



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



Eficacia de ustekinumab en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave

R. Jiménez-Puya* y J.C. Moreno

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

PALABRAS CLAVE

Ustekinumab;
Psoriasis;
IL-12;
IL-23;
Subunidad p40

KEYWORDS

Ustekinumab;
Psoriasis;
IL 12;
IL-23;
p40 subunit

Resumen El avance en el conocimiento de la fisiopatología de la psoriasis ha permitido producir nuevas terapias más eficaces y seguras en el manejo de la enfermedad, primero con el bloqueo del factor de necrosis tumoral α y, posteriormente, de forma más específica el de la vía interleucina 12/23. Las interleucinas 12 y 23 desempeñan un importante rol en la cascada inmunitaria de la psoriasis, compartiendo la subunidad proteica p40 que permite bloquear ambas citocinas, actuando de forma más concreta en la producción de la placa inflamatoria.

La eficacia de ustekinumab se ha contrastado en diversos ensayos clínicos en fase III (PHOENIX 1 y 2), y su desarrollo clínico abarca el mayor número de pacientes estudiado con un agente biológico, siendo también el único en compararse de forma *head to head* con etanercept, un agente bloqueante del factor de necrosis tumoral α (estudio ACCEPT).

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Efficacy of Ustekinumab in the Treatment of Moderate-Severe Psoriasis

Abstract Improved understanding of the pathophysiology of psoriasis has led to the development of biologic agents that offer improved safety and efficacy in the treatment of this disease. TNF inhibitors were the first biologics to be added to the therapeutic arsenal, and these were followed by agents that selectively block IL-12 and IL-23, two cytokines that play an important role in the immune cascade that leads to psoriasis. By targeting the p40 subunit shared by these cytokines, ustekinumab blocks the activity of IL 12/23, thereby reducing skin inflammation.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rjjimenez@uco.es (R. Jiménez-Puya).

The efficacy of ustekinumab has been analyzed in phase III clinical trials (PHOENIX 1 and 2) and its clinical development program was the largest ever for a biologic agent. Ustekinumab has also been compared to the TNF inhibitor etanercept in the first-ever head-to-head comparison of biologic agents in psoriasis (the ACCEPT psoriasis trial).
© 2012 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Caso clínico

Paciente varón de 60 años que padece psoriasis (Ps) vulgar en placas de evolución típica, con afectación inicial en edad adulta (44 años) y evolución habitualmente localizada. Durante el periodo de enfermedad, solamente había padecido tres brotes extensos.

En el primero, requirió tratamiento con metotrexato pero, debido al desarrollo de comorbilidades asociadas posteriores al inicio de la enfermedad (dislipemia e hígado graso, además de hábito de consumo de alcohol diario), tuvo que ser retirado pese a la buena respuesta obtenida. Tras un periodo de remisión largo, presentó el segundo brote de enfermedad. En ambos, no había notado dolor articular alguno ni recordaba antecedentes inmediatos previos.

El segundo brote fue tratado con ciclosporina, con una dosis inicial de 3 mg/kg/día hasta un máximo (en este caso) de 4 mg/kg/día durante 6 meses, con la intención de realizar un control rápido que permitiera realizar posteriormente un cambio de principio activo pero, de nuevo, se obtuvo una respuesta de remisión mantenida durante meses.

El tercer brote de lesiones apareció tras un episodio de estrés agudo, presentando esta vez un cuadro casi eritodérmico por la confluencia de placas poco elevadas, pero extensas y confluentes, que llegaba a afectar prácticamente a la totalidad del tronco y los miembros inferiores, y res-

petando cara, palmas y plantas. Debido al diagnóstico de una nueva comorbilidad (hipertensión arterial), entonces se decidió el paso a la terapia biológica y, dado que no presentaba afectación articular, se eligió ustekinumab (UST) como primera elección. En el momento de la elección del fármaco presentaba un *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) de 23,2, una BSA del 58% y un índice de calidad de vida en dermatología (DLQI: *Dermatology Life Quality Index*) de 16 (figs. 1A, B y C). Realizamos el *screening* previo, que resultó normal para hematimetría, dislipemia de carácter mixto que, junto con las características físicas del paciente, permitió catalogarlo de síndrome metabólico, y negativo para estudio de tuberculosis y serologías de virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis B y C, toxoplasma y lúes. Tras descartar otras patologías de base tales como insuficiencia cardiológica congestiva y, por historia clínica general, de enfermedad maligna, inició el tratamiento con UST a dosis de 90 mg (peso > 100 kg) según ficha técnica, en las semanas 0, 4, y posteriormente cada doce semanas, realizando el primer control tras las primeras dieciséis semanas. Se consiguió un aclaramiento casi completo de las lesiones con tan sólo tres inyecciones, presentando entonces una mejoría por encima del PASI 90, a la vez que el BSA no alcanzaba un 5% y la calidad de vida se reflejaba como 2 en la escala DLQI (figs. 2A, B y C). La tolerancia a la medicación fue excelente y la adherencia al tratamiento completa. En posteriores visitas, el paciente no presentó



Figura 1. Brote de psoriasis extenso en forma de grandes placas, que afectan un BSA del 58%: A) Cara anterior del tronco. B) Cara posterior del tronco. C) Miembros inferiores.



Figura 2. Aclaramiento de las lesiones tras seis inyecciones con ustekinumab (dosis de 90 mg = 2 inyecciones en cada aplicación): A) Cara anterior del tronco. B) Cara posterior del tronco. C) Miembros inferiores.

acontecimientos adversos, manteniendo la tolerancia y adherencia al tratamiento.

