

Facultade de Enfermaría e Podoloxía



TRABALLO DE FIN DE GRAO EN PODOLOXÍA

Curso académico: 2017 /2018

**MANEJO FARMACOLÓGICO DE LAS UÑAS PSORIÁSICAS:
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Uxía Domínguez González

Director(es):

Dra. Lucía Núñez Fernández

“Manejo farmacológico de las uñas psoriásicas: Revisión bibliográfica”.

“Manexo farmacológico das uñas psoriáticas: Revisión bibliográfica”.

“Pharmacological management of psoriatic nails: Bibliographic review”.

AGRADECIMIENTOS:

El desarrollo de este trabajo no habría sido posible sin la ayuda de muchas personas a las que deseo demostrar mi gratitud.

En primer lugar, dar las gracias a mi tutora Lucía Núñez Fernández por la orientación y apoyo recibido a lo largo de estos meses.

Y por último, quiero dar las gracias a mi familia y amigos por el apoyo incondicional.

Contenido

1. RESUMEN ESTRUCTURADO.....	5
2. RESUMO ESTRUCTURADO	6
3. ABSTRACT.....	7
4. INTRODUCCIÓN.....	8
5. PREGUNTAS DE ESTUDIO.....	11
6. METODOLOGÍA	11
7. RESULTADOS.....	15
8. DISCUSIÓN.....	23
9. CONCLUSIONES	25
10 BIBLIOGRFÍA.....	27

1. RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: La psoriasis es una enfermedad cutánea hereditaria, inflamatoria y crónica, con una prevalencia mundial aproximadamente de entre el 1% y el 3%. La presentación cutánea de esta patología se suele caracteriza por lesiones bien definidas con escamas típicas blanco-nacaradas; existiendo una gran variabilidad en la morfología y en la severidad. Se considera que entre el 80% y el 90% de los pacientes con psoriasis llegarán a presentar lesiones derivadas de la enfermedad en las uñas, afectando tanto a nivel de la matriz como del lecho ungueal. Para el manejo de la psoriasis de las uñas existen diferentes opciones terapéuticas y diferentes vías de administración tanto enterales, parenterales como tópicas.

Objetivos: Se plantea conocer la eficacia de los principales tratamientos existentes para las alteraciones ungueales derivadas de la psoriasis.

Metodología: Esta revisión tiene como objeto examinar la literatura científica para analizar cuál o cuáles son los tratamientos más efectivos para el tratamiento de la psoriasis ungueal. Para ello, se realizó una búsqueda en 4 bases de datos científicas: Pubmed, Cochrane, Dialnet y Scopus. Tras la búsqueda y posterior lectura de los artículos, se seleccionaron un total de 22 artículos que se ajustaron a los criterios de inclusión propuestos.

Resultados: En los artículos se ha evaluado la eficacia de las diferentes terapias existentes para el tratamiento de la psoriasis ungueal a diferentes tiempos, siendo el rango de eficacia de los diferentes principios activos entre el 23% y el 75%. En la vía tópica el principio activo más eficaz ha sido el Hidroxipropil-quitosano con un 50% de eficacia en la semana 16. En la vía sistémica, el fármaco más eficaz de la terapia convencional ha sido el Metotrexato con un 43% de eficacia en la semana 24 mientras que, en la terapia biológica el principio activo más eficaz con un 75%, fue el Certolizumab pegol a las 24 semanas.

Conclusiones: La psoriasis leve se maneja habitualmente con los tratamientos tópicos donde destaca la eficacia del Hidroxipropil-quitosano. En la psoriasis moderada el tratamiento puede ser sistémico con el uso de principios activos como el Metotrexato y la Ciclosporina. Y en la psoriasis grave destaca el uso de tratamientos biológicos, siendo los más utilizados los inhibidores de la necrosis tumoral alfa donde el Certolizumab pegol

Manejo farmacológico de las uñas psoriásicas

demonstró la mayor eficacia observada. Se observó la necesidad de realizar un mayor número de estudios comparativos entre los fármacos de la terapia biológica.

2. RESUMO ESTRUCTURADO

Introdución: A psoriase é una enfermidade cutánea hereditaria, inflamatoria e crónica, cunha prevalencia mundial de aproximadamente entre o 1% e o 3%. A presentación cutánea da patoloxía caracterízase habitualmente por lesións ben definidas con escaras típicas branco-nacaradas; existindo una gran variabilidade na morfoloxía e severidade. Considerase que entre o 80% e o 90% dos pacientes con psoriase chegarán a presentar lesións derivadas da patoloxía nas uñas, afectando tanto a nivel da matriz como do leito ungueal. Para o manexo da psoriase das uñas existen diferentes opcións terapéuticas e diferentes vías de administración tanto enterais como parenterais e tópicas.

Obxetivos: Propúxose coñecer a eficacia dos principais tratamentos existentes para as alteracións ungueais derivadas da psoriase.

Metodoloxía: Esta revisión ten como obxecto examinar a literatura científica para analizar cal ou cales son os tratamentos máis efectivos para o tratamento da psoriase ungueal. Para isto, realizouse una busca en 4 bases de datos científicas: Pubmed, Cochrane, Dialnet e Scopus. Tras a busca e posterior lectura dos artigos, seleccionáronse 22 artigos que cumprían os criterios de inclusión.

Resultados: Nos artigos evaluouse a eficacia das diferentes terapias existentes para o tratamento da psoriase ungueal a diferentes tempos, sendo o rango de eficacia dos diferentes principios activos entre o 23% e o 75%. Na vía tópica o principio activo máis eficaz foi o Hidroxipropil-quitosano cun 50% de eficacia na semana 16. Na vía sistémica, o fármaco máis eficaz da terapia convencional foi o Metotrexato cun 43% de eficacia na semana 24. Mentres que, na terapia biolóxica o principio activo mais eficaz cun 75%, foi o Certolizumab pegol as 24 semanas.

Conclusións: A psoriase leve manexase habitualmente con tratamentos tópicos onde destaca a eficacia do Hidroxipropil-quitosano. Na psoriase moderada o tratamento pode ser sistémico co uso de principios activos como o Metotrexato e a Ciclosporina. E na psoriase grave destaca o uso de tratamentos biolóxicos, sendo os mais empregados os inhibidores da necrose tumoral alfa onde o Certolizumab pegol demostrou a maior eficacia observada. Observouse a necesidade de realizar un maior número de estudos comparativos entre os fármacos da terapia biolóxica.

Manejo farmacológico de las uñas psoriásicas

3. ABSTRACT

Introduction: Psoriasis is a hereditary, inflammatory and chronic skin disease, with a worldwide prevalence of approximately 1% to 3%. The cutaneous presentation of this pathology is usually characterized by well-defined lesions with typical white-pearly scales. Moreover, there is a great variability in morphology and severity. It is considered that between 80% and 90% of patients with psoriasis will develop lesions derived from the disease in the nails, affecting both the matrix and the nail bed. For the management of nail psoriasis there are different therapeutic options and different routes of administration, including enteral, parenteral and topical administration.

Objectives: To review the efficacy of the main existing treatments for nail disorders derived from psoriasis.

