

Ustekinumab en psoriasis cutánea y artritis psoriásica

Javier E. Rosa, Enrique R. Soriano

Sección Reumatología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, e Instituto Universitario, Hospital Italiano de Buenos Aires, y Fundación Pedro M. Catoggio para el Progreso de la Reumatología.

Introducción

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad articular inflamatoria crónica, que se ha clasificado dentro del grupo de las espondiloartritis¹. La psoriasis cutánea afecta alrededor del 2 al 4% de la población general mundial, y entre el 6% y el 42% de los pacientes con psoriasis desarrollarán APs² según estudios en distintos lugares del mundo, y el 17% en Argentina, según un estudio desarrollado por Maldonado Ficco y cols³. En nuestro país en la población general, la APs tiene una prevalencia de 74 (IC 95%: 57, 94) casos por 100 000 personas, una incidencia de 6,26; (IC 95: 4,2, 8,3 casos) por 100 000 personas/años⁴. Los datos de prevalencia de APs en pacientes con psoriasis son variables en la literatura, y esto es debido, en parte, a la heterogeneidad de la enfermedad y a los diferentes criterios para definirla⁵. La APs afecta por igual a hombres y mujeres y su incidencia es mayor en adultos entre los 30 y 50 años^{4,6}. El compromiso cutáneo aparece antes del compromiso articular en el 75% de los pacientes con APs, después de la artritis en el 15% y en un 10% de los pacientes, ambas aparecen en forma simultánea⁷. Existen en la actualidad nuevos criterios de clasificación de APs, los cuales facilitan el diagnóstico temprano y se pueden aplicar en pacientes con compromiso musculoesquelético inflamatorio (artritis, entesitis o espondilitis)⁸. Estos incluyen la presencia de psoriasis o historia familiar de psoriasis, dactilitis, factor reumatoideo negativo, distrofia ungueal y fenómenos de neoformación ósea en la evaluación radiológica. La suma de al menos 3 puntos es indicativa de APs, y el diagnóstico requiere ser evaluado por un especialista reumatólogo⁸.

En años recientes, los agentes biológicos, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNFi), han sido el pilar del tratamiento en APs^{9,10-12}, reemplazando a las drogas modificadoras tradicionales¹³. Estas drogas, las cuales incluyen infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab, mejoran las manifestaciones clínicas en un gran porcentaje de los pacientes, y frenan el daño radiológico. Están indicadas en pacientes con APs crónica y agresiva, que no responde al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o Metotrexato (MTX)^{14,15,16}. En base a datos actuales, la probabilidad de alcanzar un 20% de mejoría en la pun-

tuación del ACR 20 (American College of Rheumatology) con los agentes anti-TNF α es del 50 al 60%, mientras que las respuestas ACR 50 están en el rango del 30 al 40%^{10-12,17}. Esto muestra que una parte importante de los pacientes no logra respuestas clínicamente suficientes. Por otro lado, un grupo de pacientes puede fallar a la terapia anti-TNF α , experimentar recurrencias, desarrollar resistencia o toxicidad al tratamiento.

En los últimos años, varios estudios han demostrado la importancia de otros grupos de interleuquinas en la patogenia de la psoriasis y de la artritis psoriásica¹⁸. La Interleuquina 12 (IL-12) y la interleuquina 23 (IL-23) son esenciales para la inducción y el mantenimiento de la respuesta Th1/Th17, respectivamente, que son el perfil de citoquinas preponderante en la psoriasis. IL-23 activa las células T Th17 que producen interleuquina 17 (IL-17), la que a su vez activa las células dendríticas que producen IL-12 estimulando la respuesta Th1¹⁹.

Ustekinumab (UST) es un anticuerpo monoclonal completamente humano (inmunoglobulina G1k) dirigido contra la subunidad p40 que comparten la IL-12 y la IL-23²⁰. Ustekinumab fue aprobado en el año 2008 por la EMA (European Medicines Agency) y en el año 2009 por la FDA (Food and Drug Administration) de Estados Unidos, para el tratamiento de psoriasis en placa moderada a severa en pacientes adultos. En septiembre de 2013, la EMA y la FDA también lo aprobaron para el tratamiento de la APs^{16,21}.

En este artículo, revisaremos las características farmacocinéticas y farmacodinámicas; eficacia y perfil de seguridad de Ustekinumab para el tratamiento de psoriasis cutánea y APs.

