



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**SI BEBES (Y PADECES PSORIASIS) ... NO CONDUZCAS Y
TOMA APREMILAST.**

**IF YOU DRINK (AND SUFFER FROM PSORIASIS) ... DON'T
DRIVE AND TAKE APREMILAST.**

Autor/a: María José Gómez Cano.

Director/es: Susana Alonso Armesto.

Santander, 19 junio de 2024



1. INTRODUCCIÓN.

1.1. FOSFODIESTERASAS (PDEs) Y APREMILAST.

1.1.1. Definición, clasificación y mecanismo de acción de las PDEs.

1.1.2. Descripción y mecanismo de acción del apremilast.

1.1.3. Efectos adversos del apremilast.

1.2. PSORIASIS Y APREMILAST.

1.2.1. Definición y etiopatogenia de psoriasis.

1.2.2. Comorbilidades asociadas a psoriasis.

1.2.3. Mecanismo de acción de apremilast en la psoriasis.

1.3. DIANAS TERAPÉUTICAS DE APREMILAST Y EFECTOS SOBRE LAS ADICCIONES.

1.3.1. Vía protein quinasa A (PKA) y protein quinasa G (PKG)

1.3.2. Implicación del sistema dopaminérgico y sistema de recompensa en alcoholismo. Papel del área tegmental ventral (ATV) y el núcleo accumbens (NAc) en las adicciones.

1.3.3. Neuroinflamación.

1.3.4. Neuroplasticidad.

1.3.5. Nicotina y otras drogas.

1.4. TRASTORNO POR CONSUMO DE ALCOHOL (AUD) Y APREMILAST.

1.4.1. Metabolismo del etanol.

1.4.2. Acción del apremilast sobre las vías inflamatoria y enzimática del etanol.

1.4.3. Trastorno por consumo de alcohol. Tratamientos aprobados para AUD.

1.4.4. Importancia de otros inhibidores de la PDE sobre AUD.

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.

3. METODOLOGÍA.

3.1. Introducción teórica encuestas CAGE Y AUDIT.

3.2. Otras encuestas para evaluar el riesgo de trastorno por consumo de alcohol.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

5. CONCLUSIONES.

6. BIBLIOGRAFÍA.

RESUMEN.

El apremilast es un fármaco aprobado por la FDA y la EMA utilizado para el tratamiento de psoriasis. Es un inhibidor selectivo de la PDE4 que está siendo investigado como posible tratamiento para el trastorno por consumo de alcohol (AUD). Numerosos estudios han demostrado que este fármaco presenta un alto perfil de seguridad, y menor incidencia de efectos secundarios en comparación con otros inhibidores de la PDE4. Aunque no se comprende con exactitud el mecanismo por el cual apremilast podría reducir el consumo de alcohol en pacientes con AUD, se ha demostrado la implicación del núcleo accumbens y la vía dopaminérgica del cerebro. Esto ha abierto la puerta a investigaciones futuras sobre el efecto de apremilast en la reducción del consumo de otras sustancias adictivas, como la nicotina.

El objetivo principal de este estudio, realizado entre noviembre de 2023 y abril de 2024, fue observar el efecto de apremilast en la reducción del consumo de alcohol en pacientes que lo consumen de forma nociva. Además, VALORAMOS su POSIBLE ACCIÓN sobre otras adicciones, como la nicotina, aunque no se consiguió relacionar el efecto de apremilast sobre esta última.

Realizamos un estudio descriptivo en el que utilizamos encuestas dirigidas a detectar problemas de alcoholismo (CAGE-AUDIT) en una muestra de 50 pacientes cuya media de edad era de 45 años (entre los 18-77 años) en tratamiento con apremilast para la psoriasis, seleccionados al menos un mes antes del inicio del estudio.

En nuestra muestra, observamos una mayor prevalencia de consumo de alcohol entre los hombres, con una tendencia a consumir más alcohol los fines de semana o de forma ocasional, excepto en casos de adicción. Los pacientes de la 2ª y 3ª década mostraron una preferencia por bebidas de menor graduación, como la cerveza, mientras que los de mayor edad tenían mayor predisposición por el consumo de bebidas de mayor graduación, como el vino u otras.

Se pudo concluir que **apremilast disminuye el consumo diario de alcohol entre 20 y 60 gramos cuando existe dependencia**. Salvo en casos de adicción, el consumo es mayor los fines de semana o de forma ocasional. A pesar de la disminución de la dopamina asociada a la adicción, no se encontraron evidencias de aumento del riesgo de depresión.

Nuestro estudio no ha abordado ni evaluado el impacto del apremilast sobre la nicotina. Sin embargo, basándonos en su acción farmacológica y su afinidad con los receptores asociados a las adicciones, se postula la posibilidad de un efecto similar sobre la nicotina. Esta suposición sugiere futuras investigaciones para explorar en detalle la posible interacción y su relevancia en el contexto del tratamiento de la adicción a la nicotina.

En conclusión, nuestros hallazgos sugieren que apremilast podría ser efectivo en la reducción del consumo de alcohol en pacientes con dependencia, lo que destaca su potencial para el tratamiento integral de trastornos adictivos.

PALABRAS CLAVE: Apremilast, PDE4, AUD, alcohol, psoriasis.

ABSTRACT

Apremilast is a drug approved by the FDA and the EMA for the treatment of psoriasis. It is a selective inhibitor of PDE4 that is being investigated as a possible treatment for Alcohol Use Disorder (AUD). Numerous studies have shown that this drug has a high safety profile and a lower incidence of side effects compared to other PDE4 inhibitors. Although the exact mechanism by which apremilast could reduce alcohol consumption in patients with AUD is not fully understood, the involvement of the nucleus accumbens and the dopaminergic pathway of the brain has been demonstrated. This has paved the way for future research on the effect of Apremilast on reducing the consumption of other addictive substances, such as nicotine.

The main objective of our study, conducted between November 2023 and April 2024, was to evaluate the effect of apremilast on reducing alcohol consumption in patients who consume it harmfully. Additionally, we aimed to assess its action on other addictions, such as nicotine, although we were unable to establish a relationship between the effect of Apremilast and nicotine addiction.

We carried out a prospective descriptive study in which we used surveys aimed at detecting alcoholism problems (CAGE-AUDIT) in a sample of 50 patients whose average age was 45 years (ranging from 18 to 77 years), who were receiving apremilast treatment for psoriasis, selected at least one month before the start of the study.

In our sample, we observed a higher prevalence of alcohol consumption among men, with a tendency to consume more alcohol on weekends or occasionally, except in cases of addiction. Patients in the 2nd and 3rd decades showed a preference for beverages with lower alcohol content, such as beer, while older patients tended to consume beverages with higher alcohol content, such as wine.

We were able to conclude that apremilast reduces daily alcohol consumption by 20 to 60 grams when there is dependence. Except in cases of addiction, consumption is higher on weekends or occasionally. Despite the decrease in dopamine associated with addiction, no evidence of increased risk of depression was found.

Our study has not addressed or evaluated the impact of apremilast on nicotine. However, based on its pharmacological action and its affinity with the receptors associated with addictions, the possibility of a similar effect on nicotine is postulated. This assumption suggests future research to explore in detail the possible interaction and its relevance in the context of nicotine addiction treatment.

In conclusion, our findings suggest that apremilast could be effective in reducing alcohol consumption in patients with dependence, highlighting its potential for the comprehensive treatment of addictive disorders.

KEY WORDS: Apremilast, PDE4, AUD, alcohol, psoriasis.

ABREVIATURAS.

PDEs: fosfodiesterasas.

PDE4: fosfodiesterasa 4.

AMPc: adenosin monofosfato cíclico.

GMPc: guanosin monofosfato cíclico.

FDA: Food and Drug Administration.

EMA: European Medicines Agency.

PKA: fosfoquinasa A.

PKG: fosfoquinasa G.

GABA: gamma-aminobutírico.

DAT: transportador de dopamina.

VMAT2: transportador vesicular de monoaminas.

NAC: núcleo accumbens.

ATV/VTA: área tegmental ventral/ventral tegment area.

AUD: alcohol use disorder (trastorno por consumo de alcohol)

SNC: sistema nervioso central.

PAMPs: pathogen associated molecular patterns (patrones moleculares asociados a patógenos).

TLRs: toll like receptors.

MHC: mayor complejo de histocompatibilidad.

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; INF- γ : interferón gamma.

NF-kB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.

NAFLD: enfermedad del hígado graso no alcohólica.; NASH: esteatohepatitis no alcohólica.

SOD: superóxido dismutasa.

MEOS: sistema microsomal etanol oxidante.

ADH: enzima alcohol deshidrogenasa; ALDH: enzima aldehído deshidrogenasa.

BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. FOSFODIESTERASAS(PDEs) Y APREMILAST.

1.1.1. Definición, clasificación y mecanismo de acción de las PDEs.

Las fosfodiesterasas (PDE) son descubiertas por Sutherland y Rall en 1958. Son enzimas que catalizan la hidrólisis del enlace fosfodiéster de adenosín monofosfato cíclico (c-AMP) y guanosín monofosfato cíclico (c-GMP), dando lugar a las partes inactivas de adenosín monofosfato (AMP) y guanosín monofosfato (GMP). Si estas últimas se inhiben, se produce un aumento de los niveles de los nucleótidos cíclicos, c-AMP y c-GMP. (1)

De este efecto se encargan los inhibidores de las PDEs como el apremilast, un fármaco aprobado por la FDA (Food And Drug Administration) y la EMA (European Medicines Agency) para la psoriasis que, según un estudio muy reciente, ha demostrado eficacia para el tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol (AUD) de los que se hablará a posteriori. El estudio se centra en el potencial del apremilast como posible tratamiento para el AUD. Se llevó a cabo un estudio preclínico en modelos murinos genéticamente predispuestos a la exposición de etanol y posteriormente, un estudio clínico en humanos (fase IIa) en personas con AUD. En este estudio doble ciego con placebo, se observó que apremilast (90mg/día) reduce el consumo excesivo de alcohol en personas con AUD que no buscaban tratamiento. Por tanto, se demuestra que apremilast es capaz de suprimir el consumo excesivo de alcohol en todos los niveles de gravedad de AUD. A pesar de ser un fármaco que ha demostrado disminuir el consumo de alcohol en pacientes en estudio que tomaban apremilast para tratar la psoriasis, también mostró aumento de la absorción de alcohol intestinal y consecuente aumento de la concentración de alcohol en sangre. (10)

El aumento los nucleótidos cíclicos mencionados (c-AMP y c-GMP), juega papel importante de regulación como segundos mensajeros, influyendo en la activación de proteínas como la quinasa A (PKA) y la quinasa G (PKG). (2)

Las PDE se clasifican en 11 subfamilias diferentes y cada familia viene expresada por uno o más genes. La que presenta mayor diversidad es la PDE4 (fosfodiesterasa-4), expresada en abundancia en una amplia variedad de tipos celulares. Existen 4 subtipos de PDE4: PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4D. (1,10). Los hallazgos de estudios recientes, indican que los pacientes que consumen alcohol de forma crónica, tienen una expresión mayor de PDE4 en el núcleo accumbens (NAc), especialmente de la isoforma PDE4b. (10) Estas enzimas participan en distintos procesos fisiológicos entre los que se incluyen: funciones cerebrales, activación de macrófagos y monocitos, incluso en la fisiopatogénesis de enfermedades inflamatorias como AR, psoriasis u otras enfermedades autoinmunes. (Figura 1) (1)

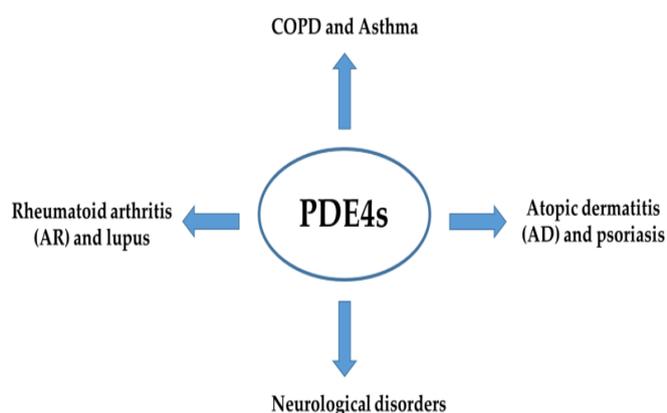


Figura 1. Mapa conceptual de las funciones en las que participa PDE4. *Figura de An overview of PDE4 inhibitors in clinical trials: 2010 to early 2022. Molecules, 27(15), 4964.*

La PDE4 se expresa en gran medida en las células inmunitarias, epiteliales y cerebrales, por lo que su inhibición puede modular las respuestas inflamatorias y mantener el equilibrio inmunitario al elevar el nivel intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). Por tanto, los inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE4), como roflumilast, apremilast y crisaborol, son una alternativa para tratar las enfermedades inflamatorias, incluyendo aquellas dermatológicas o neurológicas graves ya que juegan un papel en la inhibición de la PDE4, así como la capacidad de inhibir la liberación de citoquinas. (3) De las distintas familias de PDE, la PDE4 tiene un papel muy importante en el cerebro, ya que además de regular las respuestas inflamatorias y neuroinmunes, está implicado en la dependencia de alcohol y otras drogas que se mencionaran a posteriori. (4)

1.1.2. Descripción y mecanismo de acción del apremilast.

Definición: apremilast es un fármaco inhibidor selectivo de la PDE4 aprobado en 2014 por la FDA y en 2015 por la EMA que se utiliza como tratamiento oral para artritis psoriásica y placas de psoriasis moderadas-severas. (41) Además, sirve como tratamiento para otras enfermedades dermatológicas fuera de ficha técnica como la hidradenitis supurativa, dermatitis atópica, alopecia areata y enfermedad de Behçet que generalmente no responden a terapias convencionales. (19,5)

Como consecuencia de la inhibición de la PDE4, apremilast, que actúa intracelularmente, aumenta el nivel intracelular de cAMP, lo que desencadena una serie de efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. (19)

Este fármaco regula diversas vías inflamatorias e inmunitarias, reduciendo la producción de citoquinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF- α), o interleucinas como la IL-12, IL-17 y la IL-23. Modula los niveles de otras interleucinas anti-inflamatorias como IL-10. Además, el apremilast afecta la expresión de múltiples genes asociados tanto a la respuesta inmune innata como adaptativa. (5)

Mecanismo de acción: se ha demostrado que este inhibidor de la PDE4, impide la conversión de cAMP a AMP, por lo que se produce acumulación de cAMP intracelular. El aumento de cAMP juega un papel importante en la respuesta inmune innata suprimiendo la inflamación por disminución de la expresión de los mediadores pro-inflamatorios mencionados anteriormente, implicados en afecciones psoriásicas o la enfermedad de Behçet. (Figura 2) (19,41)

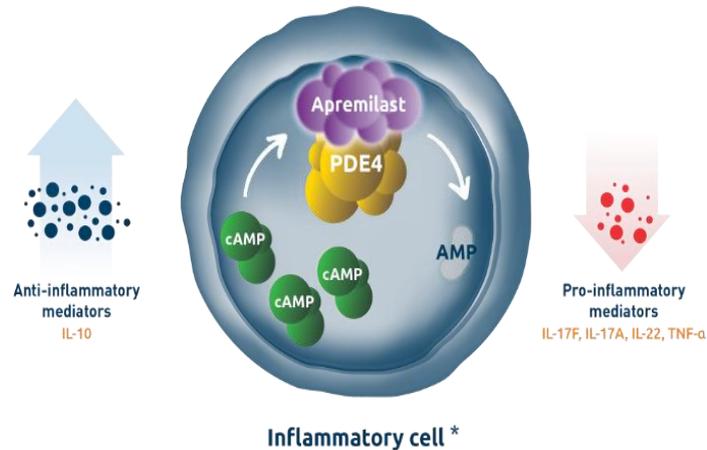


Figura 2. Mecanismo de acción de apremilast. Se observa la disminución de mediadores pro-inflamatorios y el aumento de mediadores anti-inflamatorios. *Figura ilustrativa del mecanismo de acción de apremilast de OTeZLa | European Medicines Agency. (n.d.)*