Introducción

La Ps es una enfermedad crónica que afecta entre el 2-3% de la población mundial¹. En los últimos años, a causa del mayor conocimiento de sus bases inmunológicas (papeles del factor de necrosis tumoral (TNF)- α y la vía interleucina (IL)-12/IL-23, se han desarrollado diferentes agentes biológicos que actúan inhibiendo y bloqueando estas moléculas. En el caso de las IL-12 e 23, éstas desempeñan un importante rol en la cascada inmunitaria de la Ps, activando células *natural killer* y permitiendo la diferenciación de los linfocitos T CD4⁺. La IL-12 induce la diferenciación con respecto a los linfocitos Th1 encargados de producir TNF- α e interferón γ (dos citocinas importantes en el proceso inflamatorio de la Ps). La IL-23 induce la diferenciación con respecto a linfocitos Th17 con la subsiguiente producción de IL-20, IL-22 e IL-17, relacionadas con la hiperproliferación de los queratinocitos. La IL-12 y la IL-23 comparten una subunidad proteica p40, común a ambas, que permite la unión a sus respectivos receptores². El estudio de esta vía etiopatogénica de la Ps ha permitido desarrollar un agente biológico que, mediante su unión a la subunidad p40, permite bloquear ambas citocinas y ofrecer una alternativa más en el tratamiento de esta enfermedad.

El mecanismo de acción e indicaciones de UST se comentan en otro capítulo. UST se administra por vía subcutánea en función del peso. En pacientes con peso \leq a 100 kg, se administran 45 mg en las semanas 0 y 4 y, posteriormente, se administra una dosis cada doce semanas. En pacientes con peso $>$ 100 kg, se administran 90 mg en las semanas 0 y 4 y, posteriormente, se administra una dosis cada doce semanas^{4,5}.

Esta dosificación está basada en los datos obtenidos en los ensayos PHOENIX 1 y 2 y en los obtenidos por Lebwohl et al⁶. Los análisis del impacto del peso sobre la eficacia, seguridad y farmacocinética de UST proporcionan un fundamento para recomendar un enfoque basado en el peso en pacientes con Ps de moderada a grave. Como se informó en otros productos biológicos de dosis fija, existe una tendencia hacia una menor eficacia, y se observó menor concentración de droga con el aumento de peso en pacientes tratados con dosis de 45 mg de UST, que fue más evidente en los estratos de mayor peso de 100 kg. Por el contrario, el impacto del peso sobre la eficacia era mucho menos evidente con la dosis de 90 mg.

El incremento del beneficio clínico observado con la dosificación de 90 mg deriva principalmente de los datos obtenidos en los pacientes que pesan más de 100 kg. La eficacia observada fue similar con 45 y 90 mg en pacientes con un peso de 100 kg o menos, lo que sugiere que el tratamiento inicial con 90 mg en esta población puede exponer a los pacientes a una dosis excesiva sin aportar beneficios adicionales. Por el contrario, la disparidad en las tasas de respuesta PASI 75 con 90 mg frente a 45 mg en pacientes que pesan más de 100 kg sugiere un claro beneficio en la eficacia con la dosis de 90 mg.

La respuesta clínica encontrada fue paralela a las concentraciones séricas de UST, lo que indica la presencia de una relación directa entre la exposición y la eficacia. La respuesta clínica presentó una tendencia menor entre los pacientes que tenían unas concentraciones séricas mínimas por debajo del límite inferior de cuantificación, que fue más evidente entre los pacientes más pesados ($>$ 100 kg) que recibieron dosis de 45 mg. Las concentraciones séricas de UST en los pacientes con un peso de 100 kg o menos que recibieron 45 mg fueron similares a las observadas en pacientes que pesaban más de 100 kg y recibieron dosis de

90 mg, y niveles del fármaco similares se asociaron con una eficacia comparable. En concreto, el 77% de los pacientes con un peso de 100 kg o menos en el grupo de 45 mg alcanzaron una respuesta PASI 75, una tasa similar a la del 74% de respuesta PASI 75 en pacientes que pesan más de 100 kg en el grupo de 90 mg, y que tenían similares concentraciones mínimas de UST. Estos resultados confirman los publicados por los estudios PHOENIX 1 y 2, en los que el peso corporal resultó ser un factor importante que contribuye a la variabilidad de la exposición sistémica a UST, pudiendo explicar, al menos en parte, la razón de una menor eficacia con dosis baja en comparación con una dosis mayor en los pacientes más pesados.

Por otro lado, este estudio permite mostrar que la incidencia y el tipo de reacciones adversas graves y comunes fueron similares, independientemente de la dosis del tratamiento y el peso del paciente. Estas observaciones sugieren que el índice terapéutico de UST puede ser amplio. Las tasas de anticuerpos frente a UST en estos estudios tienden a ser mayores en los pacientes de mayor peso tratados con dosis de 45 mg. Esta observación sugiere que el desarrollo de anticuerpos puede estar asociado a los niveles mínimos de suero UST (por debajo del límite inferior de cuantificación), y ofrece fundamentos adicionales para el uso de la dosis de 90 mg para mantener los niveles detectables y, por tanto, una inmunogenicidad potencialmente menor en los pacientes más pesados.