Mecanismo de acción. Farmacocinética y farmacodinámica

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal (inmunoglobulina G1) completamente humano, dirigido contra la subunidad p40, la cual es compartida por la interleuquina (IL) 12 y 23; de esta forma, previene la unión de estas citoquinas con el receptor de IL 12 (IL-12Rb1) (Figura 1). La IL-12 es una citoquina proinflamatoria involucrada en la diferenciación de células T naive hacia células Th1 (helper), con la consiguiente producción de interferón gamma (IFN γ) y

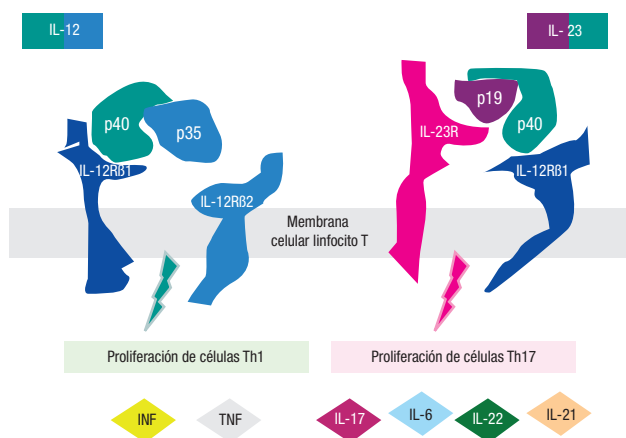


Figura 1. Mecanismo de acción de Ustekinumab. Adaptado de: Gutcher I, Becher B. *J Clin Invest.* 2007; 117:1119-1127.

anti-TNF α ²². La IL-23 permite la expansión de células Th17, las cuales producen IL-17 y otras citoquinas (IL-21, IL-22)²³. Diferentes estudios sostienen el rol de la IL-23 e IL-17 en la patogénesis de la psoriasis^{19,24}. El polimorfismo en la codificación de los genes para IL-12, IL-23 y el receptor de IL-23 está asociado con un aumento de riesgo de psoriasis y APs²⁵. Las evidencias actuales sugieren un rol clave de IL-12 e IL-23 en la patogénesis de la APs. La IL-12 y las células Th17 se encuentran elevadas en el líquido sinovial de los pacientes con APs²⁶.

Las propiedades farmacocinéticas de Ustekinumab fueron estudiadas en humanos, comprobándose valores medios similares de aclaramiento, volumen de distribución y tasas de absorción de la droga, entre pacientes con APs y con psoriasis leve a severa²⁷. Los perfiles de concentración plasmática-tiempo de Ustekinumab fueron en general predecibles luego de una o múltiples administraciones subcutáneas. La mediana de vida media ($t_{1/2}$) de Ustekinumab fue de aproximadamente 3 semanas en pacientes con psoriasis y/o APs, con un rango que va entre 15 y 32 días en todos los estudios de psoriasis y APs, lo cual es similar al $t_{1/2}$ de la IgG endógena. El peso corporal y los niveles de anticuerpos contra Ustekinumab son variables que podrían afectar la farmacocinética de la droga²⁷. Sin embargo, no se conoce bien el significado de la presencia de estos anticuerpos²⁸. Otras variables, como la edad, el sexo, la duración de la enfermedad y el score de PASI (Psoriasis Area and Severity Index) basal no mostraron efectos relevantes sobre el volumen de distribución y el aclaramiento de la droga²⁷. No se han observado alteraciones en las propiedades farmacocinéticas relacionadas con estudios poblacionales en gerontes²¹. Tampoco hubo modificaciones sustanciales en el clearance de la droga con el uso concomitante de AINE, corticoides orales, MTX y anti-TNF α ²¹.

1- Estudios de eficacia en psoriasis cutánea

A) Estudios de Fase I:

- Estudio abierto, no randomizado, que evaluó do-

sis crecientes (4 rangos de dosis) de Ustekinumab intravenoso (IV) en pacientes con psoriasis vulgar moderada a severa. Doce de 18 pacientes (67%) lograron al menos una respuesta PASI75 a las 16 semanas de seguimiento²⁹.

- Estudio randomizado en pacientes con psoriasis moderada a severa. Se enrolaron 21 pacientes en 4 cohortes de una única dosis subcutánea de Ustekinumab y se compararon con placebo. De 17 pacientes que recibieron tratamiento activo, 13 (76%) lograron una mejoría del 75% en el PASI, comparados con ningún paciente en el grupo placebo³⁰.

