



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Administración de nanopartículas por microagujas para el tratamiento de la psoriasis

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan D' Alacant

Junio 2025

Autor: María Mercedes Pérez Pérez

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutora: Marta González Álvarez

Cotutora: Maria Isabel González Álvarez

Área: Farmacia y Tecnología Farmacéutica

CÓDIGO DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE (COIR)

Tras revisar su solicitud de evaluación de TFG/TFM:

- Nombre del Tutor/a: Marta González Álvarez
- Nombre del estudiante: M^a Mercedes Pérez Pérez
- Título de la actividad: **“Administración de nanopartículas por microagujas para el tratamiento de la psoriasis”**.
- Tipo de solicitud: TFG
- Tipo de actividad: Revisión bibliográfica.

Le comunicamos que la evaluación de la misma es **CONFORME**. Se la ha asignado el Código de Investigación Responsable (COIR):

TFG.GFA.MGA.MMPP.241205



AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a la Universidad Miguel Hernández de Elche y a todo el profesorado por la formación recibida durante estos años en el Grado de Farmacia.

A mi tutora, Marta González Álvarez, por guiarme, animarme y contribuir de manera significativa a que aumente mi confianza personal y académica.

A mami, papi y Elisabeth, que siempre creyeron en mí y me apoyaron en cada decisión tomada a lo largo de mi vida. Espero que os sintáis tan afortunados como yo lo soy de teneros.

A abuelita, tía Pili, yaya y José Antonio, por haber aguantado cada momento de estrés y haberme sacado una sonrisa.

A mis amigos de la carrera, por haberme acompañado durante estos 5 años. Especialmente a Jaime, por ensañarme que un descanso tomándonos un café me puede ayudar a rendir más en el estudio. A Viky, por esos largos paseos hablando sobre las microagujas y a Paula Villaverde, por animarme en cada momento en la biblioteca a seguir redactando este trabajo de fin de grado.

A mis compañeros de piso, Paula, Ángel y Candela, por su constante preocupación y paciencia durante los momentos difíciles de la redacción de dicho trabajo.

A mi novio, Alex, y a su familia, por haberme acompañado con tanto amor durante toda la carrera y haber soportado cada época de exámenes. Sin vuestro apoyo no lo habría conseguido. Gracias.

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad crónica, autoinmune y de base genética, que afecta la piel y repercute negativamente en la calidad de vida de quienes la padecen. Los tratamientos tópicos tradicionales presentan limitaciones importantes, como baja penetración, eficacia limitada y efectos adversos locales, lo que dificulta la adherencia del paciente. Los tratamientos sistémicos, aunque mejoran las lesiones, suelen provocar numerosos efectos secundarios y molestias, además de requerir vías de administración poco aceptadas, como las inyecciones subcutáneas. Para solventar todos estos retos, han surgido los parches de microagujas, representando una alternativa innovadora. Existen 5 tipos principales (sólidas, solubles, recubiertas, de hidrogel y huecas) que, gracias a sus múltiples ventajas, generan mejoras en el abordaje terapéutico de la psoriasis. En el presente trabajo se llevará a cabo una revisión bibliográfica centrada en abordar los diferentes tipos de parches de microagujas, su potencial aplicación en psoriasis y las características, ventajas e inconvenientes de cada uno para reducir la gravedad de las lesiones que caracterizan a esta enfermedad.

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic, autoimmune, and genetic disease that affects the skin and negatively impacts the quality of life of those who suffer from it. Traditional topical treatments have significant limitations, such as poor penetration, limited efficacy, and local adverse effects, which hinder patient adherence. Although systemic treatments improve lesions, they often cause numerous side effects and discomfort, and require less accepted administration routes, such as subcutaneous injections. To overcome these challenges, microneedle patches have emerged, representing an innovative alternative. There are five main types (solid, soluble, coated, hydrogel, and hollow) that offer various advantages and enhance the therapeutic management of psoriasis. This paper presents a literature review focused on the different types of microneedle patches, their potential application in psoriasis, and the characteristics, advantages, and disadvantages of each one in reducing the severity of the lesions that characterize this disease.

ÍNDICE:

CÓDIGO DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE (COIR).....	1
AGRADECIMIENTOS	2
RESUMEN	3
ABSTRACT.....	3
ANTECEDENTES	5
1.1 Psoriasis	5
1.1.1. Definición y tipos	5
1.1.2. Capas de la piel afectadas por la enfermedad	7
1.1.3. Estadios de la psoriasis y prevalencia de la enfermedad.....	9
1.1.4. Tratamiento convencional y dificultades asociadas.....	10
1.2. Sistemas de administración.....	15
Sistemas de microagujas.....	15
1.2.1. Tipos de microagujas	16
A) MICROAGUJAS SÓLIDAS (Solid MNs)	17
B) MICROAGUJAS RECUBIERTAS (Coated MNs).....	17
C) MICROAGUJAS HUECAS (Hollow MNs).....	18
D) MICROAGUJAS SOLUBLES (Dissolving MNs)	18
E) MICROAGUJAS FORMADORES DE HIDROGEL (Hydrogel-forming MNs) 19	
2. OBJETIVOS	20
3. MATERIALES Y MÉTODOS. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.	20
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	23
A) MICROAGUJAS SÓLIDAS.....	24
B) MICROAGUJAS SOLUBLES	26
C) MICROAGUJAS RECUBIERTAS.....	32
D) MICROAGUJAS DE HIDROGEL	33
E) MICROAGUJAS HUECAS FLEXIBLES	34
5. CONCLUSIONES.....	37
6. BIBLIOGRAFÍA	38

ANTECEDENTES

1.1 Psoriasis

1.1.1. Definición y tipos

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, crónica y de larga duración que se manifiesta de forma particular en la piel de cada paciente, caracterizada por producir eritemas descamativos en rodillas, codos, cuero cabelludo, uñas y articulaciones [1,2,3].

A pesar de no ser una patología contagiosa, en aquellas personas con predisposición genética existen algunas causas que pueden dar lugar a su manifestación, como pueden ser el daño en la barrera cutánea a partir de heridas, quemaduras, cortes o retoques estéticos (tatuajes o piercings) [4].

Además, hay otras causas que pueden dar lugar al empeoramiento de dicha patología, como pueden ser: la obesidad, el tabaquismo, la ingesta de alcohol, la presencia de infecciones bacterianas y víricas, la toma de fármacos (bloqueantes beta, el litio y los antipalúdicos), el estrés, factores endocrinos como padecer hipocalcemia y factores relacionados con el clima y exposición solar [3,4,5].

Puede llegar a ser dolorosa e incómoda, por lo que puede influir en el descanso y concentración de aquellas personas que la padecen [4].

Según la Sociedad Española de Reumatología (SER) [6,7], existen diversas manifestaciones de la psoriasis, como pueden ser:

- **Psoriasis vulgar (en placas):** Lesiones cutáneas eritematosas de 1-10cm de diámetro, claramente delimitadas, recubiertas de escamas plateadas y situadas en rodillas, codos y cuero cabelludo.
- **Psoriasis gutatta (en gotas):** Característica en niños y desencadenada principalmente a partir de padecer faringitis estreptocócica. Se origina en forma abrupta y se presenta en forma de placas y pápulas psoriásicas de menos de 1 cm de diámetro. Se localiza en el tronco y al principio de las extremidades.

- **Psoriasis eritrodérmica:** Se distribuye por todo el cuerpo, dando lugar a picor y dolor. Se presenta en forma de eritema y descamación. Se trata de uno de los tipos más graves, pudiendo llegar incluso a ser mortal.
- **Variantes pustulosas:** Diferenciada en varias subcategorías según si presenta formas generalizadas o localizadas y según su agente desencadenante.
- **Psoriasis inversa (pliegues):** Localizada en cualquier parte del cuerpo que presente pliegues, dando lugar a placas eritematosas lisas, delimitadas y sin escamas.
- **Psoriasis palmoplantar:** Localizada en las palmas o plantas y dando lugar a placas eritematosas con hiperqueratosis que pueden llegar a producir grietas dolorosas.
- **Psoriasis ungueal:** Localizada en las uñas, produciendo diferentes manifestaciones, como pueden ser: depresiones punteadas cupuliformes, onicolisis, hiperqueratosis y hemorragias en la zona subungueal.
- **Psoriasis en el cuero cabelludo y facial.**
- **Psoriasis en mucosas (región genital, zona bucolingual y ocular).**

Con el fin de evaluar de forma clínica la evolución de la enfermedad, se hace uso de 4 tipos de escalas [8].

Para evaluar de forma objetiva la severidad de las diversas manifestaciones clínicas de la psoriasis, así como la eficacia de los tratamientos aplicados, se utiliza el Índice de Gravedad y Área de Psoriasis (PASI).

Se lleva a cabo una evaluación de tres parámetros característicos: grado de eritema (enrojecimiento), descamación e induración (grosor / infiltración) de acuerdo al área afectada por la enfermedad. Cabe destacar que, en ocasiones, también se suele incluir la evaluación del picor.

El cuerpo se divide en 4 zonas y a cada región se le asigna un porcentaje máximo de afectación: 10% cabeza, 20% extremidades superiores, 30% tronco y 40% extremidades inferiores.

Finalmente, se realiza un cálculo cuya puntuación va de 0 (sin enfermedad) a 72 (psoriasis muy severa).

Por otro lado, se dispone del sistema de Evaluación Global Estática del Médico (sPGA). Dicha herramienta permite evaluar la gravedad de enfermedad según la observación del médico en un momento preciso. A diferencia del sistema PASI, su puntuación se encuentra comprendida entre el 0 (nula) y el 4 (muy marcado / severa).

Otro sistema muy utilizado es el análisis de la Superficie Corporal Total (BSA), el cual, permite calcular el porcentaje del cuerpo afectado por las lesiones psoriásicas. Para ello, divide el cuerpo en las 4 zonas mencionadas anteriormente, y se les asigna un porcentaje máximo según la siguiente tabla:

Otro tipo de evaluación que se suele realizar es la Evaluación de la Calidad de Vida (DLQI), el cual consiste en un cuestionario compuesto de 10 preguntas relacionadas con los síntomas, el tratamiento y el ocio o relaciones personales. La puntuación comprende valores de 0 a 30 puntos.

De este modo, gracias a las 4 herramientas clinimétricas disponibles, según la puntuación obtenida se puede clasificar la enfermedad en 3 tipos: psoriasis leve (1-3), moderada (4-9) y severa (mayor de 10).

1.1.2. Capas de la piel afectadas por la enfermedad

La psoriasis tiene su origen en una anomalía procedente del sistema inmune (tanto innato como adaptativo) y que se caracteriza por generar un crecimiento anormal de los queratinocitos, afectando en gran medida a dos capas de la piel: **la dermis y la epidermis** [2,3,9].

Al inicio de la enfermedad en pacientes con predisposición genética, se puede observar que determinados factores ambientales pueden activar las células dendríticas (CD) de la piel, las cuales, pueden desencadenar dos tipos de acciones:

1. Presentan autoantígenos a los linfocitos T naive (vírgenes).
2. Liberan citoquinas proinflamatorias, como son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), el interferón gamma (INF γ) y diferentes tipos de interleucinas (IL-6, IL-23, IL-12).

Entre las diferentes sustancias mencionadas, destacan IL-12 y IL-23.

IL-12 al ser liberada por las CD, actúa sobre los linfocitos T naive. A continuación, dichos linfocitos se diferencian y proliferan a linfocitos Th1.

Por lo que respecta a IL-23, se centra en la creación de los linfocitos Th17.