Eficacia en ensayos pivotaes

La eficacia de UST se ha contrastado en diversos ensayos clínicos en fase III, multicéntricos, doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo^{4,5}. El primer ensayo clínico (PHOENIX 1, C0743T08) incluyó 766 pacientes con Ps de moderada a grave que se aleatorizaron administrando UST 45 mg (n = 255) o 90 mg (n = 256) en las semanas 0 y 4 y, posteriormente, cada doce semanas, o placebo (n = 255) en las semanas 0 y 4 y, posteriormente, UST en la semana 12. Los pacientes que inicialmente se asignaron para recibir tratamiento con UST en la semana 0 que obtuvieron una respuesta mantenida (al menos, un PASI 75 en las semanas 28 y 40) se aleatorizaron en la semana 40 para mantener el UST o para su retirada hasta la pérdida de respuesta. En la semana 12, el 67,1% (n = 171) de los pacientes que recibieron UST 45 mg, el 66,4% (n = 170) de los que recibieron UST 90 mg y el 3,1% (n = 8) de los que recibieron placebo alcanzaron un PASI 75. En la semana 40, la respuesta se mantuvo en el 58,8% (n = 150) de los pacientes que recibieron 45 mg y en el 67,2% (n = 172) de los que recibieron 90 mg. Además, el PASI 75 evaluado en la semana 76 se mantuvo durante más tiempo en los que recibieron un tratamiento de mantenimiento con UST cada doce semanas frente a aquéllos en los que se retiró en la semana 40.

Otro estudio (PHOENIX 2, C0743T09) en fase III, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo valoró la eficacia y la seguridad de UST en 1.230 pacientes con Ps moderada a grave. Los pacientes fueron asignados para recibir UST 45 mg (n = 409) o 90 mg (n = 411) en las semanas 0 y 4 y, posteriormente, cada doce semanas, o placebo (n = 410). Los pacientes que presentaron una respuesta

parcial (PASI > 50 pero < 75%) se aleatorizaron en la semana 28 para continuar con la dosis cada doce semanas o para aumentarla cada ocho semanas. En la semana 12, el 66,7% (n = 273) de los que recibieron UST 45 mg, el 75,7% (n = 311) de los que recibieron UST 90 mg y el 3,7% (n = 15) de los que recibieron placebo alcanzaron respuesta PASI 75. De los pacientes que presentaron una respuesta parcial en la semana 28, el 68,8% (n = 22) de los que recibieron UST 90 mg cada ocho semanas y el 33,3% (n = 11) de los que continuaron con la misma dosis obtuvieron un PASI 75 en la semana 52. La respuesta fue mayor en los que recibieron UST 90 mg cada ocho semanas.

Eficacia a corto plazo⁸

Según los datos obtenidos en los estudios PHOENIX 1 y 2 sobre eficacia a corto plazo, en la semana 2, el 12% de los pacientes tratados con UST logró un PASI 50 en comparación con la respuesta del 2% de los pacientes tratados con placebo. En la semana 4, el 48 y 15% de los pacientes alcanzaron PASI 50 y 75, respectivamente, en comparación con el 5 y < 1% de los pacientes placebo. En el estudio PHOENIX 1, a la semana 12, el 67 y 42% de los pacientes que recibieron UST 45 mg alcanzaron PASI 75 y 90, respectivamente, frente al 3 y 2% del placebo. El 66 y el 37% de los que recibieron 90 mg alcanzaron PASI 75 y 90, respectivamente, frente al 3 y 2% del placebo (fig. 3). En el estudio PHOENIX 2, a la semana 12, el 67 y 42% de los pacientes que recibieron UST 45 mg alcanzaron PASI 75 y 90, respectivamente, frente al 4 y 1% del placebo. El 76 y el 51% de los que recibieron 90 mg alcanzaron PASI 75 y 90, respectivamente, frente al 3 y 2% del placebo (fig. 4).

Eficacia a largo plazo⁹⁻¹¹

Como ya se ha indicado, en la extensión del estudio PHOENIX 1, a partir de la semana 40, los respondedores PASI 75 fueron realeatorizados para continuar con la terapia de mantenimiento con UST cada doce semanas o retirarlo y recibir placebo. Aproximadamente el 80% de los pacientes considerados inicialmente en el análisis permanecieron en el estudio hasta el tercer año. Un total de 13 (3,4%) pacientes fueron considerados no respondedores (< PASI 50) en la semana 28 y fueron retirados del estudio. Las causas de suspensión incluyeron: empeoramiento de la Ps (1 paciente, 0,3%) y efectos terapéuticos no satisfactorios en 9 (2,4%) pacientes.

En la semana 40, los pacientes que habían sido randomizados a UST que alcanzaron un PASI 75 (respondedores en semanas 28 y 40) fueron randomizados de nuevo hacia uno u otro brazo del tratamiento (UST 45 mg cada doce semanas frente a placebo, y 90 mg/12 semanas frente a placebo, en terapia de mantenimiento o interrumpida, respectivamente) para valorar, entre otras cosas, la respuesta al retratamiento. Los pacientes randomizados a placebo en la semana 40, posteriormente, iniciaron de nuevo UST en su régimen original si perdieron al menos el 50% de la mejora PASI alcanzada en la semana 40. Los pacientes con PASI < 75 fueron orientados a la medicación de cada ocho semanas. La respuesta al reinicio del tratamiento fue comparable en ambos grupos de dosis. Entre