B) Estudios de fase II:

- Ensayo doble ciego, controlado con placebo. Se incluyeron 320 pacientes con psoriasis en placa de grado moderado a severo. Se randomizaron a monodosis de Ustekinumab 45 o 90 mg; 4 dosis semanales de 45 o 90 mg, y un grupo placebo. El grupo de tratamiento activo podía recibir una dosis adicional a la semana 16, si fuera necesario. El grupo placebo recibió una dosis de Ustekinumab 90 mg a la semana 20. En la semana 12 hubo una mejoría en el PASI75 del 52% en aquellos que recibieron una única dosis de 45 mg; del 59% con la dosis única de 90 mg; del 67% con 4 dosis de 45 mg y del 81% con 4 dosis de 90 mg, comparados con sólo el 2% del grupo placebo ($p < 0,001$ para cada comparación). Una mejoría de al menos un 90% en el PASI se logró en el 23%, 30%, 44% y 52%, respectivamente, frente al 2% del grupo placebo ($p < 0,001$ para cada comparación)²⁰.

C) Estudios de fase III:

- PHOENIX (Psoriasis Followed by Long-Term Extension) 1: estudio controlado con placebo, doble ciego, paralelo, que incluyó 766 pacientes con psoriasis moderada a severa. Se asignó tratamiento randomizado con Ustekinumab, a dosis de 45 mg ($n=255$) o 90 mg (256) a la semana 0 y 4 y luego cada 12 semanas; y se lo comparó con un grupo placebo (255) a la semana 0 y 4, para luego recibir Ustekinumab a la semana 12. Los pacientes que inicialmente recibían Ustekinumab a la semana 0 y lograban una buena respuesta a la semana 28 y 40 fueron re-randomizados a la semana 40 para mantener o suspender la medicación hasta la pérdida de su eficacia. El 67,1% y el 66,4% de los pacientes con dosis de 45 y 90, respectivamente, lograron un PASI75 (objetivo primario) a la semana 12, comparados con el grupo placebo (3,1%; diferencia significativa de ambas dosis frente al placebo, con una $p < 0,0001$). Se mantuvo la respuesta PASI75 al menos durante un año en aquellos pacientes que continuaron recibiendo Ustekinumab en la semana 40. Los autores concluyen que Ustekinumab parece ser eficaz para el tratamiento de la psoriasis moderada a severa; manteniendo la dosis cada 12 semanas, durante al menos un año de tratamiento, en la mayoría de los pacientes³¹.
- PHOENIX 2: estudio multicéntrico, doble ciego,

controlado con placebo, que incluyó 1230 pacientes con psoriasis moderada a severa (definida como un PASI ≥ 12 y al menos un 10% de compromiso del área de superficie corporal). Se randomizaron a los pacientes para recibir Ustekinumab 45 mg (n=410) o 90 mg (n=411) a la semana 0 y 4 y luego cada 12 semanas, comparadas con un grupo placebo (n=410). Los respondedores parciales (pacientes que lograron una mejoría del PASI basal $\geq 50\%$ pero $< 75\%$) fueron re-randomizados a la semana 28 para continuar cada 12 semanas o escalar la dosis a 90 mg cada 8 semanas. El 66,7% y el 75,7% de los pacientes con dosis de 45 y 90, respectivamente, lograron un PASI75 (objetivo primario) a la semana 12, comparados con el grupo placebo (3,7%; diferencia significativa de ambas dosis frente al placebo, con una $p < 0,0001$). Un mayor número de respondedores parciales en la semana 28, quienes recibieron Ustekinumab 90 mg, lograron una respuesta PASI75, comparados con aquellos que continuaban recibiendo la misma dosis cada 12 semanas. No hubo tal respuesta en aquellos tratados con la dosis de 45 mg. Los autores concluyen que se podría intensificar la dosis a 90 mg cada 8 semanas en aquellos pacientes que logran una respuesta parcial al régimen inicial³².