A continuación, este grupo de linfocitos genera nuevas sustancias inflamatorias conocidas como citoquinas proinflamatorias efectoras [Tabla 1], las cuales actúan directamente sobre los queratinocitos.

Sintetizados por Th17	IL-17	IL-22	TNF α
Sintetizados por Th1	IL-2	INF γ	

Tabla 1: Citoquinas proinflamatorias efectoras.

Finalmente, al actuar dichas citoquinas efectoras sobre los queratinocitos, se genera una hiperproliferación de estos, dando lugar a la formación de placas y alterando la respuesta inmune. Con todo ello, se incrementa el número de las quimiocinas CXCL2, CXCL3, CXCL5 y CXCL8, las cuales atraen la llegada de neutrófilos, macrófagos y otros linfocitos T, que darán lugar a un círculo de retroalimentación y generarán un desequilibrio en el sistema inmunitario manifestando así las lesiones características de la enfermedad [Figura 2].

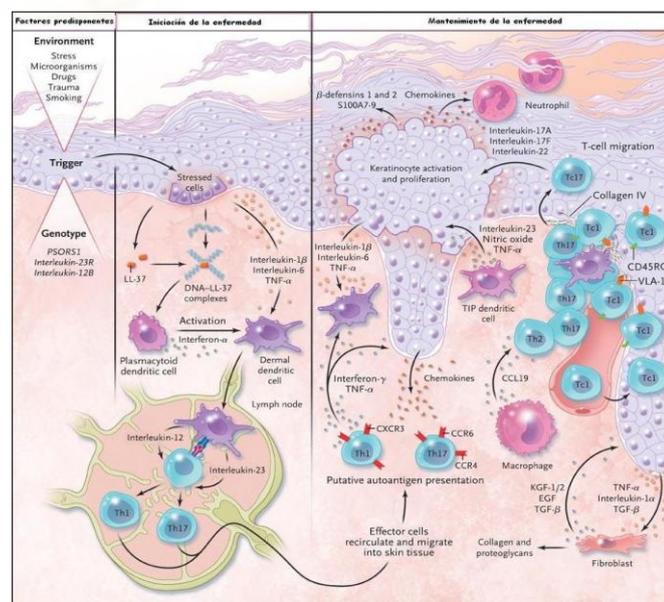


Figura 2: Esquema sobre la evolución de una lesión producida en la enfermedad psoriásica desde el inicio hasta el mantenimiento de la enfermedad. Tomado de Frank O. Nestle et al [2].

Los cambios histológicos evidentes que se manifiestan en estas capas son fruto de la infiltración e inflamación de sus células, generando periodos alternantes de mejoría y agravamiento, los cuales pueden extenderse por semanas, meses o incluso de manera indefinida.

1.1.3. Estadios de la psoriasis y prevalencia de la enfermedad.

La prevalencia estimada en España es del 1,4%, considerándose uno de los motivos de consulta más habituales en el ámbito dermatológico [4,10]. A nivel mundial, la prevalencia e incidencia de psoriasis varía según la región geográfica y edades, sin presentar diferencias entre ambos sexos [4].

En países que presentan un clima más frío y seco, además de aquellos que presentan altos ingresos y una población más envejecida, se estima que hay una mayor prevalencia [4,5]. Por el contrario, se prevé que también puede ser debido a un mayor conocimiento y diagnóstico de la enfermedad.

A pesar de todo ello, se ha demostrado que, en los últimos años, la incidencia ha aumentado, especialmente en adultos con edades comprendidas entre 50 y 69 años y entre los 30 y 39 años [4].

La psoriasis se caracteriza por presentar diferentes etapas [3,11-13], las cuales varían según el tiempo transcurrido dentro de la enfermedad. Entre los diferentes estadios se encuentran:

- **Etapa Inicial:** Caracterizada por ser la etapa donde aparece por primera vez la psoriasis en forma de granos. Suele localizarse especialmente en rodillas, codos y donde la ropa o complementos de vestimenta se encuentran más apretados. Las erupciones se muestran de color rosado, de pequeño tamaño y aplanados, aunque posteriormente evolucionan a un tono más grisáceos, como consecuencia de la descamación resultante. Dicha etapa suele durar 4 semanas.
- **Etapa de progresión:** Los granos evolucionan hasta formar placas, las cuales se caracterizan por producir un fuerte picor. La piel se encuentra en una fase de inflamación, aunque aún no se ha cubierto de escamas. Esta etapa se puede alargar varios meses.

- **Etapa estacionaria:** Caracterizada por la desaparición de placas y ausencia de nuevos brotes, además del cese de los picores y, por tanto, de una reducción significativa de la inflamación. A su vez, la descamación aumenta. Su duración suele variar de 2 a 5 semanas aproximadamente.
- **Etapa regresiva / atenuada:** Caracterizada por el cese de la descamación y ausencia de picores. Al producirse la formación de piel nueva, se genera un fenómeno de hiperpigmentación, ya que hay zonas donde la enfermedad ha dejado manchas, las cuales vuelven la piel más oscura. La diferencia de tonalidades suele apreciarse durante un par de meses.

La detección temprana de la enfermedad, además de la correcta identificación de la etapa y gravedad que presenta el paciente, serán cruciales para llevar a cabo un correcto tratamiento que alivie los síntomas rápidamente.

1.1.4. Tratamiento convencional y dificultades asociadas.

Actualmente, el tratamiento para la psoriasis va encaminado a disminuir los picores, procesos inflamatorios y eliminar las células epiteliales desencadenantes, permitiendo así optimizar al máximo la calidad de vida del paciente [14].

Según la gravedad de los signos que se presenten, además de las posibles enfermedades simultáneas y la respuesta a otros tratamientos anteriores, el tratamiento a administrar será diferente [Figura 3]:

Gravedad	1º línea	2º línea	3º línea
Leve	Tratamiento tópico	Fototerapia UVB o PUVA (si no hay respuesta en localizaciones especiales)	Sistémicos convencionales
Moderada	Fototerapia UVB Sistémicos convencionales	Terapia biológica (si hay contraindicación/intolerancia, falta de respuesta o comorbilidad significativa asociada a sistémicos).	Cambio del tipo de biológico, combinación con MTX o ensayos clínicos
Grave	Sistémicos convencionales	Terapia biológica	Cambio de biológico, combinación de terapias o terapias experimentales

Figura 3: Guía de manejo para el tratamiento de la psoriasis [15]

Los diferentes tipos de tratamientos que se pueden utilizar para la psoriasis se pueden clasificar en dos grandes grupos: tratamientos no farmacológicos y tratamientos farmacológicos.

Por lo que respecta a los **tratamientos no farmacológicos** [Tabla 4] [4,16,17], los cuales están indicados como suplemento en cualquier tipo de psoriasis, encontramos:

Emolientes e hidratantes	Uso de vaselinas, glicerinas, urea, ácido hialurónico y otros aceites para mejorar la hidratación y reducir el picor.
Recomendaciones higiénico-dietéticas	Llevar a cabo una dieta equilibrada, mantener un peso saludable y eliminar el hábito tabáquico y alcohol.
Medidas higiénico-cosméticas	Evitar el uso de esponjas, colonias, lanas o fibras artificiales y otros productos irritantes. Además, es recomendable utilizar productos cosméticos recomendados por especialistas.

Tabla 4: Clasificación tratamientos no farmacológicos [4,16,17].

En cuanto a los **tratamientos farmacológicos**, estos se pueden clasificar según el tipo de psoriasis.

Para **psoriasis leve** o como terapia complementaria en psoriasis grave se encuentra indicado el **tratamiento tópico** [8,9,17]. Cabe destacar que, según la localización de las lesiones, la forma farmacéutica variará. Dentro de este grupo se encuentran:

- Emolientes. En forma de crema o ungüento. Utilizado para aumentar la hidratación, disminuyendo el picor y sequedad de la zona afectada.
- Salicilatos: Agente queratolítico usado para disminuir la descamación de las lesiones producidas. Se suele asociar con corticoides para incrementar su eficacia.
- Antralina o ditranol. Antiguamente utilizado en el hospital debido a su capacidad para inhibir la proliferación de queratinocitos. En cambio, debido a su compleja administración, actualmente no se utiliza.
- Análogos sintéticos de la vitamina D (calcipotriol, tacalcitol y calcitriol). Utilizados en combinación con corticoides tópicos.

- Retinoides tópicos / derivados de la vitamina A (tazaroteno). Comercializado en forma de gel, reduce rápidamente la proliferación de las células epidérmicas y la expresión de IL-6, observándose una mejoría significativa de las lesiones a los 7 días de tratamiento. Se suele combinar con corticoides tópicos o en terapia ultravioleta para incrementar la eficacia y los resultados.
- Inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y pimecrolimus). Comercializado en forma de pomada tópica, permite inhibir la síntesis de citoquinas proinflamatorias a partir de la supresión de la activación de las células T. Debido a su escasa capacidad de penetración, únicamente se encuentran indicadas para psoriasis en zonas como cara, pliegues o área genital.
- Corticoides. Considerados la base del tratamiento para la psoriasis leve. Se dividen en 4 grupos según su potencia, por lo que se puede adaptar el tratamiento a la zona afectada, siendo los del grupo I y II para áreas sensibles (cara, pliegues y/o genitales) y los grupos III y IV para placas gruesas o zonas de piel más dura en el periodo inicial del tratamiento [Tabla 5].

Grupo I (baja potencia)	Hidrocortisona, fluocortina.
Grupo II (media potencia)	Betametasona valerato, clobetasona butirato, mometasona furoato (crema).
Grupo III (alta potencia)	Betametasona dipropionato, beclometasona dipropionato, mometasona furoato (ungüento).
Grupo IV (muy alta potencia)	Clobetasol, halcinonida, halometasona.

Tabla 5: Clasificación de corticoides según su potencia [8,9,17].

Por otro lado, se encuentra el **tratamiento sistémico** [8,9]. Indicado en pacientes con psoriasis que afecta a áreas expuestas cuando afecta de forma física y psicológica al paciente, cuando no funciona otro tipo de tratamiento y en psoriasis eritrodérmica, pustulosa generalizada, asociada a artritis psoriásica y en psoriasis pustulosa localizada. Entre los diferentes tipos se encuentran:

- Fototerapia. Utilizada como segunda línea de tratamiento en psoriasis que no responde a tratamiento tópico. Dentro de este grupo se encuentra la radiación ultravioleta (UVA) más la ingesta oral de psoralenos (PUVA) y la UVB.
- Tratamiento sistémico oral:

metotrexato	Utilizado como primera elección (tanto en monoterapia como en combinación). A pesar de la alta efectividad que dispone, presenta un bajo perfil de seguridad. Da lugar a numerosos efectos adversos, especialmente al administrarse por vía oral, ya que su posología suele ser de 3 tomas semanales separadas por intervalos de 12h.
ciclosporina	Efectiva y segura a dosis terapéuticas entre 2,5 y 5 mg/kg/día. En cambio, a dosis superiores genera una importante toxicidad, por lo que no se aconseja administrar más de dos años consecutivos.
acitretina	Pertenece al grupo de los retinoides. Se trata de un fármaco teratógeno, por lo que se encuentra contraindicado en mujeres embarazadas, lactantes o en edad fértil.
apremilast	Inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa-4, con buen perfil de seguridad.

Tabla 6: Clasificación del tratamiento sistémico oral para el tratamiento de psoriasis [8,9].