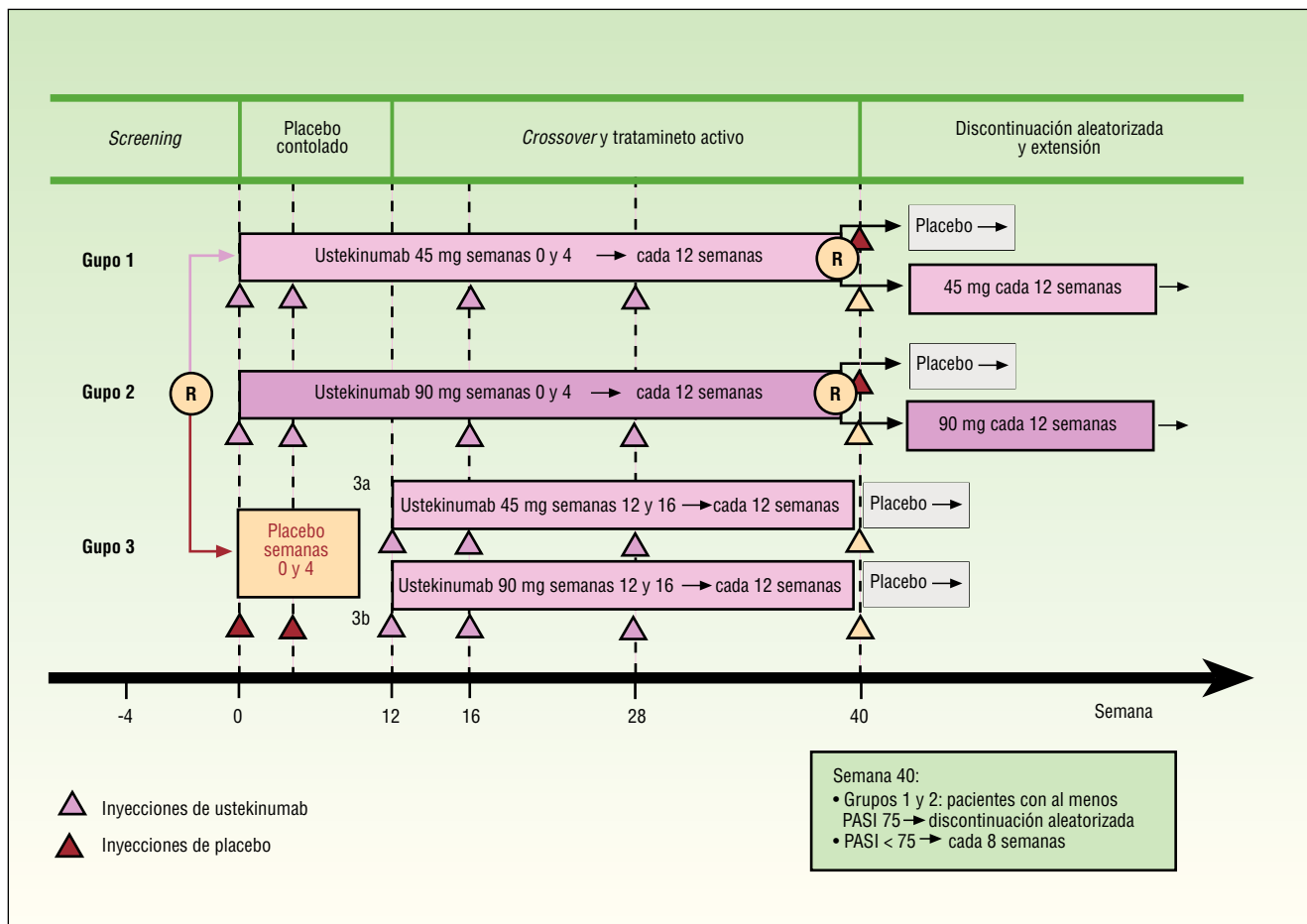


Figura 3. Esquema del estudio PHOENIX 1 desde la semana 0 hasta la semana 76, incluyendo la fase controlada con placebo, la fase crossover, la fase de tratamiento activo y la fase de interrupción aleatorizada.

las 4 y 8 semanas de reinicio de la terapia, 43,6 y 76,2% de los sujetos retirados de la terapia, respectivamente, alcanzaron una respuesta PASI 75 (fig. 5). Los resultados demuestran que después del tratamiento con dos dosis de UST, la mayoría de los pacientes alcanzaron una respuesta PASI 75 a las ocho semanas.

A largo plazo, la mayoría de los pacientes con ≤ 100 kg que siguieron con 45 mg cada doce semanas y los pacientes con > 100 kg que siguieron con 90 mg cada doce semanas mantuvieron la respuesta PASI (50, 75 y 90) y la valoración global del médico (PGA: *Physician Global Assessment*) hasta el tercer año. En contraste, los pacientes ≤ 100 kg con 45 mg/12 semanas y los > 100 kg con 90 mg/12 semanas a los que se retiró el tratamiento mostraron una disminución progresiva de la respuesta clínica. La proporción de la respuesta PASI desde el inicio del estudio se mantuvo a lo largo de los tres años de seguimiento, que fueron del 90% en el grupo de 45 mg, y del 89% en el grupo de 90 mg, desde la semana 40 hasta el tercer año. No se observaron casos de rebrote en los pacientes en los que se retiró el tratamiento.

Por otro lado, la comparación de las características clínicas basales de los pacientes con PASI < 75 ($n = 181$) o PASI ≥ 75 ($n = 488$) en la semana 16 mostró que pacientes que no alcanzaron una respuesta PASI 75 en la semana 16 tenían un promedio mayor de peso, una mayor tasa de artritis

psoriásica, y una mayor proporción de los mismos habían sido tratados previamente por un sistémico convencional u otros agentes biológicos. Este grupo logró una mejor respuesta PASI en la semana 28, después de recibir una tercera dosis en la semana 16¹².