- ACCEPT (Active Comparator [CNT0125/Enbrel] Psoriasis Trial): se compararon 2 agentes biológicos (Ustekinumab vs Etanercept) en 903 pacientes para el tratamiento de psoriasis cutánea moderada a severa. Se asignaron en forma randomizada 45 o 90 mg de Ustekinumab (semana 0 y 4) o dosis altas de Etanercept (50 mg 2 veces por semana). En la semana 12 hubo una mejoría del PASI75 (objetivo primario) de 67,5% y 73,8% en pacientes con dosis de 45 y 90 mg, respectivamente, comparados con el 56,8% de los pacientes que recibieron Etanercept ($p=0,01$ y $p < 0,001$, respectivamente). El 65,1% y el 70,6% de los pacientes que recibieron dosis de 45 y 90 mg, respectivamente, tuvieron un aclaramiento o enfermedad cutánea mínima, según la evaluación global del médico (objetivo secundario), comparado con el 49% de aquellos que recibieron Etanercept ($p < 0,001$ para ambas comparaciones). El 48,9% de los pacientes que no respondieron a Etanercept y a las 12 semanas se cruzaron a Ustekinumab, tuvieron una respuesta PASI75. Los autores concluyen que el Ustekinumab, a dosis de 45 o 90 mg, fue superior a las dosis altas de Etanercept, sobre un período de tratamiento de 12 semanas, en pacientes con psoriasis moderada a severa³³.

- PEARL (Efficacy and Safety of Ustekinumab for the Treatment of Moderate-to Severe-Psoriasis: A Phase III Randomized, Placebo-Controlled Trial in Taiwanese and Korean Patients): el objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de Ustekinumab en pacientes taiwaneses y coreanos con psoriasis moderada a severa. Estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, en el que participaron 121 pacientes. Se randomizaron 1:1 para recibir

inyecciones subcutáneas de Ustekinumab 45 mg a la semana 0, 4 y 16 (con inyección de placebo a la semana 12 para mantener el ciego) o placebo a la semana 0 y 4, seguido de Ustekinumab 45 mg a la semana 12 y 16. A la semana 12, la proporción de pacientes que lograron una mejoría con respecto al período basal de al menos un 75% en el PASI, fue del 67,2% y del 5% en el grupo de Ustekinumab 45 mg y placebo, respectivamente ($p < 0,001$). El 70,5% de los pacientes que recibieron Ustekinumab tuvieron un aclaramiento o enfermedad cutánea mínima, según la evaluación global del médico, comparados con el grupo placebo (8,3%) ($p < 0,001$). La mediana de cambios en la calidad de vida, medida por DLQI (Dermatology Life Quality Index), fue del 11% en el grupo de Ustekinumab y del 0% en el grupo placebo ($p < 0,001$). La eficacia de Ustekinumab se mantuvo hasta la semana 28. Los autores concluyen que Ustekinumab a dosis de 45 mg ofrece un perfil beneficio/riesgo favorable en pacientes con psoriasis moderada a severa³⁴.

2- Estudios de eficacia en artritis psoriásica

No existen estudios de fase I que evalúen dosis-respuesta o perfil de seguridad de Ustekinumab para el tratamiento de APs. La conducción de ensayos clínicos de eficacia de Ustekinumab en APs se basó en la evidencia que mostraron los estudios de fase I de eficacia en psoriasis moderada a severa. Un estudio fase II³⁵ y 2 estudios fase III^{36,37} evaluaron la eficacia y seguridad de Ustekinumab en APs. En la Tabla 1 se describen los principales beneficios en el aspecto articular y cutáneo (objetivos primarios) de cada uno de los ensayos clínicos mencionados.

A) Estudios de fase II: (Tabla 1)

- Estudio randomizado, multicéntrico, doble ciego, placebo controlado, que incluyó 146 pacientes con APs activa: 3 o más articulaciones inflamadas y dolorosas, y proteína C reactiva (PCR) de al menos 15 mg/l, o rigidez matinal mayor de 45 minutos³⁵. Los pacientes también requerían tener al menos una lesión psoriásica activa ≥ 2 cm. Se randomizaron los pacientes a 2 grupos: el primer grupo (n=76) recibió Ustekinumab 90 o 63 mg subcutáneo semanal durante 4 semanas, seguido por placebo a la semana 12 y 16 y el segundo grupo (n=70) recibió placebo semanal durante 4 semanas, seguido por Ustekinumab

Objetivo primario	Estudio	Terapia concomitante	Grupos de tratamiento		Valor de p
			Placebo	Ustekinumab 63 o 90 mg	
ACR20	Gottlieb y cols. ³⁵	Todos los pacientes	10/70 (14%)	32/76 (42%)	0,0002
PASI75	Gottlieb y cols. ³⁵	Todos los pacientes	3/55 (5%)	33/63 (52%)	<0,0001

Tabla 1. Objetivos primarios del ensayo clínico en fase II.