En lo que a la farmacocinética se refiere, apremilast tiene una vida media de 6-9h y alcanza su concentración plasmática máxima en 2.5 horas (Tmax). Su absorción no parece verse afectada por la ingesta de alimentos. (41,21,22)

Este fármaco es inicialmente metabolizado por la vía del citocromo P450 (CYP), siendo la mayoría de sus metabolitos inactivos. Posteriormente se metaboliza por vías no mediadas por CYP entre las que se incluyen la oxidación, hidrólisis y conjugación. El CYP3A4 es el principal citocromo involucrado en el metabolismo oxidativo de apremilast, con contribuciones menores de CYP1A2 y CYP2A6, también implicados en su metabolismo. El principal metabolito inactivo circulante de apremilast es M12 (conjugado glucurónico O-desmetilado), existiendo otros importantes como M14 o M16, mucho menos activos en la inhibición de PDE4. El 58% se elimina por vía urinaria y el 39% por vía fecal, sobre todo en forma de metabolito inactivo. (41,20-22)

1.1.3. Efectos adversos del apremilast.

Apremilast que fue aprobado por la FDA en 2014 y por la Comisión Europea en 2015, presenta un alto perfil de seguridad y menos efectos secundarios que otros inhibidores de la PDE4 (10, 46)

Los efectos adversos más frecuentes de este fármaco son: diarrea, náuseas y cefalea. Predominan aquellos que se producen a nivel del aparato digestivo, en una intensidad leve-moderada. Tanto la diarrea como las náuseas se dan por un mecanismo común que es el aumento de AMPc que provoca el fármaco. Su incidencia es mayor los dos primeros meses de tratamiento, con una mejora significativa los meses posteriores. (46)

A parte de los efectos adversos mencionados como la diarrea y las náuseas, también puede producir vómitos, infecciones respiratorias del tracto respiratorio superior, nasofaringitis. Otros menos frecuentes: pérdida de peso, migraña, insomnio, disminución del apetito, artralgias, etc. (5,19)

Algunas investigaciones concluyen que menos del 2% de los pacientes interrumpen el tratamiento de apremilast y lo hacen por los efectos adversos que este provoca. (46)

1.2. PSORIASIS Y APREMILAST.

El objetivo principal de nuestro estudio es demostrar si la toma de apremilast en pacientes que utilizan este fármaco para tratar la psoriasis, disminuye el consumo de alcohol. Por tanto, en los siguientes apartados se mencionará brevemente la definición y etiopatogenia de esta patología, así como la patogénesis y el manejo de la misma con apremilast. Además, se mencionarán algunas de las comorbilidades que se asocian a psoriasis, ya que en nuestro estudio la mayoría de pacientes que se estudiaron tenían obesidad tipo 1 y/o esteatosis hepática (alcohólica o no).

1.2.1. Definición y etiopatogenia de psoriasis.

La psoriasis es una enfermedad cutánea autoinmune crónica marcada por presentar un gran comportamiento inflamatorio. (37). Es una patología caracterizada por una proliferación epidérmica exacerbada y un trastorno de la diferenciación con activación inmune de los queratinocitos. (17,47)

Es una entidad muy prevalente a nivel global, afectando al 2-3% de la población mundial y se caracteriza principalmente por la presencia de placas eritematosas que se delimitan con escamas blanquecinas. (47,48).

Su etiología es multifactorial y compleja. Implica desencadenantes ambientales y desregulación inmune, aunque tiene una gran predisposición genética, sobre todo cuando aparece en individuos <40 años. (17 y 37, 48).

Es crucial entender la patogénesis de la psoriasis de cara al manejo terapéutico de la misma. (47). Se va a explicar a través de la participación del sistema inmune, concretamente las vías de señalización TNF (factor de necrosis tumoral), IL-17 e IL-23 y la predisposición genética de cada individuo (17,37,48).

Los queratinocitos al sufrir un trauma externo, liberan péptidos antimicrobianos que pueden interactuar con material celular liberado, activando de manera local células dendríticas (pDC). Estas células dendríticas van a secretar citoquinas como TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa), interleuquinas IL-12, IL-23, provocando así la activación de diferentes células T (T-Helper: Th1 y Th17). Estas últimas, concretamente las Th17, expresan IL-17. Además, la expansión de los linfocitos Th1, retroalimenta el proceso ya que se expande la estimulación de la síntesis de IL-12 e IL-23. También se ven implicadas otras interleuquinas como la IL-6. Todo esto se traduce en liberación de más mediadores

pro-inflamatorios que provocan la inflamación que genera el cuadro de psoriasis. (Figura 3) (47,37).

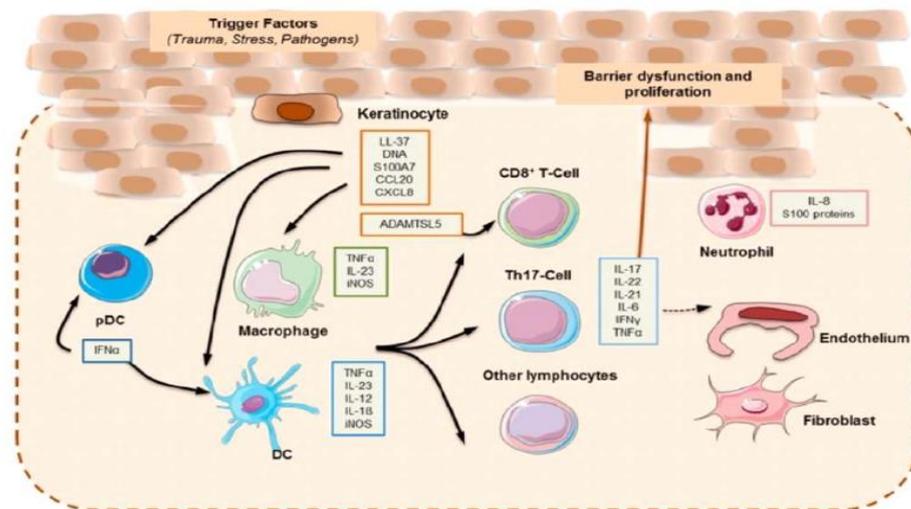


Figura 3. Reacción de un queratinocito dañado. Imagen ilustrativa de Nuevos esquemas terapéuticos en el manejo de la psoriasis. Revista Peruana de Investigación en Salud. 7. 159-161. 10.35839/repis.7.3.1829.

- 1) **Inmunología:** la inmunidad innata y adaptativa (17 y 37, 48) juegan un papel fundamental en la enfermedad. Existe implicación de los circuitos de citoquinas como pueden ser IL23/Th17 y otras. (37,48) Por tanto, en la patogénesis de la psoriasis, va a existir una interacción entre el sistema inmune adaptativo y el sistema inmune innato. Por un lado, se van a producir numerosas citoquinas pro-inflamatorias tanto en epidermis como en dermis, que son las que van a caracterizar el cuadro de la psoriasis y por otro lado, los queratinocitos van a facilitar otros mediadores inflamatorios potenciando la expansión de la activación local. (48)

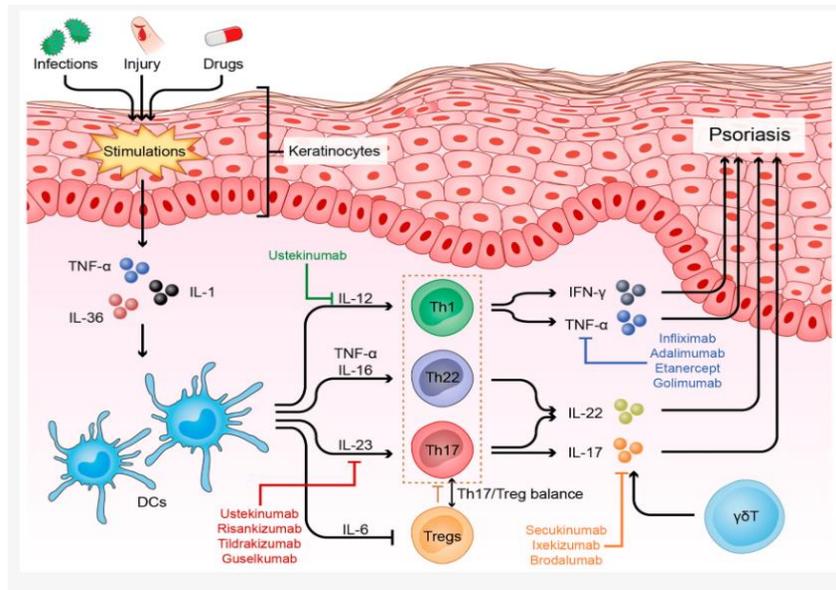


Figura 4. Un estímulo dañino sobre el queratinocito activa la liberación por parte de las células dendríticas de TNF- α , IL12 o IL23, que activan a los linfocitos T helper (Th1 y Th17). La activación de los Th1 provoca la liberación de IFN- γ (interferón inmunitario gamma o de tipo II) y TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa), provocando retroalimentación del proceso, mientras que Th17 libera IL-17. (37) *Imagen ilustrativa de Inflammation and Psoriasis: A Comprehensive review. International Journal of Molecular Sciences, 24(22), 16095.*

2) Genética: el MHC es el principal determinante de la susceptibilidad genética en la psoriasis. (17). La heredabilidad de esta enfermedad explica hasta el 28% de los individuos susceptibles a sufrir psoriasis. (37)

- Los individuos portadores del alelo HLA-Cw6 (sobre todo, psoriasis guttata) aumenta el riesgo de sufrir psoriasis. (37)
- Otros alelos implicados: HLA-B57 y HLA-B40. (17)
- Otros genes:
 - Gen IL36RH, codifica el antagonista del receptor de IL-36 (citoquina con propiedades antiinflamatorias). La mutación de este gen tiene como consecuencia el aumento de producción de IL-8 y otras citoquinas pro-inflamatorias por parte de los queratinocitos que producen cúmulo intraepidérmico de PMN (polimorfonucleares). (17)
 - Gen CARD14, cuya mutación produce un aumento de NF-kB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) y la expresión de diversos genes asociados a psoriasis en los queratinocitos. (17)

1.2.2. Comorbilidades asociadas a psoriasis.

Se considera que la psoriasis es una enfermedad sistémica con múltiples comorbilidades, entre las que se encuentran enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, artritis psoriásica, depresión y ansiedad. (48,53)

Otros estudios realzan la relación de la psoriasis con la obesidad y la esteatosis hepática no alcohólica y otros que en nuestro estudio son de menos interés como enfermedades cardiovasculares, artritis psoriásica, diabetes mellitus 2, etc. (Figura 5)(37,49)

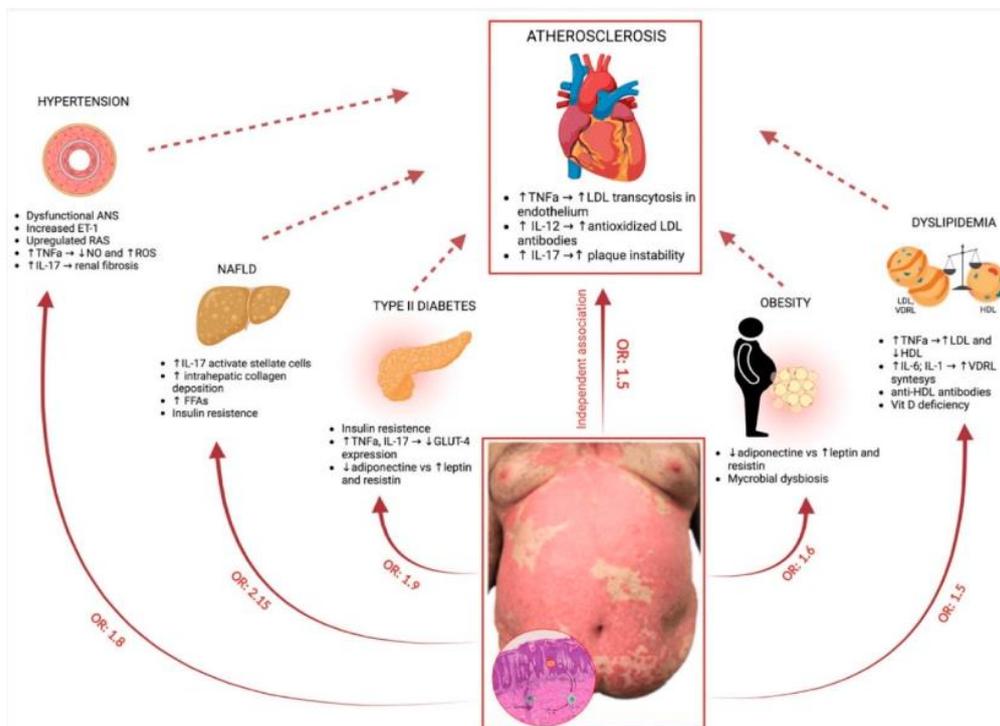


Figura 5. Comorbilidades de la psoriasis. La fisiopatogénesis de la psoriasis, lleva a un estado inflamatorio sistémico que afecta a numerosos órganos, lo que lleva a asociar esta patología a distintas comorbilidades. (37) *Imagen ilustrativa de Inflammation and Psoriasis: A Comprehensive review. International Journal of Molecular Sciences, 24(22), 16095.*

Las que son de interés para nosotros por el tipo de paciente al que se han realizado las encuestas de alcoholismo que se mencionarán posteriormente son: la obesidad que implica disbiosis de la microbiota intestinal (37) que también se comentará a posteriori y la esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD), que va a provocar resistencia a la insulina. (37)

A medida que la psoriasis progresa se incrementan los niveles séricos de los mediadores pro-inflamatorios ya mencionados (IL-6, TNF-α, INF-γ, IL-17, IL-12, etc). En pacientes con psoriasis moderada-severa se ha visto una fuerte asociación con inflamación de órganos como el hígado, articulaciones e incluso a nivel cardiovascular (arterioesclerosis). (49)

Cuando moléculas inflamatorias se difunden hacia la circulación sistémica y luego a varios sistemas de órganos contribuye a la patología de comorbilidades inflamatorias comunes en la psoriasis. (Figura 6) (49)

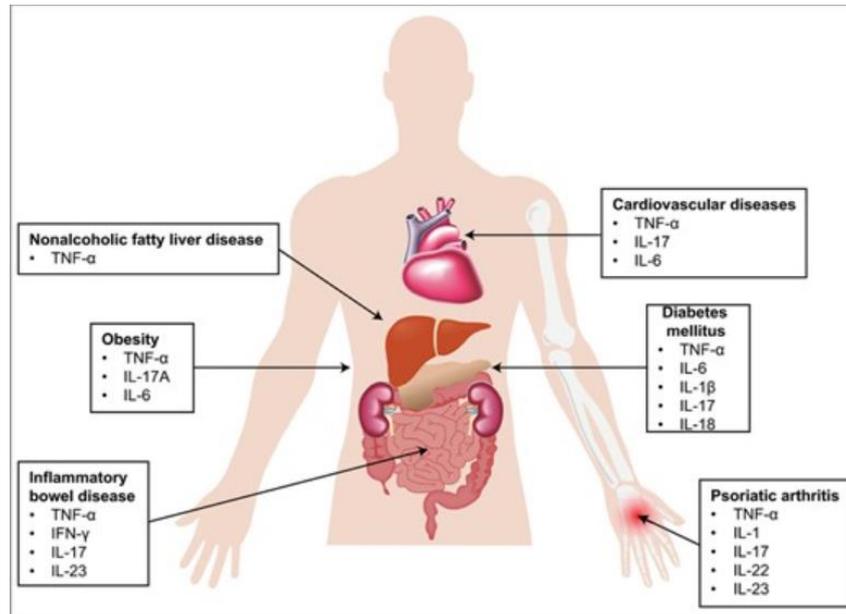


Figura 6. Psoriasis como enfermedad sistémica. Imagen ilustrada de Manejo de la psoriasis como enfermedad sistémica: ¿cuál es la evidencia?, *British Journal of Dermatology*, volumen 182, número 4, 1 de abril de 2020, páginas 840–848, <https://doi.org/10.1111/bjd.18245>