Ensayo clínico comparativo

El ensayo clínico ACCEPT (C0743T12) es un ensayo en fase III, multicéntrico y aleatorizado donde se compara la eficacia y la seguridad de etanercept (ETN) y UST en el tratamiento de la Ps de moderada a grave durante 64 semanas en 903 pacientes¹³. Dicho estudio es el primero que compara la eficacia de dos biológicos *head-to-head*.

El objetivo primario del estudio fue determinar la proporción de pacientes que alcanzaban una mejoría de, al menos, un PASI 75 en la semana 12. Los objetivos secundarios comprendían estimar: la proporción de pacientes con PGA de aclaramiento o mínimo (0 o 1) en la semana 12; la proporción de pacientes que alcanzaron mejoría de, al menos, PASI 90 en la semana 12 y la diferencia entre el valor PASI alcanzado en la semana 12 y el valor PASI alcanzado doce semanas después del retratamiento llevado a cabo tras la recaída de la Ps.

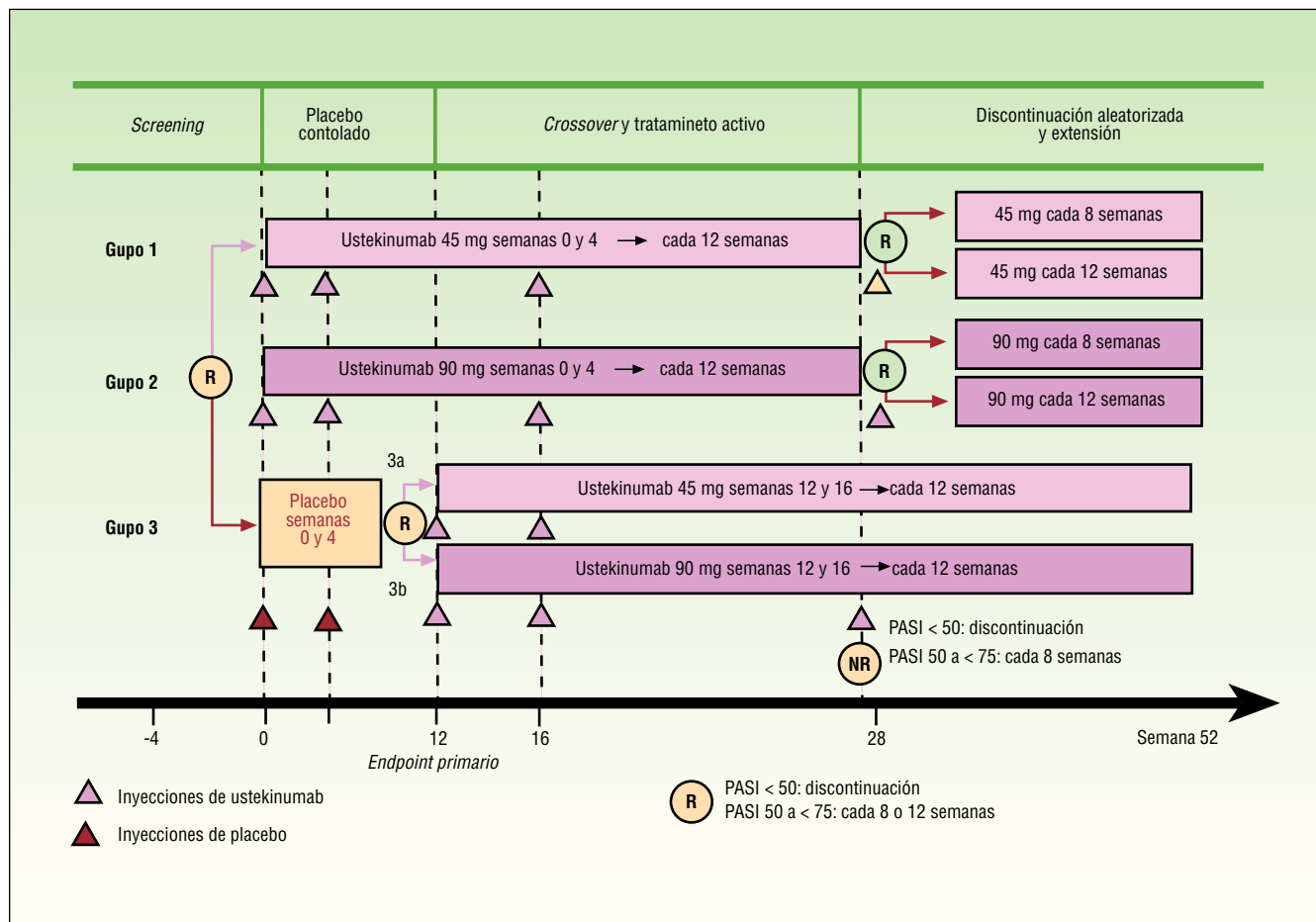


Figura 4. Esquema del estudio PHOENIX 2 desde la semana 0 hasta la semana 52.

Los pacientes se aleatorizaron para recibir UST 45 mg en las semanas 0 y 4 ($n = 209$), UST 90 mg en las semanas 0 y 4 ($n = 347$) o ETN 50 mg 2 veces por semana ($n = 347$). En la semana 12, el 67,5 y el 73,8% de los pacientes tratados con UST 45 y 90 mg, respectivamente, obtuvieron un PASI 75 frente al 56,8% de los que recibieron ETN 50 mg/semana. Además, el 36,4 y el 44,7% de los pacientes tratados con UST 45 y 90 mg, respectivamente, obtuvieron un PASI 90 frente al 23,1% de los que recibieron ETN 50 mg/semana. Con respecto al PGA en la semana 12, el 65,1 y el 70,6% de los pacientes tratados con UST 45 y 90 mg, respectivamente, obtuvieron un PGA 0/1, frente al 49% de los que recibieron ETN 50 mg/semana.

