



TRABAJO FINAL DE GRADO
GRADO EN MEDICINA

TÍTULO:

Respuesta a los fármacos anti-TNF- α en pacientes con psoriasis en placas: Revisión sistemática de estudios de farmacogenética

AUTOR:

Mónica Balanta Melo

TUTOR:

Conrado Martínez Cadenas

Curso: 2020-2021



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: Respuesta a los fármacos anti-TNF- α en pacientes con psoriasis en placas: Revisión sistemática de estudios de farmacogenética

ALUMNO/A: MÓNICA BALANTA MELO

DNI: 23855177-Z

PROFESOR/A TUTOR/A: CONRADO MARTÍNEZ CADENAS

Fdo (Tutor/a):

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

ÍNDICE

1.	ABREVIATURAS	2
2.	RESUMEN	3
3.	ABSTRACT	4
4.	EXTENDED SUMMARY	5
5.	INTRODUCCIÓN	7
5.1	PSORIASIS: CARACTERÍSTICAS GENERALES	7
5.2	INMUNOPATOGENIA DE LA PSORIASIS	9
5.3	GENÉTICA EN LA PSORIASIS.....	12
5.4	TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS EN PLACAS	13
6.	JUSTIFICACIÓN	16
7.	OBJETIVOS.....	17
8.	METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA.....	17
9.	RESULTADOS	21
9.1	ANÁLISIS INDIVIDUAL DE LOS ESTUDIOS.....	23
10.	DISCUSIÓN	30
10.1	LIMITACIONES.....	32
11.	CONCLUSIONES.....	33
12.	REFERENCIAS	34
13.	ANEXOS.....	38

1. ABREVIATURAS

GWAS: Estudios de Asociación de Genoma Completo (Genome Wide Association Studies)

IL: Interleuquina

IFN- γ : Interferón gamma

NF- κ B: Factor Nuclear Kappa B

PASI: Índice del Área y la Gravedad de la Psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index)

SNP: Polimorfismo de un Solo Nucleótido (Single Nucleotide Polymorphism)

Th: linfocitos T helper o colaboradores

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral Alfa (Tumor Necrosis Factor)

2. RESUMEN

Introducción: Los fármacos biológicos están indicados para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave. A medida que aumenta el número de biológicos registrados para el tratamiento de esta patología, también aumenta la necesidad de encontrar biomarcadores para la realización de tratamientos personalizados. Las variantes genéticas individuales pueden servir como predictores de la respuesta al tratamiento y es posible conocer dichas variantes mediante la farmacogenética.

Objetivos: Evaluar qué variantes genéticas están asociadas con la respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF- α en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave según la literatura actual.

Diseño y métodos de investigación: Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Scopus y Cochrane Library. En total, se incluyeron 13 artículos en esta revisión sistemática. El riesgo de sesgo se evaluó mediante la escala de Newcastle-Ottawa para estudios de cohortes y el nivel de evidencia científica se evaluó mediante la escala SIGN.

Resultados: La mayoría de los estudios presentaron un enfoque de genes candidatos, a excepción de uno que corresponde a un estudio de asociación de genoma completo (GWAS), centrándose en polimorfismos en genes relacionados con el objetivo terapéutico o con la susceptibilidad a la psoriasis. Las poblaciones estudiadas eran pequeñas y los resultados obtenidos heterogéneos.

Conclusiones: los estudios de farmacogenética en la psoriasis aportan resultados diversos. Existe evidencia de la asociación entre polimorfismos y la respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF- α . Sin embargo, es necesaria la replicación de los resultados en poblaciones más grandes antes de la implantación en la práctica clínica.

Palabras clave: psoriasis, psoriasis en placas, farmacogenética, marcadores genéticos, polimorfismos, inhibidores del factor de necrosis tumoral.

3. ABSTRACT

Background: Biologics are indicated for treating moderate-to-severe plaque psoriasis. As the number of biologics registered for the treatment of psoriasis increases, so does the need for biomarkers to guide personalized therapeutic decisions. Genetic variants might serve as predictors for treatment response and it is possible to know them through pharmacogenetics.

Objective: To assess the genetic variants associated with response to anti-TNF- α in patients with moderate to severe plaque psoriasis according to current literature.

Design and research methods: A systematic search was performed in PubMed, Scopus and the Cochrane Library. In total, 13 papers were included in this systematic review. The risk of bias was assessed using the Newcastle–Ottawa Scale and the level of evidence was assessed using SIGN scale.

Results: The majority of studies reported a candidate gene approach, except for one which is a genome-wide association study (GWAS), focusing on polymorphisms in genes related to the therapeutic target or to psoriasis susceptibility. The studied populations were small and the results have been heterogeneous.

Conclusions: Pharmacogenetic studies in psoriasis have provided mixed results. There is evidence of the association between polymorphisms and the response to anti-TNF- α drugs. However, replication of findings in larger populations is required before clinical practice implantation.

Keywords: psoriasis, plaque psoriasis, pharmacogenetics, genetic markers, polymorphisms, tumor necrosis factor inhibitors.

4. EXTENDED SUMMARY

INTRODUCTION

Nowadays worldwide psoriasis prevalence is about 2-3%. Psoriasis is an inflammatory skin disease that is associated with multiple comorbidities such as inflammatory arthritis, cardiometabolic diseases and mental health disorders. There are several factors involved in the development of the disease such as psychological factors, hormonal factors, climatic factors, trauma, infection, drugs and also genetic factors. According to the genetic factors there are studies that support its importance in the pathogenesis of psoriasis and also its importance on the response to treatment.

Plaque psoriasis is the most common form of psoriasis and within it there are different involvement levels: mild and moderate to severe plaque psoriasis. Clinical manifestations of moderate to severe psoriasis significantly diminishes patients' quality of life. Therefore it is important to understand and manage all management and treatment options of this pathology.

Topical therapies remain cornerstone for treating mild psoriasis. On the other hand systemic treatments are recommended for moderate to severe plaque psoriasis. Regarding systemic treatment we found biologic drugs such as anti-TNF- α drugs which are the first biologics indicated for treating moderate to severe psoriasis. Biologics are safe and effective but have adverse effects, thus in order to safely recommended this type of treatment research is needed. A field a research known as pharmacogenetics will provide us with biomarkers that will be able to guide personalized therapeutic decisions.

OBJETIVES

The main objective is to assess the genetic variants associated with response to biologics in patients with moderate to severe plaque psoriasis. As secondary objectives, this systematic revision seeks to know the genetic variants that have been related to the response to anti-TNF- α drugs and also determine, according to scientific evidence, if some of the genetic variants studied can be used in the clinical practice.

METHODOLOGY

A systematic search has been carried out using keywords that have been defined in order to get specific information through inclusion and exclusion criteria. The systematic search was performed in PubMed, Scopus and the Cochrane Library with the aim of selecting literature that can answer our research question. The selected literature has been analyzed and is presented

in different tables in order to make the information easy to understand. In addition, a risk of bias assessment has been performed according to the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for cohort studies. On the other hand, in order to establish the level of scientific evidence, the degree of evidence proposed by SIGN have been used. Finally, the results have been discussed.

RESULTS

The search strategy identified 166 papers. Overall, after exclusion of duplicates and the performance of the exclusion/inclusion criteria 13 papers were included in this systematic review. The studies included are all cohort studies. Patients included are all patients with moderate to severe plaque psoriasis. The biologics studied included adalimumab, etanercept and infliximab. The majority of studies were based on a candidate gene approach although one genome wide association study (GWAS) was identified. Out of all 13 studies, 2 presented high risk of bias, while the rest of them presented low risk. statistically significance A total of 11 studies concluded that there is a statistically significant association between genetic variants and the response to adalimumab, etanercept and infliximab.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

Regarding the studies' outcomes included in this systematic review, it is remarkable to say that overall the response to biological treatment, anti-TNF- α drugs in this case, represents an important field of research. Although, in general, the results are quite heterogeneous. The size of the populations studied was small and in the majority of cases the analyses of the response to treatment were carried out taking all three anti-TNF- α drugs as a group. Therefore, it is necessary to replicate the outcomes in larger cohorts and also to analyse the anti-TNF- α drugs individually. In conclusion, pharmacogenetic studies in psoriasis have revealed divergent results. There are results that suggest an association between polymorphisms and the response to anti-TNF- α treatment, but the size of the cohorts are small and replication of the outcomes is required.

5. INTRODUCCIÓN

5.1 PSORIASIS: CARACTERÍSTICAS GENERALES

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que afecta al 2-3% de la población mundial (1) . La psoriasis puede aparecer a cualquier edad, de forma general, aunque existen dos picos de edad en los que esta enfermedad suele manifestarse: entre los 18-39 años denominándose psoriasis de inicio temprano o tipo I y entre los 50-69 años denominándose psoriasis de inicio tardío o tipo II (2). En los pacientes que padecen psoriasis es común la aparición de lesiones eritematosas y descamativas en la piel, pueden formarse placas en diferentes partes del cuerpo como el cuero cabelludo, tronco, extremidades superiores e inferiores y superficies extensoras como los codos y las rodillas (3). Por lo que la severidad de estas lesiones afecta a la calidad de vida de las personas que las padecen.

La edad de inicio puede influir de forma negativa en el pronóstico de la enfermedad, de tal manera que sigue un curso más severo en los pacientes en los que se manifiesta de forma más temprana (2). Así pues la severidad de la psoriasis tiene un impacto en la toma de decisiones clínicas y es por ello que existe un parámetro relevante para la evaluación de la severidad de las lesiones cutáneas y el área afectada denominado PASI (Psoriasis Area Severity Index, por sus siglas en inglés) (4).

El PASI combina la valoración de la severidad de lesiones y el área afectada en una sola cifra entre los valores de 0 (ninguna enfermedad) a 72 (enfermedad máxima). En el caso de la severidad, ésta se estima midiendo el eritema, la descamación y la induración de las lesiones con una escala que va de 0 (ninguno) a 4 (máximo) (4). Para calcular el área se divide el cuerpo en cuatro secciones: miembros inferiores, 40%; tronco, 30%; miembros superiores, 20%; y cabeza, 10% estimando para cada sección el porcentaje del área de la piel afectada, después, se transforma en una graduación de 0 a 6 siendo: 0% de área implicada, grado: 0; < del 10% de área implicada, grado: 1; 10-29% del área implicada, grado: 2; 30-49% del área implicada, grado: 3; 50-69% del área implicada, grado: 4; 70-89% del área implicada, grado: 5; 90-100% del área implicada, grado: 6 (4). Finalmente se aplica una fórmula que aúna todos estos parámetros y se obtiene el valor global (anexo 1).

El PASI es la herramienta de clasificación más utilizada y se considera que existe una psoriasis moderada-grave cuando el PASI es >10 (4). Así pues, el PASI es considerado el “gold standard” en estudios de investigación y, por este motivo, es utilizado de forma frecuente en los ensayos clínicos donde se utiliza como forma de evaluación de la respuesta al tratamiento. Dicha

evaluación puede estar referida en los estudios con los siguientes índices: PASI50, PASI75, PASI90, PASI100 y la Δ PASI. El PASI50 es el valor del PASI que representa el 50% del PASI inicial o basal por lo que un paciente que alcanza un PASI50 significa que su PASI actual se ha reducido al menos un 50% comparado con su PASI inicial. De la misma forma ocurre con el PASI75, PASI90 y el PASI100. Generalmente el PASI se mide al inicio del tratamiento y después del tratamiento dando así información sobre la eficacia de la terapia empleada.