La obesidad es una enfermedad multifactorial que afecta a 1/3 de la población y va en aumento. Por su importancia y relación con la psoriasis, pacientes con psoriasis deben ser candidatos para detectar si sufren o no obesidad y valorar estrategias dirigidas a la disminución de peso. (52) La obesidad promueve el aumento de IL-17, por la activación de las células T del tejido graso. Otras citoquinas como IL-6 van a contribuir al estado inflamatorio de la obesidad. Como se ha comentado anteriormente, el mecanismo fisiopatológico de la psoriasis también lleva a un aumento de IL-17, IL-6 y otras. Además, en un estudio se ha observado que pacientes que presentan obesidad y psoriasis tiene los niveles de leptina incrementados. Sin embargo, los pacientes que presentan solo psoriasis tenían la IL-6 incrementada y una disminución de adiponectina. Por presentar el aumento de interleuquinas pro-inflamatorias en común, se consideró que la obesidad presenta comorbilidad con la psoriasis. (49)

La fuerte asociación entre la psoriasis y la obesidad se atribuye como muestra la imagen al aumento en común de mediadores pro-inflamatorios. Además, en fumadores, también se ha correlacionado el aumento de IL-1. Todo ello conlleva a un incremento de la inflamación, resistencia a la insulina mediada concretamente por el aumento de IL-17R, disfunción endotelial y aterosclerosis, que pueden llevar a sufrir infartos (cerebrales o del corazón) (Figura 7)

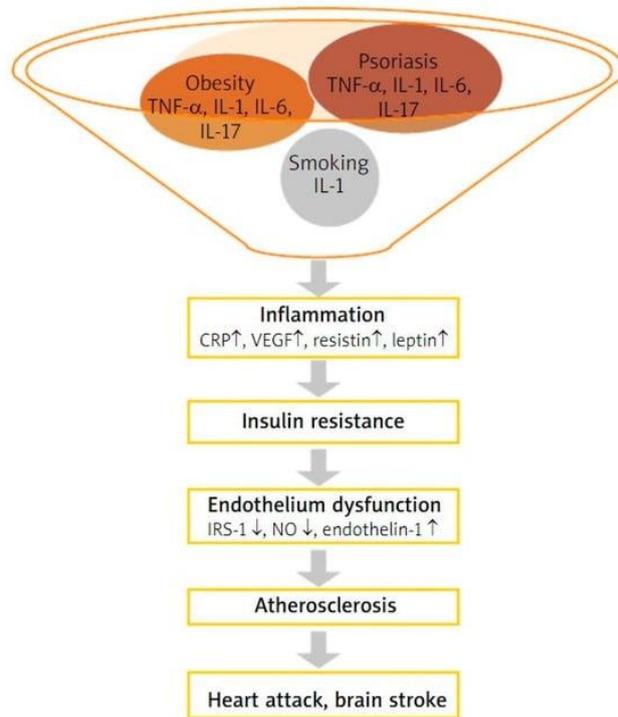


Figura 7. Asociación psoriasis y obesidad. *Imagen ilustrativa de Inflammation and Psoriasis: A Comprehensive review. International Journal of Molecular Sciences, 24(22), 16095.*

En esta relación entre la psoriasis y la obesidad, se ha señalado la importancia del IMC (índice de masa corporal). Se ha demostrado que la prevalencia de obesidad se duplica en pacientes con psoriasis en comparación con la población general. En un estudio prospectivo que duró 14 años, se demostró que el incremento de peso y la adiposidad visceral (circunferencia de cintura, en relación cintura-cadera) contribuyen al desarrollo de psoriasis, considerándose la adiposidad como un potente factor de riesgo. Sin embargo, se sigue debatiendo si la obesidad predispone a sufrir psoriasis o si la psoriasis es lo que desencadena la obesidad. (50)

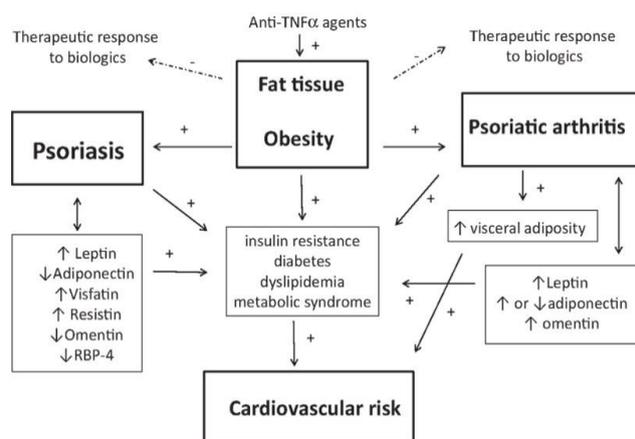


Figura 8. Interrelación psoriasis-obesidad. La obesidad predispone al desarrollo de psoriasis al igual que la psoriasis se asocia a complicaciones relacionadas con la obesidad (resistencia a la insulina, síndrome metabólico, etc). Todas ellas aumentan el riesgo cardiovascular. (50) *Imagen esquemática de Relationships between Adipose Tissue and Psoriasis, with or without Arthritis. Frontiers in Immunology, 5.*

Por otro lado, una revisión sistemática y un metaanálisis, concluyó que las personas con psoriasis tienen >50% de posibilidad de sufrir obesidad, concretamente aquellas que presenten psoriasis grave. Paralelamente, concluyeron que aquellos pacientes con psoriasis sin obesidad, tenían mayor probabilidad de presentar obesidad de nueva aparición en comparación con personas que no tenían psoriasis. (51)

Otra de las comorbilidades notoria en los últimos años en pacientes que sufren psoriasis es la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD). La NAFLD cubre manifestaciones como la simple acumulación de grasa en el hígado (esteatosis hepática) o la NASH (esteatohepatitis) que es además la inflamación del parénquima con agrandamiento de hepatocitos y fibrosis hepática. Esta última puede tener graves consecuencias como la cirrosis. Algunos de los elementos claves que contribuyen al desarrollo de NAFLD son la inflamación crónica de bajo grado y el aumento de resistencia a la insulina, ambos presentes en la psoriasis. Esto último es lo que permite la asociación entre psoriasis y NAFLD. Algunos estudios demostraron que existe una mayor prevalencia de NAFLD en aquellos pacientes con psoriasis de inicio temprano en la infancia y que ello dependen de presentar mayor o menor susceptibilidad genética. (53)

Los pacientes con psoriasis por tanto deben seguir una exploración de rutina entre la que se incluya la sospecha de esta enfermedad. Por ello, es importante conocer los métodos diagnósticos de NAFLD. El gold standard para evaluar tanto esteatohepatitis como fibrosis hepática es la biopsia. (53) Sin embargo, existen otras pruebas como la elastografía o ecografía, (53) de especial interés en nuestro estudio, ya que la muestra de pacientes que se ha utilizado, fueron la mayoría diagnosticados de NAFLD por ecografía.

1.2.3. Mecanismo de acción de apremilast en la psoriasis.

La acción de apremilast ha sido estudiada en diversos contextos in vivo e in vitro en humanos. (10). Este fármaco, al inhibir la PDE4, incrementa el AMPc, aumentando mediadores antiinflamatorios como la IL-10 y disminuyendo citoquinas pro-inflamatorias como el TNF- α , IL-23 e IFN- γ . Estudios in vitro indican que apremilast reduce la infiltración de células dendríticas mieloides y células T en las capas epidérmicas y dérmicas de la piel psoriásica. (18)

A nivel celular (monocitos y células dendríticas), al inhibir la PDE4, los niveles de AMPc aumentan, activando la PKA, lo que a su vez afecta la fosforilación de factores de transcripción como CREB y NF- κ B. Esto resulta en una mayor expresión de citoquinas antiinflamatorias y una reducción en la expresión de citoquinas pro-inflamatorias, lo que disminuye la inflamación y la proliferación de queratinocitos en la psoriasis. (18)

La respuesta inflamatoria que se produce en la psoriasis como se comentó a priori, es el resultado de una interacción entre las células del sistema inmune innato (células dendríticas, macrófagos y neutrófilos) y las del sistema inmune adaptativo (células T), incluso aquellas células no inmunes (queratinocitos, fibroblastos o condrocitos). La enzima encargada de modular la producción de mediadores pro-inflamatorios y anti-inflamatorios en estas células, es la PDE4. (42)

Las señales pro-inflamatorias, incluidas aquellas que proceden de la activación de la vía de los toll-like-receptor (TLR4), en las células dendríticas, monocitos y otras, son el resultado de la activación del factor de transcripción nuclear kappa B (NF- κ B) y por tanto de aumentar la expresión de mediadores pro-inflamatorios como: IL-23, factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa) e interferón- γ (IFN). (42)

De forma simultánea, otras señales que provienen de los receptores acoplados a proteínas G (GPCRs), están produciendo AMPc. En las células de la estirpe blanca (linfocitos y células dendríticas), el AMPc se convierte en AMP mediante hidrólisis gracias a la PDE4. Por ello, en células del sistema inmune innato apremilast al actuar sobre PDE4 inhibe la degradación AMPc en AMP, aumentando por tanto el AMPc y activando PKA y, por consiguiente, otros factores de transcripción como CREB. En conjunto, el apremilast disminuye la respuesta inflamatoria y los niveles de otras células inmunes, así como disminuye por mecanismos directos la activación y proliferación de otras células no inmunes (queratinocitos) que producen este fenómeno inflamatorio. (42)

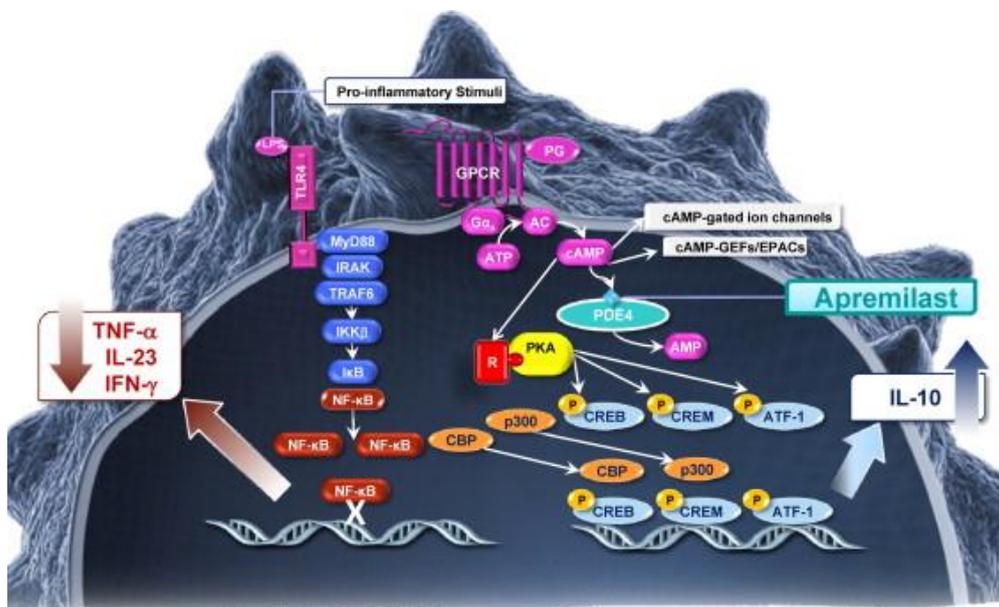


Figura 9: Acción de apremilast sobre la PDE4. Apremilast tiene como diana principal la PDE4, encargándose de modular la expresión de mediadores pro-inflamatorios y anti-inflamatorios. (42) REF42: los inhibidores de la PDE4 tienen un gran potencial para modular la respuesta inflamatoria. Han demostrado tener la capacidad de reducir la expresión de mediadores pro-inflamatorios como IL-23 y TNF-alfa a la vez que promueven la expresión de mediadores anti-inflamatorios como IL-10. (37,42). *Imagen ilustrativa de la acción de apremilast de Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. Biochemical Pharmacology, 83(12), 1583–1590.*

1.3. DIANAS TERAPÉUTICAS DE APREMILAST Y EFECTO SOBRE LAS ADICCIONES.

1.3.1. Vía protein quinasa A (PKA) y vía protein quinasa G (PKG)

Las fosfodiesterasas (PDE) ya mencionadas, regulan el cAMP y el cGMP, lo que afecta a la activación de la PKA (protein quinasa A) y la PKG (protein quinasa G). (2) Los inhibidores de la PDE4 como apremilast o rolipram han demostrado disminuir el

consumo de alcohol en roedores, incluso se han relacionado con la disminución de otras sustancias adictivas como el tabaco. (4)

Al inhibir la degradación de AMPc, y, por tanto, aumentar los niveles del mismo a nivel intracelular, se activa la PKA que seguidamente modula receptores como el NMDA, el DARPP-32 y el CREB (2,4).

Este fármaco también regula la función de los receptores de ácido γ -aminobutírico (GABAA), esenciales en la respuesta al alcohol. (2, 4, 44)

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC que se sintetiza a través de la descarboxilación del ácido glutámico a través de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD). Este neurotransmisor se va a distribuir por numerosas áreas del cerebro y ejerce su efecto a través de dos receptores específicos: GABAA (ionotrópico) y GABAB es (metabotrópico). Sus receptores se han considerado una diana terapéutica para muchas patologías en las que este neurotransmisor se ve implicado, siendo una de ellas el alcoholismo de especial interés en nuestro estudio por su asociación con apremilast. (44,4)

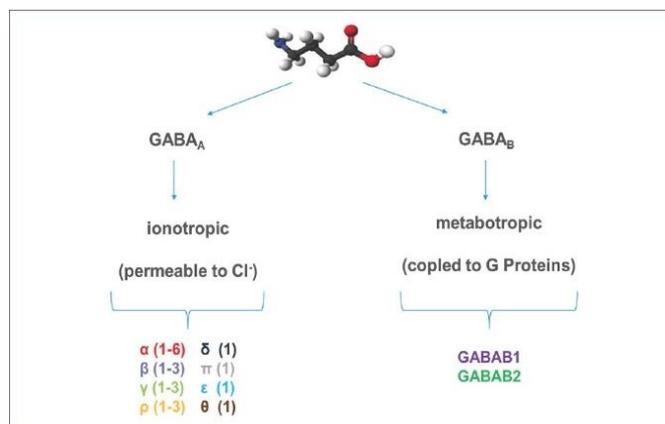


Figura 10. Estructura molecular de GABA. Se observa la estructura molecular de GABA y de los receptores GABA. El receptor GABAA es de especial interés en el consumo de alcohol ya que este modificará la expresión de algunas de las subunidades de este receptor. (44)

Los receptores GABAA son una diana clave para el etanol. En función del tipo y duración de consumo de alcohol la expresión de algunas subunidades de los receptores GABAA se va a ver modificada, entre ellas la subunidad β 3. (44,2) Cuando apremilast actúa fosforilando la subunidad β 3 de los receptores de gamma-aminobutírico-a (GABAA), ha demostrado tener efectos sobre la reducción la ingesta de alcohol en ratones además de cambiar comportamientos relacionados con el consumo (2,4)

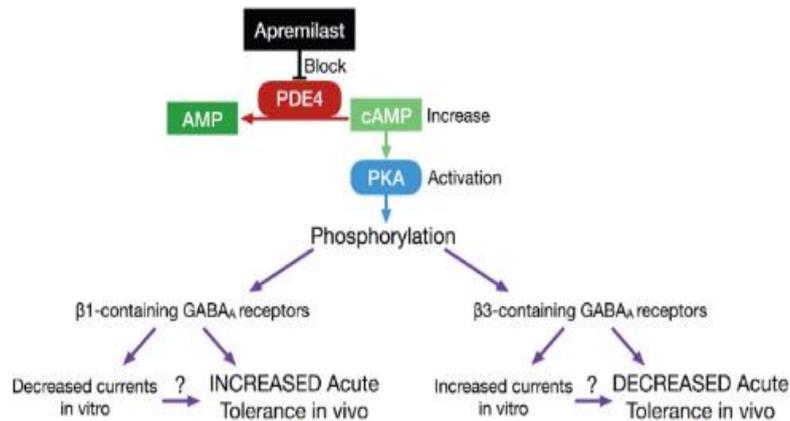


Figura 11. Efecto de apremilast sobre los receptores GABA. Como muestra la apremilast inhibe la PDE4, lo que incrementa los niveles intracelulares de c-AMP y activa PKA. Así, fosforilación de las subunidades β3 de receptores GABA_A por parte de la PKA es crucial para regular el consumo de alcohol y las conductas relacionadas. (2). *Imagen adaptada de Apremilast-induced increases in acute ethanol intoxication and decreases in ethanol drinking in mice involve PKA phosphorylation of GABA_A β3 subunits. Neuropharmacology, 220, 109255.*

El efecto de este fármaco en la modulación de las conductas de consumo de etanol se ha demostrado también en otros estudios recientes sobre modelos murinos y humanos. (2,10)

1.3.2. Implicación del sistema dopaminérgico y sistema de recompensa en alcoholismo. Papel del área tegmental ventral (ATV) y núcleo accumbens (NAc) en las adicciones.