Esas mismas respuestas se encontraron en aquellos pacientes en los que el tratamiento sistémico convencional fue inapropiado, de forma que en la semana 12 se obtuvieron los siguientes valores PASI:

- Pacientes que habían recibido ≥ 1 tratamiento: el 68 y el 74% de los pacientes tratados con UST 45 y 90 mg, respectivamente, obtuvieron un PASI 75 frente al 57% de los que recibieron ETN 50 mg/semana.
- Pacientes que habían recibido ≥ 2 tratamientos: el 67 y el 74% de los pacientes tratados con UST 45 y 90 mg, respectivamente, obtuvieron un PASI 75 frente al 51% de los que recibieron ETN 50 mg/semana.

- Pacientes que habían recibido ≥ 3 tratamientos: el 55 y el 72% de los pacientes tratados con UST 45 y 90 mg, respectivamente, obtuvieron un PASI 75 frente al 39% de los que recibieron ETN 50 mg/semana.

A partir de la semana 12, a los pacientes respondedores ($\text{PGA} \leq 2$ en semana 12) se les interrumpió el tratamiento, siendo tratados nuevamente con UST (semanas R0 y R4) en el momento en que su enfermedad volvió a empeorar hasta moderada o peor. Por su parte, los pacientes no respondedores ($\text{PGA} \geq 3$ en semana 12) iniciaron el retratamiento con UST, tanto los pacientes del grupo de ETN como los de UST, de forma que al grupo con ETN se les administró UST 90 mg en las semanas 16 y 20, y a los grupos con UST se les administró una dosis adicional de UST en la semana 16. Las respuestas obtenidas fueron las siguientes:

- Grupo no respondedor con ETN: en la semana 28 (tras dos inyecciones de UST), el 48,9 y el 23,4% de los pacientes alcanzaron PASI 75 y 90, respectivamente, siendo el valor PGA 0 o 1 obtenido del 40,4%.
- Grupo respondedor con UST que alcanzó PGA 0/1 y al que le fue retirado el tratamiento hasta el empeoramiento de la enfermedad: el 84,4% de los pacientes que fueron retratados con UST alcanzaron una respuesta comparable a la que tenían previamente, tras doce semanas de retratamiento.

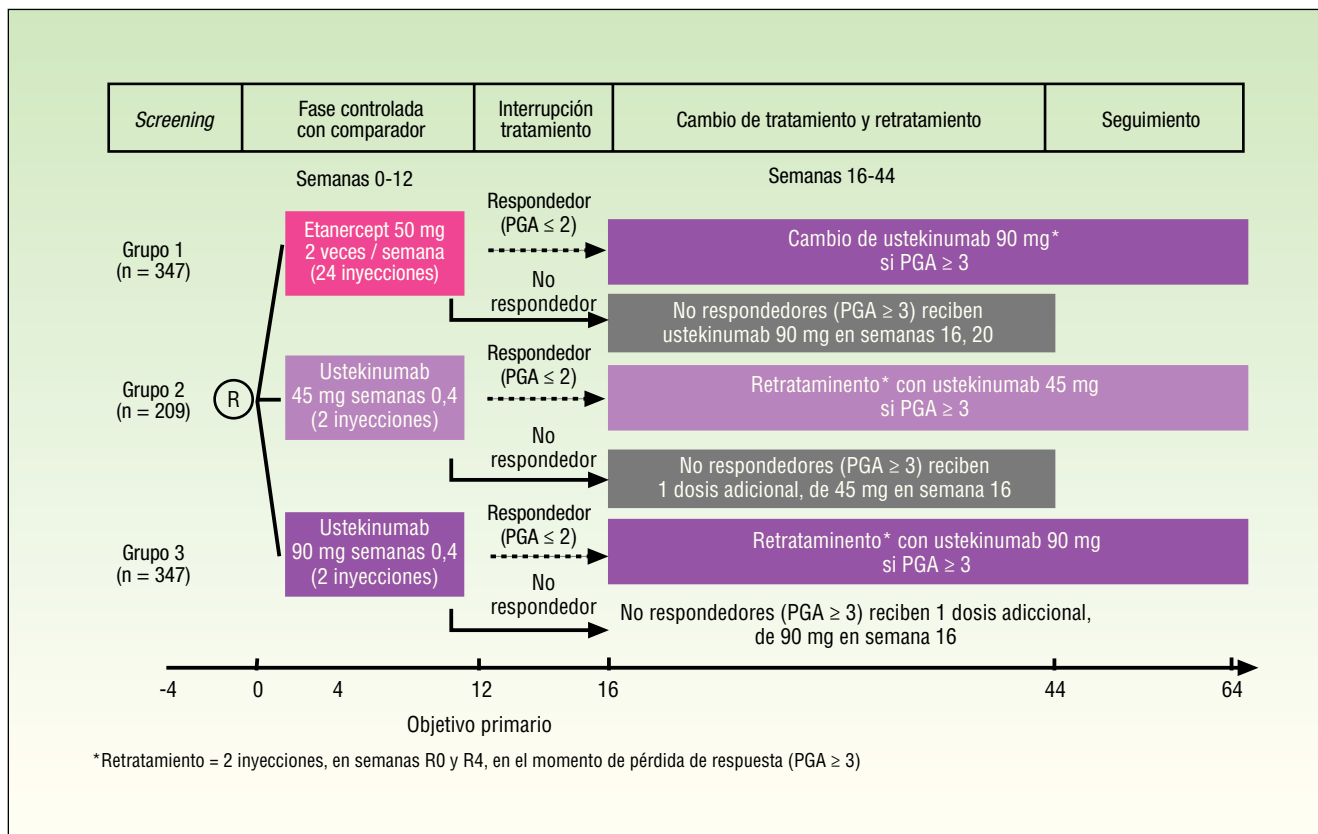


Figura 5. Esquema del estudio ACCEPT.