En cuanto a la epidemiología de la psoriasis se puede decir que ha cambiado en los últimos años. Un ejemplo de ello es un estudio transversal realizado en España en el 2013, el cual reveló que la prevalencia de la psoriasis en este país es de alrededor del 2,3% con una prevalencia más alta en hombres (5). En contraste con un estudio realizado en el 2001 en el que la prevalencia era del 1,4% y que no mostró diferencias significativas entre sexos (6). Si bien es cierto que estos resultados pueden deberse al mejor diagnóstico de la patología en estos últimos años más que a un aumento directo de la prevalencia. Por otro lado, a nivel mundial, se ha reportado una menor prevalencia en poblaciones como la asiática y la africana, y una mayor prevalencia en etnia caucásica y población escandinava (7).

En el aspecto clínico la psoriasis presenta una serie de manifestaciones variadas. Dentro de la clasificación clínica se incluyen diferentes tipos de psoriasis tales como, psoriasis en placas (vulgar), psoriasis guttata (en gotas), psoriasis pustular, y psoriasis eritrodérmica (7). Aproximadamente el 90% de los casos corresponde a psoriasis en placas, siendo así la manifestación clínica más prevalente (8).

La psoriasis en placas tiene una forma de presentación clínica clásica con placas pruriginosas, eritematosas, con bordes delimitados cubiertos de escamas plateadas localizadas frecuentemente en el cuero cabelludo, tronco, extremidades y superficies extensoras (9). Este tipo de psoriasis tiene un efecto negativo e incapacitante en las personas, especialmente cuando afecta a las palmas de las manos, plantas de los pies, pliegues como el axilar o el inframamario, pliegues inguinales y el área genital.



Figura 1. Manifestaciones clínicas: **A)** Psoriasis en extremidades inferiores; **B)** psoriasis en extremidades superiores; **C)** psoriasis en el tronco; **D)** artritis psoriásica. Tomada de Armstrong y cols. (9).

Es importante resaltar que la psoriasis no es una enfermedad limitada a la piel (10). De hecho se ha descrito que pacientes con psoriasis presentan un mayor riesgo de depresión e ideación suicida además de hipertensión, dislipemia, síndrome metabólico, diabetes, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de apnea del sueño (10). Así mismo existe un riesgo aumentado de sufrir enfermedades cardiovasculares y formación de placas de ateroma en arterias coronarias, e inflamación vascular (11). La artritis psoriásica es la comorbilidad más frecuente. Debuta con dolor e inflamación, e incluso puede llegar a la destrucción articular. Aproximadamente un tercio de los pacientes con psoriasis la padecen en el transcurso de la enfermedad (9).

5.2 INMUNOPATOGENIA DE LA PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad inmunomediada donde participa la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. Existen factores desencadenantes tales como traumatismos, infecciones (estreptococo), fármacos, factores psicológicos (estrés), factores hormonales (pubertad, embarazo, menopausia) y factores climáticos que pueden producir la activación de la respuesta inmune dando lugar a reacciones inflamatorias (12). La inflamación se ha relacionado con la activación excesiva del sistema inmune con participación de varios tipos de células, tales como, macrófagos, células dendríticas, queratinocitos y linfocitos T (13).

La vía de señalización de las células T es esencial para entender la patogénesis de la psoriasis(14). En concreto se incluye a los linfocitos T helper (colaboradores): Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 y células T reguladoras (14). El origen de estos linfocitos T viene dado por el estímulo de moléculas que actúan como antígenos, por lo que la célula presentadora de antígenos presenta dicho antígeno a los linfocitos T en los nódulos linfáticos, lo que produce una diferenciación específica según el antígeno presentado. Estos linfocitos T una vez sensibilizados, migran al sitio donde se encuentra el antígeno y su interacción genera la liberación de citoquinas. En el caso de la psoriasis cualquier factor desencadenante descrito previamente puede ocasionar la puesta en marcha de reacciones inflamatorias (Figura 2).

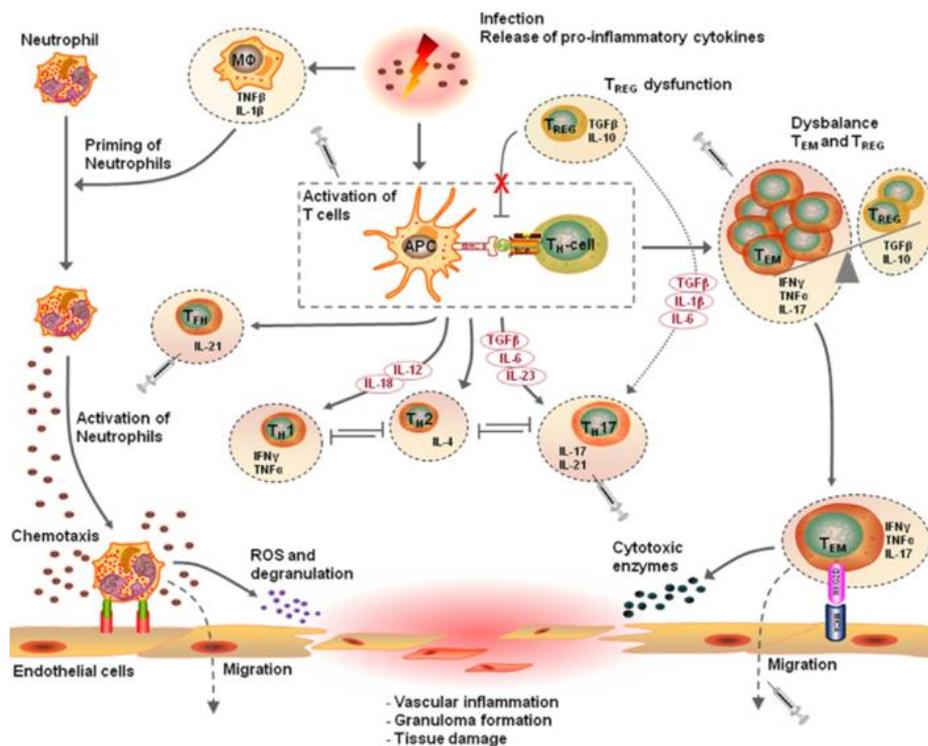


Figura 2. Diferenciación linfocitos Th. Tomada de Lintermans y cols. (15) .

Como ejemplo de lo explicado podemos decir que las células Th1 se asocian con la liberación de citoquinas como el TNF- α , IFN- γ y la IL-12; las células Th17 con la liberación de IL-17 e IL-23; y las células Th22 con la liberación de IL-22 por lo que existe una heterogeneidad en la que distintas células pueden secretar las mismas o diferentes citoquinas (14).

Las citoquinas son proteínas que actúan como mediadores entre células del sistema inmunitario(14). Se producen en la activación celular, de esta forma las células que tienen receptores de citoquinas reconocen cuando hay una respuesta inmune en marcha. Así pues, están involucradas en la regulación de la duración de la respuesta inmune y también promueven la activación y la diferenciación celular.

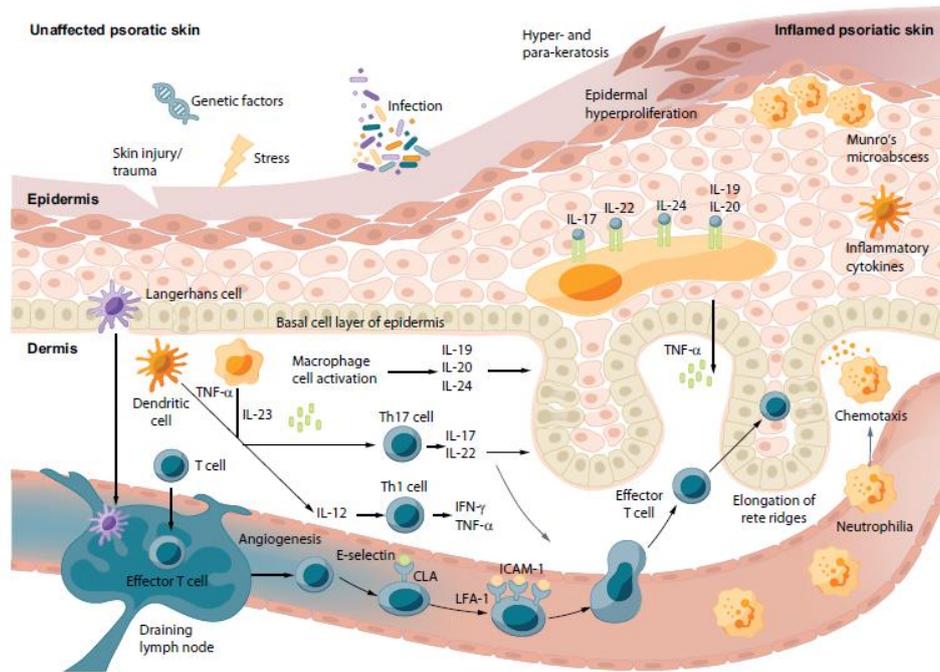


Figura 3. Modelo fisiopatológico de la psoriasis. Tomada de Landeck y cols (14).

La interacción que ocurre entre factores patógenos, la susceptibilidad genética y los factores ambientales se traducen en la activación de células del sistema inmune como las células dendríticas en la piel y la diferenciación de células T produciéndose citoquinas, las cuales, inducen inflamación y la proliferación de los queratinocitos(14) (figura 3). Así pues la secreción de citoquinas juega un papel fundamental en la psoriasis (16). Éstas se han relacionado con la inflamación y la hiperplasia de la epidermis, así como a la formación de vasos sanguíneos dando lugar a las placas eritematosas y escamosas típicas de la psoriasis (16).

Una citoquina clave en la patogénesis de la psoriasis es el TNF- α (17). El TNF- α es una citoquina producida por células de la inmunidad innata y adaptativa tales como, macrófagos, monocitos, linfocitos T y B, así como queratinocitos, ya que no es específica de una determinada célula (18). La importancia biológica del TNF- α reside en la capacidad que tiene de intensificar la producción de otras citoquinas proinflamatorias (17). Por lo que, como resultado de su participación en la patogenia de la psoriasis, el TNF- α se ha convertido en una de las dianas terapéuticas en la inmunoterapia de la psoriasis.

5.3 GENÉTICA EN LA PSORIASIS

La psoriasis presenta un componente genético importante. En estudios familiares se ha visto que cuando uno de los progenitores presenta la patología, existe una probabilidad cercana al 30% de que un hijo la padezca por lo que cuando ambos padres tienen psoriasis, la probabilidad de que un hijo presente la enfermedad se eleva al 60% (19). Así mismo, en estudios realizados en gemelos se ha visto que los gemelos dicigóticos tienen una probabilidad cercana al 20% de que ambos estén afectados mientras que la tasa de concordancia entre gemelos monocigóticos se aproxima al 70% (19).

El papel de los factores genéticos en la psoriasis ha sido confirmado mediante estudios de asociación genómica (20). Los estudios de asociación genómica también llamados GWAS (Genomic Wide Association Studies, por sus siglas en inglés) han contribuido al conocimiento de los genes de susceptibilidad asociados a la psoriasis (20). Estos estudios realizan un análisis de las variaciones genéticas a lo largo del genoma humano con el fin de identificar la asociación con determinadas enfermedades (20).