Methods: A review the scientific literature, including 4 scientific databases: Pubmed, Cochrane, Dialnet and Scopus, to analyze which the most effective treatments for the treatment of nail psoriasis was performed. After the search and subsequent reading of the articles, 22 articles, which fitted the proposed inclusion criteria were selected.

Results: In the articles, the effectiveness of the different existing therapies for the treatment of nail psoriasis at different times has been evaluated, with the range of effectiveness of the different active principles between 23% and 75%. In the topical administration, the most effective active ingredient has been Hydroxypropyl-chitosan with 50% efficacy at week 16. In the systemic administration, the most effective drug in conventional therapy has been Methotrexate with a 43% efficacy in the week 24. While, in the biological therapy the most effective active ingredient with 75%, was Certolizumab pegol at 24 weeks.

Conclusion: Mild psoriasis is usually managed with topical treatments, highlighting the effectiveness of Hydroxypropyl-Chitosan. In moderate psoriasis, treatment can be systemic with the use of active substances such as Methotrexate and Cyclosporine. And in severe psoriasis, the use of biological treatments stands out, being the most commonly used inhibitors of tumor necrosis alpha where Certolizumab pegol showed the highest efficacy observed. There is the need for a greater number of comparative studies between the biologic therapy drugs.

4. INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad cutánea hereditaria, inflamatoria y crónica, con una prevalencia mundial aproximadamente de entre el 1% y el 3%^{1,2,3}. Se ha visto que es más frecuente su aparición en personas caucásicas, y se ha comprobado que no hay diferencias significativas en cuanto a la afectación entre hombres y mujeres⁴. En cuanto a la edad de aparición se ha descrito que el 75% de los casos se inician antes de los 46 años, siendo los 33 años la edad más frecuente de aparición⁴.

La presentación cutánea de esta patología se suele caracterizar por lesiones bien definidas con escamas típicas blanco-nacaradas; existiendo una gran variabilidad en la morfología y en la severidad. Por otra parte, se ha visto que existe una asociación entre la psoriasis y otras patologías como la obesidad, la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y un elevado riesgo cardiovascular⁴.

En cuanto a la afectación, aunque inicialmente la psoriasis puede afectar a diferentes zonas, se ha visto que con una progresión lenta la enfermedad puede llegar a afectar a una mayor parte de la superficie corporal pudiendo llegar a afectar a las uñas⁵. De este modo se considera que entre el 80% y 90% de los pacientes con psoriasis llegarán a presentar lesiones derivadas de la enfermedad en las uñas, afectando tanto a nivel de la matriz como del lecho ungueal^{1,2,5}.

En el caso de la afectación de la matriz ungueal las características que podremos observar serán *pitting* (hoyuelos que aparecen en las uñas y que proporcionan un aspecto de picado a la uña), manchas rojizas en la zona de la lúnula y leuconiquia. En el lecho ungueal podremos observar onicolisis (FIG.1A), hiperqueratosis y hemorragias en astilla (FIG.1B). Estas características son más perceptibles en las uñas de las manos que en las de los pies^{1,2}, ya que las uñas de las manos están más expuestas a sufrir impactos.

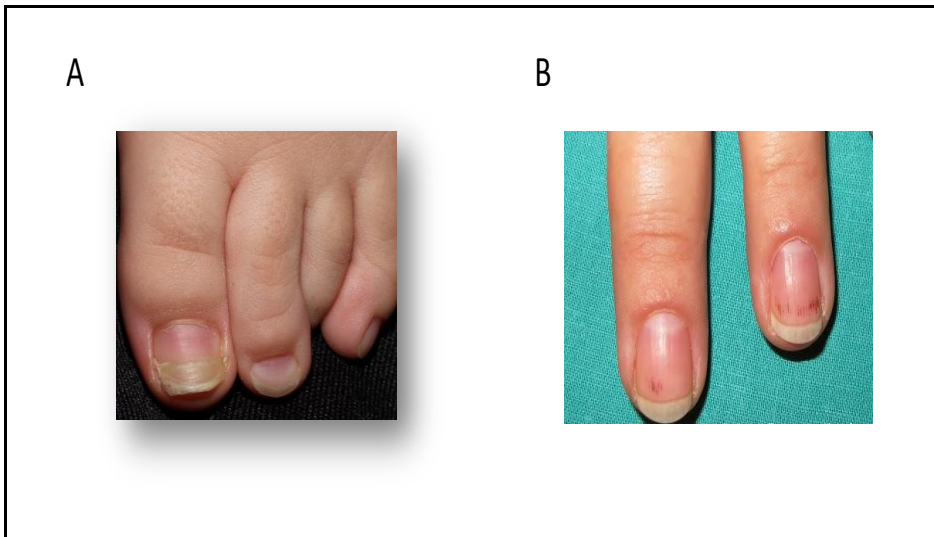


Figura 1: Características del lecho ungueal en la psoriasis. En el panel A se muestra una uña con onicolisis⁶. En el panel B se muestra una uña que presenta hemorragias en astilla⁶.

Para valorar la severidad y los diferentes aspectos de la psoriasis se analizan una serie de índices que es necesario conocer para posteriormente poder interpretarlos de una manera correcta. Entre estos índices encontramos el índice de severidad y área de psoriasis (PASI) que evalúa el grado de eritema, infiltrado y descamación de las lesiones derivadas de esta patología⁴. En cuanto a la valoración de la afectación ungueal se utiliza el índice de área y severidad ungueal (NAPSI), este índice es una herramienta numérica, reproducible y objetiva que nos permite conocer la evolución de la afectación y gravedad de las uñas psoriasicas^{3,7}. El NAPSI es útil en los ensayos clínicos para evaluar la respuesta a los tratamientos de las uñas psoriáticas⁷.

Las manifestaciones de la psoriasis tanto en la piel como en las uñas no tienen cura, sin embargo, puede llevarse a cabo un abordaje terapéutico que mejore la apariencia y función de las mismas. La elección del tratamiento va a depender básicamente de la extensión corporal afectada, ya que las formas leves o localizadas se tratan con medidas tópicas y las formas más extensas o severas con alguna forma de terapia sistémica⁴. Además del tratamiento de la psoriasis es importante dar a conocer al paciente recomendaciones nutricionales⁴.

Por lo general, en el manejo de la psoriasis de las uñas, el primer paso comprenderá el uso de tratamientos tópicos, seguido de tratamientos intralesionales y por último se acudiría a la terapia sistémica. Sin embargo, el algoritmo de tratamiento dependerá de las características del paciente así como de la afectación ungueal que exista. Es importante

Manejo farmacológico de las uñas psoriásicas

resaltar que los resultados óptimos de estos tratamientos pueden conllevar un uso prolongado ya que estos resultados se podrían demorar hasta un año³.

A continuación, se exponen los diferentes tratamientos para la psoriasis en función de las vías de administración de los fármacos.