Datos de eficacia/efectividad en la práctica clínica

Clemmensen et al¹⁴ muestran los datos de eficacia de UST en pacientes tratados con este anticuerpo monoclonal, comparando las respuestas según sean pacientes *naïve* o no para anti-TNF- α , obteniendo los mismos datos de la base danesa DermBio *database*.

Inicialmente, estudian los motivos para la interrupción del tratamiento con anti-TNF- α , siendo la causa principal la falta de eficacia y el predictor más importante la respuesta previa inadecuada para otro agente anti-TNF.

Aún no se conoce de forma evidente si el fracaso terapéutico de los anti-TNF- α impide una respuesta posterior a UST. Aunque desde un punto de vista terapéutico no se debería ver afectada la eficacia de UST, Papp et al⁵ sugerían lo contrario, indicando que en los pacientes tratados previamente con fármacos biológicos con respuesta inadecuada frente al menos uno, parecía aumentar el riesgo de una respuesta insuficiente a UST. Pero el estudio ACCEPT, que compara directamente la eficacia de UST a ETN, demostró que hasta un 50% de los pacientes que fueron tratados con ETN y no consiguieron una respuesta adecuada, sí la obtuvieron con UST.

Sobre la adherencia de los pacientes al tratamiento (o tasa de abandono) se analizaron dos cohortes, una de UST (n = 71) que se comparó con otra de pacientes tratados con adalimumab o ETN (n = 108) durante el mismo período (tiempo medio de seguimiento de 150 días). Los datos de

supervivencia encontrados mostraron que la adherencia al tratamiento con UST fue significativamente mejor que la obtenida con los fármacos anti-TNF ($p < 0,001$, HR 0,32, intervalo de confianza 95%, 0,15-0,67).

En relación con la eficacia, el 80% de los pacientes obtuvieron una respuesta PASI 75 tras un tiempo medio de 112 días. Para investigar si la exposición y la respuesta previas a tratamiento con anti-TNF- α influyeron en la respuesta posterior a UST, los pacientes se dividieron en *naïve* (n = 24) o expuestos anteriormente a un anti-TNF- α (n = 47). No hubo diferencias significativas en la respuesta PASI 75 entre los sujetos expuestos a 1, 2 o 3 agentes anti-TNF- α . El grupo de pacientes *naïve* alcanzó un PASI 75 de aproximadamente 20 días después que los sujetos en los cuales el anti-TNF- α no había sido eficaz, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los datos obtenidos sugieren que la falta de respuesta a anti-TNF- α no influye en la tasa de respuesta PASI 75 a UST. De esta forma, concluyen que este estudio es el primero que muestra los datos de eficacia de UST en el uso clínico hospitalario, y que al contrario que sugerían los ensayos clínicos, la falta de respuesta a uno o más inhibidores del TNF- α no influye en la respuesta al tratamiento con UST, medida por el tiempo necesario para alcanzar un PASI 75 o la proporción de pacientes que lo consiguieron (aunque hay que subrayar que el tamaño de la población estudiada, así como el tiempo de seguimiento son limitados, de forma que se requieren resultados confirmativos en poblaciones más grandes).

En nuestra práctica, la eficacia y la seguridad obtenidas en la clínica en pacientes con Ps de moderada a grave en placas tratados con UST son favorables. Realizamos un estudio observacional no aleatorizado, prospectivo, en el que se incluyeron de forma consecutiva un total de 23 pacientes con Ps en placas de moderada a grave, siendo evaluados en las semanas 0 (n = 15), 6 (n = 15) y 12 (n = 10). Todos los pacientes fueron seleccionados en la Unidad de Psoriasis del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba (España) entre septiembre de 2010 y junio de 2011. Todos los pacientes incluidos habían realizado previamente al menos dos tratamientos sistémicos (metotrexato, ciclosporina A, fototerapia, ETN o adalimumab). Hasta la fecha estudiada, se analizaron 15 pacientes que habían sido tratados con UST durante un período de tres meses (estudio abierto). Los pacientes recibieron una inducción con una dosis subcutánea de 45 mg (en pacientes con un peso \leq 100 kg) o 90 mg (si era $>$ 100 kg), y una segunda dosis un mes después de la primera. La dosis de mantenimiento (45 o 90 mg en función del peso) continuó pautándose cada doce semanas. Se estudió la respuesta PASI y el DLQI a las doce semanas, además de recoger los acontecimientos adversos encontrados. De igual forma, se analizó la respuesta PASI en función del tratamiento previo o no con un anti-TNF- α .

La respuesta PASI 75 alcanzada en la semana 12 se elevó al 70% de los pacientes tratados (en conjunto), mientras que el PASI 90 lo obtuvieron el 60% de los mismos. Por su parte, el valor de DLQI se redujo de un 9 (media, mínimo 3 máximo 17) a un 0 (media, mínimo 0 máximo 5). Cuando se realizó el análisis por grupos *naïve* o no, el 100% de los pacientes *naïve* alcanzaron un PASI 75 en la semana doce en un tratamiento biológico, mientras que aquéllos ya tratados con algún anti-TNF- α lo hicieron en un 57,1%. Estos datos son similares a los obtenidos en el estudio ACCEPT en la fase en la que se compara la respuesta a UST en pacientes no respondedores a ETN.