- Tratamiento biológico:

Anti TNF-alfa	etanercept, adalimumab, infliximab, certolizumab
Anti IL 12/23	ustekinumab
Anti IL 17	secukinumab, ixekizumab, brodalumab
Anti IL 23	guselkumab, tildrakizumab

Tabla 7: Clasificación de los tratamientos biológicos para el tratamiento de psoriasis [8,9].

Cabe destacar que los tratamientos biológicos actúan bloqueando citoquinas o receptores específicos de la cascada inflamatoria que impulsa la enfermedad, regulando así la respuesta del sistema inmunitario.

En la práctica clínica hospitalaria son los anti TNF-alfa, especialmente el adalimumab, los más utilizados para tratar la psoriasis. En cambio, su administración mediante una pluma precargada suele incomodar a los pacientes,

además de producir efectos adversos como enrojecimiento o dolor en la zona de administración.

A pesar de la gran variabilidad de tratamientos disponibles, existen una serie de dificultades asociadas a su eficacia y seguridad, las cuales incluyen:

- **Amplia variabilidad en la respuesta al tratamiento:** Debido a las diferencias genéticas entre los pacientes, el estado de salud general y uso concomitante de otros tratamientos, además de los factores ambientales y los diferentes tipos y estadios de gravedad de la psoriasis, un mismo tratamiento no produce la misma respuesta en dos pacientes diferentes [2].
- **Efectos adversos:** A pesar de la efectividad de los fármacos sistémicos orales utilizados como primera línea para el tratamiento de la psoriasis moderada o grave, estos medicamentos pueden generar úlceras orales, mielosupresión, trastornos gastrointestinales y toxicidad hepática o pulmonar. De este modo, sus numerosas reacciones adversas comprometen tanto la seguridad como la adherencia al tratamiento en el paciente, generando en la mayoría de los casos incumplimiento o abandono al tratamiento [2,18].
- **Sistemas de administración:** La administración de los fármacos biológicos, utilizados como segunda línea de tratamiento para la psoriasis moderada o grave, genera incomodidad e inquietud en el paciente. Fármacos como el adalimumab, etanercept o ustekinumab se administran por vía intramuscular, lo que puede generar dolor y molestias locales, lesión de nervios, riesgo de infecciones... Por otro lado, el infliximab se administra por vía intravenosa, por lo que es necesario que el paciente acuda al hospital para su administración, lo que genera molestias en las actividades cotidianas del usuario, mayor dolor y aumento del riesgo de infecciones asociadas a catéter venoso [5,15].
- **Características del fármaco:** La mayoría de los fármacos a administrar para el tratamiento de la psoriasis son hidrófilos y de gran tamaño, por lo que no pueden penetrar con facilidad la piel [19].
- **Resistencia al tratamiento:** La psoriasis afecta principalmente a la epidermis, especialmente al estrato basal (capa más profunda donde se

generan los queratinocitos nuevos) y al córneo (capa más superficial formada por células muertas con queratina, la cual actúa como barrera protectora). Dicha enfermedad genera de forma masiva la formación de queratinocitos, reduciendo significativamente el tiempo de renovación celular y, por tanto, acumulando células inmaduras en la superficie y formando placas escamosas. A esta situación se le debe añadir la presencia de lípidos organizados en estructuras de bicapa, los cuales llenan los espacios intercelulares situados entre los corneocitos del estrato córneo. De este modo, la llegada del tratamiento tópico al estrato basal y córneo y, por tanto, su eficacia en este tipo de casos es escasa [2,5].

Para combatir dichas limitaciones, se ha buscado la creación de sistemas que mejoran la permeación transdérmica de los fármacos, con el fin de optimizar los resultados clínicos del tratamiento y mejorar la calidad de vida del paciente. Entre los diferentes métodos se pueden encontrar el microjet, el láser, la electroporación, la sonoforesis y la iontoforesis [20]. En cambio, dichas técnicas suelen ser costosas y complicadas de usar, además de presentar carencias en la eficacia de la administración de fármacos de alto peso molecular.

Para solventar todas estas barreras se empezó a hacer uso de nuevos sistemas de administración: los parches transdérmicos compuestos por microagujas.

1.2. Sistemas de administración

Sistemas de microagujas.

Los parches transdérmicos compuestos por microagujas son considerados una de las innovaciones más recientes. Consiste en una reducción de múltiples agujas a un tamaño microscópico de menos de 1 mm, las cuales se encuentran organizadas de manera uniforme en el interior de la base del parche [21]. Permiten atravesar directamente la capa córnea de la piel, la cual es la capa más externa de la piel, con un grosor de 10 a 20 micrómetros y es la que se ve afectada por la psoriasis [22].

Su diseño permite que el fármaco pueda penetrar con éxito en la piel engrosada, llegando a la microcirculación dérmica, creando microporos en la piel [21]. De este modo, el medicamento puede llegar al lugar de acción, lo que reduce de forma eficaz la respuesta inflamatoria en las lesiones causadas por la psoriasis.

A diferencia de las inyecciones convencionales, las microagujas (MN) no llegan a los vasos sanguíneos ni a los nervios de las capas profundas de la dermis, por lo que no producen dolor, mejoran la comodidad y reducen posibles riesgos para el paciente [Figura 8] [19,23].

Cabe destacar que, el fármaco por administrar se encapsula dentro de las microagujas, las cuales al ponerse en contacto con la piel (de forma no invasiva), irán administrando el fármaco de forma segura y eficaz [21,22].

En contraste, no todos los principios activos son apropiados para este tipo de sistemas ya que, únicamente los que poseen un pequeño peso molecular, propiedades lipofílicas y eficacia a dosis menores, son aptos para su uso [22].

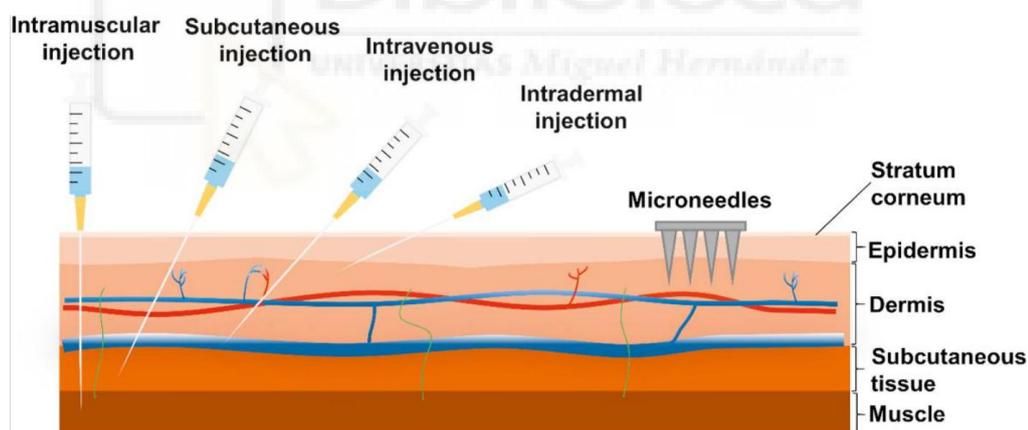


Figura 8: Administración de fármacos mediante distintos tipos de inyecciones convencionales y microagujas. Tomado de Ting Liu et al. [19].

1.2.1. Tipos de microagujas

De acuerdo con las distintas estrategias de administración transdérmica de fármacos, las microagujas se pueden clasificar en cinco categorías [Figura 9], las cuales varían en función del diseño y el uso de las microagujas [19]:

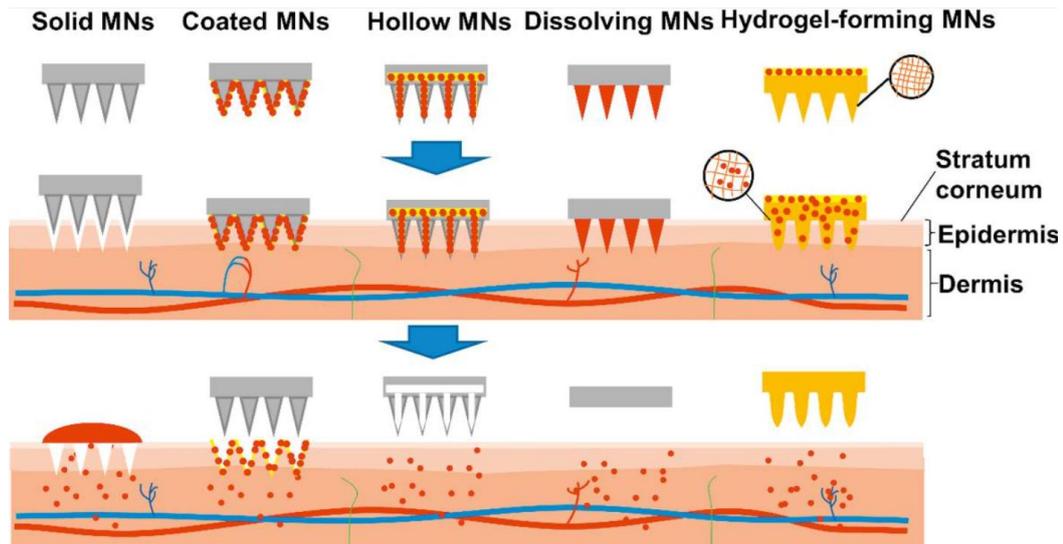


FIGURA 9: Tipos de microagujas. Tomado de Asociación Farmacéutica China e Instituto de Materia Médica, Academia China de Ciencias Médicas. Producción y alojamiento: Elsevier BV. (19)

A) MICROAGUJAS SÓLIDAS (Solid MNs)

Las MNs sólidas son útiles para permitir la penetración de fármacos hidrófilos. Al aplicarse sobre la piel, atraviesan el estrato córneo y abren de forma temporal microcanales. Este sistema hace que este tipo de microagujas se utilicen como pretratamiento para la aplicación del fármaco. En cambio, presenta un proceso engorroso de 2 pasos (aplicación y retirada), que reduce la adherencia al tratamiento y usa materiales no biodegradables (silicio y metales) [19].

B) MICROAGUJAS RECUBIERTAS (Coated MNs)

Las MNs recubiertas son una alternativa eficaz para administrar fármacos más complejos (péptidos) a través de la piel, mediante un sistema de administración simplificada (un solo paso, donde el fármaco se sitúa sobre la piel al disolverse el recubrimiento) y mejorando la estabilidad de los principios activos. Por el contrario, se necesita mejorar las técnicas de recubrimiento [19,23].

C) MICROAGUJAS HUECAS (Hollow MNs)

Las microagujas huecas permiten la administración de fármacos líquidos con precisión y capacidad mejorada en la epidermis o dermis al superar la barrera del estrato córneo [19].

Dentro de dicha categoría también se encuentran las microagujas huecas flexibles (HMN). Dichos sistemas permiten administrar directamente el fármaco en la piel a través de una bomba externa, siendo su eficiencia y ajuste de dosis superior a otro tipo de microagujas, convirtiéndose así en un sistema prometedor para el tratamiento de la psoriasis. Por el contrario, su producción se ve obstaculizada como consecuencia de la falta de medios personalizados, a gran escala y económicos para su fabricación. Además, las técnicas convencionales, como son el grabado o litografía, son caras, complejas y usan materiales no biodegradables [24].

D) MICROAGUJAS SOLUBLES (Dissolving MNs)

Las MNs solubles están compuestas por materiales biocompatibles y biodegradables (dextrano, carboximetilcelulosa, ácido hialurónico, polivinilpirrolidona y alcohol polivinílico). Dichos materiales deben ser lo suficientemente fuertes como para conseguir penetrar en la piel, además de disolverse en ella tras la aplicación. Además, gracias a su facilidad de uso y capacidad para encapsular biomoléculas más sensibles, puede usarse como sistema para el tratamiento de la psoriasis [19].