1. **TRATAMIENTO TÓPICO:** son los tratamientos más frecuentes para el manejo de la psoriasis ungueal. Los principios activos más utilizados por esta vía son, los corticoides tópicos e intralesionales, así como los análogos de la vitamina D3. Dadas las características de estos medicamentos las capacidades de penetración es baja lo que reduce su eficacia; por lo que, son útiles en casos leves³.
2. **TRATAMIENTOS SISTÉMICOS:** dado su potencial tóxico no se recomienda el uso de estos medicamentos en la afectación ungueal aislada, por lo que únicamente se usará este tipo de tratamientos cuando la psoriasis ungueal sea severa, que no se pueda corregir o revertir con otro tipo de tratamientos o en los casos en los que existe un serio impacto en la calidad de vida del paciente³. Dentro de la terapia sistémica podemos destacar el metrotexato y los retinoides orales.

Dentro del grupo de los tratamientos sistémicos se encuentra la terapia biológica, la cual se emplea en la actualidad para los casos más severos. A diferencia de los tratamientos anteriores para la psoriasis, los agentes biológicos son proteínas o anticuerpos monoclonales que se dirigen a moléculas específicas que se consideran esenciales en patogénesis de la psoriasis⁷. Dentro de este grupo encontramos los siguientes principios activos: adalimumab, infliximab, ustekinumab, sekizumab, ixekizumab, tofacitinib, golimumab, apremilast y certolizumab pegol.

Por otra parte también podemos encontrar opciones terapéuticas no farmacológicas³. A continuación destacamos algunas de estas opciones³:

- Avulsión ungueal esta técnica se utiliza en los casos en los que la hiperqueratosis subungueal sea muy importante³.
- Fototerapia en las uñas no ha demostrado ser eficaz para su tratamiento mientras que en la piel sí que se ha demostrado que es efectivo³.
- Radioterapia el uso de esta terapia no está muy extendido en la práctica clínica diaria³.

5. PREGUNTAS DE ESTUDIO

Debido a la gran diversidad de tratamientos para la psoriasis ungueal y a que no se conoce la eficacia de cada uno de ellos, en este trabajo de fin de grado nos planteamos conocer la eficacia de los principales tratamientos existentes para las alteraciones ungueales derivadas de la psoriasis.

6. METODOLOGÍA

Para conocer las eficacias de los diferentes tratamientos para las alteraciones ungueales derivadas de la psoriasis se realizó una revisión de la bibliografía en cuatro bases de datos científicas: Pubmed, Cochrane, Dialnet y Scopus.

6.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Los criterios de inclusión y exclusión utilizados en esta búsqueda bibliográfica son los siguientes:

- Criterios de inclusión:

Se incluyeron artículos que se centrasen en el estudio de la psoriasis así como de la implicación de esta en las uñas, tanto de las manos como de los pies. Se incluyeron ensayos clínicos en humanos escritos en español e inglés.

Con respecto a la cronografía de la búsqueda de la bibliografía fueron incluidos los artículos publicados en los últimos 10 años (entre 2008 y 2018).

- Criterios de exclusión:

Los criterios de exclusión fueron los estudios realizados sobre animales, los que se realizan *in vitro*, los artículos publicados hasta el 2007 o años anteriores y aquellos en los que no se hagan estudios de eficacia.

6.2. VARIABLES DEL ESTUDIO.

La principal variable de este trabajo de fin de grado es la eficacia de los tratamientos farmacológicos para la psoriasis ungueal.

6.3. BÚSQUEDA DE DATOS.

4.3.1 Pubmed:

Pubmed es un motor de búsqueda con acceso a la base de datos MEDLINE, a través de la cual se puede acceder tanto a citas como a artículos de investigación en

biomedicina. MEDLINE posee alrededor de 4.800 revistas las cuales publican estudios en Estados Unidos y en más de 70 países de todo el mundo desde 1966 hasta la actualidad.

Para la realización de este trabajo la búsqueda fue realizada en febrero de 2018, los términos utilizados fueron los siguientes:

“(“nails”[MeSH Terms] OR “nails”[All Fields] OR “nail”[All Fields]) AND (“psoriasis”[MeSH Terms] OR “psoriasis”[All Fields]) OR ((“nails”[MeSH Terms] OR “nails”[All Fields] OR “nail”[All Fields]) AND (“psoriasis”[MeSH Terms] OR “psoriasis”[All Fields]) AND (“therapy”[Subheading] OR “therapy”[All Fields] OR “treatment”[All Fields] OR “therapeutics”[MeSH Terms] OR “therapeutics”[All Fields])) OR (((nail) AND psoriasis) AND psoriatic”.

La búsqueda fue acotada utilizando los siguientes criterios:

- “Clinical trial”.
- Idioma: inglés y español.

Con esta búsqueda se encontraron 47 artículos, y una vez analizados los resúmenes de los artículos se obtuvieron 14 artículos que cumplieron los criterios de inclusión.

En la Tabla I se muestran los 14 artículos de la base de datos Pubmed.

TABLA I: Artículos seleccionados en la base de datos Pubmed.

AUTOR	TÍTULO	AÑO	REVISTA	FACTOR DE IMPACTO
Merola JF et al⁹	Efficacy of tofacitinib for the treatment of nail psoriasis: Two 52-week, randomized, controlled phase 3 studies in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis	2017	J AM ACAD DERMA TOL	7,002
Coates L¹⁰	Methotrexate efficacy in the Tight Control in Psoriatic arthritis (TICOPA) study	2016	J Rheuma tol	3,150
van de Kerkhof P et al¹¹	Ixekizumab treatment improves fingernail psoriasis in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the randomized, controlled and open-label phases of UNCOVER-3	2016	J EADV	3,528
Sator P et al¹²	Adalimumab in the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis in patients switching from other biologics	2015	J EADV	3,528
Langley R.G et al¹³	Improvement of scalp and nail lesions with ixekizumab in a phase 2 trial in patients with chronic plaque psoriasis	2015	J EADV	3,528
Paul C et al¹⁴	Secukinumab improves hand, foot and nail lesions in moderate-to-severe plaque psoriasis: subanalysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, regimen-finding phase 2 trial	2014	J EADV	3,528

Tabla I: Artículos seleccionados en la base de datos Pubmed (continuación).

AUTOR	TÍTULO	AÑO	REVISTA	FACTOR DE IMPACTO
Rich P et al¹⁵	Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1	2013	BJD	4,100
Saraceno R et al¹⁶	TNF-a antagonists and nail psoriasis: an open, 24-week, prospective cohort study in adult patients with psoriasis	2013	Expert Opin. Biol. Ther	-
De Simone C et al¹⁷	Tacrolimus 0.1% ointment in nail psoriasis: a randomized controlled open-label study	2013	JEADV	3,528
Ortonne JP et al¹⁸	A 24-week randomized clinical trial investigating the efficacy and safety of two doses of etanercept in nail Psoriasis	2013	BJD	4,100
Carvalho Nakamura R et al¹⁹	Comparison of nail lacquer clobetasol efficacy at 0,05%, 1% and 8% in nail psoriasis treatment: prospective, controlled and randomized pilot study	2012	An Bras Dermatol	4,390
Van den Bosch F et al²⁰	Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis and predictors of good clinical responses for arthritis, skin and nail lesions	2010	Ann Rheum Dis	10,377
Rich et al²¹	Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year	2008	J AM ACAD DERMATOL	7,002
Rigopoulos D et al²²	Evaluation of the efficacy and safety of infliximab on psoriatic nails: an unblinded, nonrandomized, open-label study	2008	BJD	4,100

4.3.2 Cochrane:

Cochrane es una colección de bases de datos sobre ensayos clínicos controlados en ciencias de la salud, estas publicaciones se actualizan electrónicamente cada 3 meses.