En la actualidad los genes implicados en la patogenia de la psoriasis presentan relación con funciones de la inmunidad innata y adaptativa (21). Dichos genes pueden ser clasificados según su implicación en funciones del sistema inmunitario tal como se muestra en la siguiente tabla:

Vía de señalización de NF-κB	Vía de señalización IL-23/IL-17	Vía de señalización del interferón	Función de la barrera de la piel	Presentación de antígenos
<i>REL</i>	<i>IL-23R</i>	<i>IFIH1</i>	<i>LCE3</i>	<i>HLA-C</i>
<i>TNIP1</i>	<i>IL-23A</i>	<i>DDX58</i>	<i>KLF4</i>	<i>ERAP1</i>
<i>TNFAIP3</i>	<i>IL-12B</i>	<i>EXOC2</i>	<i>CDSN</i>	
<i>TRAF3IP2</i>	<i>TNFSF15</i>	<i>RNF114</i>		
<i>NFKBIZ</i>	<i>PTPN2</i>	<i>TRIM47/65</i>		
<i>NFKBIA</i>	<i>STAT3</i>	<i>ELMO1</i>		
<i>IKBKE</i>	<i>TYK2</i>			
<i>CARD14</i>	<i>IRF4</i>			
<i>CHUK</i>	<i>SOCS1</i>			
<i>CARM1</i>	<i>ETS1</i>			

Tabla 1. Genes involucrados en la patogenia de la psoriasis

Es por ello que el conocimiento de los genes implicados en la psoriasis puede ayudar a distinguir diferentes subgrupos de abordaje, es decir, podemos investigar la influencia de los genes en el tipo de psoriasis que se padece, en la susceptibilidad a desarrollar comorbilidades asociadas o en el desarrollo de terapias personalizadas.

5.4 TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS EN PLACAS

Para la elección del tratamiento de la psoriasis en placas se tienen en cuenta varios factores. De forma general la psoriasis leve se suele tratar con tratamientos tópicos y/o fototerapia (9). En el caso de la psoriasis en placas moderada-grave el tratamiento recomendado incluye fármacos sistémicos dentro de los cuales se encuentran los fármacos biológicos (9).

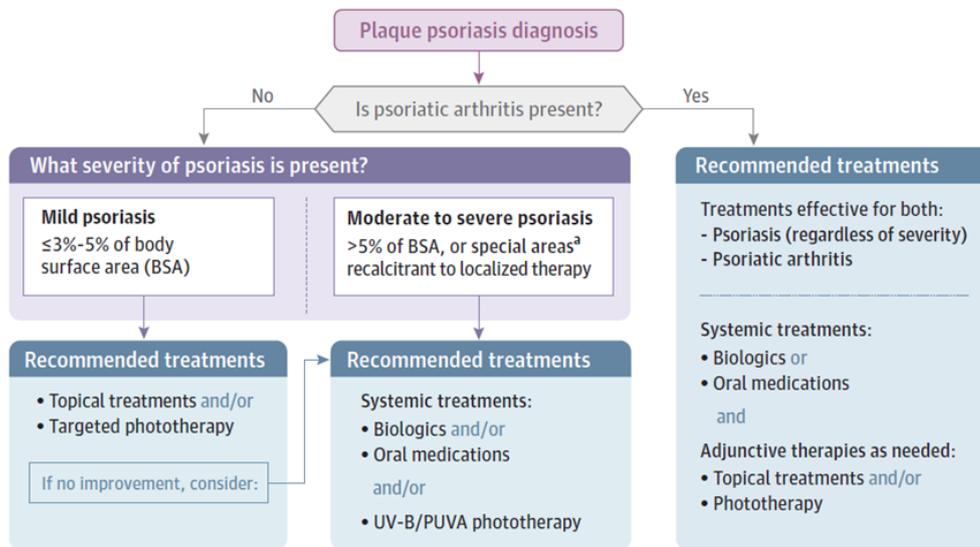


Figura 4. Tratamiento de la psoriasis. Tomada de Armstrong y cols. (9).

Los fármacos biológicos utilizados en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave representan un avance en el campo de la dermatología. Existen cuatro tipos de fármacos biológicos: inhibidores de IL-12/IL-23, inhibidores de IL-17, inhibidores de IL-23 y los anti-TNF- α (9).

Los primeros fármacos biológicos aprobados para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave fueron los fármacos anti-TNF- α (14). En la actualidad están aprobados dos anticuerpos monoclonales (adalimumab e infliximab,) y un receptor soluble (etanercept) para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave (14).

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante, su función se ve explicada porque se une de forma específica al TNF- α inhibiendo de esta forma su efecto proinflamatorio (22). Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano, se une a moléculas de TNF- α que van por el plasma (forma soluble) y a los receptores del TNF- α que está inserto en las membranas (forma transmembrana) (23). Etanercept es una proteína humana que bloquea la acción del TNF- α inhibiendo de forma competitiva la unión de este a sus receptores de superficie celular (24).

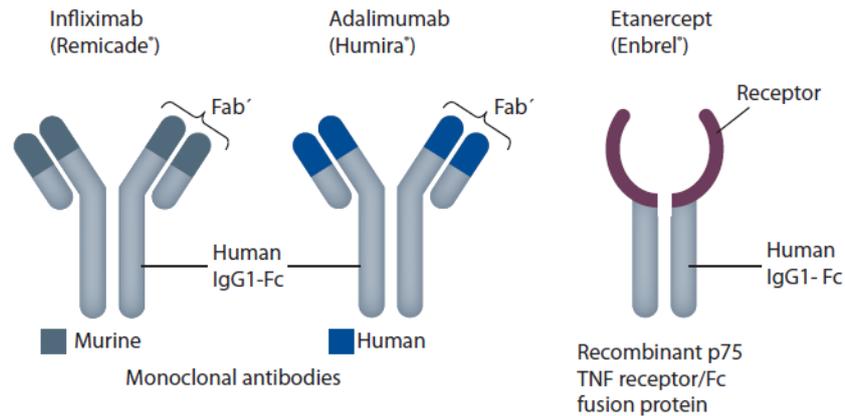


Figura 5. Estructura molecular de los anti-TNFα. Tomada de Landeck y cols. (14)

Los fármacos biológicos han demostrado ser seguros y efectivos en la práctica clínica(25). Sin embargo, muchas personas no responden a ellos o sufren reacciones adversas que limitan su uso (25). Vinculado a esto debemos conocer que el tratamiento con fármacos anti-TNF-α no solo sirve para reducir la respuesta inflamatoria en la psoriasis sino que también son utilizados en enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide, artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn, entre otras (25) . Esto es debido a que estas enfermedades comparten una base genética que resulta en una fisiopatología basada en una respuesta inmune excesiva.

Una respuesta excesiva por parte del sistema inmunitario conlleva a la inflamación, lesión y muerte de las células. Como se ha expuesto anteriormente las citoquinas liberadas por distintos tipos de células del sistema inmunitario tales como macrófagos, células dendríticas, queratinocitos y linfocitos T son la clave en la patogénesis de la psoriasis (25). Un ejemplo de esto es que la aparición de fármacos biológicos dirigidos contra estas citoquinas proinflamatorias ha mejorado significativamente el pronóstico de pacientes con psoriasis.

El desarrollo de estos fármacos que tienen como diana terapéutica las citoquinas proinflamatorias viene dado gracias a los estudios de genómica que se han realizado en los últimos años. En estos estudios se ha visto que es posible reconocer marcadores genéticos que permitan predecir la respuesta a determinados fármacos mediante el estudio de genes relacionados con las moléculas que intervienen en la fisiopatología de la psoriasis (26). Es lo que se conoce como farmacogenética, la cual tiene por objetivo analizar las posibles asociaciones entre variantes genéticas y la respuesta a los fármacos para determinar la medicación que mejor se ajusta a cada paciente (27).

En los estudios de farmacogenética se estudian genes y sus polimorfismos más conocidos, como por ejemplo los polimorfismos de un solo nucleótido o SNP (Single Nucleotide Polymorphisms,

por sus siglas en inglés). Éstos SNPs son la forma más sencilla de polimorfismo genético, y consisten en el cambio de un solo nucleótido en el contexto de una secuencia genética (28).

De esta forma uno de los primeros estudios de asociación genómica (GWAS) relaciono 80 SNPs localizados en 7 genes: *SPEN*, *JAG2*, *MACC1*, *GUCY1B3*, *PDE6A*, *CDH23*, *SHOC2*, *LOC728724*, *ADRA2A* y *KCNIP1* con la respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF- α , además de confirmar que un SNP en el gen *TLR10*, relacionado con enfermedades inflamatorias, incluida la psoriasis, presentaba también una relación con la respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF- α (29). Esto nos permite visualizar la importancia de continuar investigando los genes y sus polimorfismos involucrados en la patogenia de la psoriasis. Vinculado a esto una revisión reciente ha sugerido que en pacientes con psoriasis se ha encontrado relación con la respuesta al tratamiento anti-TNF- α en genes *HLA*, genes que codifican citoquinas (*TNF*, *IL*, *TNFAIP3*), transportadores (*PDE3A*, *SLCO1C1*, *SLC12A8*), receptores (*TNFRSF1B*, *CD84*, *FCGR2A* y *FCGR3A*, *IL17RA*, *IL23R*, *TLR*, *PGLYRP4*) y proteínas asociadas (*TNFAIP3*, *LY96*, *TIRAP*, *FBXL19*), así como otros genes implicados en la patogenia de la psoriasis (*CDKAL1*, *CARD14*, *PTTG1*, *MAP3K1*, *ZNF816A*, *GBP6*, *CTNNA2*, *HTR2A*, *CTLA4*, *TAP1*), los cuales se pueden utilizar en el futuro como marcadores predictivos de respuesta al tratamiento (26).

Así pues, el objetivo de este trabajo es determinar el efecto de las variantes genéticas en la respuesta a fármacos anti-TNF- α en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave por medio de la evaluación de la evidencia disponible llevando a cabo una revisión sistemática de estudios de farmacogenética.

6. JUSTIFICACIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta al 2-3% de la población. Los fármacos biológicos son una opción viable para aquellos pacientes que no han respondido a otras terapias o han experimentado efectos secundarios dañinos con otros tratamientos.

Como consecuencia de las manifestaciones clínicas, la psoriasis puede ser incapacitante y afectar a la calidad de vida de las personas que la padecen y en ocasiones puede ser extremadamente difícil de tratar.

En los últimos años, se han identificado nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de la psoriasis y la consideración de la farmacogenética de un individuo podría, en el futuro, usarse tanto para predecir la respuesta al tratamiento como para mejorar la asignación de recursos económicos.

La demanda de los servicios sanitarios se ha ido incrementando y con ello el gasto público siendo cada vez más necesario realizar una evaluación de costes para la elección de determinados tratamientos que permita tomar decisiones de forma objetiva sin dejar de lado el criterio clínico.

Los fármacos biológicos, si bien mejoran la calidad de vida del paciente, incrementan los costes de forma exponencial en relación al resto de tratamientos. Este aumento de los costes de los fármacos sumado a los recortes sociales que se vienen sufriendo en los últimos años crea la necesidad de evaluar qué tratamiento de todos los aplicados en psoriasis es el más coste efectivo. Por otro lado, los fármacos biológicos son fármacos que actúan a nivel del sistema inmunitario y las reacciones adversas producidas por ellos pueden ser importantes.