La presencia de moléculas de PDE4 en ciertas regiones cerebrales relacionadas con la recompensa va a estar altamente relacionada con la dependencia de sustancias y regula las respuestas conductuales al alcohol, lo que repercute en la dependencia del alcohol y las drogas. (2).

En el estudio mencionado anteriormente, se investigó el papel de la PDE4 en el núcleo accumbens (NAc), una región fundamental en la regulación de la ingesta de alcohol, así como su impacto en el comportamiento por consumo de alcohol. Técnicas como la electrofisiología e infusiones de fármacos actuando en las dianas (especialmente en el NAc), han demostrado que apremilast puede disminuir el consumo de alcohol y reducir los niveles de alcohol en sangre al aumentar la actividad neuronal del núcleo accumbens (NAc). (10)

En condiciones fisiológicas, la activación del sistema de recompensa es responsable de percibir estímulos y experimentar placer y felicidad, que se logra a través de la estimulación del área tegmental ventral (ATV) que contiene los cuerpos celulares de las neuronas dopaminérgicas (DA). Además, este sistema está asociado en gran medida con

la transmisión dopaminérgica lo que conlleva a un aumento de la liberación de dopamina, facilitando la búsqueda de placer. (25)

Las principales estructuras implicadas en el sistema de recompensa son: córtex prefrontal ventromedial y córtex cingulado anterior, núcleo estriado ventral (concretamente el núcleo accumbens) y tálamo, especialmente cuando aparece impulsividad (incapacidad de detener el inicio de acciones). Mientras en lo que se refiere a la compulsividad (incapacidad de detener acciones que ya están en marcha), se ha visto que se activan otras áreas neuroanatómicas como son el córtex orbitofrontal, núcleo estriado dorsal y tálamo. (39)

Los ganglios basales son cúmulos de materia gris compacta incluidos en la zona profunda de la sustancia blanca telencefálica. Se dividen en: cuerpo estriado y claustró. A su vez, el cuerpo estriado se divide en núcleo caudado y núcleo lenticular (putamen y globo pálido) (45)

La unidad formada por la porción rostro-ventral de la cabeza del núcleo caudado y el putamen conforma lo que se conoce como núcleo estriado. El núcleo estriado es un núcleo de entrada, que en su mayoría contiene neuronas espinosas medianas (95%). Los principales neurotransmisores implicados en estas regiones y sus conexiones son el ácido gama-aminobutírico (GABA) y la dopamina (DA). Además, la mayor parte de estas neuronas expresan receptores de dopamina (DA), siendo D1 y D2 las dos vías de salida del NAc. (10, 45).

Los ganglios basales son estructuras importantes ya que participan en procesos como la memoria, el aprendizaje y se han asociado como un punto clave de este estudio para problemas como la drogadicción, de ahí su relación con el sistema de recompensa. (45)

Las neuronas dopaminérgicas del ATV, se van a proyectar a múltiples zonas del cerebro entre las que se incluye el NAc (núcleo accumbens), CPFm (corteza prefrontal medial) y la amígdala. Sustancias que generan adicción como la nicotina y el alcohol, van a activar el sistema mesolímbico desencadenando un aumento de DA en el NAc. (25,28)

El ATV contiene neuronas que producen DA, GABA y glutamato. Las neuronas que producen DA, que en este estudio son las que nos interesan por su relación con el alcohol, se localizan principalmente en el mesencéfalo ventral. Además, se conoce que el 60% de ATV está formado estas neuronas. (25)

La dopamina (DA) por tanto es un neurotransmisor que se produce principalmente en las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo (ATV: área tegmental ventral y SN: sustancia negra, fundamentalmente). Este neurotransmisor es clave en el centro de recompensa de las drogas, por lo que cualquier droga que pueda generar adicción aumenta la DA. (32). Lo hará mediante el sistema de conexión que existe entre el ATV y el NAc que son dos regiones cerebrales muy relacionadas y ampliamente estudiadas por su relevancia en el consumo y la predilección por el alcohol. (32y30)

El patrón específico de descarga de las neuronas del ATV en la situación de adicción depende de la presentación de la recompensa. En la fase inicial del consumo de alcohol, cuando el alcohol es una recompensa inesperada, se produce una mayor frecuencia de liberación de dopamina, lo que resulta en un aumento transitorio esta sustancia. Sin embargo, si la recompensa es esperada debido a un estímulo previo, la liberación de

dopamina ocurre inmediatamente después del estímulo y se ajusta a la magnitud esperada de la recompensa. Si la recompensa no se entrega en el momento esperado, los niveles de dopamina disminuyen por debajo de lo normal, lo que motiva a la persona a buscar otras formas de obtenerla. Por tanto, el consumo prolongado de alcohol conduce a una disminución en la transmisión de dopamina (25)

Esto puede ser causado por diversos factores, como una disminución en la frecuencia de liberación de dopamina desde el VTA, una mayor actividad transmisora dopaminérgica en el estriado (NAc) o un aumento en la transmisión GABAérgica que inhibe la actividad de las neuronas dopaminérgicas. (25).

El alcohol interactúa principalmente con los receptores GABAA de manera presináptica e indirectamente postsináptica, afectando la liberación de neurotransmisores. Tras la ingesta de alcohol, se produce una inhibición de receptores a nivel presináptico para restaurar la homeostasis de la transmisión de GABA. Esto aumenta la transmisión GABAérgica, lo que mejora el estado de ánimo y tiene efectos ansiolíticos. Con el consumo crónico de alcohol, se desarrolla tolerancia a sus efectos sedantes, y la interrupción repentina del consumo o el síndrome de abstinencia alcohólica que llevan a la estimulación de los sistemas de neurotransmisores. (25)

En estudios recientes se ha demostrado que apremilast reduce el consumo de alcohol al aumentar la transmisión sináptica de las neuronas espinosas medianas del NAc (tanto las que expresan el receptor de dopamina D1 como D2), aunque va a promover la salida principalmente a través de las neuronas espinosas medianas que expresan el receptor D1. (10)

Cuando el sistema de recompensa es estimulado por la sed, el hambre o el sexo, la liberación de dopamina es gradual y constante. Sin embargo, cuando la estimulación es inducida por sustancias como el alcohol que van a generar adicción, la frecuencia de descarga de dopamina es mucho mayor. (25)

En conclusión, el principal neurotransmisor implicado en los procesos de adicción que van a estimular el sistema de recompensa, es la dopamina, cuyas señales van mayormente al núcleo accumbens para desencadenar los efectos reforzantes de las drogas viéndose implicadas las vías dopaminérgicas-estriato-tálamo-corticales. En la drogadicción, por tanto, existe un aumento exacerbado de dopamina en las regiones de recompensa del cerebro, favoreciendo el consumo impulsivo y compulsivo de cualquier droga. (32)

El consumo de drogas viene impulsado por el efecto farmacológico de una droga sobre distintas áreas del cerebro. Los principales factores que causan el consumo de las mismas, puede estar influido por factores genéticos, del desarrollo o psicosociales. **(32)**

Todas las sustancias que puedan dar lugar a adicción como la nicotina o el alcohol, afecta el sistema dopaminérgico, aumentando de forma directa la DA en la hendidura sináptica y posteriormente en el núcleo estriado ventral (concretamente en el NAc). Por ello, se considera que el circuito mesolímbico dopaminérgico es la vía final común de la recompensa. (25,39)

Entre las diferentes sustancias de abuso, cada una tendrá su diana farmacológica. El alcohol, que es el principal objetivo de nuestro estudio, difiere a la mayoría de las drogas.

Va a actuar sobre diferentes receptores, entre ellos a los receptores específicos de etanol (EtOH), aumentando de forma indirecta la DA. También va a tener efectos sobre otros como los receptores post-sinápticos GABAA o en los pre-sinápticos metabotrópicos del glutamato (mGluR), inhibiendo liberación del mismo. El alcohol además actúa aumentando la neurotransmisión inhibitoria en las sinapsis GABAérgicas y como consecuencia aumentando la liberación de GABA. (39,32)

Un estudio reciente investigó el papel de la PDE4 en el núcleo accumbens (NAc) y su impacto en el comportamiento por consumo de alcohol, por ser una región clave en la regulación de la ingesta de alcohol. Los resultados sugieren que Apremilast podría reducir el consumo de alcohol, especialmente cuando se realizan infusiones en el NAc. En un estudio de asociación genómica se ha asociado que la PDE4 (concretamente PDE4b, por tener mayor expresión en NAc en pacientes que ingieren alcohol de forma crónica) tiene relación con la dependencia del alcohol y el tabaco, por lo que se plantea como posible objetivo molecular para tratar el AUD. (10)

Los resultados tras realizar infusiones del fármaco en NAc mostraron una disminución significativa tanto en el consumo excesivo del mismo como en los niveles de alcohol en sangre. Por ello que este inhibidor de la PDE4 se ha considerado útil actuando sobre la diana (NAc) para reducir el consumo perjudicial de alcohol. No se afectó ni la ingesta de agua ni sacarina, sino, un efecto selectivo en el consumo de alcohol. Sin embargo, los hallazgos sugieren la necesidad de investigaciones adicionales sobre este fármaco como posible terapia para el AUD. (10)

Otro estudió sobre modelos murinos reveló que el consumo crónico de alcohol también podría tener efecto sobre la expresión genética circadiana en regiones clave relacionadas con la ingesta de alcohol y la regulación del ritmo circadiano. Las principales áreas que se vieron implicadas fueron aquellas regiones cerebrales circadianas y dopaminérgicas como: el área tegmental ventral, núcleo accumbens y el núcleo supraquiasmático (marcapasos circadiano). Su importancia radica en la conexión de la vía dopaminérgica y las entradas de DA del VTA hacia el núcleo supraquiasmático, fundamentales para el funcionamiento de ritmo circadiano normal. (30)

Por tanto, inhibidores de la PDE4, como rolipram o apremilast, siendo este último un tratamiento de reciente interés para AUD, además de reducir el consumo excesivo de alcohol, podrían mejorar alteraciones causadas por el etanol en la expresión de los genes circadianos, sin alterar los ritmos circadianos, aunque no se ha demostrado aún. (30)

1.3.3. Neuroinflamación.

Las células gliales, entre las cuales se encuentran la microglía y la macroglía conformada por astrocitos, células oligodendrocíticas y células revestidoras, desempeñan un papel crucial en la regulación de la respuesta inmunitaria del cerebro. (25) Además de estar implicadas en la protección del SNC, juegan un papel crucial en la neuroinflamación. (24)

Los astrocitos mantienen la integridad de la barrera hematoencefálica regulando la migración de linfocitos y monocitos hacia el SNC. Además, integran señales de las sinapsis neuronales y regulan la secreción de neurotransmisores en el área sináptica. También participan en la respuesta inflamatoria cerebral aumentando la expresión de genes para factores pro-inflamatorios como IL-1 beta, IL-6, TNF- α e INF- γ . (25)

La microglía, consideradas las células primarias del sistema inmunitario innato del cerebro y la médula espinal, se encargan de supervisar el microambiente tisular, modulando la transmisión sináptica directamente o a través de interacciones con astrocitos. (25)

Este sistema de seguridad cerebral, se activa mediante una cascada de señalización desencadenada por receptores tipo TLRs (toll like receptors), un mecanismo fundamental en la patogénesis de la adicción. (25)

Así, el consumo crónico de alcohol produce una activación de los astrocitos y la microglía, además de incrementar señales neuroinmunes. (4) Por ello se ha relacionado con la neuroinflamación. (24)

Los TLRs (Toll-like receptors) son un grupo de proteínas transmembrana responsables del reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). En el SNC (sistema nervioso central), los TLRs se van a expresar tanto en las células inmunes, incluyendo microglia y astrocitos como en células no inmunes. (23y24)

Sustancias como los opioides, psicoestimulantes o el alcohol provocan la activación de receptores TLR4 con su consecuente respuesta pro-inflamatoria (23), además de verse implicados en la patogénesis de AUD. (24) Esto se debe a que el etanol provoca la activación de TLR4 provocando la liberación de citoquinas pro-inflamatorias en el SNC (concretamente TNF- α , IL-6 e IL-1 β). (23 y 24)

Existen varios mecanismos por los cuales el etanol induce neuroinflamación, entre los que se encuentra la señalización de la vía TLR4. El etanol aumenta la expresión de moléculas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 1 beta (IL-1 β), NF- κ B, óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) y la ciclooxygenasa-2 (COX2) en modelos animales con TLR4 funcional, pero no en aquellos con deficiencia de TLR4. (23y24). Por tanto, consumo de alcohol, en exceso o de forma crónica, afecta la función inmune al alterar la actividad estos receptores en la microglía. (25)

Se ha demostrado que Ibutilast, otro inhibidor selectivo de las fosfodiesterasas, a dosis de 50mg, presenta mejora en pacientes que presentan un AUD moderado-severo, aunque no queda claro que sea un fármaco que disminuya subjetivamente la ingesta de alcohol. Mientras, otros inhibidores de PDE4 como apremilast o el agonista selectivo de PPAR-alfa fenofibrato están en estudio para comprobar que estos puedan disminuir el consumo excesivo de alcohol, el consumo por atracón y la neuroinflamación desencadenada por la ingesta crónica de esta sustancia. (23)

Además, la ingesta crónica de alcohol afecta la estructura cerebral, especialmente la mielina (fundamental para la comunicación neuronal). Los resultados de estudios actuales, muestran que la activación por consumo de etanol de ciertos receptores desencadena una respuesta inflamatoria en el cerebro, lo que resulta en cambios significativos en las proteínas y la estructura de la mielina. Se descubre que la neuroinflamación inducida por el alcohol podría ser responsable de la pérdida de materia blanca y la alteración de la mielina, lo que sugiere una conexión entre el abuso de alcohol y el daño cerebral observado en personas alcohólicas. (6)

En conclusión, existen numerosas enfermedades que provocan neuroinflamación, entre ellas, el trastorno por consumo de alcohol. Por tanto, según lo revelado en estudios, el etanol va a producir neuroinflamación. (24, 25). La persistencia de esta neuroinflamación, provoca neurodegeneración de ciertas áreas del cerebro implicadas en la adicción al alcohol, favoreciendo el ciclo de la adicción al alcohol en pacientes con AUD. (23).

El consumo de alcohol también va a afectar al sistema inmune intestinal, conocido como GALT (gut associated lymphoid tissue). Está compuesto por células inmunes (75%) de todo el sistema inmune y por inmunoglobulinas (80%) que produce el propio intestino.

La superficie de las células intestinales está cubierta por flora bacteriana beneficiosa que asegura el funcionamiento del sistema inmune intestinal. Cada persona tiene un microbioma propio que viene condicionada desde el nacimiento, pero va sufriendo cambios a lo largo de la vida por factores externos. Entre los factores externos que afectan a la microbiota intestinal se encuentra el alcohol, cuyo consumo lleva a la alteración de diversos órganos y tejidos: intestino, hígado, inmunodeficiencia, etc. (25)

La microbiota intestinal es parte del eje intestino-cerebro, que se comunica con el sistema nervioso central a través de diversas vías, incluyendo el sistema inmunológico, mediante el metabolismo del triptófano, el nervio vago y el sistema nervioso entérico. Esta vía de señalización juega un papel importante en la generación de efectos negativos del consumo de alcohol, como por ejemplo una respuesta inflamatoria sistémica, deficiencia inmunológica, hepatitis y trastornos del estado de ánimo. El consumo de dosis altas de alcohol (2-3g/kg), provoca descomposición del tejido intestinal y la liberación de endotoxinas bacterianas, aumentando la permeabilidad intestinal. (25).