La búsqueda fue realizada en febrero de 2018 y los términos utilizados fueron los siguientes:

“Nail AND psoriasis AND psoriatic”

Con esta búsqueda se obtuvieron 33 resultados de los cuales tras una lectura de los artículos se observó que 6 de ellos cumplían los criterios de inclusión. (Tabla II).

TABLA II: Artículos seleccionados en la base de datos Cochrane

Autor	Título	Año	Revista	Factor de impacto
Rich P et al²³	Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2)	2015	J AM ACAD DERMATOL	7,002
Mease PJ et al²⁴	Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA)	2014	ANN RHEUM DIS	10,377
Thaçi D et al²⁵	Adalimumab for the treatment of moderate to severe psoriasis: subanalysis of effects on scalp and nails in the BELIEVE study	2014	JEADV	3,528
Castoresi F et al²⁶	Randomized controlled trial of a water-soluble nail lacquer based on hydroxypropyl-chitosan (HPCH), in the management of nail psoriasis	2014	Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology	-
Gümüşel M et al²⁷	Evaluation of the efficacy of methotrexate and cyclosporine therapies on psoriatic nails: a one-blind, randomized study	2011	JEADV	3,528
Kavanaugh A et al²⁸	Golimumab, a New Human Tumor Necrosis Factor _ Antibody, Administered Every Four Weeks as a Subcutaneous Injection in Psoriatic Arthritis	2009	ARTHRITIS & RHEUMATIS M	7,477

4.3.3 Dialnet:

Dialnet es una base de datos creada por la universidad de La Rioja en la que se publica literatura científica en español.

En esta base de datos se ha realizado la búsqueda a través de palabras clave: uñas, psoriasis, terapia.

La búsqueda en esta base de datos se realizó en febrero del 2018 y no se encontraron artículos que cumpliesen los criterios de inclusión y exclusión de este trabajo de fin de grado.

4.3.4 Scopus:

Scopus es una base de datos editada por Elsevier en la que abarcan diferentes áreas del conocimiento.

La búsqueda fue realizada en febrero del 2018 y, los términos utilizados fueron los siguientes:

“Nail AND psoriasis AND psoriatic”

Con esta búsqueda se obtuvieron 956 resultados de los cuales solo 2 artículos cumplieron los criterios de inclusión. Estos 2 artículos se muestran en la siguiente tabla (Tabla III).

TABLA III: Artículos seleccionados en la base de datos Scopus

Autor	Título	Año	Revista	Factor de impacto
Elewski BE et al ²⁹	Adalimumab for nail psoriasis: Efficacy and safety from the first 26 weeks of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial	2017	J AM ACAD DERMATOL	7,002
Bardazzi F et al ³⁰	Nail involvement as a negative prognostic factor in biological therapy for psoriasis: a retrospective study	2017	J EADV	3,528

7. RESULTADOS

Tras la realización de la búsqueda bibliográfica para este trabajo de fin de grado se han seleccionado un total de 22 artículos, de los cuales 20 se encontraban indexados en el *Journal Citation Report*, con un factor de impacto medio de 5,215. Los artículos seleccionados estaban publicados en 8 revistas diferentes, todas ellas del área de dermatología.

En la **Tabla IV** se recogen los principales resultados de los ensayos clínicos revisados.

TABLA IV: Resumen de los artículos incluidos en la revisión sobre el tratamiento de la psoriasis.

AUTOR/AUTORES	FÁRMACOS UTILIZADOS	NÚMERO DE PACIENTES Y GRUPOS EN LOS QUE LO CLASIFICAN	OBJETIVOS DEL ESTUDIO	PRINCIPALES RESULTADOS
Merola JF et al⁹	Tofacitinib	Tofacitinib 5 mg N=487, Tofacitinib 100 mg N=476 y el grupo control N= 233	Evaluar la eficacia en un periodo de 16 y 52 semanas.	En la semana 16 se observó una mejoría de Tofacitinib 5 mg del 32,8% y del Tofacitinib 100 mg de 44,2%. Esta mejoría se mantuvo hasta la semana 52.
Coates L et al¹⁰	Metotrexato	N = 118 recibieron Metotrexato en las 12 primeras semanas y N=104 una dosis >15 mg por semana	Conocer la eficacia.	En la semana 12 se observó una mejoría del 22,4%.
Van de Kerkhop P et al¹¹	Ixekizumab y Eternacept	N=116 placebo, N=236 Eternacept y N=475 Ixekizumab.	Evaluar la eficacia.	En la semana 12 el Ixekizumab mejora un 36,7% y el Eternacept un 20%.
Sator P et al¹²	Adalimumab	N=42	Evaluar la eficacia, seguridad y mejora de calidad de vida de los pacientes tras 1 año.	Al finalizar el estudio se obtuvo un NAPSI de 74,3%.
Langley RG et al¹³	Ixekizumab	N=54 Ixekizumab. N=84 Placebo.	Evaluar la eficacia en 48 semanas.	Se demostró que la monoterapia ha sido efectiva, alcanzando una resolución completa a las 48 semanas.
Paul C et al¹⁴	Secukinumab	Dosis única n=16, dosis mensual n=41, dosis temprana n=47 y grupo placebo n=27	Analizar la efectividad.	En la semana 12 mejora del 54,3% con la única dosis temprana. El NAPSI se ve mejorado con los regímenes mensuales y la dosis única temprana.

TABLA IV: Resumen de los artículos incluidos en la revisión sobre el tratamiento de la psoriasis (continuación).

AUTOR/AUTORES	FÁRMACOS UTILIZADOS	NÚMERO DE PACIENTES Y GRUPOS EN LOS QUE LO CLASIFICAN	OBJETIVOS DEL ESTUDIO	PRINCIPALES RESULTADOS
Rich P et al¹⁵	Ustekizumab	Ustekizumab 45 mg N=255, Ustekizumab 90 mg N=256 y placebo N=255	Valora la efectividad en las semanas 24 y 52.	En la semana 24 muestra una mejoría del 46,5% para el Ustekizumab 45 mg y un 48,7% para el Ustekizumab 90 mg; esta mejoría continúa hasta la semana 52.
Saraceno R et al¹⁶	Anti-TNF-alfa (Adalimumab, Infliximab y Eternacept)	N=72	Comparar la eficacia de 3 anti-TNF- alfa a la semana 14 y 24.	Adalimumab alcanzó una puntuación de 21 a la semana 14 y 11,4 a la semana 24. Etanercept puntuación de 23,6 en la semana 14 y de 10,6 en la semana 24. Infliximab puntuación de 14,9 en la semana 14 y de 3,1 en la semana 24.
De Simone C et al¹⁷	Tacrolimus 0,1%	N=21	Valorar la efectividad y seguridad.	En la semana 12 se produjo una reducción significativa de la puntuación NAPSI (reducción de 13 puntos).
Ortonne JP et al¹⁸	Eternacept	N=172	Evaluar la eficacia y seguridad.	En la semana 24 el NAPSI se redujo 4,3 puntos.
Carvalho Nakamura R et al¹⁹	Clobetasol	N=15	Determinar la eficacia del Clobetasol a 0,05%, 1% y 8%.	El grupo tratado con el Clobetasol al 8% presenta una mejoría del 41% mayor a la de los demás porcentajes.
Van den Bosch et al²⁰	Adalimumab	N=442	Evaluar la eficacia y si existe una buena respuesta de los predictores.	A la semana 12 presenta una mejoría del 57%. La mejoría de la apariencia ungueal fue mayor en los que continuaron hasta la semana 20.
Rich et al²¹	Infliximab	N= 378	Evaluar la efectividad durante 50 semanas.	Mejoría del 6,9%, 26,2% y 44,7% medidos a la semana 10, 14 y 50, respectivamente del Infliximab.
Rigopoulos D et al²²	Infliximab	N=18	Demostrar la eficacia y seguridad.	El NAPSI se redujo 26 puntos en la semana 14.
Rich P et al²³	Apremilast	Apremilast N=836. Placebo N=418	Evaluar la eficacia.	En la semana 16 se obtuvo una mejoría del 50% lo cual se mantuvo hasta la semana 52.