Por consiguiente, en este trabajo mediante la revisión sistemática de estudios de farmacogenética se busca averiguar el estado actual de los estudios genéticos centrados en determinar la influencia de las variantes genéticas en la respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF- α en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave.

7. OBJETIVOS

7.1 OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo de este trabajo es llevar a cabo una revisión sistemática de la literatura para evaluar la asociación entre variantes genéticas y la respuesta al tratamiento con anti-TNF- α en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave.

7.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Conocer las variantes genéticas que se han relacionado con la respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF- α .

Determinar según la evidencia científica si algunas de las variantes genéticas estudiadas pueden ser utilizadas en la práctica clínica para la personalización de los tratamientos.

7.3 PREGUNTA PICO

Para formular la pregunta de investigación se utiliza el formato PI(E)CO: (Pacientes/Población, Intervención (Exposición), Comparación, Outcome) donde se incluyen los elementos esenciales que informan del contenido más relevante del artículo para intentar conocer la respuesta a la pregunta:

¿Existe una asociación entre las variantes genéticas y la respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF- α en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave?

8. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

8.1 BASES DE DATOS

Este trabajo se basa en una revisión sistemática de estudios de farmacogenética que evalúan la asociación entre variantes genéticas y la respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF α en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave. Para llevar a cabo la revisión se realizaron búsquedas bibliográficas en las bases de datos: PubMed, Cochrane y Scopus.

8.2 PALABRAS CLAVE Y ECUACIONES DE BÚSQUEDA

Las palabras clave utilizadas en la búsqueda bibliográfica fueron: psoriasis, plaque psoriasis, moderate to severe psoriasis, pharmacogenetics, genetic markers, polymorphisms, tumour necrosis factor, tumor necrosis factor inhibitors, anti-TNF.

8.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión:

- Estudios publicados entre el 1 de enero del 2000 y el 1 de enero de 2021.
- Estudios realizados en humanos.
- Edad de la población a estudio: mayores de 18 años.
- Estudios realizados en sujetos con psoriasis en placas moderada-grave.
- Estudios de farmacogenética que evalúen la asociación entre variantes genéticas y la eficacia del tratamiento con fármacos anti-TNF- α .
- Artículos originales.
- Idiomas: inglés y español.

Criterios de exclusión:

- Estudios anteriores al 1 de enero del 2000 y posteriores al 1 de enero de 2021.
- Estudios realizados en animales.
- Estudios en personas menores de 18 años.
- Estudios realizados en otro tipo de psoriasis.
- Estudios de farmacogenética que no evalúen la asociación entre variantes genéticas y la eficacia del tratamiento con fármacos anti-TNF- α .
- Artículos de revisión, opiniones de expertos y comunicaciones orales.
- Estudios en idiomas diferentes al inglés y español.

Medidas de resultado:

- Resultados primarios: índice de gravedad y área de psoriasis (PASI75) durante el tiempo de seguimiento.
- Resultados secundarios: el PASI50, PASI90, PASI100 y Δ PASI durante el tiempo de seguimiento.

8.4 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se diseñaron estrategias de búsqueda estructuradas para las bases de datos: PubMed, Cochrane y Scopus. La búsqueda abarcó artículos publicados entre el 1 de enero de 2000 y el 1 de enero de 2021. Los idiomas se limitaron al inglés y español. Se incluyeron artículos originales y se excluyeron artículos de revisión, opiniones de expertos y comunicaciones orales.

Mediante el uso de palabras clave y, cuando se disponía, uso de términos MeSH (medical subject headings) como “Psoriasis”, “Pharmacogenetics”, “Genetics”, “Biologics” además de, los operadores booleanos AND y OR.

Bases de datos	PubMed, Scopus y Cochrane
Estrategia de búsqueda general	Palabras clave, términos MeSH (medical subject headings).
Ecuación de búsqueda utilizada:	
<p>PubMed</p> <p>(((((psoriasis[MeSH Terms])) OR (plaque psoriasis[Title/Abstract])) OR (moderate to severe psoriasis[Title/Abstract])) AND (((pharmacogenetics[MeSH Terms]) OR (genetic markers[MeSH Terms])) OR (genetic association[Title/Abstract])) OR (polymorphism*[Title/Abstract])) AND (((tumour necrosis factor[Title/Abstract]) OR (tumor necrosis factor inhibitors[Title/Abstract])) OR (tumor necrosis factor blocking agent*[Title/Abstract])) OR (anti TNF[Title/Abstract]))</p>	
<p>SCOPUS</p> <p>TITLE-ABS-KEY(plaque psoriasis) OR TITLE-ABS(moderate to severe psoriasis) AND TITLE-ABS-KEY(pharmacogenetics) OR TITLE-ABS-KEY(genetic markers) OR TITLE-ABS-KEY(genetic association) OR TITLE-ABS(polymorphisms) AND TITLE-ABS-KEY(tumour necrosis factor) OR TITLE-ABS-KEY(tumor necrosis factor inhibitors) OR TITLE-ABS-KEY(tumor necrosis factor blocking agents) OR TITLE-ABS-KEY-AUTH(anti TNF)</p>	
<p>Cochrane</p> <p>plaque psoriasis in Title Abstract Keyword OR moderate-to-severe psoriasis in Title Abstract Keyword AND biological treatment in Title Abstract Keyword AND "pharmacogenetics" in Title Abstract Keyword OR anti TNF agents in Title Abstract Keyword</p>	

8.5 EXTRACCIÓN DE DATOS

Tras realizar la búsqueda, del total de artículos encontrados, se realizó una primera exclusión de artículos duplicados. Posteriormente para la extracción de datos de los artículos se ha tenido en cuenta la lectura del título y la lectura del abstract para determinar si se cumplían los criterios de inclusión. Aquellos artículos que no incluían el tipo de paciente y la intervención descrita en los criterios de inclusión fueron descartados. Una vez realizado esto, se ha procedido a la lectura del texto completo de aquellos artículos susceptibles de ser incluidos en la revisión sistemática.

8.6 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Tras la lectura completa se procede a evaluar la calidad metodológica y el nivel de evidencia científica de los artículos. Para la evaluación de la **calidad metodológica** se ha utilizado la **escala de Newcastle-Ottawa** para estudios observacionales (anexo 2). Esta escala evalúa el riesgo de sesgo teniendo en cuenta los siguientes puntos: la selección de los grupos de estudio (Selection); la comparabilidad de los grupos (Comparability); y el resultado de interés (Outcome) en este caso para estudios de cohortes. Esta escala es una herramienta fácil y conveniente para la evaluación de la calidad de los estudios no aleatorizados incluidos en una revisión sistemática.

Autor	Selección				Comparabilidad		Resultado			Evaluación de la calidad	Conclusión
	S1	S2	S3	S4	C1	C2	O1	O2	O3		
Vasilopoulos (2012)	★	★	★			★				★★★★	Bajo riesgo
Ryan (2014)	★	★	★					★		★★★★	Bajo riesgo
Borghì (2014)	★	★	★							★★★	Alto riesgo
Prieto-Peréz (2015)	★	★	★			★		★		★★★★★	Bajo riesgo
Julia (2015)	★	★	★			★				★★★★	Bajo riesgo
Prieto-Peréz (2016)	★	★	★			★		★		★★★★★	Bajo riesgo
Batalla (2016)	★	★	★		★			★		★★★★★	Bajo riesgo
Masouri (2016)	★	★	★							★★★	Alto riesgo
Nishikawa (2016)	★	★	★	★				★	★	★★★★★ ★	Bajo riesgo
Coto-Segura (2016)	★	★	★		★	★				★★★★★	Bajo riesgo
Ovejero-Benito (2017)	★	★	★		★			★		★★★★★	Bajo riesgo
Talamonti (2017)	★	★	★		★	★		★		★★★★★ ★	Bajo riesgo
Coto-Segura (2019)	★	★	★		★	★				★★★★★	Bajo riesgo

S1, Representatividad de la cohorte expuesta; S2, Selección de la cohorte no expuesta; S3, Determinación de la exposición; S4, Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio; C1 / C2, Comparabilidad de cohortes en base al diseño o análisis; O1, Evaluación del resultado; O2, el seguimiento fue lo suficientemente prolongado para que se produjeran los resultados; O3, Adecuación del seguimiento de las cohortes.

Para establecer el **nivel de evidencia científica** se han utilizado los niveles de evidencia propuestos por **SIGN** (31).

1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1-	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos o series de casos.
4	Opinión de expertos.

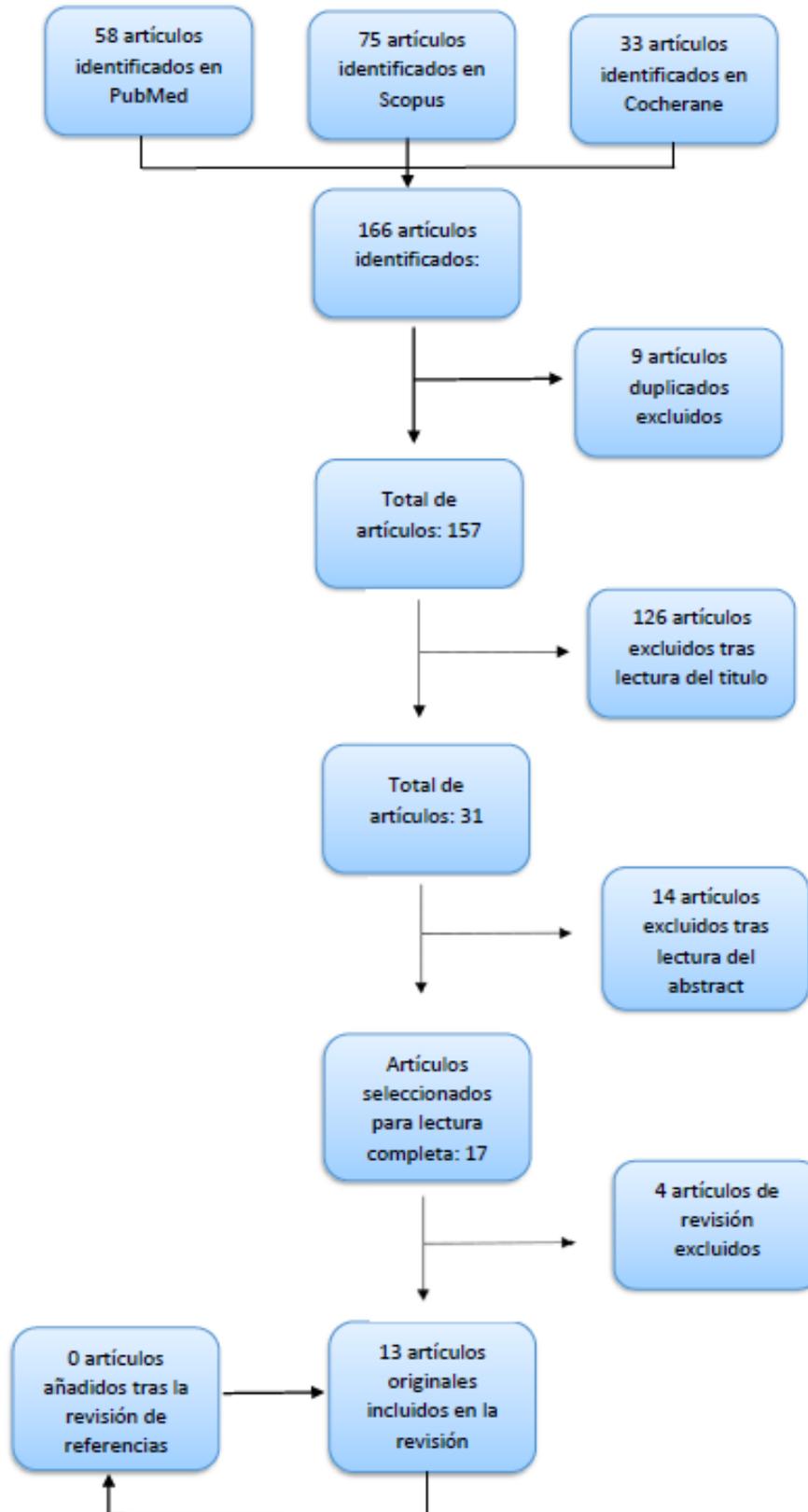
8.7 ANÁLISIS Y SÍNTESIS

Se ha hecho un análisis de los datos extraídos de los estudios y se han presentado los resultados de forma cualitativa, dada la gran heterogeneidad de los datos encontrados.