Al afectarse la barra intestinal, apremilast puede provocar un aumento de absorción de alcohol en el intestino y como resultado un aumento de los niveles de alcohol en sangre. (10). Además, la activación de TLR en células mononucleares de sangre periférica lleva a la activación del sistema inmunológico, provocando inflamación sistémica. Se observó que en individuos con dependencia alcohólica hay una respuesta inflamatoria crónica “estéril”, es decir sin infección bacteriana o viral, que se manifiesta con elevación de factores inflamatorios como TNF α , interleucinas IL-1 β , IL-6, IL-8, etc. (25)

El consumo crónico de alcohol también puede provocar disbiosis. Dado el eje de conexión entre intestino y cerebro, se ha visto que cambios en la microbiota intestinal, influyen en los neurotransmisores en el SNC. Se ha confirmado que las bacterias probióticas como Lactobacillus y Bifidobacterium, a través del nervio vago, afectan los receptores GABA B , que desempeñan un papel clave en los trastornos del estado de ánimo y los síntomas de ansiedad en los alcohólicos. Esto indica que las alteraciones en la microbiota intestinal tienen un impacto significativo en la desregulación del sistema inmunológico y en el deterioro inmunológico tan común en los alcohólicos. Parece que tanto el consumo de alcohol como la disbiosis intestinal son necesarios para causar permeabilidad intestinal. (25)

La filtración de endotoxinas bacterianas a través de una pared intestinal perforada hacia la circulación portal, activa una cascada de señalización de muchos receptores tipo Toll en el hígado (TLR1-9), y las células de Kuppfer activadas secretan una variedad de factores proinflamatorios, lo que crea la base patogenética para el daño hepático inducido por el alcohol. Por tanto, los trastornos de adicción causados por etanol, no

solo causan daños en el sistema inmune innato, sino que también causan daño hepático crónico. (25)

Por tanto, el consumo de alcohol afecta la barrera hematoencefálica, provocando que las células inmunitarias periféricas migren al SNC y desencadenen la inflamación. Esta inflamación persistente, que continúa incluso después de la abstinencia del alcohol, está asociada con el deseo de consumir alcohol, lo que sugiere una relación entre el sistema inmunológico y los síntomas clínicos de la adicción. (25)

Es crucial comprender el papel de la neuroinflamación en el AUD para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas ya que, enfoques dirigidos a modular la respuesta inmunitaria y reducir la neuroinflamación pueden ser prometedores en el tratamiento y la prevención del AUD. (24)

1.3.4. Neuroplasticidad.

Por otro lado, cuando existe una estimulación dopaminérgica excesiva y repetida provocada por las sustancias de abuso como pueden ser la nicotina y el alcohol, entra en juego la neuroplasticidad. (32).

La plasticidad sináptica es el mecanismo a través del cual se producen cambios en el número o intensidad de conexiones sinápticas dependientes de la actividad sináptica. Implica potenciación a largo plazo (LTP) o depresión a largo plazo (LTD) de la transmisión sináptica entre neuronas. (29).

La nicotina y el alcohol van a inducir la persistencia de las adaptaciones neuroplásticas tanto en las neuronas DA mesencefálicas, como en las proyecciones hacia el NA. Esto lleva a que exista mayor predisposición al consumo continuado de drogas y conductas rígidas. Varía según el tipo de droga, asociándose estos comportamientos adictivos después del consumo repetido, mayormente para drogas como la heroína o metanfetamina y menor para drogas como el cannabis, cocaína o el alcohol. (32)

Las drogas de abuso, por tanto, van a provocar alteraciones en la plasticidad sináptica modificando los circuitos neuronales. Existen varias drogas que participan en esto, como son las benzodiazepinas, la cocaína o la nicotina. Pero concretamente el etanol va a jugar un papel importante en la neuroplasticidad al elevar de forma significativa la DA en el sistema dopaminérgico que va a repercutir en áreas del cerebro como son VTA y NAc. (29)

1.3.5. Nicotina y otras drogas.

La nicotina que también es una droga de abuso que podría tener cierta relación con los efectos de apremilast puesto que aumenta la IL-6. La nicotina actúa sobre receptores de acetilcolina específicos post-sinápticos (nAChR $\alpha 4\beta 2$) produciendo de una forma directa un aumento de DA en el NAc dado que produce aumento de la actividad neuronal en ATV, o de forma indirecta por activación de las neuronas moduladoras de ATV (GABA y Glut). (32, 39). Otros estudios demuestran que la nicotina también provoca liberación de DA al actuar sobre los receptores de estas neuronas en VTA. (31)

La cotinina es un metabolito activo específico derivado de la nicotina y presente en el tabaco. Se considera un marcador de alta exposición a la nicotina ya que puede desencadenar un aumento del estrés oxidativo y respuestas inflamatorias. Estos procesos que afecta a los vasos sanguíneos han demostrado cierta asociación niveles de cotinina elevados en pacientes fumadores. Generalmente, la inflamación y estrés oxidativo se caracterizan por una alta expresión de IL-6 y una baja expresión de SOD (superóxido dismutasa). Estas condiciones pueden apoyar la patogénesis del desarrollo de enfermedades cardiovasculares en fumadores. (26)

Otras sustancias que van a activar las neuronas DA del ATV del sistema de recompensa, son la cocaína, las anfetaminas y otras como el cannabis. (31).

Las anfetaminas, a diferencia de la nicotina o del alcohol, actúan bloqueando los transportadores de monoaminas DAT/VMAT2 aumentando DA. De la misma manera la cocaína y el metilfenidato bloquean DAT inhibiendo la recaptación de DA y aumentando los niveles de DA en el NAc. (32)

Por otro lado, la cocaína parece tener efectos selectivos. Los roedores utilizados para el estudio demostraron que no solo desarrollan preferencias por el alcohol, sino que desarrollaron comportamientos complejos frente a las infusiones de cocaína. Se demostró que existía correlación entre el comportamiento de las ratas utilizadas durante el estudio y la excitabilidad de las neuronas en el NAc durante las distintas fases de adicción. Así se concluyó que los la autoinfusión de cocaína influye en la plasticidad de NAc, pero no cambia los parámetros de los neurotransmisores. (31)

En estudios realizados a pacientes con AUD en tratamiento y con intento de suicidio, se observó un aumento importante de los niveles de IL-6. Por ello existe comorbilidad del uso de nicotina con AUD, porque ya en pacientes con intentos de suicidio y depresión se habían observado estos aumentos de IL-6. También se ha asociado un aumento de la IL-6 en pacientes que no presentaban AUD, pero eran fumadores. Es decir, se asocia un aumento de IL-6 al uso de nicotina, viéndose afectadas mayormente las mujeres. (27)

Diferentes estudios están investigando la posible implicación del fármaco en la disminución del tabaco, ya que este fármaco parece disminuir los niveles de IL-6. Aunque en el presente estudio intuye que dado el mecanismo de acción apremilast podría ser objeto de estudio del futuro...por la patogenia este fármaco podría ninguna asociación de que apremilast disminuy el consumo de tabaco, en investigaciones posteriores podría demostrarse que el fármaco tenga un papel sobre el tabaquismo, siendo objeto de estudio al futuro.

1.4. TRASTORNO POR CONSUMO DE ALCOHOL (AUD) Y APREMILAST.

1.4.1. Metabolismo del etanol.

El metabolismo del etanol se produce principalmente a través de dos vías metabólicas: la vía de oxidación del alcohol y el sistema microsomal etanol oxidante (MEOS). (34)

A. La vía de oxidación del alcohol es la más común e involucra dos enzimas específicas:

- La enzima alcohol deshidrogenasa (ADH), la cual cataliza la conversión del etanol en acetaldehído, sustancia muy tóxica, que puede causar daños en órganos importantes como páncreas, cerebro o hígado, siendo particularmente significativo en este último. (34)

Sin embargo, el daño que se produce a nivel cerebral está más asociado a la producción de acetaldehído metabolizado por la vía MEOS, que como se comentará a posteriori, va a metabolizar el alcohol a través de la enzima CYP1E1. (36)

- La enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH), que convierte el acetaldehído en acetato, menos activo y dañino. (34)

- Finalmente, el acetato que sale del hígado y a tejidos periféricos, se convierte en acetyl CoA, otro metabolito importante para producir principales nutrientes, (35) además terminar descomponiéndose en CO₂ y H₂O para ser eliminado por otros tejidos. (34)

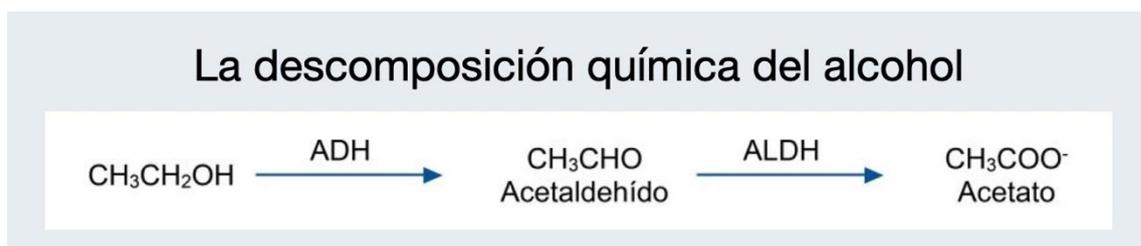


Figura 12. Metabolismo del etanol. Figura ilustrada de *El metabolismo del alcohol* / National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). (n.d.).

- B. El sistema MEOS (microsomal etanol oxidante), donde interviene principalmente el citocromo P450 (isoforma CYP2E1), que es capaz de oxidar directamente el etanol a acetaldehído. (36) Esta última es una sustancia con elevada toxicidad, incluso considerada carcinógena que puede causar daños en órganos como el hígado, el páncreas y el cerebro. (34)

Se ha estudiado que esta vía de metabolización del etanol va a tener en cuenta el factor tolerancia, por lo que se destaca el interés de la misma frente al estudio del consumo crónico de alcohol. Se comprobó que la ingesta crónica de alcohol eleva de manera significativa la actividad del sistema MEOS y se asocia a un incremento de la expresión del citocromo p450, concretamente de la isoforma CYP1E1. Sin embargo, se ha demostrado que este proceso genera ROS (especies reactivas de oxígeno), provocando estrés oxidativo y daño celular. (36)

Ambas vías metabólicas, cuando se activan debido al consumo prolongado de etanol, pueden contribuir al estrés celular, la inflamación y el daño tisular, principalmente en el hígado. Este daño puede desencadenar enfermedades hepáticas y otros trastornos relacionados con el consumo excesivo y prolongado de alcohol. (34y36)

1.4.2. Acción del Apremilast sobre las vías inflamatoria y enzimática del etanol.

Los inhibidores de la PDE4 como apremilast pueden influir en las vías metabólicas del etanol a través de su acción en la señalización celular y la modulación de la respuesta inflamatoria. (9)

1. Regulación de la señalización celular: La PDE4 es responsable de la degradación de segundos mensajeros como el AMP cíclico (AMPC). Al inhibir la PDE4, se aumenta la concentración intracelular de AMPC. Esto puede modular diversas vías de señalización celular, incluyendo aquellas implicadas en el metabolismo del etanol. (9)
2. Modulación de la respuesta inflamatoria: Se ha observado que la PDE4 está asociada con la regulación de la respuesta inmune e inflamatoria. La inhibición de la PDE4 puede reducir la inflamación inducida por el consumo crónico de etanol, lo que podría tener un efecto protector en las vías metabólicas implicadas en el metabolismo del etanol. (9)

Estos efectos podrían contribuir a la reducción de la toxicidad del etanol y posiblemente a la prevención de las vías metabólicas inflamatorias relacionadas con el daño hepático y otros efectos adversos asociados con el consumo excesivo de alcohol. (9)

1.4.3. Trastorno por consumo de alcohol. Tratamientos aprobados para AUD.

El Trastorno por consumo de alcohol (AUD) es una entidad crónica y prevalente caracterizada por el consumo compulsivo de alcohol, pérdida del control sobre la ingesta y malestar emocional cuando se pierde el acceso al consumo. A pesar de las consecuencias clínicas negativas que pueda conllevar, sigue siendo el trastorno más común por abuso de sustancias. (38, 54) Según los criterios del DSM-5 se va a clasificar en función de la intensidad de los síntomas en: leve, moderado o grave. (54). El consumo de alcohol está vinculado a múltiples enfermedades graves, como enfermedades cardíacas, cáncer, cirrosis hepática y lesiones, y se relaciona con un número considerable de muertes. Además, tiende a estar asociado con otros trastornos por consumo de otras sustancias (por ejemplo, la nicotina). (24, 38)

La adicción al alcohol se va a presentar como un ciclo compuesto por tres etapas interrelacionadas: consumo excesivo o intoxicación, síndrome de abstinencia y anticipación o preocupación. En cada etapa se ven involucradas diferentes áreas del cerebro que además se relacionan con las emociones. (55). Además, la ingesta de alcohol activa la respuesta inmune innata, afectando la función ejecutiva (por afectación del córtex prefrontal) y el sistema de recompensa (por afectación de las áreas mesolímbicas del cerebro) (23)

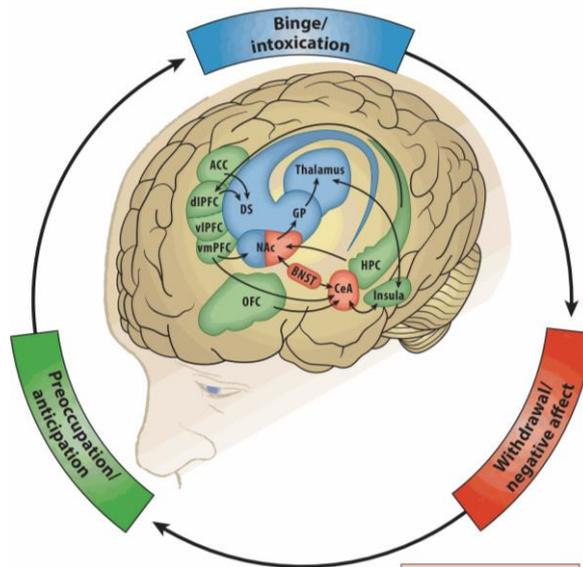


Figura 13. Etapas del alcoholismo. *Figura adaptada de Alcohol Use Disorder Treatment: Problems and Solutions. Annual Review Of Pharmacology And Toxicology, 64(1), 255-275.*

El AUD tiene consecuencias significativas en la sociedad, con más de 95.000 muertes anuales en EEUU y un elevado coste económico. (10,23). A pesar su impacto devastador en la salud pública y la economía y de los avances en el conocimiento de los mecanismos genéticos y moleculares, desde 2004, las opciones de tratamiento para AUD han progresado mínimamente. La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que el consumo de alcohol es responsable de un porcentaje significativo de muertes y contribuye a la aparición de más de 200 enfermedades y condiciones de salud. (25). Sigue siendo insuficientemente tratado, y una minoría de adultos recibe tratamiento farmacológico o psicoterapéutico. (6, 10, 24, 38)

El tratamiento del AUD, por tanto, presenta numerosos desafíos, incluida la limitada eficacia de las terapias farmacológicas disponibles y las barreras para acceder al tratamiento (25) Aunque existen algunas opciones de tratamiento aprobadas por la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), su eficacia es modesta y su uso está subutilizado (23).