TABLA IV: Resumen de los artículos incluidos en la revisión sobre el tratamiento de la psoriasis (continuación).

AUTOR/AUTORES	FÁRMACOS UTILIZADOS	NÚMERO DE PACIENTES Y GRUPOS EN LOS QUE LO CLASIFICAN	OBJETIVOS DEL ESTUDIO	PRINCIPALES RESULTADOS
Mease PJ et al²⁴	Certolizumab pegol (CZP)	Placebo N=418 CZP 200 mg N=136 CZP 400 mg N=136	Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento en 24 semanas.	Tras 24 semanas de tratamiento la mejoría fue de un 42,1% para el CZP 400 mg.
Thaçi D et al²⁵	Adalimumab	N=730	Examinar los efectos del fármaco sobre las lesiones derivadas de la psoriasis.	Mejora la psoriasis así como sus lesiones asociadas. Con respecto a las lesiones ungueales demostró una mejoría del 39,5%.
Castoresi F et al²⁶	Hidroxi-propil-kitosano (HPCH)	HPCH N=43 Placebo N=44	Confirmar si las propiedades de fortalecimiento y endurecimiento de la laca podrían mejorar la estructura de la uña.	Después de 24 semanas de tratamiento se observó una mejoría del 96,8% de los pacientes, esta superioridad ya se observó desde la semana 16
Gümüşel M et al²⁷	Metotrexato (MTX) y ciclosporina	MTX N=17 Ciclosporina N=17	Evaluar y comparar la eficacia entre ambas terapias.	Mejoría un 43,3% con el Metotrexato y un 37,2% con la Ciclosporina.
Kavanaugh A et al²⁸	Golimumab	Golimumab 50 mg N=146 Golimumab 100 mg N=146 Placebo N=113	Demostrar la eficacia y seguridad.	Se observó que a dosis de 50 mg y 100 mg mejoran un 75% en 24 semanas.
Elewski BE et al²⁹	Adalimumab	N=217 Adalimumab N=108 Placebo N=108	Evalúa la eficacia y seguridad del fármaco.	Tras 26 semanas de tratamiento se observó mejoría en los signos y síntomas de las uñas en la mayor parte de los pacientes
Bardazzi F et al³⁰	Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab y Eterncept.	N=127	Evaluar la eficacia de las terapias biológicas.	Son igual de efectivas todas las terapias, alcanzando todas ellas un 75%.

CZP: Certolizumab pegol. HPCH: Hidroxi-propil-kitosano. MTX: Metotrexato.

7.1 Grupos farmacológicos y principios activos valorados en los estudios de eficacia:

Si analizamos los resultados en función del grupo farmacológico y de los principios activos vemos que en esta revisión encontramos 14 principios activos pertenecientes a 2 grupos farmacológicos: corticoides e inmunosupresores

En cuanto al grupo de los corticoides hemos encontrado 1 artículo que estudia el Clobetasol y en que se demuestra una eficacia del 39%¹⁹.

Los inmunosupresores son el grupo mayoritario de fármacos utilizados en los artículos seleccionados (21^{9-18,20-30} de los 22 artículos se refieren a ellos). Debido a la diversidad de principios que producen un efecto inmunosupresor podemos dividir este grupo farmacológico en función de los diferentes mecanismos de acción:

- a) Inhibidores de la calcineuria: en este grupo encontramos 2 artículos en el que se expone la eficacia de dos principios activos^{17,27}. La Ciclosporina alcanzó una eficacia del 37,2% para el tratamiento de la psoriasis ungueal siendo más efectivo sobre el lecho ungueal²⁷. Se demostró también que el Tacrolimus al 0,1%¹⁷ alcanzó una eficacia del 23%.
- b) 1 artículo hace referencia al Hidroxipropil-quitosano²⁶, que es un inmunosupresor el cual alcanzó una eficacia del 36%.
- c) En el grupo farmacológico de los antineoplásicos e inmunosupresores antagonistas del ácido fólico encontramos 2 artículos^{10,27}, en los que se evaluó la eficacia del Metotrexato y se observó una mejoría del 43,3%, presentando una mayor efectividad sobre la matriz ungueal^{10,27}.
- d) En el grupo de los inmunosupresores selectivos encontramos 2 artículos en los que se evaluaba la eficacia de 2 principios activos, obteniendo a las 16 semanas una mejoría del 50% por parte del Tofacitinib⁹ y una mejoría del 22,5% por parte del Apremilast²³.
- e) 3 de los 22 artículos seleccionadas evaluaron la eficacia de los inhibidores de la interleucina variando esta mejoría entre 50% y el 54,3% para el Ixekizumab^{11,13} y el Sekizumab¹⁴, respectivamente.

- f) 10 artículos evaluaban la eficacia de 5 principios activos pertenecientes al grupo de los anticuerpos monoclonales inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, los principios activos de este grupo fueron el Adalimumab^{12,16,20,25,29,30}, Infliximab^{21,22,30}, Ustekinumab^{15,30}, Golimumab²⁸ y el Certolizumab pegol²⁴. La eficacia varió entre el 44,7% y el 75%. Si analizamos el porcentaje de mejoría de los principios activos individualmente el Adalimumab alcanza el 74,3%¹², el Infliximab el 44,7%²¹, el Ustekinumab el 48,7%¹⁵, el Golimumab alcanza el 70%²⁸ y el Certolizumab pegol es el que presenta una mayor eficacia con un 75%²⁴.

Es importante destacar que la gran mayoría de artículos revisados (13 de los 22) se centran en la terapia biológica^{9,11-15,20,23-25,28-30}. Debemos recordar que grupos farmacológicos y principios activos pertenecen a la terapia biológica:

- Inmunosupresores selectivos: dentro de este grupo estudiamos al Tofacitinib y al Apremilast.
- Inhibidores de la interleucina: a este grupo pertenecen el Sekizumab y el Ixekizumab.
- Anticuerpos monoclonales inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa: este es el grupo más número, al que pertenecen el Adalimumab, Infliximab, Ustekizumab, Golimumab y el Certolizumab pegol.