63 mg a la semana 12 y 16. El objetivo primario fue evaluar la respuesta ACR 20 a la semana 12. Después de la semana 12, los pacientes que recibieron Ustekinumab lograron una respuesta ACR 20 del 42,1% vs el 14,3% del grupo placebo ($p=0,0002$). En la semana 36, el 34% de los pacientes que no habían recibido Ustekinumab durante un período de 33 semanas, aún mostraron una respuesta ACR 20. Los pacientes que recibieron placebo seguido de Ustekinumab mostraron una respuesta ACR 20 del 51% a la semana 24; 45% en la semana 28 y 42% en la semana 36. Como objetivos secundarios se logró una respuesta ACR 50 y ACR 70 en el 25% y 11% de los pacientes con Ustekinumab comparados con el 7% y 0%, respectivamente, en el grupo placebo. Además, el grupo de Ustekinumab mostró un mayor descenso con respecto al período basal en los valores de discapacidad funcional medida por HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) a las 12 semanas, comparados con el placebo (-0,25 [rango intercuartilo -0,50 a 0] vs 0 [rango intercuartilo -0,25 a 0,13], respectivamente). Se evaluó también el PASI en los pacientes que tenían más del 3% del área de superficie corporal comprometida. El grupo con Ustekinumab logró a la semana 12 un PASI75 del 52%, comparado con el 5% en el grupo placebo. La mediana de disminución del DLQI con respecto al valor basal, a la semana 12, fue significativamente mayor en el grupo de Ustekinumab, comparado con el placebo (-6 [rango intercuartilo -14 a -3] vs 0 [rango intercuartilo -4 a 2], respectivamente). Este estudio demostró una eficacia superior de

Ustekinumab frente al placebo en mejorar los signos y síntomas de la APs y de las lesiones cutáneas.

B) Estudios de fase III: (Tabla 2)

- PSUMMIT 1³⁶: estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, placebo controlado, que evaluó eficacia y seguridad en una población grande de pacientes con APs. De 1174 pacientes seleccionados, quedaron finalmente 615 para la randomización. Participaron pacientes de 14 países de Norte América, Europa y Asia. Fueron pacientes activos que cumplían con los siguientes criterios de inclusión: al menos 5 articulaciones inflamadas y dolorosas, PCR ≥ 3 mg/l y una historia activa o pasada de psoriasis en placa. Se randomizaron para recibir Ustekinumab 45 mg, 90 mg o placebo subcutáneo a la semana 0, 4 y luego cada 12 semanas. Los pacientes fueron evaluados en la semana 16 y a aquellos que no tenían una mejoría del 5% en el recuento de articulaciones inflamadas y dolorosas, se rotaban a otro brazo de tratamiento: el grupo placebo pasaba a Ustekinumab 45 mg y el grupo de Ustekinumab 45 mg pasaba a 90 mg. Finalmente, todos los pacientes del grupo placebo recibieron Ustekinumab 45 mg en la semana 24 y 48, y luego cada 12 semanas. El objetivo primario fue alcanzar una respuesta ACR 20 en la semana 24. Los objetivos secundarios a la semana 24 fueron los siguientes: ACR 50 y ACR 70, PASI75, DAS28-PCR (Disease Activity Index), BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), HAQ-DI, SF-36 (36-item Short Form Health Survey), y DLQI. Los pacientes en el grupo