Los tratamientos aprobados hasta el momento son:

- Disulfiram, es un inhibidor de la enzima aldehído deshidrogenasa. Se aprobó por la FDA en 1951. (54)
- Naltrexona: es un antagonista de los receptores de opioides, bloqueando efectos gratificantes. Fue aprobado por la FDA como tratamiento oral en 1995 y como inyectable en 2006. (54)
- Acamprosato: utilizado para el mantenimiento de la abstinencia. (54)

Se ha destacado la relevancia de las vías inmunes e inflamatorias en las diferentes etapas del AUD. Por ello, algunos estudios han considerado apremilast, un inhibidor de la PDE4 como posible tratamiento para el AUD. Se llevaron a cabo estudios preclínicos en

modelos animales (ratones predispuestos genéticamente) y un estudio clínico (fase IIa) en personas con AUD. (10)

Es una entidad muy frecuente, siendo la tercera causa de riesgo de suicidio tras la depresión mayor y la esquizofrenia. Las personas con AUD presentan entre un 30-40% de los intentos de suicidio. (27)

El consumo de nicotina y alcohol está estrechamente relacionado, ya que el consumo de uno promueve al otro. Existen numerosos factores genéticos y socioeconómicos que favorecen el desarrollo de esta poliadicción. (28)

El consumo de ambas produce disrupción a nivel cerebral, especialmente el sistema mesocorticolímbico, involucrado en la búsqueda de drogas y adicción. El área tegmental ventral (ATV) desempeña un papel clave en los circuitos de recompensa del cerebro. La activación de los receptores tipo Toll-like (TLR) en el sistema nervioso central (SNC) puede modular la respuesta inflamatoria y está vinculada a la neuroinflamación y neurodegeneración en el Trastorno por Uso de Alcohol (AUD). (25)

Se ha visto que los pacientes con AUD, durante el consumo y la abstinencia van a presentar aumento de las citoquinas pro-inflamatorias como IL-6, IL-8, TNF-alfa, etc. (27)

Por tanto, se ha propuesto utilizar como biomarcadores las citoquinas en las personas que presentan comorbilidad de depresión y AUD, dada la activación del sistema inmune y aumento de citoquinas, en especial IL-6 que parece presentar niveles más altos en pacientes con excesivo consumo de alcohol. (27)

A modo de conclusión, las principales causas de muerte evitables en países desarrollados se encuentran el consumo de sustancias de abuso como son la nicotina y el alcohol. (28 y 32). La adicción a las mismas sigue suponiendo una enorme carga socioeconómica, concretamente el consumo excesivo de alcohol que se considera un importante predictor del desarrollo de AUD. (28-30).

En respuesta a estos desafíos, se están explorando nuevas estrategias de tratamiento farmacológico para el AUD. Se necesita una investigación continua para identificar agentes farmacológicos innovadores y efectivos que puedan mejorar los resultados del tratamiento y aumentar la accesibilidad al cuidado para las personas afectadas por el AUD. Como objetivo general se están buscando opciones de tratamiento farmacológico actuales y futuras para el AUD, con el objetivo de informar y orientar la práctica clínica y la investigación futura en este campo crítico de la salud pública. (6)

1.4.4. Importancia de otros inhibidores de la PDE sobre AUD.

Existen otros inhibidores de la PDE como el Ibudilast que actúan sobre AUD:

- El ibudilast es un inhibidor de las fosfodiesterasas y del factor inhibidor de la migración de macrófagos, conocido por sus cualidades antiinflamatorias y proneurotróficas. (8)

- Los estudios preclínicos han demostrado que el ibudilast reduce el consumo de alcohol en modelos de ratas y lo hace de forma selectiva en ratones dependientes del alcohol. (8)
- En ensayos en humanos, se ha descubierto que el ibudilast reduce el consumo excesivo de alcohol y mejora el estado de ánimo, con efectos secundarios frecuentes, como síntomas gastrointestinales, dolores de cabeza y en casos excepcionales produce depresión. (8)

A modo de conclusión, se puede decir que las PDE han ganado atención como posibles reguladoras del consumo de alcohol. Se ha demostrado que desempeñan funciones esenciales en el sistema nervioso central, como la plasticidad sináptica, neuroinflamación, el aprendizaje y la memoria. Regulan negativamente la señalización dopaminérgica, lo que podría afectar a la eficacia reforzadora del alcohol. (9)

Además, los inhibidores de la PDE han demostrado tener efectos terapéuticos en los trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos, lo que sugiere su relevancia en los trastornos por consumo de alcohol. Se ha demostrado que los inhibidores de la PDE aumentan la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) corticoestriatal, lo que puede reducir el consumo excesivo de alcohol. (9)

Los ensayos clínicos con inhibidores de la PDE como tratamientos para los trastornos por consumo de alcohol son limitados, siendo la excepción el ibudilast y ahora en estudio el apremilast. (8 y 9)

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.

El objetivo principal del estudio es observar el efecto de apremilast sobre la disminución de la ingesta de alcohol en pacientes que toman el fármaco para el tratamiento de psoriasis y conocer si surge efecto del fármaco en aquellos individuos que consumen alcohol de forma nociva.

La hipótesis inicial es conseguir que apremilast disminuya la ingesta de alcohol en consumidores habituales o personas con cierto grado de dependencia al alcohol, a través de un estudio descriptivo.

Se analizó una muestra de 50 pacientes, todos ellos en tratamiento con apremilast para la psoriasis desde al menos un mes o más desde el inicio del mismo. Se utilizaron encuestas para detectar problemas relacionados con el consumo de alcohol con el objetivo de conocer qué pacientes presentaban AUD.

Los efectos que ha generado este fármaco en pacientes consumidores de alcohol observados en otros estudios, ha sido el objeto de realizar el estudio para investigar si apremilast tiene efecto sobre la muestra de pacientes a los que se les realizaron dichas encuestas.

Basándonos en el mecanismo de acción de apremilast y su afinidad con los receptores asociados a las adicciones, se formuló la hipótesis de que podría ejercer un efecto similar sobre la nicotina, lo que podría ser objeto de estudio posterior.

3. METODOLOGÍA.

3.1. Introducción teórica encuestas CAGE Y AUDIT.

La detección de problemas relacionados con el consumo de alcohol se logra mediante una entrevista seguida de pruebas específicas. Aunque se han desarrollado varios cuestionarios como el CAGE, MALT o MAST, la Organización Mundial de la Salud (OMS) respalda el uso del AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) por su brevedad y eficacia. A pesar de los avances en la validación de estos instrumentos, se necesita realizar múltiples estudios para confirmar su utilidad. El AUDIT es altamente recomendado para su aplicación en atención primaria debido a su practicidad y efectividad. (11)

AUDIT Y AUDIT-C:

El cuestionario de Identificación de Trastornos por Consumo de Alcohol (AUDIT) busca detectar patrones perjudiciales de consumo de alcohol. Desarrollada por la OMS, se dirige a detectar patrones de consumo de alcohol dañinos o riesgosos. Su objetivo principal es ayudar a los profesionales de la salud a identificar el consumo excesivo de alcohol como una causa de enfermedades y proveer un marco de intervención para reducirlo. Diseñada para ser utilizada en entornos de atención primaria, su propósito es identificar precozmente el consumo nocivo de alcohol y permitir una evaluación e intervención breves. Desde su introducción en 1989, el AUDIT ha sido ampliamente adoptado y actualizado para integrar avances en investigación y práctica clínica. (12)

El cuestionario AUDIT consta de 10 preguntas que evalúan el consumo de alcohol, los patrones de consumo y las consecuencias del mismo. Las preguntas abordan la frecuencia y la cantidad de consumo, la dependencia, el control sobre el consumo y los problemas relacionados con el alcohol. (Figura 14) (12)

Test de Identificación de Trastornos por consumo de alcohol: versión de entrevista.	
Lea las preguntas tal como están escritas. Registre las respuestas cuidadosamente. Empiece el AUDIT diciendo «Ahora voy a hacerle algunas preguntas sobre su consumo de bebidas alcohólicas durante el último año». Explique qué entiende por «bebidas alcohólicas» utilizando ejemplos típicos como cerveza, vino, vodka, etc. Codifique las respuestas en términos de consumiciones («bebidas estándar»). Marque la cifra de la respuesta adecuada en el recuadro de la derecha.	
1. ¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica? (0) Nunca (Pase a las preguntas 9-10) (1) Una o menos veces al mes (2) De 2 a 4 veces al mes (3) De 2 a 3 veces a la semana (4) 4 o más veces a la semana	<input type="text"/>
2. ¿Cuántas consumiciones de bebidas alcohólicas suele realizar en un día de consumo normal? (0) 1 o 2 (1) 3 o 4 (2) 5 o 6 (3) 7, 8, o 9 (3) 10 o más	<input type="text"/>
3. ¿Con qué frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en un solo día? (0) Nunca (1) Menos de una vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario Pase a las preguntas 9 y 10 si la suma total de las preguntas 2 y 3 = 0	<input type="text"/>
4. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha sido incapaz de parar de beber una vez había empezado? (0) Nunca (1) Menos de una vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario	<input type="text"/>
5. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no pudo hacer lo que se esperaba de usted porque había bebido? (0) Nunca (1) Menos de una vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario	<input type="text"/>
6. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior? (0) Nunca (1) Menos de una vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario	<input type="text"/>
7. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido? (0) Nunca (1) Menos de una vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario	<input type="text"/>
8. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no ha podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque había estado bebiendo? (0) Nunca (1) Menos de una vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario	<input type="text"/>
9. ¿Usted o alguna otra persona ha resultado herido porque usted había bebido? (0) No (2) Sí, pero no en el curso del último año (4) Sí, el último año	<input type="text"/>
10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario ha mostrado preocupación por su consumo de bebidas alcohólicas o le han sugerido que deje de beber? (0) No (2) Sí, pero no en el curso del último año (4) Sí, el último año.	<input type="text"/>
Registre la puntuación total aquí <input type="text"/>	
Si la puntuación total es mayor que el punto de corte recomendado, consulte el Manual de Usuario	

Figura 14. Cuestionario AUDIT.

PUNTUACION: La prueba AUDIT se puntúa con una escala de 0 a 4 por pregunta, con una puntuación total máxima de 40 puntos. Puntuaciones iguales o superiores a 8 señalan un consumo de alcohol preocupante y posible dependencia. (12)

El cuestionario AUDIT-C: es una versión más corta del Cuestionario de Identificación de Trastornos por Consumo de Alcohol (AUDIT) que se enfoca específicamente en la cantidad y frecuencia del consumo de alcohol. Está compuesto por tres preguntas y se utiliza para una evaluación rápida del consumo de alcohol. (13) Preguntas:

1. Frecuencia de consumo: ¿Con qué frecuencia consumes bebidas alcohólicas?
2. Cantidad de consumo: ¿Cuántas bebidas alcohólicas consumes en un día típico cuando bebes?
3. Episodios de consumo excesivo: ¿Con qué frecuencia consumes seis o más bebidas alcohólicas en una ocasión?

El corte en este caso son las puntuaciones >4-5 puntos.

CAGE Y CAGE CAMUFLADO:

CAGE es un cuestionario breve utilizado para evaluar la posible presencia de problemas relacionados con el alcohol. Consiste en cuatro preguntas diseñadas para detectar signos de dependencia alcohólica. Las preguntas se centran en aspectos clave como el deseo de beber, la preocupación por el consumo de alcohol, la culpa asociada al beber y la necesidad de controlar o reducir la ingesta de alcohol. El nombre del cuestionario, CAGE, deriva de las siglas: C: "Cut down" (necesidad de reducir consumo); A: "Annoyed" (Molesto por las críticas sociales); G: "Guilty" (Culpable por beber) E: "Eye-opener" (Ocasión matutina) (16)

Se puntúa asignando un punto por cada respuesta afirmativa. Si se obtienen dos o más respuestas afirmativas, sugiere la posibilidad de un problema con el alcohol y se recomienda una evaluación más exhaustiva. (16)

El cuestionario CAGE camuflado es un cuestionario que valora la detección de consumo habitual de alcohol. Consta de 12 items dicotómicos, de los cuales solo 4 son evaluables. La existencia de más de 2 respuestas afirmativas en las preguntas evaluables, ya es criterio para considerar consumo habitual de alcohol. (Figura 15) (14, 15 y 16)

TEST DE CAGE CAMUFLADO

Marcar solamente las respuestas positivas

- ¿Piensa usted que come demasiados dulces?
- ¿Le han ofrecido alguna vez un "porro" o una dosis de cocaína?
- ¿Le ha molestado alguna vez la gente que le critica su forma de beber?**
- ¿Se ha planteado en alguna ocasión hacer algo de ejercicio con carácter semanal?
- ¿Considera usted que duerme las horas necesarias para estar a tono durante el día?
- ¿Ha tenido usted alguna vez la impresión de que debería beber menos?**
- ¿Se ha planteado seriamente en alguna ocasión dejar de fumar?
- ¿Le han comentado alguna vez que debería comer más frutas y verduras?
- ¿Se ha sentido alguna vez mal o culpable por su costumbre de beber?**
- ¿Le han comentado en alguna ocasión que debería fumar menos?
- ¿Alguna vez lo primero que ha hecho por la mañana ha sido beber para calmar sus nervios o para librarse de una resaca?**
- ¿Se ha planteado en alguna ocasión cambiar su costumbre de consumir pastillas para dormir por técnicas de relajación?

Test normal Resultado test 0

Las preguntas marcadas en negro son el cuestionario CAGE original.
Una respuesta afirmativa a dos o más de las cuatro preguntas indica posible dependencia del alcohol.

Figura 15. Cuestionario CAGE camuflado.

Por tanto, existen varios cuestionarios para evaluar el consumo de riesgo de alcohol. Entre ellos están: CAGE, CAGE camuflado, AUDIT, AUDIT-C, TWEAK y otros. Sin embargo, el más utilizado es AUDIT.

En nuestro estudio para evaluar el efecto de Apremilast sobre la disminución del consumo de alcohol en pacientes que presentan psoriasis, se aplican CAGE y CAGE camuflado por la dificultad de entrevistar a los pacientes que consumen alcohol y padecen esta enfermedad.

3.2. Otras encuestas para evaluar el riesgo de trastorno por consumo de alcohol.

CUESTIONARIO TWEAK:

El Cuestionario TWEAK es una herramienta de detección breve y efectiva para identificar el riesgo de trastornos relacionados con el alcohol en mujeres embarazadas o en edad fértil. (13)

Sus siglas en inglés se definen como: T - Tolerance (Tolerancia) W - Worried (Preocupación) E - Eye-opener (Alcohol para abrir los ojos) A - Amnesia (Amnesia) K - K[C] Cut down (Corte de control). Consta de cinco preguntas que exploran el consumo de alcohol, la preocupación por este consumo, el control sobre el mismo y la reacción emocional ante el consumo de alcohol. (13)

En el presente estudio no se ha utilizado esta encuesta, ya que no se ha incluido mujeres embarazadas.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Desde noviembre de 2023 hasta abril 2024 estudiamos una muestra (n=50) de pacientes que estaban en tratamiento con apremilast para la psoriasis.

Se lleva a cabo un estudio descriptivo, donde se realizan unos cuestionarios dirigidos a comprobar la existencia de AUD en adultos (CAGE y AUDIT) a pacientes con psoriasis que están bajo tratamiento con apremilast. Se utilizan estos cuestionarios con el propósito de determinar si tienen un patrón de consumo de alcohol perjudicial para su salud y posteriormente, evaluar si el apremilast reduce el consumo de alcohol en pacientes con adicción.

Durante el tratamiento con este fármaco, se continuó el seguimiento de estos pacientes con el fin de verificar a posteriori si aquellos con adicción al alcohol, habían reducido la cantidad de unidades de alcohol desde el inicio del tratamiento.

Dado que estudios previos sugieren que apremilast parece tener efecto en la disminución del consumo de alcohol en un lapso de al menos un mes tras el inicio del tratamiento. Por ello, para realizar los cuestionarios se seleccionaron pacientes que estaban en tratamiento con apremilast para la psoriasis, al menos un mes antes del inicio del estudio.

Como se comenta anteriormente, en la mayoría de pacientes se utilizaron las encuestas CAGE y AUDIT, indicadas de forma preferente por la OMS. Sin embargo, dada la reticencia subjetiva mostrada por algunos pacientes, a estos últimos, se les ofreció rellenar una encuesta diferente que se conoce como CAGE modificado. Esta última consiste en una encuesta CAGE con preguntas camufladas dirigidas a conocer si el paciente es consumidor habitual o no de alcohol.

Una vez realizadas las encuestas a la muestra de 50 pacientes, de los cuales, 3 mujeres y 2 deportistas no bebían, es decir, un total de 5 pacientes no consumidores, los resultados que obtuvimos fueron los siguientes:

En lo que se refiere al sexo, de los 45 que consumían alcohol, 35 eran varones y 10 mujeres. Es decir, el 78% de los bebedores eran varones y solo el 22.2% mujeres. Se demostró que los hombres consumen tres veces más alcohol que las mujeres. A igualdad de dosis considerando el IMC, el efecto era mayor en las mujeres. (Figura 16)



Figura 16. Gráfica de relación entre sexos en posible consumo de alcohol.