7.2 *Vías de administración utilizadas en los estudios de eficacia:*

Consideramos importante revisar las vías de administración utilizadas para el tratamiento de la psoriasis ungueal, en este caso los ensayos clínicos que hemos analizado podemos dividirlos en 2 grupos, los de administración tópica y los de administración sistémica. De los 22 artículos 3^{17,19,26} se agrupan en la vía tópica y 19 en la vía sistémica; dentro de esta 5 por vía enteral^{9,13,14,23,27} y 14 por vía parenteral^{10,12,15-21,24-28}.

En la vía tópica, encontramos que 3^{17,19,26} de los 22 ensayos clínicos manejaban esta vía usando como principios activos el Tacrolimus presentando un 23% de eficacia¹⁷, el Clobetasol alcanzando una eficacia del 39%¹⁹ y el Hidroxipropil-quitosano que produjo una mejoría del 35%²⁶. En estos 3

estudios, los pacientes fueron tratados mediante administración tópica ya que presentaban una afectación leve de la psoriasis.

En cuanto a la vía sistémica encontramos que en 19^{9-16,18,20-25,27-30} de los 22 artículos lo administraban los fármacos mediante esta vía. En cuanto a la vía parenteral, cabe destacar el uso de los inmunosupresores inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa presentando un rango de eficacia de entre el 26,2% al 75%^{12,15,21,24,28}. Dentro de los antineoplásicos e inmunosupresores del ácido fólico encontramos al Metotrexato el cual alcanzó una eficacia del 43,3%^{10,27} sobre la matriz ungueal. Es importante comentar que todos los pacientes de estos estudios estaban afectados con psoriasis de moderada a grave.

La vía enteral fue la de elección para los principios activos de los grupos farmacológicos de los inhibidores de la interleucina^{13,14}, los inmunosupresores selectivos^{9,23} y de los inhibidores de la calcineuria²⁷. En los inhibidores de la interleucina encontramos al Ixekizumab y al Ustekizumab que presentaron una eficacia del 50% y del 54,3%^{13,14} respectivamente. También se administraron por vía enteral los principios activos pertenecientes al grupo de los inmunosupresores selectivos, así el Tofacitinib presentaba una eficacia del 50%⁹ y una eficacia de entre el 60% y el 64% para el Apremilast²³. Dentro del grupo farmacológico de los inhibidores de la calcineuria cuya administración también es enteral se encuentra la Ciclosporina que alcanzó una eficacia del 37,2% sobre el lecho ungueal²⁷. Los pacientes incluidos en estos ensayos clínicos estaban diagnosticados de psoriasis grave.

7.3 Análisis de la eficacia en función del tiempo de tratamiento:

En los estudios de eficacia es importante valorar a que tiempos se consiguen resultados eficaces y por ello en los diferentes estudios se analiza la eficacia a diferentes tiempos. En 20 de los 22 artículos analizados se recogen datos de eficacia en 5 tiempos diferentes: 12 semanas^{10,13,14,17}, 16 semanas^{9,19,23,26}, 24 semanas^{15,18,21,22,24,27-29}, 48 semanas^{11,21} y 1 año^{12,25,20}. Mientras que en los otros dos estudios^{16,30} se comparan diferentes principios activos entre sí observando la eficacia de estos también a diferentes tiempos: las 14 semanas¹⁶ y 24 semanas^{16,30}.

A las 12 semanas de tratamiento fue estudiado el Sekizumab¹⁴ presentando un porcentaje de mejora del 54,3% y el Tacrolimus¹⁷ alcanzando una mejoría del 23%. Sin embargo, es importante destacar que pertenecen a diferentes tipos de terapias ya que el Sekizumab pertenece al grupo de la terapia sistémica mientras que el Tacrolimus se agrupa en la terapia tópica, por lo que no podemos comparar estos datos de eficacia entre sí.

A las 14 semanas de tratamiento fueron estudiados conjuntamente el Adalimumab, Eterncept y Infliximab presentando una eficacia que varía entre el 14,9% y el 21% siendo el Adalimumab el más efectivo¹⁶.

A las 16 semanas se estudiaron principios activos tanto de la terapia biológica como de la tópica. Con respecto a la terapia biológica el Tofacitinib⁹ presentaba una mejoría del 50% mientras que el Apremilast²³, en el mismo tiempo, una mejoría de 22,5%; por lo que a las 16 semanas es más efectivo el Tofacitinib. En cuanto a la terapia tópica el Clobetasol¹⁹ presentaba una mejoría del 39% mientras que la laca de uñas Hidroxipropil-quitosano²⁶ (HPCH) alcanzó un 35%, por lo que la eficacia de ambos es similar.

A las 24 semanas de estudio la eficacia variaba entre el 22,6% del Infliximab^{21,22} y el 75% del Certolizumab pegol²⁴, entre ambos se encontraban el Ustekizumab¹⁵ con una eficacia del 48,7% y el Golimumab²⁸ que presentaba una eficacia del 70%. Si nos centramos en otros grupos farmacológicos, como son los antineoplásicos e inmunosupresores del ácido fólico y los inhibidores de la calcineuria, observamos que tanto el Metotrexato como la Ciclosporina a las 24 semanas de tratamiento poseen una efectividad moderada sin encontrar una diferencia significativa general entre las dos terapias. Es importante señalar que con el Metotrexato se observó una mejoría significativa (43%) en la matriz mientras que la Ciclosporina presentaba una mejoría (37,2%) de la lámina ungueal²⁷.

A las 24 semanas también se compararon conjuntamente el Adalimumab, Eterncept y el Infliximab presentando una eficacia que varía entre el 3,1% y el 11,4% siendo el más efectivo el Adalimumab^{16,30}.

A las 48 semanas únicamente fue estudiando el Ixekizumab¹¹ presentando una efectividad del 50%.

Tras 50 semanas de tratamiento, se compararon dos fármacos del grupo de los inmunosupresores. De modo que se vio que el Infliximab²² presenta una mejoría del 44,7% mientras que Apremilast²³ presenta una mejoría de entre el 60% y 64% por lo que este último será el más efectivo.

Finalmente tras un año de seguimiento de la evolución de la patología únicamente fue estudiado el Adalimumab^{12,25,20} presentando una mejoría del 74,3%.

8 DISCUSIÓN

Debido a la diversidad de tratamientos farmacológicos existentes para la psoriasis, en este trabajo de fin de grado se seleccionaron 22 artículos con el objeto de conocer la eficacia de los mismos. Una vez revisados y analizados los artículos seleccionados, se ha visto que los principios activos más utilizados fueron los inmunosupresores inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, que son anticuerpos monoclonales que pertenecen al grupo de la terapia biológica. En cuanto a la vía de administración utilizada la mayoritaria ha sido la vía sistémica. En el análisis de la eficacia se ha visto que es importante analizar la misma a diferentes tiempos. Así, en la semana 16 la eficacia en los principios activos analizados fue del 22,5% al 50% resultando ser más eficaz el Tofacitinib. En la semana 24 la eficacia en los principios activos analizados fue del 26,2% al 75% resultando ser más eficaz el Certolizumab pegol. Y entre las semanas 48 y 50 la eficacia del Ixekizumab, Infliximab y Apremilast fue del 50%, 44,7% y 60%-64% respectivamente. Finalmente, tras un año de estudio el Adalimumab demostró una eficacia del 74,3%.