Desde el punto de vista de la seguridad, sólo se describieron un síndrome gripal tras la primera inyección (en un varón de 40 años con antecedente de síndrome metabólico) y un cuadro de epigastria, náuseas y cefalea después de la primera inyección (en una mujer de 39 años sin antecedentes personales de interés). Además, tres pacientes presentaron previamente al tratamiento artritis psoriásica, dos como forma oligoarticular asimétrica clásica y una como espondilitis. En los tres casos se obtuvo un control completo de las artralgiás.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Puntos clave

- Ustekinumab se administra por vía subcutánea en función del peso. Los análisis del impacto del peso sobre la eficacia, seguridad y farmacocinética de UST

proporcionan un fundamento para recomendar un enfoque basado en el peso en pacientes con Ps de moderada a grave.

- Los beneficios de UST vienen avalados por el programa de desarrollo clínico biológico más completo y robusto para el tratamiento de la Ps, que incluye un total de 2.899 pacientes.
- Según los datos obtenidos en los estudios PHOENIX 1 y 2 sobre eficacia a corto plazo, en la semana 12, el 87, 72, 45 y 17% de los pacientes que recibieron UST alcanzaron PASI 50, 75, 90 y 100, respectivamente, frente al 10, 4, 1 y 0% de los pacientes tratados con placebo.
- La proporción de la respuesta PASI 75 desde el inicio de los estudios se mantuvo a lo largo de los tres años de seguimiento, que fueron desde el 87 hasta el 91% en el grupo de 45 mg, y del 94 al 97% en el grupo de 90 mg, desde la semana 76 hasta el tercer año.
- En el estudio ACCEPT, en la semana 12, el 67,5 y el 73,8% de los pacientes tratados con UST 45 y 90 mg, respectivamente, obtuvieron un PASI 75 frente al 56,8% de los que recibieron ETN 50 mg/semana. Esas mismas respuestas se encontraron en aquellos pacientes en los que el tratamiento sistémico convencional fue inapropiado.
- En pacientes no respondedores o que ya han realizado tratamiento previo con un anti-TNF- α , UST consigue una respuesta similar a la observada en los ensayos pivotales.

Bibliografía

1. Schön MP, Boehncke WH. Psoriasis. N Engl J Med. 2005;352:1899-912.
2. Hunter CA. New IL-12-family members: IL-23 and IL-17 cytokines with divergent functions. Nat Rev Immunol. 2005;5:521-31.
3. Chien AL, Elder JT, Ellis CN. Ustekinumab: a new option in psoriasis therapy. Drugs. 2009;69:1141-52.
4. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al; PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet. 2008;371:1665-74.
5. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al; PHOENIX 2 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet. 2008;371:1675-84.
6. Lebwohl M, Yeilding N, Szapary P, Wang Y, Li S, Zhu Y, et al. Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: rationale for dosing recommendations. J Am Acad Dermatol. 2010;63:571-9.
7. Ustekinumab SPC [consultado 11/02/2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/stelara/H-958-PI-en.pdf>
8. Rich P, Feldman S, Vender R, Ortonne JP, Rustin M, et al. Ustekinumab demonstrates rapid onset of efficacy in the treatment of moderate-to-severe psoriasis. Poster P040

- presentado en el Congress of the Psoriasis International Network. París, Jul 2010.
9. Kimball A, Goffe B, Bissonnette R, Yeilding N, Li S, et al. Efficacy of ustekinumab is sustained through 3 years of treatment for patients with moderate-to-severe psoriasis maintained on q12 week dosing based on body weight. Poster presentado en el Congress of the Psoriasis International Network; París, Francia. Jul 2010 Julio. Póster P044.
 10. Gordon K, Lambert J, Gratton D, Baker D, Matheson R, et al. Sustained efficacy of ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis in initial responders continuing with maintenance therapy through year 3. Poster presentado en el Congress of the Psoriasis International Network; París, Francia. Jul 2010. Póster P046.
 11. Ghislain PD, Poulin Y, Wasel N, Sofen H, Yeilding N, et al. Maintenance of long-term efficacy of ustekinumab through year 3 for patients with moderate-to-severe psoriasis. Poster presentado en el 19.º Congreso de la European Academy of Dermatology and Venereology; Gothenburg, Sweden. Oct 2010. Poster P589.
 12. Sobell J, Hamilton T, Reich K, Ho V, Toth D, et al. Improved clinical response following a third dose of ustekinumab in psoriasis patients not achieving PASI75 at week 16: results from the phoenix 1 and phoenix 2 trials. Póster presentado en el Congress of the Psoriasis International Network; París. Jul 2010. Póster P045.
 13. Griffiths C, Strober B, Van der Kerkhof PCM, Ho V, Guzzo C, et al. A phase 3, multicenter, randomized study comparing ustekinumab and etanercept for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. Póster presentado en el Congreso de la EADV 2008. Paris. Póster P1336.
 14. Clemmensen A, Spon M, Skov L, Zachariae C, Gniadecki R. Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:1037-40.
 15. Jiménez Puya R, Salido Vallejo R, Gómez García F, Casas Asunción E, Vélez García-Nieto A, Moreno Giménez JC. Efficacy and safety of ustekinumab in the treatment of moderate and severe psoriatic patients: an open-label study. Póster presentado en el Summer Meeting de la AAD 2010, Chicago. Póster 2330.