9. RESULTADOS

La estrategia de búsqueda identificó 166 artículos de los cuales 9 fueron excluidos por estar duplicados. Por lo que 157 han sido revisados teniendo en cuenta el título y el abstract. Tras la lectura del título se han descartado 126 y tras la lectura del abstract se han descartaron 14 artículos por no cumplir con los criterios de inclusión y se han seleccionado los 17 artículos restantes para la lectura de texto completo. Tras esto, se han excluido 4 artículos de revisión. En total, se incluyen 13 artículos originales en la revisión sistemática. A continuación, se representa con un diagrama de flujos.

▪ Diagrama de flujos:



9.1 ANÁLISIS INDIVIDUAL DE LOS ESTUDIOS

Los estudios se han agrupado en función de los fármacos estudiados, es decir, no todos los estudios han evaluado la respuesta al tratamiento a los tres fármacos anti-TNF- α .

- **Adalimumab/Etanercept/Infliximab**

Siete de los estudios evaluaron la respuesta al tratamiento con adalimumab, etanercept e infliximab. **Vasilopoulos y cols. (2012)** (32) llevaron a cabo un estudio para investigar la posible influencia de los siguientes genes y sus polimorfismos o SNPs: polimorfismos rs361525, rs1800629, rs1799724 (gen *TNF*) ; rs4149584 (*TNFRSF1A*); rs1061622 (*TNFRSF1B*) en la respuesta al tratamiento en 80 pacientes. Estos pacientes fueron tratados durante 6 meses, pasado este tiempo se evaluó la respuesta al tratamiento mediante el PASI. Se encontró que 63 pacientes respondieron al tratamiento (reducción PASI inicial >75%) y 17 pacientes no respondieron al tratamiento (reducción PASI inicial <50%). En base a estos resultados se asociaron dos SNPs con la respuesta al tratamiento con etanercept: rs1799724 (*TNF α*) y rs1061622 (*TNFRSF1B*) con $p=0,002$; $p=0.01$ respectivamente. Ninguno de los demás SNPs estudiados se asociaron con la respuesta al tratamiento con adalimumab o con infliximab. Por lo que se demuestra una asociación entre dos SNPs y la respuesta al tratamiento con etanercept.

Por el contrario, el estudio de **Borghi y cols. (2014)** (33) realizaron un estudio para averiguar la correlación entre *HLA-G14* con la respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF- α EN 11 pacientes. Los pacientes tenían una reducción del >75% del PASI inicial (PASI75) en las semanas 10-16 se consideraron respondedores. A las 10-16 semanas y se observó que 6 de los pacientes tratados con fármacos anti-TNF- α consiguieron una reducción del PASI inicial de >75% (PASI75). Sin embargo, no se encontró una asociación entre el polimorfismo HLA-G14bp (*HLA-G*).

En el caso de **Prieto-Pérez y cols. (2015)** (34) marcaron como objetivo de su estudio analizar 3 SNPs en los genes *IL-17A* (rs2275913; rs10484879) e *IL-17F* (rs763780) para ver si estos presentaban una asociación con la psoriasis y/o la respuesta al tratamiento con adalimumab, etanercept e infliximab en 163 pacientes. La respuesta al tratamiento se evaluó a las 12-16 semanas y a las 24-28 semanas y no se encontró una asociación significativa al analizar los fármacos anti-TNF α como grupo. Sin embargo, se vio una asociación significativa entre rs763780 (*IL-17F*) y la no respuesta a adalimumab en las semanas 24-28 ($p=0,0044$) y una mejor respuesta al infliximab (PASI75) en las semanas 12-16 y 24-28 ($p=0,020$). Así mismo, polimorfismos en el gen de *IL-17RA* (rs4819554; rs879577) también fueron el objetivo de **Batalla y cols. (2016)** (35). En este caso se buscaba averiguar si estas variantes podían modificar la respuesta al tratamiento con adalimumab, etanercept e infliximab en 238 pacientes. En este estudio la respuesta al

tratamiento fue evaluada mediante el PASI50 y el PASI75 a las 12-24 semanas. Por lo que aquellos pacientes que lograran una reducción de >75% del PASI inicial a las 12 semanas se consideraron respondedores a corto plazo y los que lo hicieron a las 24 semanas se consideraron respondedores a largo plazo. Se encontró que el alelo A del SNP rs4819554 (*IL17RA*) era significativamente más común en los respondedores a la semana 12 ($p=0,01$) y a la semana 24 ($p=0,04$). Aunque este estudio concluye que el SNP rs4819554 (*IL17RA*) influye significativamente en la respuesta a los fármacos anti-TNF- α no se encontró una asociación significativa entre esta variante y uno de los fármacos anti-TNF- α .

Prieto-Pérez y cols. 2016 (36) analizaron 173 SNPs. Se asociaron los SNPs rs2916205 (*PGLYRP4-24*); rs9304742 (*ZNF816A*); rs11126740 (*CTNNA2*); rs2546890 (*IL12B*); rs96844 (*MAP3K1*); rs12191877 (*HLA-C*) con $p= 0,05$; $0,02$; $0,003$; $0,017$; $0,004$; $0,027$ respectivamente con la respuesta al tratamiento a los 3 meses. Los SNPs rs1801224 (*FCGR2A*); rs6311 (*HTR2A*); rs2546890 (*IL12B*); rs96844 (*MAP3K1*); rs6908425 (*MAP3K1*) con $p= 0,015$; $0,038$; $0,022$; $0,045$; $0,013$ respectivamente con la respuesta al tratamiento a los 6 meses y el SNP rs2546890 (*IL12B*) con $p=0,04$ con la respuesta al tratamiento a los 12 meses. Entendiéndose como respuesta al tratamiento una reducción del PASI>75%. En este caso las asociaciones son dadas teniendo en cuenta a los fármacos anti-TNF- α como grupo.

Otro polimorfismo del gen *HLA-C* (rs10484554), además de *ERAP1* (rs27524, rs26653, rs151823); *HLA-C* (rs10484554); *TRAF3IP2* (rs13190932); *HLA-A* (rs9260313); *TNFAIP3* (rs610604) se investigaron por parte de **Masouri y cols. (2016)** (37) para ver si existía una asociación entre estos polimorfismos y la respuesta al tratamiento con adalimumab, etanercept e infliximab en 250 pacientes. Se evaluó la respuesta a la terapia a los 6 meses y se consideró que un PASI75-100 era buena respuesta al tratamiento, un PASI50-75 era una respuesta parcial al tratamiento y un PASI50 era no respuesta al tratamiento. Se encontró una asociación significativa entre *HLA-C* (rs10484554) y la respuesta al tratamiento a los fármacos anti-TNF- α como grupo ($p=0,032$), y de forma individual al adalimumab ($p=0,007$). Además, *TRAF3IP2* (rs13190932); *TNFAIP3* (rs610604); *HLA-A* (rs9260313) mostraron una respuesta a infliximab ($p=0,04$), etanercept ($p=0,07$) y adalimumab ($p=0,05$) respectivamente.

El último estudio de este grupo es el de **Coto-Segura y cols. (2016)** (38) que buscaban determinar si las variantes del gen *CARD14* podían influir en la respuesta al tratamiento con adalimumab, etanercept e infliximab en 116 pacientes. La respuesta al tratamiento fue evaluada mediante el PASI75 a las 12-24 semanas. En este caso si los pacientes respondían a las 12 semanas se consideraron respondedores a corto plazo y los que lo hicieron a las 24 semanas se consideraron

respondedores a largo plazo. Como resultado se vio que a las 24 semanas 79 pacientes respondieron al tratamiento y con el material genético de estos pacientes se llevó a cabo una secuenciación genética. Finalmente se analizaron 5 SNPs: rs2066964; rs11652075; rs61751629; rs34367357; rs117918077 (*CARD14*). Se vio una asociación significativa entre rs61751629 y rs117918077 con $p=0,04$ y la respuesta al tratamiento. Por otro lado, rs11652075 era más frecuente en el grupo de pacientes que respondieron al tratamiento.

- **Adalimumab/Infliximab**

Dos de los estudios evaluaron la respuesta al tratamiento con adalimumab e infliximab. Entre ellos se encuentra el primer GWAS en el campo de la farmacogenética en la psoriasis que fue realizado por **Nishikawa y cols. (2016)** (39). El objetivo era identificar biomarcadores predictores de la respuesta al tratamiento con adalimumab e infliximab en 65 pacientes. La eficacia de la terapia se evaluó mediante el PASI, siendo un PASI75 una buena respuesta al tratamiento, un PASI50-74 una respuesta moderada y un PASI<50 una no respuesta al tratamiento. En estudio se presentaron las asociaciones más fuertes con la respuesta al tratamiento: rs6701290(*SPEN*) $p=0,000000711$; rs3784240 (*JAG2*) $p=0,00000964$; rs2390256 (*MACC1*) $p=0,0000123$; rs2219538 (*GUCY1B3*) $p=0,0000159$; rs10515637 (*PDE6A*) $p=0,0000159$; rs10823825 (*CDH23*) $p=0,0000176$; rs1927159 (*SHOC2*) $p=0,0000197$; rs7820834 (*LOC728724*) $p=0,0000263$; rs553668 (*ADRA2A*) $p=0,0000314$; rs4867965 (*KCNIP1*) $p=0,0000345$. Un año después **Ovejero-Benito y cols. (2017)** (40) evaluaron la influencia de la farmacogenética en 95 pacientes a los cuales trataron con adalimumab e infliximab. La eficacia del tratamiento se evaluó mediante el PASI75 a los 3 meses y 6 meses asociándose cinco SNPs con la respuesta al tratamiento a los 3 meses: rs6661932 (*IVL*), rs2546890 (*IL-12B*), rs2145623 (*NFKBIA*), rs9304742 (*ZNF816A*) y rs645544 (*SLC9A8*). Además, también se asoció el rs1061624 (*TNFR1B*) a los 6 meses.

