermatology: ustekinumab, Briakinumab, and secukinumab. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12:113-25.
 31. Gandhi M, Alwawi E, Gordon KB. Anti-p40 antibodies ustekinumab and briakinumab: blockade of interleukin-12 and interleukin-23 in the treatment of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29: 48-52.
 32. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009 21;373:633-640.
 33. Campas-Moya C. Golimumab: A novel anti-TNF-alpha human monoclonal antibody for rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Drugs Today (Barc).* 2010; 46:13-22.
 34. Keystone EC, Curtis JR, Fleischmann RM, et al. Rapid Improvement in the Signs and Symptoms of Rheumatoid Arthritis Following Certolizumab Pegol Treatment Predicts Better Longterm Outcomes: Post-hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Rheumatol.* 2011;38(6):990-6. Epub 2011 Mar 1.
 35. Kimball AB, Gordon KB, Langley RG, Menter A, Perdok RJ, Valdes J. Efficacy and safety of ABT-874, a monoclonal anti-interleukin 12/23 antibody, for the treatment of chronic plaque psoriasis: 36-week observation/retreatment and 60-week open-label extension phases of a randomized phase II trial. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64:263-7.
 36. Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Olds M, Williams DA. Efficacy and Safety Results from a Phase III, Randomised Controlled Trial Comparing the Safety and Efficacy of Briakinumab to Etanercept and Placebo in Patients with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. *Br J Dermatol.* 2011 17. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10419.9/7/11.
 37. Genovese MC, Van den Bosch F, Roberson SA, Bojin S, Biagini IM, Ryan P, Sloan-Lancaster J. LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: A phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:929-939.
 38. Boy MG, Wang C, Wilkinson BE et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study to evaluate the pharmacologic effect of CP-690,550 in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009; 129: 2299-2302.
 39. Feige E, Mendel I, George J, Yacov N, Harats D. Modified phospholipids as anti-inflammatory compounds. *Curr Opin Lipidol.* 2010 ;21: 525-529.

40. McCann FE, Palfreeman AC, Andrews M, et al Apremilast, a novel PDE4 inhibitor, inhibits spontaneous production of tumour necrosis factor-alpha from human rheumatoid synovial cells and ameliorates experimental arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12: R107.
41. Manicassamy S. Sotrastaurin, a protein kinase C inhibitor for the prevention of transplant rejection and treatment of psoriasis. *Curr Opin Investig Drugs.* 2009; 10:1225-35.
42. Naidoo P, Rambiritch V. Voclosporin (ISA247) for plaque psoriasis. *Lancet.* 2008; 372: 888-9.
43. Menter A, Korman NJ, Elmets CA. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 643-659.
44. Menter A, Korman NJ, Elmets CA. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 137-174.
45. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004, 50: 416-430.
46. Strohal R, L. Puig L, E. Chouela EN et al. The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomized, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). Submitted to be published in *JEADV* June 15,
47. Yan Zhang Jiong Li Chang-Yong Liu Xi-Kun Zhou et al. A Novel Transdermal Plasmid-Dimethylsulfoxide Delivery Technique for Treatment of Psoriasis *Dermatology* 2010; 221: 84–92.
48. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41: 401-407.
49. Lin HW, Wang KH, Lin HC, Lin HC. Increased risk of acute myocardial infarction in patients with psoriasis: A 5-year population-based study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64: 495-501.
50. Gelfand JM, Feldman SR, Stern RS, Thomas J, Rolstad T, Margolis DJ. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: A study from the US population. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 704-708.
51. Lotti T, Hercogova J, Prignano F. The concept of psoriatic disease: Can cutaneous psoriasis any longer be separated by the systemic comorbidities? *Dermatol Ther.* 2010 Mar;23(2):119-122.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.