Cabe destacar que el fármaco a administrar se integra en la microaguja. Para ello, se funde en un molde lleno de disolvente soluble, consiguiendo así que se solidifiquen [23].

E) MICROAGUJAS FORMADORES DE HIDROGEL (Hydrogel-forming MNs)

Las MNs formadoras de hidrogel se fabrican a partir de polímeros entrelazados con gelatina, los cuales se expanden de forma rápida al insertarlos en la piel, liberando así el fármaco en el lugar de acción inmediatamente [19,23].

Estas microagujas son consideradas una tecnología versátil ya que, debido a sus características permiten la administración de moléculas de mayor tamaño, como son proteínas y péptidos. De este modo, presentan un depósito que contiene el fármaco, permitiendo la administración de cantidades mayores [23].

Además, el diseño de hidrogel permite que el sistema permanezca en la piel, consiguiendo una buena capacidad para ajustar la liberación del fármaco, y por tanto, poder liberar una dosis mayor de fármaco durante un mayor periodo de tiempo [19].

De este modo, los diversos tipos de microagujas destacan por combinar precisión, comodidad y eficacia, posicionándose como una herramienta innovadora en la administración de fármacos. A su vez, estos nuevos sistemas permiten perfeccionar la adherencia del paciente al tratamiento, ya que son menos invasivos y más fáciles de utilizar en comparación con métodos tradicionales [22].

Finalmente cabe destacar que las microagujas abren una nueva vía terapéutica para la mejora de la salud y apariencia de la piel, especialmente en patologías como cicatrices de acné, estrías, hiperpigmentación, flacidez cutánea, rejuvenecimiento general y particularmente, en psoriasis.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo de fin de grado consiste en estudiar la administración de fármacos mediante la utilización de microagujas para mitigar los síntomas de la psoriasis resulta efectivo.

Respecto a los objetivos específicos, se puede encontrar:

1. Determinar las ventajas que posee el uso de microagujas en el campo de la dermatofarmacología respecto a otros sistemas de administración.
2. Analizar los beneficios que aporta la incorporación de nanopartículas en las formulaciones para el tratamiento de la psoriasis.
3. Definir cuáles son los materiales más adecuados para la fabricación de microagujas eficaces en el tratamiento de la psoriasis.
4. Identificar qué tipo de microagujas son más apropiados en el abordaje terapéutico de la psoriasis.
5. Examinar las principales limitaciones que enfrentan las microagujas en su fabricación y aplicación clínica.

3. MATERIALES Y MÉTODOS. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Para poder llevar a cabo el desarrollo del presente trabajo de fin de grado se ha realizado una revisión bibliográfica de diversos artículos obtenidos, vía Internet, de diferentes bases de datos del ámbito sanitario como son: MEDLINE (a través de PubMed principalmente), Web of Science (WOS), Scopus, Elsevier (ScienceDirect) y otras fuentes como Google Académico.

Para definir los términos de búsqueda se consultó a los DeCs, Descriptores en Ciencias de la Salud, usados para encontrar el término MeSH a partir de palabras en español. Entre los términos usados se destacan: “nanoparticles”, “psoriasis”, “needle”, “microneedles”, “Nanoparticle Drug Delivery System” y “Methotrexate”.

Finalmente, dichos descriptores fueron usados a partir de una búsqueda avanzada usando la base de datos de MEDLINE, a partir de PubMed, filtrando a

su vez con: "in the last 5 years", "Free full text". Además, se ordenó: "Publication Date". El resultado fue el siguiente:

((("psoriasis"[MeSH Terms] OR "psoriasis"[All Fields] OR "psoriasis"[All Fields] OR "psoriasis"[All Fields]) AND ("nanoparticles"[MeSH Terms] OR "nanoparticles"[All Fields] OR "nanoparticles"[All Fields]) AND ("microneedle"[All Fields] OR "microneedles"[All Fields] OR "percutaneous collagen induction"[MeSH Terms] OR ("percutaneous"[All Fields] AND "collagen"[All Fields] AND "induction"[All Fields]) OR "percutaneous collagen induction"[All Fields] OR "microneedling"[All Fields])) AND ((y_5[Filter]) AND (ffrft[Filter]))

Dichos términos fueron utilizados con el fin de crear ecuaciones de búsqueda en otras bases de datos. Tras aplicar ecuaciones de búsqueda se recuperaron un total de **13** referencias en MEDLINE.

Tras realizar una valoración de los diferentes artículos, se excluyeron 7 debido a que no se adecuaban al tema de estudio, seleccionando así un total de **6** artículos con dicha ecuación de búsqueda en MEDLINE (vía PubMed).

Por otro lado, también se consultó la misma ecuación de búsqueda en la base de datos Scopus, obteniendo un total de **42** artículos. Se aplicaron filtros y se obtuvo un total de **16** artículos con la siguiente ecuación de búsqueda:

(TITLE-ABS-KEY (psoriasis) AND TITLE-ABS-KEY (microneedles) AND TITLE-ABS-KEY (nanoparticles)) AND (LIMIT-TO (OA , "all"))

Tras revisar los artículos, se seleccionaron un total de **3** referencias, descartando **13** artículos por no ser adecuados al tema de estudio principal o por estar repetido con la otra base de datos utilizada anteriormente.

Con el fin de mejorar el sistema de búsqueda, también se consultó la base de datos de Web Of Science (WOS). Se obtuvieron un total de **41** artículos. Tras aplicar los mismos filtros utilizados anteriormente, se obtuvieron un total de 17 referencias, de las cuales, se seleccionaron **3**, descartando así **14** por no ser adecuados al tema de estudio principal o por encontrarse repetida en otra base de datos consultada anteriormente.

Finalmente, tras aplicar estos criterios de inclusión y exclusión, de todas las bases de datos consultadas se seleccionaron un total de **12** artículos para su revisión. A continuación, se expone una tabla de dicho proceso de selección [Figura 10].

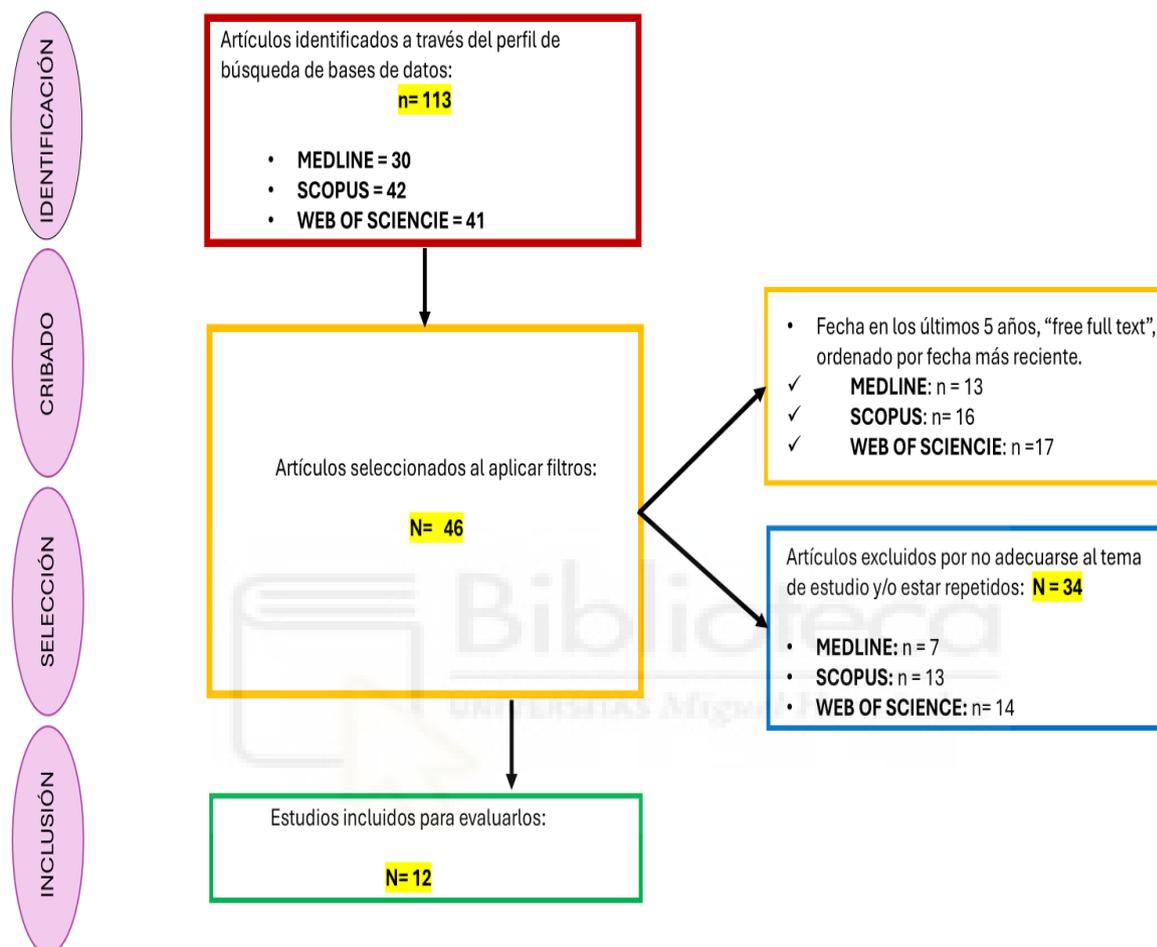


Figura 10: Diagrama de identificación y selección de artículos.

Finalmente, añadir que la revisión bibliográfica fue realizada entre los meses de enero-mayo de 2025. Se realizó tanto en español como inglés, y se dio prioridad a toda aquella información publicada más recientemente, sin superar la antigüedad de cinco años.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Para llevar a cabo el presente estudio, se han seleccionado 12 artículos, reflejados en la siguiente tabla:

TÍTULO	AUTORES	REVISTA	índice de impacto de la revista en 2023 (Categoría Cuartil)	Citas / Referencias
Localised and sustained intradermal delivery of methotrexate using nanocrystal-loaded microneedle arrays: Potential for enhanced treatment of psoriasis.	Tekko IA, Permana A D, Vora L, Hatahet T, McCarthy HO, Donnelly R F.	European Journal of Pharmaceutical Sciences.	4.3 (Q1)	148/74
Biomaterialized <i>in situ</i> catalytic nanoreactor integrated microneedle patch for on demand immunomodulator supply to combat psoriasis	Li X, Chen M, He X, Cong J, Zhao W, Fu Y. <i>et al.</i>	Theranostics	12.4 (Q1)	- / 54
Microneedle Patch Delivery of Methotrexate-Loaded Albumin Nanoparticles to Immune Cells Achieves a Potent Antipsoriatic Effect	Wang H, Zhao Z, Wu C, Tong X, Shi Y, Chen S	Revista Internacional de Nanomedicina	6.7 (Q1)	17/28
Microneedle patches incorporating zinc-doped mesoporous silica nanoparticles loaded with betamethasone dipropionate for psoriasis treatment	Li J, Yuan Z, Shi S, Chen X, Yu S, Qi X, <i>et al.</i>	Revista de Nanobiotecnología	10.6 (Q1)	-/69
Calcipotriol Nanosuspension-Loaded Trilayer Dissolving Microneedle Patches for the Treatment of Psoriasis: In Vitro Delivery and In Vivo Antipsoriatic Activity Studies	Dai X, Permana AD, Li M, Habibie, Amir MN, Peng K, <i>et al.</i>	Molecular Pharmaceutics	4.5 (Q1)	8/70
Topical Therapy in Psoriasis: Clinical Benefits, Advances in Novel Drug Delivery Strategies, and Gene Therapy Regimen	Zhu Y, Zhou Y, Ma X, Duan Z, Xu H, Li Y, <i>et al.</i>	Pharmaceutics	4.9 (Q1)	-/151
Polymeric Microneedles Enhance Transdermal Delivery of Therapeutics	X.Nguyen H, Kipping T, K.Banga A	Pharmaceutics	4.9 (Q1)	4/92
Microneedles in Drug Delivery: Progress and Challenges	Avcil M, Çelik A	Micromachines	3 (Q2)	163/90
Microneedles: a potential strategy in transdermal delivery and application in the management of psoriasis	Zhao Z, Chen Y, Shi Y	RSC Advances	3.9 (Q2)	67/60
Customized flexible hollow microneedles for psoriasis treatment with reduced-dose drug.	Ren Y, Li J, Chen Y, Wang J, Chen Y, Wang Z, <i>et al.</i>	Bioengineering and Translational Medicine	6.1 (Q1)	25/52
Hydrogel-Forming Microneedles: Current Advancements and Future Trends	Turner JG, White LR, Estrella P, Leese HS	Macromolecular Bioscience	4.4 (Q2)	278/104
Topical Delivery of ROS-Responsive Methotrexate Prodrug Nanoassemblies by a Dissolvable Microneedles Patch for Psoriasis Therapy	Zhou Y, Yang L, Lyu Y, Wu D, Zhu Y, Li J, <i>et al.</i>	Revista Internacional de Nanomedicina	6.7 (Q1)	26/37

A) MICROAGUJAS SÓLIDAS

Las microagujas sólidas (MN sólidas) configuran uno de los tipos de microagujas clásicos para la administración de distintos tipos de fármacos. El principio fundamental de su funcionamiento se encuentra en la capacidad de penetración de las microagujas en el estrato córneo al crear microcanales en la piel mediante la técnica “poke and patch”, conocido como “pinchar y aplicar un parche” [25].

El enfoque “poke and patch”, usado en MN sólidas, representa una estrategia de pretratamiento cutáneo diseñado para mejorar la administración, a través de la dermis, de los fármacos tópicos utilizados para tratar las lesiones psoriásicas. El mecanismo se desarrolla en dos pasos [19,26].

En primer lugar, se lleva a cabo la perforación (“poke”), en la cual, el dispositivo que contiene las microagujas es insertado sobre la zona de la piel a tratar. Dichas agujas, al penetrar en el estrato córneo crean un conjunto de microcanales temporales, lo que favorece la administración del fármaco y por tanto, su eficacia.

En segundo lugar, se lleva a cabo la aplicación del parche o de la formulación tópica (“patch”). Tras la retirada de las MN sólidas, se aplica en dicha zona el fármaco para tratar la psoriasis a través de su formulación tópica.

Es importante destacar que la creación de los microcanales ayuda al fármaco a pasar la barrera lipídica del estrato córneo, consiguiendo llegar a dicha zona con mayor eficacia, en la cual se encuentran los queratinocitos implicados en la enfermedad [27].

Este sistema de dos pasos, a pesar de presentar un coste de fabricación económico y simple, es considerado problemático, ya que puede generar la pérdida de dosis durante la administración y, por tanto, pérdida de seguridad [26]. Además, el cierre de dichos microcanales en la piel se produce rápidamente debido a su capacidad de autorreparación [19,24]. Este fenómeno genera una reducción de la eficacia de administración de estos fármacos.

Cabe destacar que los parches de esta categoría suelen presentar tamaños comprendidos entre 5 x 5 y 20 x 20 mm cuadrados [25]. Por el contrario,

en un estudio se creó un parche cuya región central presentaba un tamaño de 4,5 x 4,5 mm², conteniendo un total de 100 microagujas sólidas con geometría piramidal-rectangular [27]. Es por ello que, dependiendo de la zona afectada, el tamaño del parche variará sus dimensiones.

La elección de los materiales también es un factor influyente. El uso de materiales biocompatibles, económicos e inertes permiten optimizar el rendimiento y viabilidad de la producción de estos parches [26]. Entre la gran variedad de materiales se optó por el uso de nanotransportadores tópicos, los cuales, gracias a sus características, permiten mejorar la administración de fármacos y los resultados clínicos en el tratamiento de la psoriasis. Los materiales más destacables fueron los metales, el silicio y los polímeros biodegradables.

Un estudio determinó que el polímero poli(lactida-co-glicólico) (PLGA), es un material que, debido a sus excelentes propiedades físicas es un gran candidato para estos sistemas de administración. Se trata de un compuesto biocompatible y biodegradable, por lo que se puede eliminar fácilmente del organismo al producir ácido láctico y ácido glicólico [27]. No es tóxico y se puede ajustar tanto sus propiedades mecánicas como su velocidad de degradación para fabricar MN sólidas y disolventes.

Las primeras MN poliméricas sólidas se crearon a partir de PLGA Expansorb® DLG 50-2A y PLGA Expansorb® 50-8A mediante técnicas de micromoldeo, las cuales, dieron lugar a parches de MN sólidas de 1,08 y 0,34 cm² respectivamente [27].

A pesar de que la investigación específica de este tipo de microagujas sigue estando limitada y se prefiere el uso de otro tipo, se han estudiado varios fármacos antipsoriásicos tópicos para su aplicación en clínica, como son el metotrexato, el calcipotriol/betametasona y otros corticosteroides y análogos de la vitamina D [28].

Se llevaron a cabo estudios *in vivo* y *ex vivo* con el fin de determinar la calidad en parámetros de permeación. Para ello, se utilizaron piezas de piel de cadáver humano criopreservadas, sacadas de una bolsa sellada en un congelador a -80°C [26,27]. De este modo, se demostró que el pretratamiento

con MN sólidas aumentaba claramente la permeabilidad de la piel a diversas moléculas. Por lo que respecta al estudio en modelos animales, no hay evidencias de investigaciones que se ajusten al método “poke and patch” de las MN sólidas. En cambio, hay evidencias que demuestran que en otras categorías de microagujas, como las MN solubles [29], se usan modelos animales para determinar su eficacia.

En definitiva, las MN sólidas representan una alternativa prometedora para administrar fármacos para tratar enfermedades como la psoriasis, ofreciendo ventajas, como es el simple y económico proceso de fabricación. Por el contrario, el mecanismo de manipulación “poke and patch” es más complejo al tratarse de dos pasos, lo que da lugar a pérdidas de eficacia. A esto se le añade el hecho de que las MN sólidas suelen dejar residuos que pueden dar lugar a irritaciones en la piel [26]. Es por ello que hay estudios que demuestran que otros tipos de MN ofrecen más ventajas que las MN sólidas.

B) MICROAGUJAS SOLUBLES

Las microagujas solubles (MN solubles) son uno de los tipos de microagujas más estudiados para el tratamiento de afecciones dermatológicas como es la psoriasis. Sus prometedoras características son claves en la administración de diversos fármacos destinados a paliar los síntomas de dicha enfermedad. Además de presentar una administración directamente en el estrato córneo [29], una liberación del fármaco de forma localizada y mantenida [29] y una reducción de la exposición sistémica en comparación con otras vías de administración [29], las MN solubles tienen la capacidad de incorporar una gran variedad de fármacos para su administración y producir una liberación rápida y eficaz [30].

Uno de los fármacos más estudiados fue el metotrexato (MTX), el cual, al administrarse por vía oral, produce numerosos efectos secundarios, entre los que destacan trastornos gastrointestinales, hepatotoxicidad, disnea, leucopenia, anemia ... [29]. Además, presenta una baja biodisponibilidad y una rápida vía de eliminación, por lo que su eficacia se ve afectada.

Fueron numerosos los estudios que apostaron por innovaciones únicas para mejorar la vía de administración, eficacia y seguridad del fármaco para el tratamiento de la psoriasis.

Ismail A Tekko *et al.* [29] estudiaron que, a través de este tipo de MN, la administración de nanocristales de metotrexato (MTX NC), caracterizados por su baja solubilidad en agua, mejoraba la biodisponibilidad y eficacia del tratamiento. La preparación de los NC de MTX se llevó a cabo mediante precipitación por neutralización ácido-base con sonicación. Se utilizó como estabilizador el PVA 10K, ya que era un polímero biocompatible con compuestos de pesos moleculares pequeños que se elimina por vía renal. Se construyeron 4 parches de MN bicapa de hidrogel PVP/PVA 50K, a los cuales se les administró 4 formulaciones diferentes de MTX NC y una control compuesto por MTX Na. Cada uno de los parches presentaba una superficie de 0,5cm² y contenía 256 MN de 800 µm de longitud. En estudios *in vitro* [29], se trabajó con piel porcina neonatal mediante difusión de Franz, observándose que el MTX NC presenta un perfil de liberación bifásico: En las primeras 8 horas tras la administración se libera aproximadamente 63,2 ± 7,3% del fármaco, siendo el 37% restante liberado en las 72 horas posteriores. Esto permite que el MTX NC permanezca más tiempo en el organismo y su efecto sea más duradero. Se evaluó la estabilidad del compuesto a través de estudios *in vivo* con ratas Sprague Dawley hembras sanas [29]. En aquellas administradas con MTX Na su cinética de eliminación era elevada, por lo que su efecto era limitado en el tiempo. Por el contrario, al administrar MTX NC se observó un perfil farmacocinético más favorable. Finalmente, tras su retirada, no se vio enrojecimiento ni irritación, ya que las microagujas usadas se disuelven completamente tras 2 horas, dejando una pequeña capa de residuos que era fácil de retirar con un paño.

Huaiji Wang *et al.* [30] estudiaron la administración de nanocristales de MTX a través de nanopartículas de albúmina sérica humana (HM), los cuales se cargaron en microagujas solubles (MN solubles). Para ello, utilizaron ácido hialurónico (HA) como polisacárido biocompatible, dando lugar al parche HM/MN. Los estudios *in vivo* realizados en ratones C57BL/6 [30], a los que previamente se les había rasurado el pelo del dorso y se les había aplicado imiquimod (MQ) para simular las lesiones psoriásicas, obtuvieron buenos

resultados terapéuticos. Tras administrarlo, las HM se acumularon en los ganglios linfáticos e interactuaron con las células inmunitarias, permitiendo así bloquear la producción de citocinas proinflamatorias y por tanto, detener la progresión de la enfermedad [Figura 11]. Además, el MTX se libera controladamente por medio de las HM, potenciando así el efecto inmunomodulador.

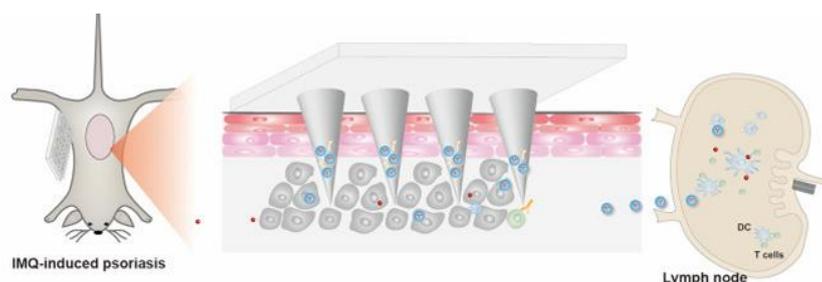


Figura 11: Bloqueo de la inflamación psoriásica en ratones tratados con imiquimod mediante albúmina sérica humana: acumulación en ganglios linfáticos, modulación inmunitaria y bloqueo de citoquinas proinflamatorias. Tomado de Huaiji Wang et al. [30].