- **Adalimumab/Etanercept**

Uno de los estudios evaluó la respuesta al tratamiento con adalimumab y etanercept. Este estudio fue el de **Ryan y cols. (2014)** (41), los cuales buscaban conocer la asociación de los genotipos de los genes *HLA-C*, *KIR* y *VDR* con la respuesta al tratamiento con adalimumab y etanercept en 138 pacientes. La respuesta al tratamiento se evaluó mediante el PASI75 a las 24 semanas. Ninguno de los genotipos de *HLA-C*, *KIR* o *VDR* estudiados fueron predictores de la respuesta al tratamiento con etanercept y/o adalimumab. En el estudio también se compararon los genotipos *HLA-C* y *KIR* entre los 138 pacientes con psoriasis en placas con 247 controles sanos y se observó que los pacientes con psoriasis eran más propensos a tener el genotipo *HLA-C*06* ($p=0,001$) y menos propensos a tener *HLA-C*07* ($p=0,001$) más no se encontraron diferencias

significativas en el genotipo *KIR*. Sin embargo, no se asoció de forma significativa a ninguno de los genotipos incluidos en el estudio.

- **Etanercept/Infliximab**

Uno de los estudios evaluó la respuesta al tratamiento con etanercept e infliximab. **Julià y cols. (2015)** (42) en su estudio, tenían como objetivo analizar la asociación del polimorfismo rs3794271 (*PD3A-SLCO1C1*) con la respuesta al tratamiento con etanercept e infliximab en 130 pacientes. La respuesta al tratamiento fue evaluada mediante el PASI75 a las 12-14 semanas mediante la fórmula $PASI_{respuesta} = (PASI_{basal} - PASI_{final}) / PASI_{basal} \times 100$. Se encontró una asociación significativa entre rs3794271 (*PD3A-SLCO1C1*) y la respuesta al tratamiento con los anti-TNF α como grupo ($p=0,0031$). En el análisis individual se encontró una asociación significativa entre rs3794271 (*PD3A-SLCO1C1*) y la respuesta al tratamiento con etanercept ($p=0,012$) y con infliximab ($p=0,014$). En este caso los hallazgos encontrados son claros e individuales, dando asociaciones significativas en cada fármaco por separado.

- **Adalimumab**

Dos de los estudios evaluaron la respuesta al tratamiento con adalimumab. En el estudio de **Talamonti y cols. (2017)** (43) el objetivo era evaluar el papel del polimorfismo *HLA-C*06:02* (*HLA-C*) en la respuesta al tratamiento con adalimumab en 122 pacientes. Se midió el PASI en el día 0 y a los 1-3-6-12-24-36 meses. En cada etapa se evaluaba una reducción del 50%, 75%, y 90% del PASI inicial (PASI50, PASI75, PASI90 respectivamente). De la totalidad de los pacientes 46 pacientes fueron *HLA-C*06:02* positivo y 76 pacientes *HLA-C*06:02* negativo. Se observó una ligera ventaja (no estadísticamente significativa) en la respuesta al tratamiento en pacientes *HLA-C*06:02* positivo vs *HLA-C*06:02*-negativo en el PASI50 y el PASI75 durante el periodo de seguimiento. También se encontró que el sexo (mujeres>hombres) presentaba una asociación con la reducción de >50% del PASI inicial (PASI50) con $p=0,005$ al mes de tratamiento con adalimumab y con la reducción de >75% del PASI inicial (PASI75) con $p=0,012$ a los 3 meses. El estudio concluye que adalimumab redujo la gravedad a largo plazo en pacientes con psoriasis moderada-grave, independientemente de tener *HLA-C*06:02* o no.

Por último, recientemente, **Coto-Segura y cols. (2019)** (44) llevaron a cabo un estudio con el objetivo de determinar si existía asociación del polimorfismo rs3217713 (*NFKBIZ*) con la respuesta al tratamiento con adalimumab en 169 pacientes. En base al PASI75 de la semana 24 se consideró que 120 pacientes respondieron al tratamiento y 49 pacientes no respondieron al tratamiento. Así mismo se encontró que la presencia del polimorfismo rs3217713 (*NFKBIZ*) era más frecuente en los pacientes que respondían al tratamiento con adalimumab ($p=0,015$).

TABLA 2. CARÁCTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS ESTUDIOS

Autor	Tipo de estudio	Diseño	n	Genes investigados	Anti-TNF α	Evaluación resultado	Seguimiento	Resultados	Riesgo de sesgo Nivel de evidencia
Vasilopoulos (2012)	Genes candidatos	Cohortes retrospectivo	80	<i>TNFα</i> <i>TNFRSF1A</i> <i>TNFRSF1B</i>	ADA ETA IFX	R: PASI >75 % NR: PASI \leq 50%	6M	Se encuentra una asociación ES entre dos SNPs y la respuesta al tratamiento con etanercept: <i>TNF</i> (rs1799724); <i>TNFRSF1B</i> (rs1061622).	Bajo riesgo 2+
Ryan (2014)	Genes candidatos	Cohortes	138	<i>HLA-C</i> <i>KIR</i> <i>VDR</i>	ADA ETA	R: PASI >75 % NR: PASI \leq 50% NR	24S	Ninguno de los genotipos <i>HLA-C</i> ; <i>KIR</i> ; <i>VDR</i> fue predictor de la respuesta al tratamiento con etanercept o adalimumab.	Bajo riesgo 2+
Borghi (2014)	Genes candidatos	Cohortes retrospectivo	11	<i>HLA-G14</i>	ADA ETA IFX	R: PASI >75 % (PASI75)	10-16S	No se encontró asociación ES entre el genotipo <i>HLA-G14bp</i> (<i>HLA-G</i>) y la respuesta al tratamiento con etanercept, adalimumab o infliximab.	Alto riesgo 2-
Prieto-Pérez (2015)	Genes candidatos	Cohortes	163	<i>IL 17A</i> <i>IL 17F</i>	ADA ETA IFX	R: PASI >75 % (PASI75)	12-16S 24-28S	Se encuentra una asociación ES entre <i>IL17F</i> (rs763780) y la respuesta a infliximab a las 12-16S y a las 24-28S. Así mismo entre <i>IL17F</i> (rs763780) y la no respuesta a adalimumab.	Bajo riesgo 2+
Julià (2015)	Genes candidatos	Cohortes		<i>PDE3A-SLCO1C1</i>	ADA ETA IFX	Δ PASI	12-14S	Se encuentra una asociación ES entre <i>PDE3A-SLCO1C1</i> (rs3794271) y el tratamiento con anti-TNF- α como grupo. A nivel individual se encuentra una asociación ES con etanercept e infliximab.	Bajo riesgo 2+
Prieto-Pérez (2016)	Genes candidatos	Cohortes	144	173 SNPs	ADA ETA IFX	R: PASI >75 % NR: PASI <75%	3-6-12M	Se encuentra una asociación ES entre los SNPs rs2916205 (<i>PGLYRP4-24</i>); rs9304742 (<i>ZNF816A</i>); rs11126740 (<i>CTNNA2</i>); rs2546890 (<i>IL12B</i>); rs96844 (<i>MAP3K1</i>); rs12191877 (<i>HLA-C</i>) a los 3 meses. Los SNPs rs1801224 (<i>FCGR2A</i>); rs6311 (<i>HTR2A</i>); rs2546890 (<i>IL12B</i>); rs96844 (<i>MAP3K1</i>); rs6908425 (<i>MAP3K1</i>) a los 6 meses. El SNP rs2546890 (<i>IL12B</i>) a los 12 meses.	Bajo riesgo 2+
Batalla (2016)	Genes candidatos	Cohortes	238	<i>IL17RA</i>	ADA ETA IFX	PASI50- PASI75 R: PASI >75 %	12-24S	Se encuentra que el SNP rs4819554 (<i>IL-17RA</i>) es ES más común en los respondedores a la semana 12 y a la semana 24.	Bajo riesgo 2+

Masouri (2016)	Genes candidatos	Cohortes	250	<i>ERAP1</i> <i>HLA-C</i> <i>TRAF3IP2</i> <i>HLA-A</i> <i>TNFAIP3</i>	ADA ETA IFX	R: PASI >75 % RP: PASI50-75% NR: PASI ≤ 50%	6M	Se encuentra una asociación ES entre <i>HLA-C</i> (rs10484554) y la respuesta al tratamiento a los anti-TNFα como grupo, en especial buena respuesta al adalimumab. Además, <i>TRAF3IP2</i> (rs13190932); <i>TNFAIP3</i> (rs610604); <i>HLA-A</i> (rs9260313) presentan una asociación ES con la respuesta a infliximab, etanercept y adalimumab respectivamente.	Alto riesgo 2-
Nishikawa (2016)	GWAS	Cohortes prospectivo	65	731.442 SNPs	ADA IFX	PASI 75 vs. PASI ≤ 50	12 semanas	Asociación ES en 10SNPs rs6701290(SPEN); rs3784240(JAG2); rs2390256(MACC1);rs2219538(GUCY1B3);rs10515637(PDE6A);rs10823825(CDH23);rs1927159(SHOC2);rs7820834(LOC728724);rs553668(ADRA2A); rs4867965 (KCNI1P1).	Bajo riesgo 2++
Coto-Segura (2016)	Genes candidatos	Cohortes	116	<i>CARD14</i>	ADA ETA IFX	R: PASI >75 % NR: PASI <75%	12-24S	Se encuentra una asociación ES entre <i>CARD14</i> (rs11652075); <i>CARD14</i> (rs61751629) y <i>CARD14</i> (rs117918077) y la respuesta al tratamiento con anti-TNF-α.	Bajo riesgo 2+
Ovejero-Benito (2017)	Genes candidatos	Cohortes prospectivo	95	<i>IVL</i> <i>IL-12B</i> <i>NFKBIA</i> <i>ZNF816A</i> <i>SLC9A8</i> <i>TNFR1B</i>	ADA IFX	R: PASI >75 % NR: PASI <75%	3-6M	Se encuentra una asociación ES en cinco SNPs con un PASI75 a los 3 meses: rs6661932 (<i>IVL</i>), rs2546890 (<i>IL-12B</i>), rs2145623 (<i>NFKBIA</i>), rs9304742 (<i>ZNF816A</i>) y rs645544 (<i>SLC9A8</i>). Además, de rs1061624 (<i>TNFR1B</i>) a los 6 meses.	Bajo riesgo 2+
Talamonti (2017)	Genes candidatos	Cohortes retrospectivo	122	<i>HLA-C</i>	ADA	PASI50 PASI75 PASI90	Día 0 1-3-6-12-24-36M	Asociación ES entre género (mujeres>hombres) PASI50 al mes de tratamiento con adalimumab y un PASI75 a los 3 meses.	Bajo riesgo 2+
Coto-Segura (2019)	Genes candidatos	Cohortes	169	<i>NFKBIZ</i>	ADA	R: PASI >75 % NR: PASI <75%	24M	Se encuentra una asociación ES entre <i>NFKBIZ</i> (rs3217713) en cuanto a que era más frecuente en los pacientes que respondían al tratamiento con adalimumab.	Bajo riesgo 2+

ADA, adalimumab; ETA, etanercept; IFX, infliximab; ES: estadísticamente significativo; GWAS, genome-wide association study; M, meses; NES: no estadísticamente significativo; NR, no respondedor; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; R, respondedor; S, semanas.