Los grupos de edad en la muestra de estudio son pacientes de entre 18-77 años (media de 45 años). Se segmentó por décadas, siendo la segunda y tercera décadas las proclives a consumir de forma más intensa y en forma de atracón. Sin embargo, se observó que los grupos de mayor edad, concretamente a partir de los 50-60 años, beben menos, pero tienen una tendencia mayor al consumo de bebidas de alta graduación. En la tercera edad, se observó una disminución notoria del consumo de alcohol, probablemente por ser pacientes que presenten comorbilidades y por la multimedicación. (Figura 17)

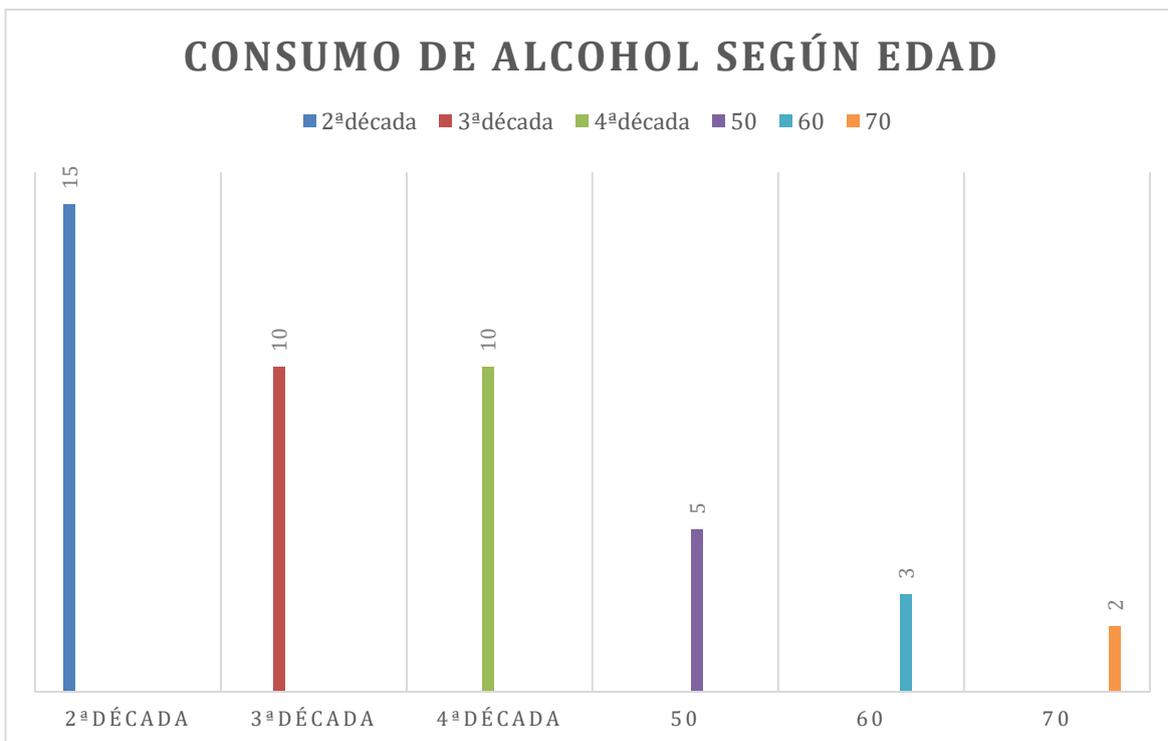


Figura 17. Gráfica consumo de alcohol según edad por décadas.

Las bebidas consumidas por pacientes de la 2ª y 3ª décadas, eran de baja graduación, predominando el consumo de cerveza. Sin embargo, en edades más avanzadas o en plena madurez, los pacientes con tendencia al consumo de alcohol tenían mayor predilección por el vino o bebidas de mayor graduación. (Figura 19)



Figura 19. Equivalencias alcohol (56)

También se analizó la forma de consumo de la muestra de los 50 pacientes. Se tuvo en cuenta que había 5 personas que no consumían alcohol, como se ha mencionado anteriormente. Entre los 45 restantes que sí consumían alcohol, se observó que la mayoría consumen alcohol de manera ocasional, es decir, 20 pacientes. Además, se vio que 15 personas lo hacen durante el fin de semana. El resto, 5 personas lo hacen en forma de atracón y las 5 restantes consumen alcohol a diario. (Figura 18)

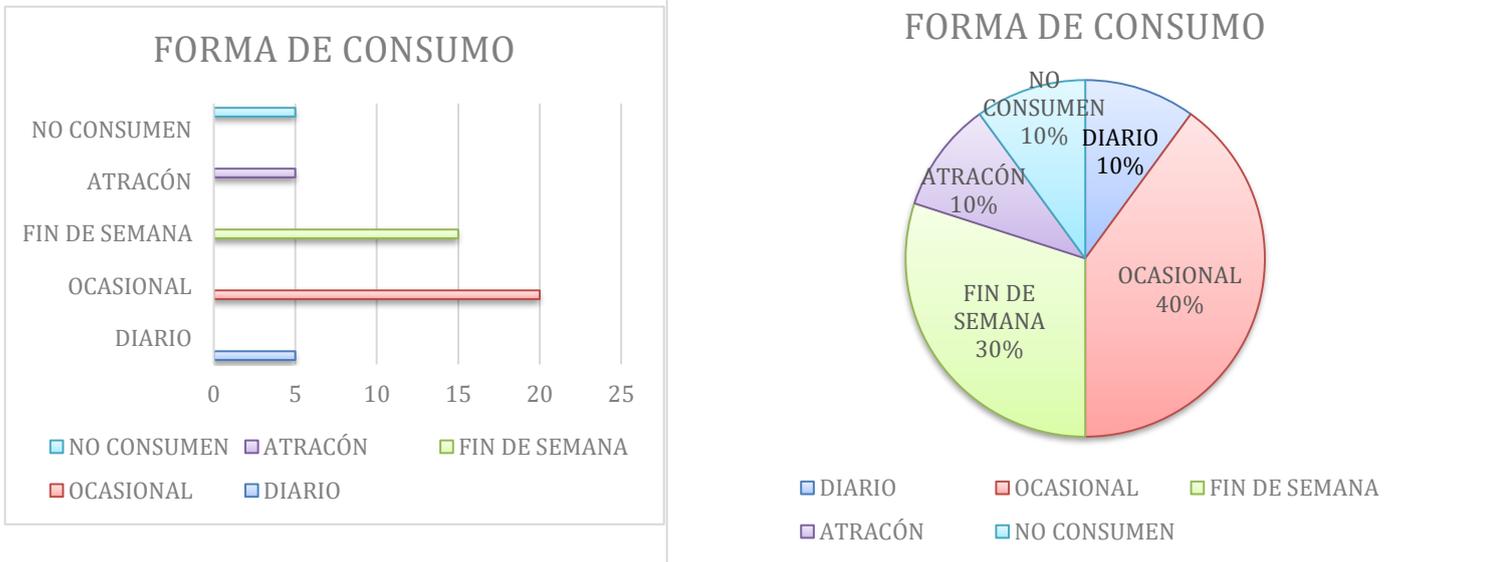


Figura 18. Forma de consumo según los consumidores.

De los 45 pacientes que consumían, 22 tomaban cerveza, 15 tomaban vino y 8 otras bebidas alcohólicas. Al preguntar por las motivaciones para su consumo predominaban las respuestas del bebedor social y el motivado por estrés/aburrimiento. (Figura 20)

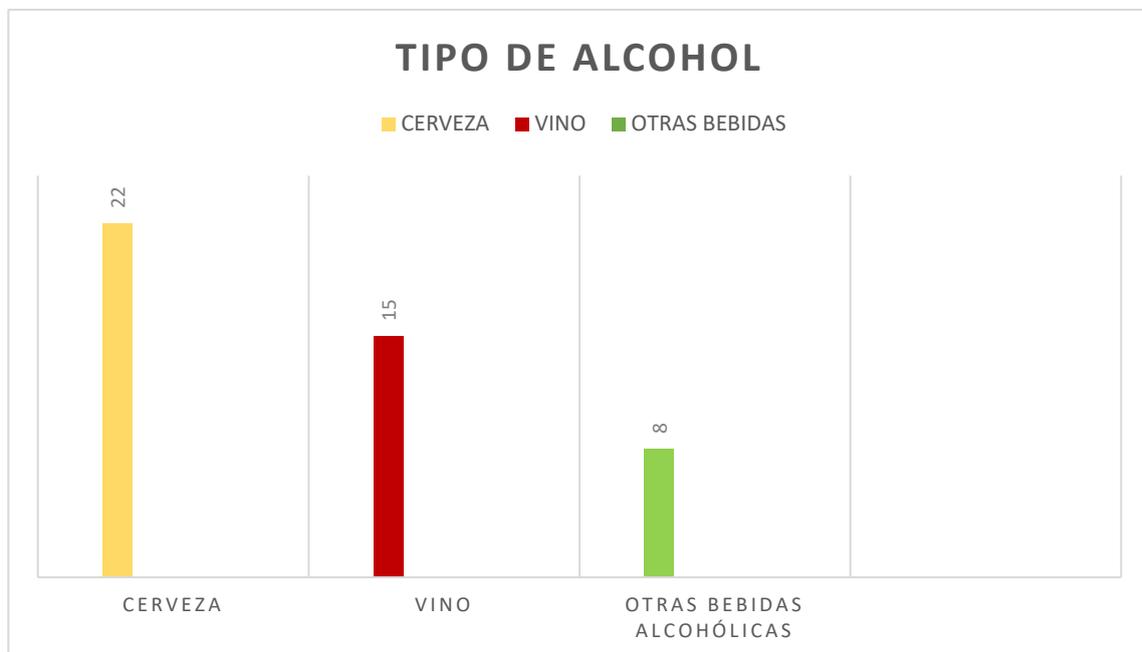


Figura 20. Gráfico de las bebidas predominantes (sobre n=50)

Además de los 50 pacientes a los que se realizaron las encuestas, se valoró la presencia de hepatopatía crónica y se observó (figura 21):

- Había 33, es decir, un 73% de pacientes que tenían esteatosis.
- Sin filiar, el 25%, que correspondía a 11 pacientes.
- Con fibrosis (F4) solo había un paciente, que además era el mismo 2% que tenía hipertransaminemia y coincidía que presentaba hepatopatía crónica y NAFLD.

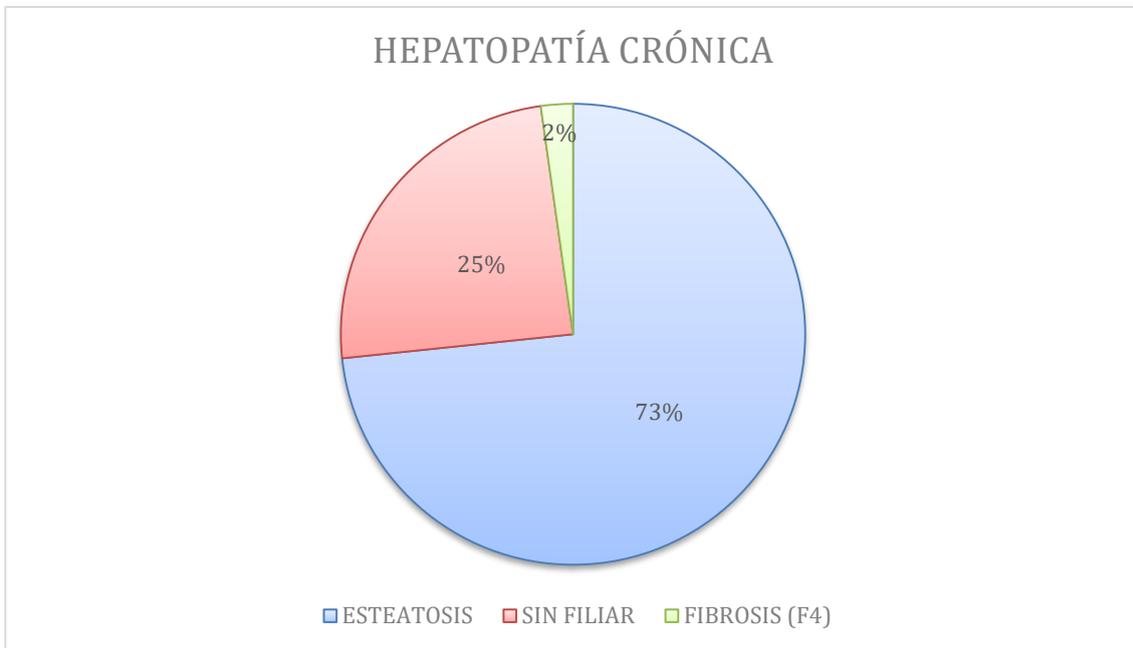


Figura 21. Gráfico de pacientes con hepatopatía crónica.

De la muestra de los 50 pacientes a los que se realizan encuestas para valorar consumo y la relación con posible disminución del consumo por tratamiento con apremilast, se tuvo en cuenta concretamente el binge-drinking (consumo por atracón).

De los cuestionarios realizados, el cuestionario CAGE reveló la no existencia de adicción. El Cuestionario Audit demostró un comportamiento parecido, aunque 3 mujeres obtuvieron puntuación límite (7), ya que como se mencionó al hablar de las encuestas, en la encuesta AUDIT, puntuaciones iguales o superiores a 8 señalan un consumo de alcohol preocupante y posible dependencia.

Entre todos los pacientes, 10 de ellos sintieron mayor grado de intoxicación a mismo número de unidades de bebida consumidas en el pasado.

Dado los resultados nos planteamos qué ocurriría si eligiéramos una muestra de consumidores de mayor rango de dependencia de forma que estudiásemos 5 pacientes con NASH y 5 con cirrosis, llevando a cabo el tratamiento con las dosis que indican la ficha técnica de apremilast.

La puntuación media de los cuestionarios AUDIT realizados fue de 25 puntos. Eran todos varones y la edad estaba limitada a la 5ª y 6ª década. Se observó que de estos pacientes que estaban en tratamiento con apremilast, disminuyeron entre 20-60 gramos el consumo diario de alcohol. Aunque 2 pacientes abandonaron por malestar general.

Podemos concluir que con diferentes acciones apremilast disminuye el consumo de alcohol si se toma a dosis completas y en pacientes consumidores de alto riesgo o dependencia, es decir, si hay adicción.

Con respecto a la posibilidad de alterar el eje dopaminérgico así como la disminución de la IL-6 (la interleuquina asociada al suicidio) no se apreció un incremento de ansiedad ni depresión. Al contrario, se incrementó el estado de relajación.

Por otra parte, la nicotina, como se mencionó anteriormente, incrementa la IL-6 que a su vez es disminuida por apremilast. Sin embargo, en nuestra muestra no se estudió la relación en su momento, pero siempre puede ser objeto de un estudio posterior.

5. CONCLUSIONES.

Apremilast, un inhibidor selectivo de la PDE4 aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de la psoriasis, ha demostrado en estudios actuales su capacidad para disminuir la ingesta de alcohol en pacientes con dependencia. Su mecanismo de acción implica la modulación de diversas dianas, como la VTA, el núcleo accumbens y la PKA, además de su impacto en la neuroinflamación y la neuroplasticidad.

En nuestro estudio se demostró que **apremilast disminuye el consumo de alcohol entre 20-60 gramos en pacientes con mayor rango de dependencia**, pero no en aquellos que consumían de manera ocasional.

Las conclusiones finales:

- 1) Según los patrones de consumo de alcohol y género los resultados revelan que, en pacientes en tratamiento con apremilast, **los hombres consumen tres veces más que las mujeres**. La **mayoría** de los pacientes tratados con apremilast consumen alcohol de **manera ocasional o durante el fin de semana**, a excepción de aquellos con adicción.
- 2) Referente a la edad y preferencias de consumo de alcohol se observa una diferencia en los patrones de consumo de alcohol según la edad, siendo las **segundas y terceras décadas de vida propensas al consumo en forma de atracón**, mientras que los pacientes de mayor edad muestran una tendencia al consumo de bebidas de alta graduación, a pesar de ingerir menos bebidas alcohólicas en general. Se evidenció una tendencia a la reducción del consumo de alcohol en la tercera edad, posiblemente atribuible a la presencia de comorbilidades y la polifarmacia asociada.
- 3) Además, según la forma de consumo, **la cerveza fue la bebida alcohólica más consumida, concretamente por los pacientes de la 2ª y 3ª década**, seguida por el vino en pacientes de edades más avanzadas, y otras bebidas alcohólicas. Las principales motivaciones para el consumo de alcohol fueron factores sociales y el manejo del estrés o el aburrimiento.
- 4) En cuanto al impacto que puede suponer en la Salud Mental, a pesar de la disminución en la dopamina asociada con la adicción, **no se observó un aumento en el riesgo de depresión en pacientes tratados con apremilast**.
- 5) Respecto a la adicción a la nicotina, aunque se sugiere un posible efecto similar de apremilast debido a su acción sobre la IL-6, este estudio no encontró una relación directa, lo que podría requerir investigaciones posteriores.