Objetivo primario	Estudio	Terapia concomitante	Placebo	UST 45 mg	UST 90 mg	UST combinado	Valor de p
ARC20	Mc Innes y cols. ³⁶	Todos los pacientes	47/206 (22,8%)	87/205 (42,4%)	101/204 (49,5%)	188/409 (46%)	<0,0001 (para todas las comparaciones vs placebo)
		Con MTX	25/96 (26%)	43/99 (43,4%)	46/101 (45,5%)	89/200 (44,5%)	
		Sin MTX	22/110 (20%)	44/106 (41,5%)	55/103 (53,4%)	99/209 (47,4%)	
ARC20	Ritchlin y cols. ³⁷	Todos los pacientes	21/104 (20,2%)	45/103 (43,7%)	46/105 (43,8%)	91/208 (43,8%)	<0,001 (para todas las comparaciones vs placebo)
		Con MTX	14/49 (28,6%)	27/54 (50%)	21/52 (40,4%)	48/106 (45,3%)	
		Sin MTX	7/55 (12,7%)	18/49 (36,7%)	25/53 (47,2%)	43/102 (42,2%)	
PASI75	Mc Innes y cols. ³⁶	Todos los pacientes	16/146 (11%)	83/145 (57,2%)	93/149 (62,4%)	176/294 (59,9%)	<0,0001 (para todas las comparaciones vs placebo)
		Con MTX	10/66 (15,2%)	32/66 (48,5%)	38/69 (55,1%)	70/135 (51,9%)	
		Sin MTX	6/80 (7,5%)	51/79 (64,6%)	55/80 (68,8%)	106/159 (66,7%)	
PASI75	Ritchlin y cols. ³⁷	Todos los pacientes	4/80 (5%)	41/80 (51,3%)	45/81 (55,6%)	86/161 (53,4%)	<0,001 (para todas las comparaciones vs placebo)
		Con MTX	3/29 (10,3%)	19/39 (48,7%)	22/39 (56,4%)	41/78 (52,6%)	
		Sin MTX	1/51 (2%)	22/41 (53,7%)	23/42 (54,8%)	45/83 (54,2%)	

Tabla 2. Objetivos primarios de los ensayos clínicos en fase III.

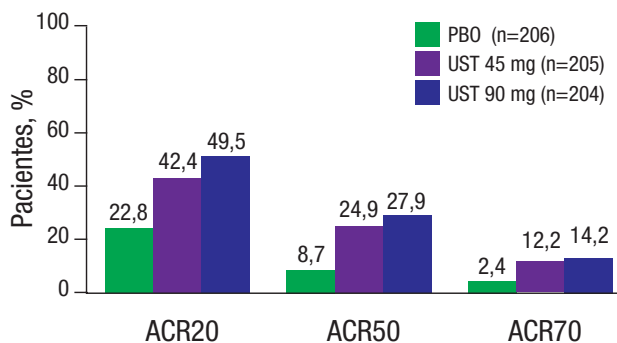


Figura 2. Respuesta ACR 20/50/70 en pacientes con APs estudio Psummit I, en la semana 24.

de Ustekinumab 45 y 90 mg tuvieron una respuesta ACR 20 significativamente mayor (42,4% y 49,5%, respectivamente), comparados con el placebo (22,8%) en la semana 24 (Figura 2). Los autores también corroboraron diferencias significativas en el ACR 50 a la semana 24 (24,9%, 27,9% y 8,7% en los grupos con Ustekinumab 45 mg, 90 mg y placebo, respectivamente) ($p < 0,0001$ para todas las comparaciones frente al placebo). La misma tendencia se observó en la respuesta ACR 70: 12,2%, 14,2% y 2,4%, respectivamente ($p = 0,0001$ para Ustekinumab 45 mg frente al placebo y $p < 0,0001$ para Ustekinumab 90 mg frente al placebo). La respuesta PASI75 se observó en el 11% de los pacientes con placebo, vs 57,2% y 62,4% en el grupo de Ustekinumab 45 y 90 mg, respectivamente. Todos los resultados obtenidos fueron independientes del tratamiento concomitante con MTX. Ustekinumab fue también más eficaz que el placebo en otros dominios como el DAS28-PCR, BASDAI 20, HAQ-DI, SF-36 y DLQI. Finalmente, PSUMMIT 1 demostró resultados clínicos y estadísticamente significativos en favor de Ustekinumab con respecto al placebo en la mejoría de pacientes con entesitis y dactilitis. A la semana 24, la entesitis se encontraba presente en el 68,6% y 60,8% de los pacientes con Ustekinumab 45 y 90 mg, respectivamente, comparado con el 81% del grupo placebo. Se observaron resultados similares cuando se examina-