Tras el análisis de las muestras de piel de los ratones con tinción de hematoxilina y eosina [Figura 12], se pudo observar claramente una disminución del engrosamiento cutáneo propio de la psoriasis, en comparación con el grupo modelo. Cabe destacar que en estudios histopatológicos llevados a cabo en los órganos principales recogidos de los ratones, se evidenció que el uso del parche HM/MN no dio lugar a reacciones adversas.

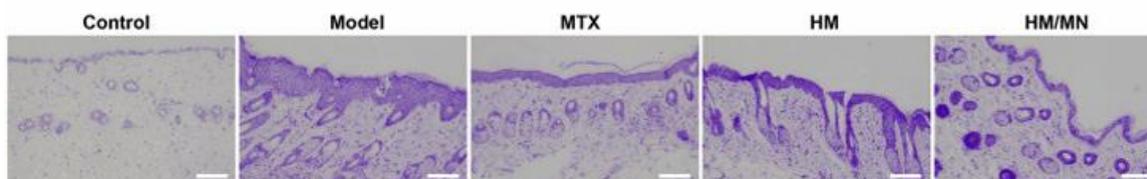


Figura 12: Muestras de piel de los ratones al aplicar tinción de hematoxilina y eosina para observar la evolución del engrosamiento cutáneo. Tomado de Huaiji Wang et al. [30]

Young Zhou *et al.* realizaron un estudio donde se abordó un sistema innovador basado en la combinación de nanoensamblajes de MTX sensibles a especies reactivas de oxígeno (ROS) a través de parches de microagujas solubles [31]. Los nanoensamblajes fueron diseñados a partir de la unión del

MTX a un transportador de ácido hialurónico (HA), a través de un enlace tioketal (TK), dando lugar al sistema MTX-TK-HA/PLA-mPEG. Dicha composición se cargó al sistema de microagujas, permitiendo llegar de forma indolora y eficiente a la zona afectada. En modelos animales *in vivo* [31], dicho sistema mostró una mejora de la penetración y eficacia terapéutica en comparación con otros sistemas de nanoensamblajes libres o no sensibles a ROS, generando una mejoría del aspecto cutáneo de la zona afectada al reducir la inflamación.

Otro de los fármacos indicados para el tratamiento de la psoriasis es la adenosina (ADO). A pesar de tratarse de un agente antiarrítmico de acción ultracorta, también actúa a nivel inmunitario, modulando la respuesta inflamatoria e inmune [32]. Su mecanismo de acción permite regular la acción y proliferación de los linfocitos T CD4. Además, actúa sobre los receptores A2AR y A2BR de leucocitos y células dendríticas, permitiendo así suprimir la generación de citocinas proinflamatorias y la activación de macrófagos y linfocitos T. En cambio, debido a su escasa estabilidad metabólica, biodisponibilidad y aparición de reacciones adversas, la administración sistémica compromete su eficacia.

Xiaodie Li *et al.* crearon un sistema utilizando un nanocontenedor, el ZIF-90, que permitía encapsular y liberar progresiva y controladamente el principio activo en las lesiones psoriásicas. Esto fue gracias a su estructura dodecaédrica rómbica, porosa y sensible al pH ácido. Destacar que se optó por el uso de MN solubles, creando el sistema AMP@ZIF-90/ACP@MNs [32].

Durante 7 días se llevaron a cabo estudios *in vivo* con 5 grupos de ratones BALB/c [32], cada uno de los cuales presentaba una formulación distinta y a los que previamente se les había administrado IMQ. Entre los días 1 y 6 se llevaron a cabo los ensayos pertinentes, siendo el 7º día cuando se sacrificaba al animal. Se determinó así que el sistema AMP@ZIF-90/ACP@MNs mejoraba aparentemente las lesiones producidas [Figura 13]. Por otro lado, mediante tinción de inmunofluorescencia se vio que dicho sistema actuaba sobre los linfocitos T CD3, suprimiendo la respuesta inmunitaria e inflamatoria y, por tanto, mejorando las lesiones cutáneas [32].

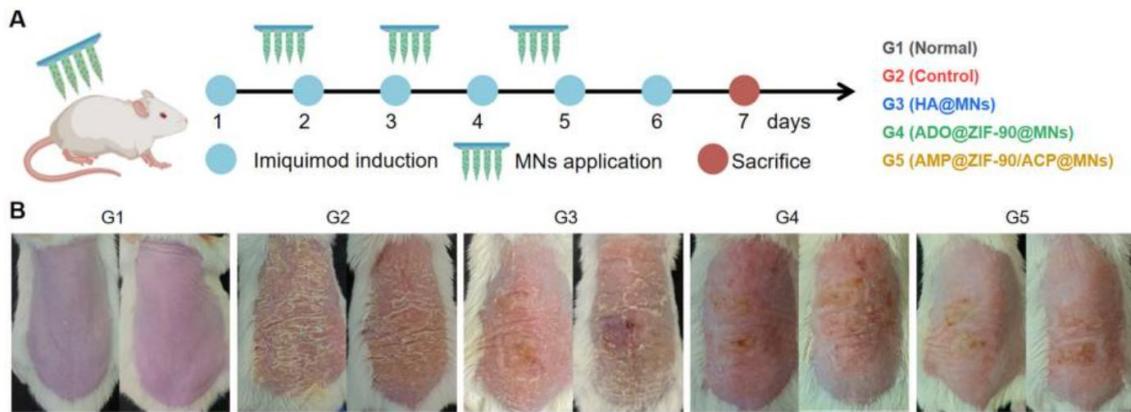


Figura 13: Esquema de funcionamiento del ensayo *in vivo* con ratones BALB/c para estudiar el efecto del sistema AMP@ZIF-90/ACP@MNs en las lesiones psoriásicas producidas. Tomado de Xiaodie Lie [32].

Otro de los fármacos utilizados para tratar la psoriasis es el dipropionato de betametasona (BD). Jun Li *et al.* desarrollaron parches de MN de 15x15 MN, que incorporan nanopartículas de sílice mesoporosa dopadas de zinc (Zn-MSN) cargadas con BD, a las que denominaron BD@Zn-MSN-MN [33]. Cabe destacar que las nanopartículas modulan la respuesta de los macrófagos hacia un fenotipo antiinflamatorio (M2) y reducen la excitabilidad neuronal asociada al picor. Además, la incorporación de zinc (MSN) permitió mejorar la liberación de los iones de sílice y la encapsulación del BD. Los estudios *in vivo*, para los que emplearon diferentes sistemas, mostraron una disminución en la expresión de los péptidos TRPV1 [Figura 14] y CGRP [Figura 15] en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal (DRG) al administrar parches BD@Zn-MSN-MN en ratones a los que previamente se les había tratado con imiquimod para simular las lesiones psoriásicas [33]. En comparación con otros sistemas estudiados, dichos parches mostraban una reducción tanto de la sensación de picor como de mejora de los síntomas de la enfermedad. Además, se podía observar una clara similitud con el modelo control, el cual no presentaba lesiones propias de la psoriasis.

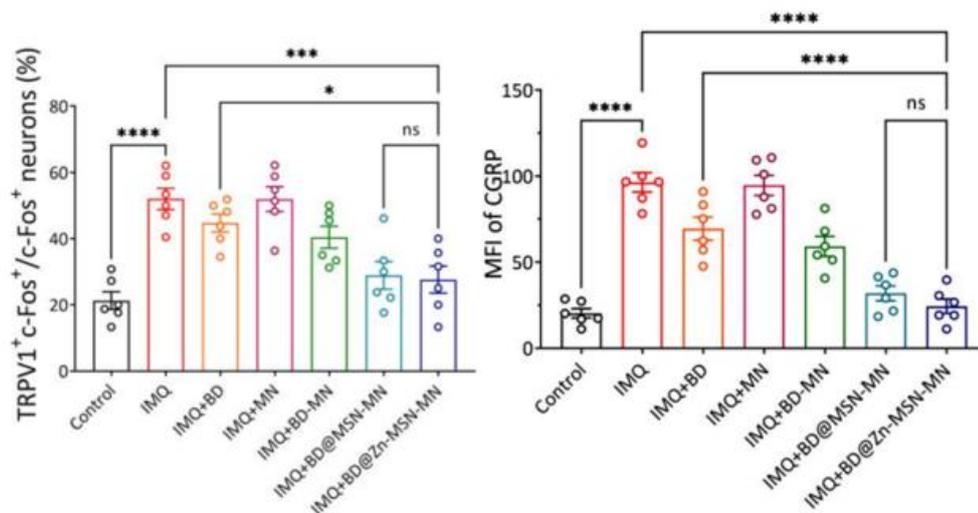


Figura 14,15: Gráficas del análisis cuantitativo del % de neuronas TRPV1 activas en el DRG y evaluación de MFI de CGRP en piel de ratones. Tomado de: Jun Li et al. [33]

Por otro lado, el calcipotriol monohidrato (CPM), análogo sintético de la vitamina D, es utilizado para regular la proliferación y diferenciación de los queratinocitos, reduciendo así la formación de placas psoriásicas [34]. Xian Bing Dai *et al.* incorporaron CPM en nanosuspensiones (NS) con un tamaño de partícula de 211 ± 2 nm, mejorando así su biodisponibilidad y permeabilidad cutánea. Para evitar su degradación, se liofilizan tras pre congelación rápida, permitiendo conservarlas hasta 3 meses.

A diferencia de otros estudios, la administración de CPM se lleva a cabo mediante parches de MN solubles de tres capas creadas por micromoldeo [34]: Una capa base estable para una fácil retirada, proporcionando un sistema de aplicación eficiente, sencillo y seguro; una capa intermedia soluble para facilitar la separación del parche y una capa con las MN que contienen el fármaco, las cuales se disuelven rápidamente en la piel (antes de 15 minutos) [Figura 16].

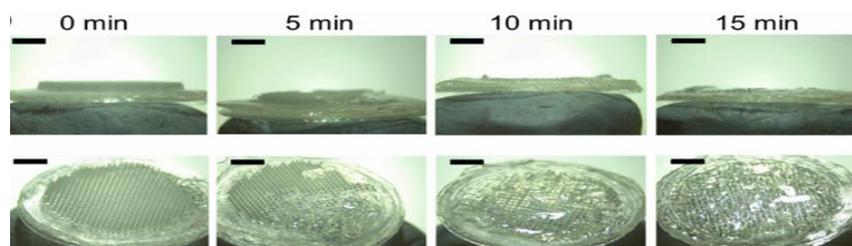


Figura 16: Evolución del grado de disolución en la piel de nanosuspensiones mediante parches de microagujas solubles. La barra negra hace referencia a una longitud de 2 mm. Tomado de Xian Bing Dai et al. [34].

Al igual que en otros estudios anteriores [29], se utilizaron una mezcla de PVA y PVP como estabilizadores. Cabe destacar que, tanto los estudios *in vivo* como *ex vivo* en ratones permitieron determinar la mejora de las tasas de disolución y solubilidad del fármaco, la mayor adherencia y el aumento de la conservación hasta un periodo de 6 meses.

En conjunto, las MN solubles representan una plataforma prometedora para el tratamiento de la psoriasis. Los estudios revisados demuestran que dichas MN pueden diseñarse para abordar múltiples facetas de la enfermedad, desde la modulación de la respuesta inmune y reducción de la inflamación hasta el alivio del picor.