En resumen, las conclusiones obtenidas del estudio, refuerzan la idea de que el tratamiento con apremilast puede tener un impacto significativo en la reducción del consumo de alcohol en pacientes con psoriasis y adicción al alcohol, con consideraciones importantes sobre el género, la edad y las preferencias de consumo, así como posibles implicaciones en la salud mental y el abuso de otras sustancias. Además, se señalan áreas potenciales para futuras investigaciones.

**STAY ALIVE,
DON'T DRINK
AND DRIVE,
YOU MIGHT SPILL
THE BEER**



APREMILAST

6. BIBLIOGRAFÍA.

1. Crocetti, L., Floresta, G., Cilibrizzi, A., & Giovannoni, M. P. (2022). An overview of PDE4 inhibitors in clinical trials: 2010 to early 2022. *Molecules*, 27(15), 4964. <https://doi.org/10.3390/molecules27154964>
2. Blednov, Y. A., Da Costa, A., Mason, S., Mayfield, J., Moss, S. J., & Messing, R. O. (2022). Apremilast-induced increases in acute ethanol intoxication and decreases in ethanol drinking in mice involve PKA phosphorylation of GABAA β 3 subunits. *Neuropharmacology*, 220, 109255. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109255>
3. Li, H., Zuo, J., & Tang, W. (2018). Phosphodiesterase-4 inhibitors for the treatment of inflammatory diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01048>
4. Blednov, Y. A., Borghese, C. M., Dugan, M. P., Pradhan, S., Thodati, T. M., Kichili, N. R., Harris, R. A., & Messing, R. O. (2020). Apremilast regulates acute effects of ethanol and other GABAergic drugs via protein kinase A-dependent signaling. *Neuropharmacology*, 178, 108220. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108220>
5. Carrascosa, J., & Del-Alcazar, E. (2020). Apremilast for psoriasis treatment. *Giornale Italiano Di Dermatologia E Venereologia*, 155(4). <https://doi.org/10.23736/s0392-0488.20.06684-5>
6. Alfonso-Loeches, S., Pascual, M., Gómez-Pinedo, U., Pascual-Lucas, M., & Renau-Piqueras, J. (2012). Toll-like receptor 4 participates in the myelin disruptions associated with chronic alcohol abuse. *GLIA*, 60(6), 948–964. <https://doi.org/10.1002/glia.22327>
7. Blednov, Y. A., Da Costa, A. J., Tarbox, T., Ponomareva, O. N., Messing, R. O., & Harris, R. A. (2018). Apremilast alters behavioral responses to ethanol in mice: i. reduced consumption and preference. *Alcohol: Clinical & Experimental Research*, 42(5), 926–938. <https://doi.org/10.1111/acer.13616>
8. Burnette, E., Nieto, S. J., Grodin, E. N., Meredith, L. R., Hurley, B., Miotto, K., Gillis, A., & Ray, L. A. (2022). Novel agents for the pharmacological treatment of alcohol use Disorder. *Drugs*, 82(3), 251–274. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01670-3>
9. Logrip, M. L. (2015). Phosphodiesterase regulation of alcohol drinking in rodents. *Alcohol*, 49(8), 795–802. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2015.03.007>
10. Grigsby, K. B., Mangieri, R. A., Roberts, A. J., López, M. F., Firsick, E. J., Townsley, K. G., Beneze, A., Bess, J., Eisenstein, T. K., Meissler, J. J., Light, J. M., Miller, J., Quello, S., Shadan, F. F., Skinner, M. H., Aziz, H. C., Metten, P., Morissett, R. A., Crabbe, J. C., . . . Ozburn, A. R. (2023). Preclinical and clinical evidence for suppression of alcohol intake by apremilast. *Journal of Clinical Investigation*, 133(6). <https://doi.org/10.1172/jci159103>

11. De Torres, L. Á. P., Fernández-García, J. Á., Arias-Vega, R., Muriel-Palomino, M., Márquez-Rebollo, E., & Moral, R. R. (2005). Validación del cuestionario AUDIT para la identificación del consumo de riesgo y de los trastornos por el uso de alcohol en mujeres. *Atención Primaria*, 36(9), 499–506. [https://doi.org/10.1016/s0212-6567\(05\)70552-7](https://doi.org/10.1016/s0212-6567(05)70552-7)
12. *AUDIT: Cuestionario de Identificación de los Transtornos debidos al Consumo de Alcohol (2001)*. (n.d.). OPS/OMS | Organización Panamericana De La Salud.
13. Azurmendi-Funes, M. L., Sánchez-Sauco, M. F., López, F. C. I., Aguilar-Ros, E., Díaz-Martínez, F., Pascual-Pastor, F., & Ortega-García, J. A. (2022). Revisión de los cuestionarios utilizados para la detección del consumo de alcohol durante el embarazo y la Hoja Verde. *Adicciones*. <https://doi.org/10.20882/adicciones.1701>
14. Delgado, E. G. (n.d.). *Test CAGE camuflado*. <http://www.semergencantabria.org/calcul/bscalc.htm>
15. The CAGE Questionnaire for Detection of Alcoholism a remarkably useful but simple too. (2018, April 4). *JAMA CLASSICS*. <https://skylark.ucl.ac.uk/NSHD/lib/exe/fetch.php?media=mrepo:cage.pdf>
16. DETECCIÓN CONSUMO ALCOHOL CUESTIONARIO CAGE CAMUFLADO. (n.d.). Observatorio Metodología Enfermera. Retrieved May 19, 2024, from https://www.ome.es/media/docs/Novedad_Test_Cage_camuflado.pdf
17. Puig, L., Julià, A., & Marsal, S. (2014). Psoriasis: bases genéticas y patogenéticas. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 105(6), 535–545. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2012.11.006>
18. Gao, J., Wu, A. G., Contento, M., Maher, J., & Cline, A. (2022). Apremilast in the treatment of plaque psoriasis: Differential use in psoriasis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, Volume 15, 395–402. <https://doi.org/10.2147/ccid.s266036>
19. Padda, I. S., Bhatt, R., & Parmar, M. (2023, July 10). *Apremilast*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572078/>
20. Young, M., & Roebuck, H. L. (2016). Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 28(12), 683–695. <https://doi.org/10.1002/2327-6924.12428>
21. De Medicamentos Y Productos Sanitarios, A. E. (n.d.). :: CIMA :: FICHA TECNICA OTEZLA 30 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114981002/FT_#5.2
22. *Informe de Posicionamiento Terapéutico de apremilast (Otezla®) en pacientes adultos con úlceras bucales asociadas a la enfermedad de Behçet (EB) que son candidatos para recibir tratamiento sistémico | Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*. (2022, September 7). Agencia Española De Medicamentos Y Productos Sanitarios. <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento->

terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-apremilast-otezla-en-pacientes-adultos-con-ulceras-bucales-asociadas-a-la-enfermedad-de-behcet-eb-que-son-candidatos-para-recibir-tratamiento-sistem/#

23. Wü, R., & Li, J. (2020). Toll-Like receptor 4 signaling and drug addiction. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.603445>
24. Holloway, K. N., Douglas, J. C., Rafferty, T. M., Kane, C. J., & Drew, P. D. (2023). Ethanol induces neuroinflammation in a chronic plus binge mouse model of alcohol use disorder via TLR4 and MYD88-Dependent signaling. *Cells*, 12(16), 2109. <https://doi.org/10.3390/cells12162109>
25. Czerwińska-Błaszczyk, A., Pawlak, E., & Pawłowski, T. (2022). The significance of Toll-Like receptors in the neuroimmunologic background of alcohol dependence. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.797123>
26. Kumboyono, K., Chomsoy, I. N., Hakim, A. K., Sujuti, H., Hariyanti, T., Srihardyastutie, A., & Wihastuti, T. A. (2022). Detection of vascular inflammation and oxidative stress by cotinine in smokers: measured through interleukin-6 and superoxide dismutase. *International Journal of General Medicine*, Volume 15, 7319–7328. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s367125>
27. Bramness JG, Pandey S, Moe JS, Toft H, Lien L, Walby FA, Myhre MØ, Bolstad I. Levels of IL-6 are Associated with Lifetime Attempted Suicide in Alcohol Use Disorder Patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023; 19:2141-2148
28. Bramness, J. G., Pandey, S., Moe, J. S., Toft, H., Lien, L., Walby, F. A., Myhre, M. Ø., & Bolstad, I. (2023b). Levels of IL-6 are Associated with Lifetime Attempted Suicide in Alcohol Use Disorder Patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 19, 2141–2148. <https://doi.org/10.2147/ndt.s413101>
29. Morel, C., Montgomery, S., & Han, M. (2018). Nicotine and alcohol: the role of midbrain dopaminergic neurons in drug reinforcement. *European Journal of Neuroscience/EJN*. *European Journal of Neuroscience*, 50(3), 2180–2200. <https://doi.org/10.1111/ejn.14160>
30. Ostroumov, A., & Dani, J. A. (2018). Convergent neuronal plasticity and metaplasticity mechanisms of stress, nicotine, and alcohol. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 58(1), 547–566. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010617-052735>
31. Grigsby, K. B., Ledford, C., Batish, T., Kanadibhotla, S., Smith, D., Firsick, E. J., Tran, A., Townsley, K. G., Reyes, K. V., LeBlanc, K., & Ozburn, A. R. (2022). Targeting the maladaptive effects of binge drinking on circadian gene expression. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11084. <https://doi.org/10.3390/ijms231911084>
32. Addictive neurons. (2017). PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28649663/>

33. Volkow, N. D., Michaelides, M., & Baler, R. (2019). The neuroscience of drug reward and addiction. *Physiological Reviews*, 99(4), 2115–2140. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2018>
34. El metabolismo del alcohol | National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). (n.d.). <https://www.niaaa.nih.gov/publications/el-metabolismo-del-alcohol>
35. Cederbaum, A. I. (2012). Alcohol metabolism. *Clinics in Liver Disease*, 16(4), 667–685. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.08.002>
36. Lieber, C. S. (2004). The discovery of the microsomal ethanol oxidizing system and its physiologic and pathologic role. *Drug Metabolism Reviews*, 36(3–4), 511–529. <https://doi.org/10.1081/dmr-200033441>
37. De Man, A. M. E., Orăsan, M. S., Hoteiuc, O., Olănescu-Vaida-Voevod, M., & Mocan, T. (2023). Inflammation and Psoriasis: A Comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(22), 16095. <https://doi.org/10.3390/ijms242216095>
38. Burnette, E., Nieto, S. J., Grodin, E. N., Meredith, L. R., Hurley, B., Miotto, K., Gillis, A., & Ray, L. A. (2022). Novel agents for the pharmacological treatment of alcohol use Disorder. *Drugs*, 82(3), 251–274. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01670-3>
39. Stahl, S. M. (2023). *Psicofarmacología esencial de Stahl: bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas*.
40. Schafer PH, Chen P, Fang L, Wang A, Chopra R. The pharmacodynamic impact of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, on circulating levels of inflammatory biomarkers in patients with psoriatic arthritis: substudy results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial (PALACE 1). *J Immunol Res*. 2015;2015:906349. doi: 10.1155/2015/906349. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25973439; PMCID: PMC4417944.
41. OTeZLa | European Medicines Agency. (n.d.). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/otezla>
42. Schäfer, P. (2012). Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochemical Pharmacology*, 83(12), 1583–1590. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.01.001>
43. Tello, E. D., Suárez, J., Catalán, E. B., Maldonado, C. B., Manso, M. H., Morales, A. J., Marín-Jiménez, I., Martín-Arranz, M. D., García-Merino, A., Porta-Etessam, J., Rodríguez-Sagrado, M. Á., De Salazar, J. R. G., Martín, E., & Salgado-Boquete, L. (2021). Manejo de los efectos adversos de apremilast desde un abordaje multidisciplinar. *Actas Dermo-sifiliográficas/Actas Dermo-sifiliográficas*, 112(2), 134–141. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.08.007>
44. La Paz, L. D. O., Gulias-Cañizo, R., Ruíz-Leyja, E. D.´., Sánchez-Castillo, H., & Parodí, J. (2021). The role of GABA neurotransmitter in the human central nervous

- system, physiology, and pathophysiology. *Revista Mexicana De Neurociencia*, 22(2). <https://doi.org/10.24875/rmn.20000050>
45. García-Porrero Pérez, Juan A, Hurlé González, Juan M (2015). *Neuroanatomía Humana* (pp 69-71) Ed. Médica Panamericana.
 46. Tello, E. D., Suárez, J. A., Catalán, E. B., Maldonado, C. B., Manso, M. H., Morales, A. J., Marín-Jiménez, I., Martín-Arranz, M., García-Merino, A., Etessam, J. P., Rodríguez-Sagrado, M., De Salazar, J. R. G., Martín, E. T., & Salgado-Boquete, L. (2021). Manejo de los efectos adversos de apremilast desde un abordaje multidisciplinar. *Actas Dermo-sifiliográficas/Actas Dermo-sifiliográficas*, 112(2), 134–141. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.08.007>
 47. Serna Trejos, Juan & Bermúdez-Moyano, Stefanya & Rivas, Juan & Ortiz-Sabogal, John. (2023). Nuevos esquemas terapéuticos en el manejo de la psoriasis. *Revista Peruana de Investigación en Salud*. 7. 159-161. 10.35839/repis.7.3.1829.
 48. Guo, J., Zhang, H., Lin, W. et al. Signaling pathways and targeted therapies for psoriasis. *Sig Transduct Target Ther* 8, 437 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01655-6>
 49. NJ Korman, Manejo de la psoriasis como enfermedad sistémica: ¿cuál es la evidencia?, *British Journal of Dermatology* , volumen 182, número 4, 1 de abril de 2020, páginas 840–848, <https://doi.org/10.1111/bjd.18245>
 50. Toussiro, É., Aubin, F., & Dumoulin, G. (2014). Relationships between Adipose Tissue and Psoriasis, with or without Arthritis. *Frontiers in Immunology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00368>
 51. Armstrong, A., Harskamp, C. y Armstrong, E. La asociación entre psoriasis y obesidad: una revisión sistemática y metanálisis de estudios observacionales. *Nutr & Diabetes* 2 , e54 (2012). <https://doi.org/10.1038/nutd.2012.26>
 52. Mirghani, H., Altemani, A. T., Altemani, S. T., Alhatlani, J. a. A., Alsulaimani, N. M. I., AlHuraish, D. S. A., Mudhi, A. H. a. A., Ghabban, W. J. R., Alanazi, A. H., & Alamrani, B. A. (2023). The Cross Talk Between Psoriasis, Obesity, and Dyslipidemia: A Meta-Analysis. *Curēus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.49253>
 53. Costache, D., Blejan, H., Cojocar, D., Ioniță, G., Poenaru, M., Constantin, M., Costache, A., Căruntu, C., Balaban, D., & Costache, R. (2024). Intersecting Pathways: Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis Duet—A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(5), 2660. <https://doi.org/10.3390/ijms25052660>
 54. Koob, G. F. (2024). Alcohol Use Disorder Treatment: Problems and Solutions. *Annual Review Of Pharmacology And Toxicology*, 64(1), 255-275. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-031323-115847>
 55. El ciclo de la adicción al alcohol | National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). (s. f.). <https://www.niaaa.nih.gov/publications/el-ciclo-de-la-adiccion-al-alcohol>

56. Ministerio de Sanidad - Profesionales - Límites de consumo de bajo riesgo de alcohol.(n.d.).<https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/alcohol/documentosTecnicos/limiteConsumoBajoRiesgo.htm>