ron los pacientes con dactilitis: 56,6%, 55,8% y 76,1%, respectivamente. En la actualidad, las únicas drogas aprobadas por FDA para el tratamiento de entesitis y dactilitis son los inhibidores de TNF α . En un futuro cercano, Ustekinumab podría ser un recurso terapéutico útil para este tipo de manifestaciones clínicas. También se demostró un efecto beneficioso cuando los pacientes asignados al grupo placebo rotaban a Ustekinumab. Hubo 120 pacientes que recibieron Ustekinumab a partir de la semana 24; en este grupo de pacientes se logró una respuesta ACR 20 del 65,2% a la semana 52, comparable con los otros grupos de tratamiento. En forma similar, los pacientes con placebo que recibían Ustekinumab a partir de la semana 24 tuvieron una mejoría en el PASI75 del 67,7%, comparado con el 68,1% del grupo Ustekinumab 90 mg ($p > 0,05$). Hubo una tendencia parecida en los otros dominios (ACR 50, ACR 70, medidas de calidad de vida, índices cutáneos) a la semana 52 (Figura 3). Dado que el ensayo clínico fue controlado con placebo solamente hasta la semana 24, los resultados obtenidos más allá de este período deberían interpretarse con precaución.

• PSUMMIT 2³⁷: estudio que incluyó 312 pacientes, randomizados para recibir tratamiento con Ustekinumab 45 o 90 mg o placebo, a la semana 0, 4 y luego cada 12 semanas. Los pacientes presentaban APs activa durante un período mínimo de 6 meses y los elegidos tenían un período refractario mínimo con otros tratamientos: drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARs): 3 meses; AINE: 4 semanas; etanercept, adalimumab, golimumab, o certolizumab pegol: 8 semanas; e infliximab u otro anti-TNF α : 14 semanas. Se permitía el uso de MTX si lo habían comenzado por lo menos 3 meses de iniciado el ensayo clínico, con dosis estables ≤ 25 mg semanal, en las últimas 4 semanas. Si los síntomas articulares no mejoraban un 5% con respecto a la evaluación basal, los pacientes podían entrar en una fase de escape temprana a las 16 semanas. En este protocolo, los pacientes con placebo pasaban a Ustekinumab 45 mg; los que recibían Ustekinumab 45 mg pasaban a 90 mg y los que estaban en 90 mg, permanecían con esta dosis en forma

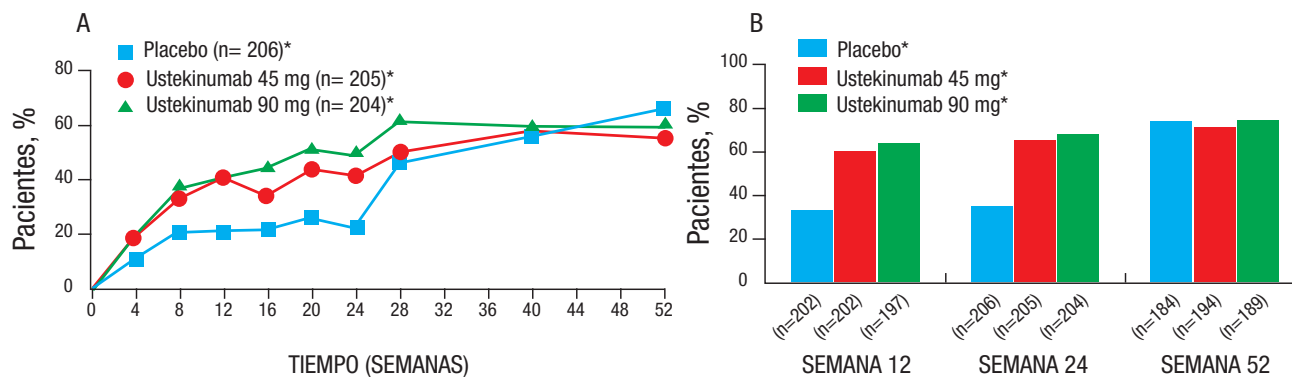
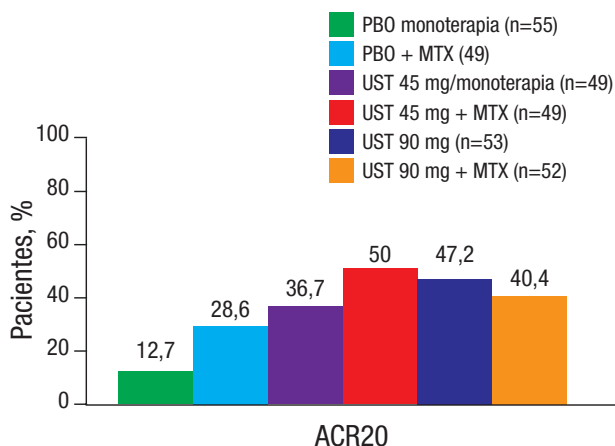