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE LAS COHORTES

Autor	Población	Historia familiar de psoriasis (%)	Tratamiento previo con biológicos	Edad pacientes (media \pm SD)	Edad de inicio de la psoriasis (media \pm SD)	PASI basal
Vasilopoulos (2012)	NR (Grecia)	NR	NR	48.08 \pm 14	39 \pm 18	19 \pm 10
Ryan (2014)	NR (Reino unido)	NR	No	NR	22	ETA: 14 ADA: 17
Borghi (2014)	NR (Italia)	NR	NR	57 \pm 17	NR	22 \pm 13
Prieto-Pérez (2015)	Caucásica (España)	NR	No	49 \pm 15	29 \pm 14	22,9 \pm 13,3
Julià (2015)	NR (España)	51	Sí	45 \pm 14	24 \pm 13	20 \pm 10
Prieto-Pérez (2016)	Caucásica (España)	NR	No	NR	28,51 \pm 14,4	NR
Batalla (2016)	Caucásica (España)	NR	Sí	46 \pm 13	24 \pm 15	17 \pm 12
Masouri (2016)	Caucásica	ADA: 39 ETA: 43 IFX: 45	NR	ADA: 49 \pm 13 ETA: 55 \pm 13 IFX: 48 \pm 14	NR	NR
Nishikawa (2016)	Asiática	2	Sí	58	NR	18
Coto-Segura (2016)	Caucásica	NR	Sí	45 \pm 13	22 \pm 15	18 \pm 12
Ovejero-Benito (2017)	Caucásica (España)	NR	No	NR	27,8 \pm 12,8	22,1 \pm 11,6
Talamonti (2017)	NR (Italia)	NR	27	50,7 \pm 12	24,1 \pm 13,4	14,4 \pm 10,1
Coto-Segura (2019)	Caucásica (España)	NR	NR	41 \pm 14	<40	16 \pm 12

ADA, adalimumab; ETA, etanercept; IFX, infliximab; GWAS, genome-wide association study; NR, No reflejado.

10. DISCUSIÓN

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de estudios de farmacogenética donde se evaluaba la respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF- α (adalimumab, etnercept e infliximab) en pacientes con psoriasis en placas.

De forma general la mayoría de los estudios de esta revisión llevaron a cabo un estudio de genes candidatos a excepción de uno que era un GWAS. El tamaño de las muestras ha sido pequeño en la totalidad de los estudios y el análisis de la respuesta al tratamiento ha sido realizado teniendo en cuenta a los tres fármacos anti-TNF- α como grupo. Vinculado a esto se puede cometer un error al pensar que el hecho de no responder a un fármaco de un determinado grupo, en este caso el grupo de los anti-TNF- α , puede implicar el no responder a otro, limitando así el uso de este grupo de fármacos. Sin embargo, en los estudios realizados por Vasilopoulos y cols. (32); Prieto-Pérez y cols. (2015) (34); Masouri y cols. (37) y Julià y cols. (42) se realizó, además de los resultados en grupo, un análisis individual de los fármacos por lo que los resultados significativos obtenidos pueden ser determinantes. Por otro lado, Talamonti y cols. (2017) (43) y Coto-segura y cols. (2019) (44) tenían como objetivo analizar la respuesta a un solo fármaco, en este caso la asociación entre los polimorfismos y la respuesta al tratamiento puede ser una base de partida importante para continuar investigando esa línea de tratamiento y replicar los resultados.

Referente a esto y teniendo como objetivo encontrar resultados que avalen la individualización de la terapia biológica el hecho de realizar análisis individuales de cada fármaco en el caso de estudiar a más de uno puede ser más orientativo a la hora de personalizar el tratamiento de los pacientes con psoriasis en placas. Por lo que se hace necesario que los estudios de farmacogenética se realicen centrándose en el estudio de fármacos de forma individual o en el caso de hacerse en grupo que se especifiquen los resultados de forma individual.

Además del reducido tamaño de las cohortes estudiadas, nos encontramos en todos los estudios con un grupo de características tales como la edad, el sexo, la población (etnia), historia familiar de psoriasis, el haber sido tratado previamente con fármacos anti-TNF- α o no, la edad de los pacientes, la edad de inicio de la psoriasis y el PASI inicial, entre otras. A estas características se les confiere importancia al ser la psoriasis una enfermedad en que la influyen muchos factores. Sin embargo dentro de los estudios incluidos en la revisión solo el realizado por Talamonti y cols. (2017) (43) declara la asociación teniendo en cuenta el sexo de los pacientes. Esto no implica que los demás estudios no lo hayan realizado, aun así, de haberlo hecho no se relata.

Es destacable que los estudios de Batalla y cols. (2016) (35); Coto-Segura y cols. (2016,2019) (38) (44) y Talamonti y cols. (2017) (43) aportaron información sobre la frecuencia de la presentación de determinadas variantes genéticas en los pacientes que respondían al tratamiento. Lo que implica que esas variantes genéticas pueden ser un nuevo enfoque a la hora de llevar a cabo estudios de farmacogenética.

En lo referente a la metodología, uno de los hallazgos más importantes es que ninguno de los estudios explica de forma explícita la recogida de datos o el análisis estadístico. Esto puede sesgar los resultados al no conocer los ajustes realizados en los análisis. Además, vinculado a la metodología empleada, el régimen de tratamiento (dosis, pautas) seguido en la terapia con los fármacos anti-TNF- α en cada paciente tampoco se llega a exponer de forma clara. Sin embargo, el no tener esta información no se puede relacionar de forma directa con la calidad de los estudios.

En cuanto a la existencia de conflicto de intereses, la mayoría de los estudios declaran que no ha habido a excepción de los estudios realizados por Ryan y cols. (2014) (41); Prieto-Pérez y cols. (2015,2016) (34) (36); Batalla y cols. (2016) (35); Ovejero-Benito y cols. (2017) (40); Coto-Segura y cols. (2016,2019) (38) (44).

Mediante esta revisión sistemática se han encontrado asociaciones significativas lo que representa un avance en el campo de la farmacogenética en la psoriasis. Sin embargo, debido al reducido tamaño de las cohortes existe la necesidad de replicar los resultados. Así pues, es vital ampliar las poblaciones de estudio además de llevar a cabo estudios que nos proporcionen resultados individualizados a nivel de los fármacos utilizados e incluir información (pauta, dosis) para de esta forma poder llevarlos a la práctica clínica. También como se ha explicado al inicio los estudios que se han llevado a cabo a excepción de uno son todos estudios de genes candidatos y este tipo de estudios presentan limitaciones ya que se trabaja con variantes genéticas ya conocidas y no aporta nueva información en este sentido. La excepción es el GWAS de Nishikawa y cols. (2014) (39) que lograron relacionar un número importante de variantes genéticas con la psoriasis además de asociar de forma significativa algunas de estas variantes con la respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF- α . Lo que indica la necesidad de llevar a cabo este tipo de estudios GWAS para completar el cupo de marcadores genéticos relevantes en el campo de tratamiento con fármacos biológicos en pacientes con psoriasis en placas.

10.1 LIMITACIONES

Limitaciones de los artículos

Las principales limitaciones observadas en todos los estudios han sido el tamaño de las muestras. El reducido tamaño de las cohortes implica que los estudios deben ser realizados en cohortes más grandes para poder ser utilizados en la práctica clínica. Por otro lado, debido a la naturaleza compleja de la psoriasis y a la multitud de factores implicados en su desarrollo tales como la edad, la raza y la presencia de comorbilidades asociadas hace que los resultados sean extrapolables a personas con las características fenotípicas de los participantes de cada estudio y no así a toda la población. Así mismo la gran heterogeneidad de las variantes genéticas estudiadas no nos permite hacer una clasificación concreta por tipo de variante.

Limitaciones propias y sesgos potenciales del proceso de revisión

La principal limitación propia a destacar es el haber seleccionado de una forma correcta y rigurosa los artículos que componen esta revisión sistemática. A pesar de haber utilizado ecuaciones de búsqueda de una forma estructurada siempre existe la posibilidad de haber acotado más la búsqueda. La farmacogenética es un campo muy amplio que se encuentra aún en desarrollo, en el caso del tratamiento con fármacos biológicos en pacientes con psoriasis la información que existe goza de una gran heterogeneidad y muchos estudios fueron descartados debido a la misma ya que era necesario un tipo de paciente y un tipo de fármacos biológicos concretos para llevar a cabo la revisión sistemática.

En el caso de la búsqueda de información, la cual se ha realizado solo en tres bases de datos (PubMed, Cochrane y Scopus) existe la posibilidad de que muchos artículos de interés no estén incluidos en esta revisión. Del mismo modo puede ocurrir con el idioma, ya que solo se han incluido aquellos artículos publicados en inglés y en español, excluyendo de forma directa artículos que podían ofrecer información sobre este tema. En el caso de la fecha de publicación también es posible que posteriormente al 1 de enero de 2021 hayan sido publicados artículos de interés que no estén en esta revisión. Por último, es posible que se haya incurrido en un sesgo de publicación, pues es posible que haya estudios no publicados por ser pequeños o por no haber encontrado resultados estadísticamente significativos y que, por tanto, tampoco se hayan tenido en cuenta en la revisión.

11. CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos en los artículos revisados y tras un análisis crítico se llega a las siguientes conclusiones:

Implicaciones para la práctica clínica

- Los estudios de farmacogenética incluidos en esta revisión sistemática han arrojado resultados diversos al evaluar una variedad amplia de polimorfismos y al utilizar uno, dos o los tres fármacos anti-TNF- α indistintamente.
- Los estudios que han evaluado a los fármacos anti-TNF- α (adalimumab, etanercept e infliximab) como grupo aportan resultados heterogéneos por lo que las asociaciones encontradas no son específicas de uno sólo fármaco del grupo.
- Los estudios que han realizado un análisis individual o que han evaluado la respuesta a un solo fármaco informan que existe relación entre los siguientes polimorfismos y la respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF- α : adalimumab rs10484554 (HLA-C), rs9260313 (HLA-A), rs763780 (IL-17F); etanercept rs610604 (TNFAIP3), rs1799724 (TNF α), rs1061622 (TNFRSF1B), rs3794271 (PD3A-SLCO1C1); infliximab rs13190932 (TRAF3IP2), rs763780 (IL-17F), rs3794271 (PD3A-SLCO1C1).

Implicaciones para la investigación

- Considerando que el número de pacientes incluidos en los estudios es pequeño es necesaria la replicación de los resultados en poblaciones más amplias para su implementación en la práctica clínica.
- Los estudios de farmacogenética en la psoriasis están en su mayoría basados en estudios de genes candidatos. Para una mayor aportación en el campo de los marcadores genéticos implicados en la psoriasis en placas es necesario llevar a cabo más estudios de asociación genómica de genoma completo (GWAS).