La terapia más utilizada en los ensayos clínicos analizados ha sido la biológica. Esta terapia ha mejorado el manejo de la psoriasis, es más efectiva y ha demostrado tener un mejor perfil de seguridad en comparación con los tratamientos convencionales^{33,34,35}. A pesar de los beneficios clínicos asociados con el uso de la terapia biológica en la psoriasis, muchos pacientes no son tratados con esta terapia, y el acceso al tratamiento puede verse limitado por

varias razones, tales como altos costos de tratamiento³⁶. Dentro de los principios activos de esta terapia, en España hay algunos que están autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), los cuales son el Adalimumab, el Infilximab, el Ixekizumab, el Tofacitinib, el Apremilasta y el Golimumab. Mientras que, otros por el contrario su empleo no está autorizado en España por la AEMPS, estos son el Ustekizumab, el Secukizumab y el Eternacept.

En cuanto a las vías de administración encontramos la vía tópica y la vía sistémica. La elección de una u otra depende de la gravedad, extensión y perfil beneficio-riesgo, preferencias del paciente y de la respuesta del tratamiento³⁷. Habitualmente la psoriasis de leve a moderada o de extensión limitada se maneja con tratamientos tópicos, mientras que la psoriasis de moderada a severa suele requerir un tratamiento sistémico³⁷. En el caso de esta revisión observamos que existen un mayor número de artículos que comentan la eficacia de la terapia sistémica, ya que los pacientes que se incluyeron en los estudios presentaban una afectación más grave.

En cuanto a los tiempos en los que se analizó la eficacia los diferentes principios activos se pudo observar una gran variabilidad en las semanas de estudio. En los diferentes ensayos clínicos analizados, no existía un consenso en los tiempos de evaluación de eficacia. Para evaluar los tiempos en los que se van a comprobar la eficacia del principio activo o principios activos que se quieren estudiar va a depender de ciertos factores como son el grado de afectación de la enfermedad en estudio, los medicamentos que se quieran evaluar y el período de latencia para que se produzca el efecto terapéutico³⁹. Por lo que tras consultar la literatura científica existente, no se ha encontrado un consenso para definir qué tiempo o tiempos son los indicados para evaluar la eficacia.

Por último, tras el análisis de los diferentes artículos, se observó la necesidad de realizar más estudios en los que se compare los diferentes tratamientos con la misma duración, ya que en los artículos seleccionados para esta revisión únicamente se comparaban principios activos pertenecientes a la terapia sistémica^{25,30}, por lo que puede ser interesante comparar los principios activos

pertenecientes a la terapia tópica. También nos encontramos ante la necesidad de realizar estudios sobre poblaciones más amplias³³, aunque en algunos estudios la cohorte estudiada es grande con un rango poblacional entre N=1255 y N=9^{9-11,13-15,18,20-26,28-30}, en los artículos seleccionados restantes la muestra poblacional es relativamente pequeña con un rango poblacional entre el N=72 y N=15^{12,16,17,19,22,27}. Por otro lado, también se considera importante realizar estudios de farmacoeconomía de los diferentes tratamientos para así optimizar los recursos existentes³². Hay que recordar que la terapia biológica presenta unos costes elevados, y por lo tanto es necesario conocer en profundidad el coste-beneficio de los principios activos más efectivos de esta terapia.

9 CONCLUSIONES

En este trabajo de final de grado se han analizado 22 artículos sobre el tratamiento farmacológico de la psoriasis ungueal pudiendo concluir tras su análisis que:

1. La psoriasis leve se maneja habitualmente con los tratamientos tópicos donde destaca la eficacia del Hidroxipropil-quitosano.
2. En la psoriasis moderada el tratamiento puede ser sistémico con el uso de principios activos como el Metotrexato y la Ciclosporina.
3. En la psoriasis grave destaca el uso de tratamientos biológicos, que son los más utilizados en esta revisión bibliográfica. Siendo los más utilizados los inmunosupresores inhibidores de la necrosis tumoral alfa, que son anticuerpos monoclonales donde destaca el Certolizumab pegol.
4. El principio activo más efectivo de los estudiados ha sido el Certolizumab pegol con un 75% en 24 semanas de tratamiento.
5. La vía de administración más utilizada en el tratamiento de la psoriasis ungueal ha sido la sistémica y dentro de esta la parenteral.
6. No existe un consenso en la literatura científica en la que se defina el tiempo o los tiempos en los que se debe evaluar la eficacia de los principios activos.

7. Debido a la falta de uniformidad en los datos sobre la eficacia de los fármacos utilizados y a la vista que los más eficaces son los principios activos pertenecientes a la terapia biológica se identifica la necesidad de realizar un mayor número de estudios comparativos entre principios activos.

10 BIBLIOGRFÍA

1. Schons, K., Knob, C., Murussi, N., Beber, A., Neumaier, W. and Monticielo, O. (2014). Nail psoriasis: a review of the literature. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 89(2), pp.312-317.
2. Piraccini, B. and Starace, M. (2015). Optimal management of nail disease in patients with psoriasis. *Psoriasis: Targets and Therapy*, p.25.
3. Gallego Ríos, M., Villanueva Quinteiro, D. and Barba Gómez, J. (2016). Psoriasis ungueal: opciones terapéuticas. *Dermatología CMQ*, 14(3), pp.1-8.
4. Ponce-Rodríguez M, Mendoza R. (2012). Características clínico-epidemiológicas de pacientes con psoriasis en un hospital nacional. *Dermatol PERU*, 22(3), pp.144 -150.
5. Haneke, E. (2017). Nail psoriasis: clinical features, pathogenesis, differential diagnoses, and management. Dovepress, pp.1-13.
6. Taberner R. Psoriasis ungueal: no todo son hongos [Internet]. *Dermapixel*. 2014 [cited 30 May 2018]. Available from: <http://www.dermapixel.com/2014/01/psoriasis-ungueal-no-todo-son-hongos.html>
7. Rich P, Scher R. (2003) Nail psoriasis severity index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 49(2), pp.206-212.
8. Lowes M, Bowcock A, Krueger J. (2007) Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*, 445(7130), pp.866-873.
9. Merola, J., Elewski, B., Tatulych, S., Lan, S., Tallman, A. and Kaur, M. (2017). Efficacy of tofacitinib for the treatment of nail psoriasis: Two 52-week, randomized, controlled phase 3 studies in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 77(1), pp.79-87.
10. Coates, L. and Helliwell, P. (2016). Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study. *The Journal of Rheumatology*, 43(2), pp.356-361.