C) MICROAGUJAS RECUBIERTAS

Los parches de microagujas recubiertas (MN recubiertas) se caracterizan por su método de “recubrir y pinchar” [26]. Uno de los requisitos más destacables son el uso de formulaciones estables y solubles en agua [26].

La superficie de las agujas compuestas por nanopartículas sólidas se recubre de una solución farmacológica [19,25,26]. Al insertarlas, las MN recubiertas entran en contacto con la humedad natural que hay dentro de la piel, la capa que las recubre se disuelve y el fármaco es liberado en el lugar de acción [19]. A continuación, el parche se retira sin dejar residuos.

Una de sus características más destacadas es la presencia de una notable resistencia. En cambio, debido a su limitada área para el recubrimiento, las MN recubiertas solo pueden administrar dosis de aproximadamente 1 mg como máximo [26]. Esto puede dificultar la administración de dosis mayores para el tratamiento de psoriasis en estadios más graves.

En cambio, no hay suficientes estudios tanto en modelos animales como en modelos *in vitro* de piel humana que demuestran la eficacia de este tipo de MN para el tratamiento de la psoriasis. Es por ello que se opta por el uso de otras microagujas, como pueden ser las MN solubles, con el objetivo de mejorar tanto la adherencia como la comodidad en cuanto a administración en tratamientos para este tipo de afecciones cutáneas.

D) MICROAGUJAS DE HIDROGEL

Dentro del campo de la tecnología de microagujas, se destaca otra clase específica con características innovadoras: los parches de microagujas de hidrogel. Dichos sistemas combinan las características de la administración transdérmica utilizando microagujas con las propiedades particulares de los hidrogeles, convirtiéndose en una alternativa prometedora en el tratamiento de distintas afecciones dermatológicas como es la psoriasis.

Los hidrogeles constituyen geles formados por redes poliméricas tridimensionales, los cuales, debido a su alta capacidad hidrófila, pueden retener y absorber grandes cantidades de agua [28]. Además, pueden imitar el entorno de la matriz extracelular, lo que les hace biocompatibles. Se encuentran formados por materiales biodegradables, lo que facilita la liberación segura y sostenida del fármaco, manteniendo la concentración necesaria en el área afectada y reduciendo así los efectos adversos que se pueden dar en otras partes del organismo [35].

Además de las numerosas ventajas que presentan, la incorporación de nanotecnología permite mejorar el sistema de administración en este tipo de sistemas. Así, el uso de nanohidrogeles logra optimizar la penetración y llegada del principio activo en el estrato córneo, mejorando así tanto el perfil de eficacia como de seguridad [28].

Por consiguiente, se estudió la creación de microagujas formadoras de hidrogel de una sola capa, las cuales presentaban una matriz compuesta por hidrogel [28]. Dichos parches se convierten en una estrategia innovadora que aborda algunas de las limitaciones asociadas a otro tipo de microagujas, como son las microagujas sólidas. Mientras que las MN sólidas dejan residuos que pueden irritar la piel [35], las MN formadoras de hidrogel facilitan la liberación del fármaco sin llegar a disolverse, facilitando su eliminación tras la administración. Dichos sistemas de hidrogel pueden prevenir el cierre prematuro de los poros de la piel, permitiendo así mantener la eficacia del tratamiento.

Estudios recientes han desarrollado diferentes composiciones de microagujas de hidrogel. Wang *et al.* [28] crearon un parche de microagujas compuesto por un hidrogel iónico de poliacrilamida-polietilenglicol diacrilato-cloruro de litio (PAM-PEGDA-LiCl) para la administración de budesonida. Por otro lado, también se fabricó un parche de microagujas, compuesto por hidrogel de ópalo inverso de N-isopropilacrilamida (NIPAM)/diacrilato de polietilenglicol (PEGDA) cargado con fósforo negro, para la administración de calcipotriol [28].

De este modo, las MN de hidrogel configuran un sistema prometedor para la administración de fármacos, ofreciendo una liberación controlada y segura. En cambio, se necesita profundizar en su desarrollo con el fin de utilizarlos en la práctica clínica para el tratamiento de la psoriasis.

E) MICROAGUJAS HUECAS FLEXIBLES

Otro de los diseños utilizados para la administración de fármacos en el tratamiento de la psoriasis son las microagujas huecas flexibles (HMN).

Las HMN son parches de superficie pequeña compuestos por un conjunto de múltiples jeringas en miniatura. Al entrar en contacto el parche con la piel y atravesar el estrato córneo, se conecta a un sistema de bombeo externo, el cual, a través de los canales huecos que componen las microagujas, se impulsa el fármaco hacia las capas más profundas de la piel, consiguiendo así que actúen de forma local o incluso, que alcancen el sistema circulatorio [36].

Gracias a la posibilidad de presentar numerosos puntos de entrada para administrar la cantidad de fármaco, se puede llegar a controlar de forma muy precisa la cantidad de fármaco necesario para aliviar los síntomas de la enfermedad, presentando menor riesgo de efectos sistémicos en el paciente.

En cambio, la fabricación tradicional de HMN a partir de microfabricación de silicio se ve limitada por la falta de procesos de producción, además de los altos costes derivados y el uso de materiales no biodegradables [36]. Para solucionarlo, se ha diseñado un revolucionario método de fabricación, el cual consiste en combinar impresión 3D de alta precisión con moldeo dual.

Ren Y *et al.* [36], crearon HMN compuestas por dos componentes: un parche y microcámaras. En el proceso de construcción se lleva a cabo el diseño digital de las agujas de resina, la creación de un molde maestro en impresión 3D y el diseño de un molde negativo con microcolumnas [Figura 17]. Cabe destacar que este último molde se rellena con materiales biocompatibles y reutilizables como son el uso de resinas fotocurables, polímeros termocurables o sustratos flexibles, como es el caso de la poliimida (PI) flexible [36].

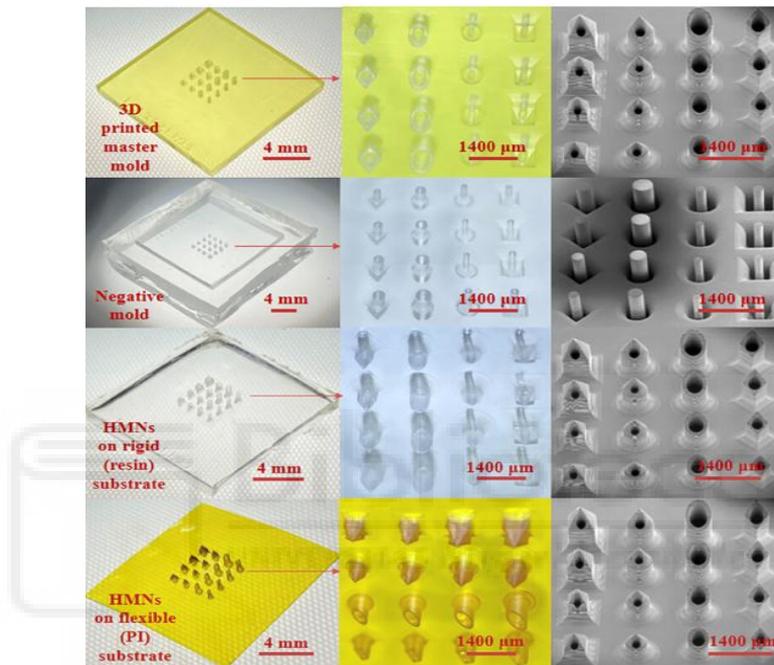


Figura 17: Caracterización de la estructura de las diferentes capas que constituyen el parche de HMN. Tomado de Ren Y, *et al.* [36]

Gracias a ellos, se consigue obtener diversos diseños en los que se puede personalizar forma, grosor, diámetro y altura. De esta forma, se consigue adaptar a las distintas necesidades terapéuticas, además de abaratar los costes de producción, disminuyendo así el tiempo necesario para su fabricación.

Se diseñaron varios tipos de formas de punta de aguja, entre los que se destaca: cuadrado + cono, cilindro + cono, rómbico y cilindro [36]. Se ajustaron diversos parámetros (diámetros internos y pendientes), con el fin de equilibrar la penetración en la piel y determinar el volumen de fármaco administrado. En cambio, debido a que la psoriasis produce un endurecimiento de las capas superficiales de la dermis, lo que supone un impedimento en la penetración de

la punta de la aguja, en el estudio *ex vivo* de piel porcina se utilizaron HMN con forma cilíndrica + cono con un tamaño de 15 x 15 [36].

También se llevaron a cabo estudios *in vivo* en ratones con el fin de determinar la difusión del fármaco una vez administrado. Para ello, se comparó el grupo tratado mediante HMN (nº 3) con 3 grupos distintos: un grupo sin la enfermedad (normal, nº 1), otro grupo con la enfermedad, pero sin tratamiento (modelo, nº 6) y finalmente, un grupo tratado con terapia oral (nº5). De este modo, se determinó tras 7 días de experimento que el grupo tratado con HMN presentaba una eficacia similar a la obtenida las terapias sistémicas orales [Figura 18], pero consiguiéndolo con dosis menores, por lo que las reacciones adversas y toxicidad asociadas, se veían significativamente reducidas. Además, presentaba una alta durabilidad, pudiéndose usar más de 20 veces sin perder su integridad. Por otro lado, se veía aparentemente una mejora de los síntomas tópicos en comparación con el grupo sin tratamiento (nº 6).



Figura 18: Visualización de modelos murinos en psoriasis a los que previamente se le ha rasurado la parte dorsal. Comparación de la eficacia y seguridad del tratamiento con HMN frente a terapias orales y controles [36].

Finalmente cabe destacar que las HMN representan una herramienta novedosa en la administración transdérmica de fármacos para el tratamiento de la psoriasis, ofreciendo numerosas ventajas en términos de seguridad, eficacia y control de dosis. En cambio, aún queda un largo camino de desarrollo para mejorar y potenciar la fabricación y comercialización de este sistema para su uso clínico.

5. CONCLUSIONES

Tras la realización de esta revisión bibliográfica, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. Las microagujas ofrecen numerosas ventajas como es la administración localizada, cómoda y segura, el menor riesgo de efectos secundarios, la ausencia del dolor asociado, el aumento de la eficacia y la adherencia al tratamiento.
2. La incorporación de nanopartículas al tratamiento con microagujas en la psoriasis ofrece una liberación precisa y sostenida del fármaco, con una mayor absorción y biodisponibilidad, mejorando significativamente los resultados clínicos.
3. Los materiales más adecuados para la fabricación de microagujas son aquellos con buenas propiedades mecánicas, biocompatibles, biodegradables, favoreciendo la penetración en la piel y la liberación eficiente del principio activo.
4. Las microagujas solubles y huecas flexibles son los tipos de microagujas más apropiados en el abordaje terapéutico de la psoriasis debido a sus numerosas ventajas en términos de seguridad, eficacia y control de dosis, en comparación con otros tipos de microagujas.
5. Las principales limitaciones que presentan las microagujas son los elevados costes de producción, la ausencia de estudios clínicos en humanos a largo plazo, el riesgo de irritación local de la zona y la limitación en la extensión del área a tratar.

6. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Pinter A, Schulte M, Kossack N, Pignot M, Schultze M, Feldhus A. Real-world psoriasis treatment patterns and disease burden in Germany, with a focus on biologics and apremilast: data from a German statutory health insurance database [Internet]. J Med Econ. 2025 diciembre; 28(1):207-220 [citado 2025 febrero 15]. Disponible en: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2025.2452054?r_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org#abstract
- (2) Nestle FO, Kaplan DH, Ph D, Barker J, et al. Mechanisms of Disease Psoriasis [Internet]. UK: The new england journal of medicine; 2009; 361 (5): 496-509. [citado 2025 febrero 15]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra0804595>
- (3) Carretero G, Gómez JC, coordinadores. Guía de manejo de la psoriasis en la farmacia [Internet]. Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2016 [citado 2025 febrero 15]. Disponible en: https://www.sefac.org/sites/default/files/2017-08/guia_PSORIASIS.pdf
- (4) AlmirallMed. Todo sobre...la psoriasis [Internet]. Barcelona: Almirall,S.A.; 2023 March 23 [citado 2025 febrero 25]. Disponible en: <https://dermatologia.almirallmed.es/monografias/psoriasis/>
- (5) Doctora Alicia López de Ocariz, médica de Cinfa. Psoriasis [Internet]. Pamplona: Laboratorios Cinfa, S.A.; 2015 julio 28 [revisado 2020 mayo 5; citado 2025 febrero 20]. Disponible en: <https://cinfasalud.cinfa.com/p/psoriasis/>
- (6) Sociedad Española de Reumatología. SER - Sociedad Española de Reumatología [Internet]. Madrid: SER; 2024 [citado 2025 Feb 23]. Disponible en: <https://www.ser.es/>
- (7) AlmirallMed. Tipos de psoriasis: clasificación según su clínica y su localización [Internet]. Barcelona: Almirall,S.A.; 2024 [citado 2025 febrero 23]. Disponible en: https://dermatologia.almirallmed.es/wp-content/uploads/sites/13/2024/09/cr_20200603_mf_pso-1_tipos-psoriasis_final.pdf
- (8) Sociedad Argentina de Dermatología; Grupo Argentino de Psoriasis.

- Consenso Nacional de Psoriasis: Guía de tratamiento. Actualización 2020 [Internet]. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Dermatología; 2020 [citado 2025 febrero 23]. Disponible en: <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2020/08/CONSENSO-NACIONAL-DE-PSORIASIS.-ACTUALIZACION-2020.pdf>
- (9) Bernabéu Martínez MA. Abordaje integral del paciente con psoriasis [Internet]. MÓDULO 4. Murcia: Universidad de Murcia; [s.f] [citado 2025 febrero 27]. Disponible en: <https://svfh.es/wp-content/uploads/2020/11/MODULO-4.-Abordaje-integral-d-el-paciente-con-psoriasis.pdf>
- (10) Ferrándiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig-Sanz L, Pujol RM. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. [Internet] Actas Dermosifiliogr. 2014 abril; 105 (6): 504-509. [citado 2025 febrero 27] Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-prevalencia-psoriasis-espana-era-agentes-articulo-S0001731014000180>
- (11) Xesco, Dr.Derm. Todas las etapas de la psoriasis: descripción y foto [Internet]. es.dr-derm.eu; 2020 Dic 25 [citado 2025 marzo 2]. Disponible en: https://es.dr-derm.eu/art%C3%ADculos/6_etapas%20de%20la%20psoriasis
- (12) Puentes Mendoza S. , Dr.Derm Cream. Psoriasis: tres etapas de desarrollo [Internet]. es.dr-derm-cream.com; 2021 abril 21 [citado 2025 marzo 2]. Disponible en: https://es.dr-derm-cream.com/art%C3%ADculos/6_etapas%20de%20la%20psoriasis
- (13) Santeugini-Artusa A. Dr.Derm. ¿Qué es la psoriasis y cómo tratarla? [Internet]. es.dr-derm.eu; 2023 octubre 31 [citado 2025 marzo 2]. Disponible en: https://es.dr-derm.eu/art%C3%ADculos/40_psoriasis%20en%20la%20piel
- (14) Mayo Clinic.Psoriasis: síntomas y causas [Internet]. Rochester (MN): Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2025 febrero 21 [citado 2025 marzo 2]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/psoriasis/symptoms-causes/syc-20355840>

- (15) García A, Martínez Valdivieso L, Menéndez Ramos F, Barreda Hernández D, Mejía Recuero M, Barreira Hernández D. Actualización en el tratamiento de la psoriasis [Internet]. Cuenca: Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Virgen de la Luz; 2013 [citado 2025 marzo 5]. Disponible en: <https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/psoriasis.pdf>
- (16) Mayo Clinic. Psoriasis: diagnóstico y tratamiento [Internet]. Rochester (MN): Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2023 Jul 25 [citado 2025 marzo 5]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/psoriasis/diagnosis-treatment/drc-20355845>
- (17) J.M. Carrascosa, F. Vanaclocha, L. Borrego, E. Fernández-López, A. Fuentes, L. Rodríguez-Fernández *et al.* Revisión actualizada del tratamiento tópico de la psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2009 abril; 100(3):190-200. [citado 2025 marzo 5]. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-revision-actualizada-del-tratamiento-topico-articulo-S0001731009705344>
- (18) Healthline. Tratamiento de la psoriasis: Por qué cambiar de medicación [Internet]. Healthline Media; 2022 junio 15 [citado 2025 marzo 18]. Disponible en: <https://www.healthline.com/health/es/tratamiento-de-la-psoriasis#mejor-ajuste-general>
- (19) Liu T, Chen M, Fu J, Sun Y, Lu C, Quan G *et al.* Recent advances in microneedles-mediated transdermal delivery of protein and peptide drugs [Internet]. *Acta Pharm Sin B.* 2021 marzo 10; 11(8):2326-2343. [revisado 2021 agosto; citado 2025 marzo 18]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.003>
- (20) Thakur RK, Kumar A, Aggarwal K, Sharma N, Khare S, Pandey P *et al.* A complete sojourn on nanotechnological advancements and nanocarrier applications in psoriasis management [Internet]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2025 enero 23; [Epub ahead of print]. [citado 2025 marzo 18]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00210-025-03804-w>

- (21) Tekko IA, Permana AD, Vora L, Hatahet T, McCarthy HO, Donnelly RF. Localised and sustained intradermal delivery of methotrexate using nanocrystal-loaded microneedle arrays: Potential for enhanced treatment of psoriasis [Internet]. *Eur J Pharm Sci*. 2020 septiembre 1; 152:105469. [citado 2025 marzo 27]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7417809/#bib0034>
- (22) Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol* [Internet]. 2008 noviembre; 26 (11): 1261-8. [citado 2025 marzo 27]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2700785/>
- (23) Dountio Ofimboudem J. Preguntas frecuentes sobre Parches de Microagujas (microarray patches, MAPs) [Internet]. Treatment Action Group; 2024 junio [citado 2025 marzo 27]. Disponible: https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2024/06/maps_brief_spanish_final.pdf
- (24) Ren Y, Li J, Chen Y, Wang J, Chen Y, Wang Z, *et al.* Customized flexible hollow microneedles for psoriasis treatment with reduced-dose drug [Internet]. *Bioeng Transl Med*. 2023 mayo 2; 8(4):e10530. [citado 2025 marzo 29]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10354769/>
- (25) Zhao Z, Chen Y, Shi Y. Microneedles: a potential strategy in transdermal delivery and application in the management of psoriasis [Internet]. *RSC Adv*; 2020;10(24):14040-14049 [revisado 2020 abril 7; citado 2025 abril 2]. Disponible en: <https://doi.org/10.1039/D0RA00735H>
- (26) Avcil M, Çelik A. Microneedles in Drug Delivery: Progress and Challenges [Internet]. *Micromachines* (Basel). 2021;12(11), 1321. [revisado 2021 octubre 28; citado 2025 abril 2]. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/mi12111321>
- (27) X.Nguyen H, Kipping T, K.Banga A. Polymeric Microneedles Enhance Transdermal Delivery of Therapeutics [Internet]. *Pharmaceutics*. 2024; 16(7),845. [revisado 2024 junio 22; citado 2025 abril 4]. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16070845>
- (28) Zhu Y, Zhou Y, Ma X, Duan Z, Xu H, Li Y, *et al.* Topical Therapy in Psoriasis: Clinical Benefits, Advances in Novel Drug Delivery Strategies, and Gene Therapy Regimen [Internet]. *Pharmaceutics*. 2025; 17(3),283

- [revisado 2025 febrero 20 / citado 2025 abril 15]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4923/17/3/283>
- (29) Tekko IA, Permana A D, Vora L, Hatahet T, McCarthy HO, Donnelly R F. Localised and sustained intradermal delivery of methotrexate using nanocrystal-loaded microneedle arrays: Potential for enhanced treatment of psoriasis [Internet]. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2020 septiembre 1; 152 (105469). [citado 2025 abril 15]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105469>
- (30) Wang H, Zhao Z, Wu C, Tong X, Shi Y, Chen S. Microneedle Patch Delivey of Methotrexate-Loaded Albumin Nanoparticles to Immune Cells Achieves a Potent Antipsoriatic Effect [Internet]. Int J Nanomedicine. 2022 septiembre 1;17:3841-3851. [citado 2025 abril 15]. Disponible en: <https://www.dovepress.com/microneedle-patch-delivery-of-methotrexate-loaded-albumin-nanoparticle-peer-reviewed-fulltext-article-IJN>
- (31) Zhou Y, Yang L, Lyu Y, Wu D, Zhu Y, Li J, *et al.* Topical Delivery of ROS-Responsive Methotrexate Prodrug Nanoassemblies by a Dissolvable Microneedles Patch for Psoriasis Therapy [Internet]. Int J Nanomedicine. 2023 febrero 18; 2023(8): 899-915 [citado 2025 abril 15]. Disponible en: <https://www.dovepress.com/topical-delivery-of-ros-responsive-methotrexate-prodrug-nanoassemblies-peer-reviewed-fulltext-article-IJN>
- (32) Li X, Chen M, He X, Cong J, Zhao W, Fu Y *et al.* Biomineralized *in situ* catalytic nanoreactor integrated microneedle patch for on demand immunomodulator supply to combat psoriasis [Internet]. Theranostics. 2024 octubre 7; 14(17):6571-6586. [citado 2025 abril 18]. Disponible en: <https://www.thno.org/v14p6571.htm>
- (33) Li J, Yuan Z, Shi S, Chen X, Yu S, Qi X, *et al.* Microneedle patches incorporating zinc-doped mesoporous silica nanoparticles loaded with betamethasone dipropionate for psoriasis treatment [Internet]. J.Nanobiotechnol. 2024 noviembre 14; 22 (706) [citado 2025 abril 18]. Disponible en: <https://jnanobiotechnology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12951-024-02986-4>

- (34) Dai X, Permana AD, Li M, Habibie, Amir MN, Peng K, *et al.* Calcipotriol Nanosuspension-Loaded Trilayer dissolving Microneedle Patches for the Treatment of Psoriasis: In Vitro Delivery and In Vivo Antipsoriatic Activity Studies [Internet]. *Mol Pharm.* 2024 mayo 16; 21(6): 2813-2827 [citado 2025 abril 23]. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.molpharmaceut.3c01223>
- (35) Turner JG, White LR, Estrella P, Leese HS. Hydrogel-Forming Microneedles: Current Advancements and Future Trends [Internet]. *Macromol Biosci.* 2021; 21(2):e2000307 [revisado 2020 noviembre 26 /citado 2025 abril 23]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mabi.202000307>
- (36) Ren Y, Li J, Chen Y, Wang J, Chen Y, Wang Z, *et al.* Customized flexible hollow microneedles for psoriasis treatment with reduced-dose drug [Internet]. *Bioeng Transl Med.* 2023 mayo 2; 8(4):e10530 [citado 2025 abril 24]. Disponible en: <https://aiche.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/btm2.10530>