12. REFERENCIAS

1. Yu Q, Tong Y, Cui L, Zhang L, Gong Y, Diao H, et al. Efficacy and safety of etanercept combined plus methotrexate and comparison of expression of pro-inflammatory factors expression for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Int Immunopharmacol.* agosto de 2019;73:442-50.
2. Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *Lancet Lond Engl.* 5 de septiembre de 2015;386(9997):983-94.
3. Valdimarsson H, Karason A, Gudjonsson JE. Psoriasis: a complex clinical and genetic disorder. *Curr Rheumatol Rep.* agosto de 2004;6(4):314-6.
4. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* marzo de 2014;28(3):333-7.
5. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalence of psoriasis in Spain in the age of biologics. *Actas Dermosifiliogr.* junio de 2014;105(5):504-9.
6. Ferrándiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandía A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* enero de 2001;15(1):20-3.
7. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 23 de marzo de 2019;20(6).
8. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 30 de julio de 2009;361(5):496-509.
9. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA.* 19 de mayo de 2020;323(19):1945-60.
10. Aurangabadkar SJ. Comorbidities in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* julio de 2013;79 Suppl 7:S10-17.
11. Sobchak C, Eder L. Cardiometabolic Disorders in Psoriatic Disease. *Curr Rheumatol Rep.* 26 de agosto de 2017;19(10):63.
12. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med.* 2006;57:119-37.
13. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:227-55.
14. Landeck L, Sabat R, Ghoreschi K, Man X-Y, Fuhrmeister K, Gonzalez-Martinez E, et al. Immunotherapy in psoriasis. *Immunotherapy.* mayo de 2021;13(7):605-19.
15. Lintermans LL, Stegeman CA, Heeringa P, Abdulhad WH. T Cells in Vascular Inflammatory Diseases. *Front Immunol [Internet].* 2014 [citado 24 de mayo de 2021];5. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2014.00504/full>

16. E Libro [Internet]. [citado 19 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://elibro.net/es/ereader/uji/39652>
17. Bianchi L, Costanza G, Campione E, Ruzzetti M, Di Stefani A, Diluvio L, et al. Biomolecular index of therapeutic efficacy in psoriasis treated with anti-TNF- α agents. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr.* junio de 2018;153(3):316-25.
18. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* marzo de 2012;26 Suppl 2:3-11.
19. Puig L, Julià A, Marsal S. The pathogenesis and genetics of psoriasis. *Actas Dermosifilogr.* agosto de 2014;105(6):535-45.
20. Genetic Analysis of Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Strange A, Capon F, Spencer CCA, Knight J, Weale ME, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet.* noviembre de 2010;42(11):985-90.
21. Dand N, Mahil SK, Capon F, Smith CH, Simpson MA, Barker JN. Psoriasis and Genetics. *Acta Derm Venereol.* 30 de enero de 2020;100(3):adv00030.
22. Adalimumab | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [citado 23 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/adalimumab>
23. Infliximab | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [citado 23 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/infliximab>
24. Etanercept | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [citado 23 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/etanercept>
25. Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Daudén E, Abad-Santos F. Gene polymorphisms that can predict response to anti-TNF therapy in patients with psoriasis and related autoimmune diseases. *Pharmacogenomics J.* agosto de 2013;13(4):297-305.
26. Membrive Jiménez C, Pérez Ramírez C, Sánchez Martín A, Vieira Maroun S, Arias Santiago SA, Ramírez Tortosa MDC, et al. Influence of Genetic Polymorphisms on Response to Biologics in Moderate-to-Severe Psoriasis. *J Pers Med.* 12 de abril de 2021;11(4).
27. Ovejero-Benito MC, Muñoz-Aceituno E, Reolid A, Saiz-Rodríguez M, Abad-Santos F, Daudén E. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Moderate-to-Severe Psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* abril de 2018;19(2):209-22.
28. Tipos de polimorfismos - Instituto de Ciencias Forenses «Luís Concheiro» (INCIFOR) - USC [Internet]. [citado 23 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.usc.gal/gl/institutos/incifor/xeneticaforense_conceptos_tipospolimorfismos.html#SNPs
29. Nishikawa R, Nagai H, Bito T, Ikeda T, Horikawa T, Adachi A, et al. Genetic prediction of the effectiveness of biologics for psoriasis treatment. *J Dermatol.* noviembre de 2016;43(11):1273-7.
30. Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. [citado 9 de junio de 2021]. Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

31. sign_grading_system_1999_2012.pdf [Internet]. [citado 10 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.sign.ac.uk/assets/sign_grading_system_1999_2012.pdf
32. Vasilopoulos Y, Manolika M, Zafiriou E, Sarafidou T, Bagiatis V, Krüger-Krasagaki S, et al. Pharmacogenetic analysis of TNF, TNFRSF1A, and TNFRSF1B gene polymorphisms and prediction of response to anti-TNF therapy in psoriasis patients in the Greek population. *Mol Diagn Ther.* 1 de febrero de 2012;16(1):29-34.
33. Borghi A, Rizzo R, Corazza M, Bertoldi AM, Bortolotti D, Sturabotti G, et al. HLA-G 14-bp polymorphism: a possible marker of systemic treatment response in psoriasis vulgaris? Preliminary results of a retrospective study. *Dermatol Ther.* octubre de 2014;27(5):284-9.
34. Prieto-Pérez R, Solano-López G, Cabaleiro T, Román M, Ochoa D, Talegón M, et al. The polymorphism rs763780 in the IL-17F gene is associated with response to biological drugs in patients with psoriasis. *Pharmacogenomics.* 2015;16(15):1723-31.
35. Batalla A, Coto E, Gómez J, Eirís N, González-Fernández D, Gómez-De Castro C, et al. IL17RA gene variants and anti-TNF response among psoriasis patients. *Pharmacogenomics J.* enero de 2018;18(1):76-80.
36. Prieto-Pérez R, Solano-López G, Cabaleiro T, Román M, Ochoa D, Talegón M, et al. New polymorphisms associated with response to anti-TNF drugs in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics J.* enero de 2018;18(1):70-5.
37. Masouri S, Stefanaki I, Ntritsos G, Kypreou KP, Drakaki E, Evangelou E, et al. A Pharmacogenetic Study of Psoriasis Risk Variants in a Greek Population and Prediction of Responses to Anti-TNF- α and Anti-IL-12/23 Agents. *Mol Diagn Ther.* junio de 2016;20(3):221-5.
38. Coto-Segura P, González-Fernández D, Batalla A, Gómez J, González-Lara L, Queiro R, et al. Common and rare CARD14 gene variants affect the antitumour necrosis factor response among patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* julio de 2016;175(1):134-41.
39. Nishikawa R, Nagai H, Bito T, Ikeda T, Horikawa T, Adachi A, et al. Genetic prediction of the effectiveness of biologics for psoriasis treatment. *J Dermatol.* noviembre de 2016;43(11):1273-7.
40. Ovejero-Benito MC, Prieto-Pérez R, Llamas-Velasco M, Muñoz-Aceituno E, Reolid A, Saiz-Rodríguez M, et al. Polymorphisms associated with adalimumab and infliximab response in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics.* enero de 2018;19(1):7-16.
41. Ryan C, Kelleher J, Fagan MF, Rogers S, Collins P, Barker JNWN, et al. Genetic markers of treatment response to tumour necrosis factor- α inhibitors in the treatment of psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* junio de 2014;39(4):519-24.
42. Julià A, Ferrándiz C, Dauden E, Fonseca E, Fernández-López E, Sanchez-Carazo JL, et al. Association of the PDE3A-SLCO1C1 locus with the response to anti-TNF agents in psoriasis. *Pharmacogenomics J.* agosto de 2015;15(4):322-5.
43. Talamonti M, Galluzzo M, Zangrilli A, Papoutsaki M, Egan CG, Bavetta M, et al. HLA-C*06:02 Does Not Predispose to Clinical Response Following Long-Term Adalimumab Treatment in Psoriatic Patients: A Retrospective Cohort Study. *Mol Diagn Ther.* junio de 2017;21(3):295-301.

44. Coto-Segura P, González-Lara L, Batalla A, Eiris N, Queiro R, Coto E. NFKBIZ and CW6 in Adalimumab Response Among Psoriasis Patients: Genetic Association and Alternative Transcript Analysis. *Mol Diagn Ther.* octubre de 2019;23(5):627-33.

13. ANEXOS

ANEXO 1: PASI (Psoriasis Area Severity Index)

La evaluación se realiza mediante una fórmula que asigna a cada área un porcentaje de la superficie corporal total. Se valora el eritema (E), la induración (I) y la descamación (D) de las lesiones en una escala de 0 a 4. La clasificación es 1 leve, 2 moderado, 3 marcado y 4 grave (4).

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

Para calcular el área se divide el cuerpo en cuatro secciones: miembros inferiores, 40%; tronco, 30%; miembros superiores, 20%; y cabeza, 10% estimando para cada sección el porcentaje del área de la piel afectada, después, se transforma en una graduación de 0 a 6 siendo: 0% de área implicada, grado: 0; < del 10% de área implicada, grado: 1; 10-29% del área implicada, grado: 2; 30-49% del área implicada, grado: 3; 50-69% del área implicada, grado: 4; 70-89% del área implicada, grado: 5; 90-100% del área implicada, grado: 6 (4).

El PASI es la herramienta de clasificación más utilizada y se considera que existe una psoriasis moderada-grave cuando el PASI es >10 (4).

En cada área, la suma de las puntuaciones para el eritema, la descamación y la induración se multiplica por la puntuación que representa el porcentaje de afectación por psoriasis de esa área, y también se multiplica por un factor multiplicador (cabeza: 0,1; extremidades superiores: 0,2; tronco: 0,3; extremidades inferiores: 0,4) (4).

El PASI es la suma de los números obtenidos para cada una de las cuatro áreas corporales (de 0 hasta un máximo de 72). Se considera una psoriasis moderada-grave cuando el PASI > o igual a 10. Se utiliza la siguiente ecuación:

$$\text{PASI} = 0,1 \times S_c \times (E_c + I_c + D_c) + 0,2 \times S_s \times (E_s + I_s + D_s) + 0,3 \times S_t \times (E_t + I_t + D_t) + 0,4 \times S_i \times (E_i + I_i + D_i)$$

Donde S=Puntuación correspondiente a la extensión; E=Eritema; I=Grosor; D= Descamación; c: cabeza/cuello; s: extremidades superiores; t: tronco y extremidades inferiores y el factor multiplicador de cada área.

ANEXO 2: Escala Newcastle-Ottawa para estudios de cohortes

Cada estudio puede recibir un máximo de una estrella por cada elemento numerado dentro de las categorías de selección y resultado. Se puede dar un máximo de dos estrellas para la comparabilidad (30).

SELECCIÓN	Representatividad de la cohorte expuesta	Verdaderamente representativo de la comunidad	★
		Un tanto representativo de la comunidad	★
		Grupo seleccionado de usuarios por ejemplo, enfermeros, voluntarios.	
		Ninguna descripción de la derivación de la cohorte	
	Selección de cohorte no expuesta	Extraído de la misma comunidad que la cohorte expuesta	★
		Extraído de una cohorte diferente	
		No hay descripción de la derivación de la cohorte no expuesta	
	Determinación de la exposición	Registro seguro	★
		Entrevista estructurada	★
		Autoinforme escrito	
		Ninguna descripción	
	Demostración de que el resultado de interés no estuvo presente al inicio del estudio	Sí	★
		No	

COMPARABILIDAD	Comparabilidad de las cohortes en base al diseño o el análisis.	Controles de estudio para	★
		Controles de estudio para factores adicionales	★

RESULTADO	Evaluación del resultado	Evaluación independiente o ciega declarada en el documento	★
		Enlace de registro (base de datos)	★
		Autoinforme	
		Sin descripción	
	Seguimiento suficientemente largo como para producir resultados	Sí (seguimiento durante al menos 12 semanas)	★
		No (no se ha expuesto el seguimiento o no se ha realizado)	
	Adecuación seguimiento de las cohortes	Seguimiento completo (todos los sujetos)	★
		Los sujetos perdidos durante el seguimiento no es probable que presenten sesgos.	★
		Tasa de seguimiento <90% y no descripción de los perdidos	
		Ninguna declaración	