11. van de Kerkhof, P., Guenther, L., Gottlieb, A., Sebastian, M., Wu, J., Foley, P., Morita, A., Goldblum, O., Zhang, L., Erickson, J., Ball, S. and Rich, P. (2016). Ixekizumab treatment improves fingernail psoriasis in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the randomized, controlled and open-label phases of UNCOVER-3. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(3), pp.477-482.
12. Sator, P., Richter, L., Saxinger, W., Vasiljevic, M. and Stingl, G. (2015). Adalimumab in the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis in patients switching from other biologics. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29(9), pp.1742-1749.
13. Langley, R., Rich, P., Menter, A., Krueger, G., Goldblum, O., Dutronc, Y., Zhu, B., Wei, H., Cameron, G. and Heffernan, M. (2015). Improvement of scalp and nail lesions with ixekizumab in a phase 2 trial in patients with chronic plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29(9), pp.1763-1770.
14. Paul, C., Reich, K., Gottlieb, A., Mrowietz, U., Philipp, S., Nakayama, J., Harfst, E., Guettner, A. and Papavassilis, C. (2014). Secukinumab improves hand, foot and nail lesions in moderate-to-severe plaque psoriasis: subanalysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, regimen-finding phase 2 trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 28(12), pp.1670-1675.
15. Rich, P., Bourcier, M., Sofen, H., Fakharzadeh, S., Wasfi, Y., Wang, Y., Kerkmann, U., Ghislain, P. and Poulin, Y. (2014). Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *British Journal of Dermatology*, 170(2), pp.398-407.
16. Saraceno, R., Pietroleonardo, L., Mazzotta, A., Zangrilli, A., Bianchi, L. and Chimenti, S. (2013). TNF- α antagonists and nail psoriasis: an open, 24-week, prospective cohort study in adult patients with psoriasis. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 13(4), pp.469-473.
17. De Simone, C., Maiorino, A., Tassone, F., D'Agostino, M. and Caldarola, G. (2012). Tacrolimus 0.1% ointment in nail psoriasis: a

- randomized controlled open-label study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27(8), pp.1003-1006.
18. Ortonne, J., Paul, C., Berardesca, E., Marino, V., Gallo, G., Brault, Y. and Germain, J. (2013). A 24-week randomized clinical trial investigating the efficacy and safety of two doses of etanercept in nail psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 168(5), pp.1080-1087.
19. Nakamura, R., Abreu, L., Duque-Estrada, B., Tamler, C. and Leverone, A. (2012). Comparison of nail lacquer clobetasol efficacy at 0,05%, 1% and 8% in nail psoriasis treatment: prospective, controlled and randomized pilot study. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 87(2), pp.203-211.
20. Van den Bosch, F., Manger, B., Goupille, P., McHugh, N., Rodevand, E., Holck, P., van Vollenhoven, R., Leirisalo-Repo, M., FitzGerald, O., Kron, M., Frank, M., Kary, S. and Kupper, H. (2010). Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis and predictors of good clinical responses for arthritis, skin and nail lesions. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(2), pp.394-399.
21. Rich, P., Griffiths, C., Reich, K., Nestle, F., Scher, R., Li, S., Xu, S., Hsu, M. and Guzzo, C. (2008). Baselines nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58(2), pp.224-231.
22. Rigopoulos, D., Gregoriou, S., Stratigos, A., Larios, G., Korfitis, C., Papaioannou, D., Antoniou, C. and Ioannides, D. (2008). Evaluation of the efficacy and safety of infliximab on psoriatic nails: an unblinded, nonrandomized, open-label study. *British Journal of Dermatology*, 159(2), pp.453-456.
23. Rich, P., Gooderham, M., Bachelez, H., Goncalves, J., Day, R., Chen, R. and Crowley, J. (2016). Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(1), pp.134-142.

24. Mease, P., Fleischmann, R., Deodhar, A., Wollenhaupt, J., Khraishi, M., Kielar, D., Woltering, F., Stach, C., Hoepken, B., Arledge, T. and van der Heijde, D. (2014). Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(1), pp.48-55.
25. Thaçi, D., Unnebrink, K., Sundaram, M., Sood, S. and Yamaguchi, Y. (2015). Adalimumab for the treatment of moderate to severe psoriasis: subanalysis of effects on scalp and nails in the BELIEVE study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29(2), pp.353-360.
26. Palmieri, R., Cantoresi, F., Caserini, M., Bidoli, A., Maggio, F., Marino, R., Carnevale, C. and Sorgi, P. (2014). Randomized controlled trial of a water-soluble nail lacquer based on hydroxypropyl-chitosan (HPCH), in the management of nail psoriasis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, pp.185-190.
27. Gümüsel, M., Özdemir, M., Mevlitoğlu, İ. and Bodur, S. (2010). Evaluation of the efficacy of methotrexate and cyclosporine therapies on psoriatic nails: a one-blind, randomized study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 25(9), pp.1080-1084.
28. Kavanaugh, A., McInnes, I., Mease, P., Krueger, G., Gladman, D., Gomez-Reino, J., Papp, K., Zrubek, J., Mudivarthi, S., Mack, M., Visvanathan, S. and Beutler, A. (2009). Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism*, 60(4), pp.976-986.
29. Elewski, B., Okun, M., Papp, K., Baker, C., Crowley, J., Guillet, G., Sundaram, M., Poulin, Y., Gu, Y., Geng, Z., Williams, D. and Rich, P. (2018). Adalimumab for nail psoriasis: Efficacy and safety from the first 26 weeks of a phase 3, randomized, placebo-controlled

- trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(1), pp.90-99.
30. Bardazzi, F., Lambertini, M., Chessa, M., Magnano, M., Patrizi, A. and Piraccini, B. (2017). Nail involvement as a negative prognostic factor in biological therapy for psoriasis: a retrospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(5), pp.843-846.
 31. Dogra, A., & Arora, A. K. (2014). Nail Psoriasis: The Journey So Far. *Indian Journal of Dermatology*, 59(4), pp.319-333.
 32. Echevarri Montalvo, M., Vargas, F., Molina, J. and Pinto, L. (2005). Nuevos avances de la terapia biológica en la psoriasis. In: *Med Cutan Iber Lat Am*, 33rd ed. pp.7-17.
 33. Gamo, R. and López-Estebanz, J. (2006). Terapia biológica y psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 97(1), pp.1-17.
 34. Kromer C, Celis D, Sonntag D, Peitsch W.(2018). Biologicals and small molecules in psoriasis: A systematic review of economic evaluations. *PLOS ONE*, 13(1), pp.1-22.
 35. Vide J, Magina S. (2017). Moderate to severe psoriasis treatment challenges through the era of biological drugs. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 92(5), pp.668-674.
 36. Altenburg A, Augustin M, Zouboulis C. (2018). Side effects of biologic therapies in psoriasis. *Der Hautarzt*, 69(4):290-297.
 37. Carrascosa J, Jacobs I, Petersel D, Strohal R. (2018). Biosimilar Drugs for Psoriasis: Principles, Present, and Near Future. *Dermatology and Therapy*, 8, pp.1-22.
 38. Flor Garcia A, Martínez Valdivieso L, Menéndez Ramos F, Barreda Hernández D, Mejía Recuero M, Berreira Hernández D. (2013). Actualización en del tratamiento de la psoriasis. *Sescam*,14(1), pp.1-8.
 39. Soto Álvarez J. (2005). Estudios observacionales para evaluar la efectividad clínica de los medicamentos. Uso de listas-guía para su diseño, análisis e interpretación. 35th ed. *Aten Primaria*. pp. 156-62.