Figura 3. Proporción de pacientes que alcanzaron respuesta ACR20 (A) y EULAR (B) a las semanas 12, 24 y 52.

ciega. Los pacientes con placebo que no ingresaban en la fase de escape pasaban a Ustekinumab 45 mg a la semana 24. El objetivo primario del estudio fue lograr la respuesta ACR 20 a la semana 24. Otros objetivos fueron: PASI, DAS28-PCR <2,6, DLQI, SF-36, mejoría de >0,3 U en el HAQ-DI, presencia de dactilitis, dolor enteseal usando el score de MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) modificado para APs, BASDAI, y nivel de fatiga por cuestionario FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). La respuesta ACR 20 fue similar con ambas dosis de Ustekinumab (43,7% y 43,8% con 45 y 90 mg, respectivamente). Ambas dosis lograron una respuesta significativamente mayor que el placebo (20%, $p < 0,001$). El número de pacientes que lograron una respuesta en el DAS28-PCR fue similar en ambos grupos, con un porcentaje acumulativo del 53,8%; ambas dosis fueron significativamente mejor que el placebo (29,8%). Las respuestas PASI75 a la semana 24 fueron mayores que el placebo (ver Tabla 1) y todas las comparaciones fueron estadísticamente significativas, independientemente del uso concomitante de MTX o el peso corporal. Las medidas de calidad de vida (HAQ-DI, FACIT, DLQI y SF-36) mejoraron significativamente en ambos grupos de tratamiento, comparados con el placebo, excepto en el componente mental del SF-36, el cual fue comparable entre todos los grupos a la semana 24. Los pacientes con entesitis y dactilitis respondieron mejor a Ustekinumab que con el placebo; sin embargo, la diferencia sólo fue estadísticamente significativa en los pacientes con entesitis. La respuesta ACR 20 en los pacientes tratados con MTX concomitante fue del 35,6% a la semana 24, comparada con el placebo (14,5%) ($p < 0,01$) (Figura 4). La respuesta PASI75 mostró diferencias aún mayores en el mismo grupo de pacientes (47,1% vs 2%, $p < 0,01$). En este estudio, 180 pacientes habían recibido TNFi previamente. La mayoría de ellos habían recibido dos o más inhibidores del anti-TNF y 70% los habían discontinuado debido a falta de eficacia o intolerancia. En la semana 24 se observó eficacia del Ustekinumab en pacientes con falla previa a TNF (Figura 5). La respuesta ACR 20 y PASI 75 fue del 35,6% y del 47,1%, respectivamente, para los grupos de UST combinados vs 14,5% y 2%, respectivamente, para el grupo placebo. De igual forma, los cambios en el HAQ-DI fueron significativamente mayores en los pacientes tratados previamente con TNFi que recibieron Ustekinumab, comparados con placebo (-0,13 [rango intercuartilo -0,38 a 0] en el grupo de Ustekinumab combinado y 0 [rango intercuartilo -0,13 a 0,13 en el grupo placebo]) ($p < 0,05$).

Kavanaugh y cols. publicaron recientemente un trabajo que demostró la inhibición radiológica sostenida con ambas dosis de Ustekinumab (45 y 90 mg), siendo este efecto significativamente mayor que el placebo³⁸. Se utilizó el score de Sharp van der Heijde modificado para APs, el cual utiliza radiografías de manos y pies para el monitoreo de la progresión de la enfermedad. El grupo



PBO: placebo; UST: Ustekinumab; MTX: Metotrexato.

Figura 4. Respuesta ACR 20 en pacientes con APs estudio Psummit II, según uso de Metotrexato, en la semana 24.

placebo mostró un puntaje radiológico significativamente mayor ($1,0 \pm 3,9$) que Ustekinumab 45 mg ($0,4 \pm 2,1$) y 90 mg ($0,4 \pm 2,4$).

3- Estudios de seguridad en psoriasis cutánea

En el año 2013, Papp y cols. evaluaron la seguridad de Ustekinumab en pacientes con psoriasis cutánea moderada a severa, tratada por un período extendido de hasta 5 años³⁹. Se recolectaron datos a partir de 4 estudios de Ustekinumab para el tratamiento de psoriasis^{20,31-33}. Se evaluaron las tasas de eventos adversos (EA), eventos adversos serios (EAS) y EA de interés (infecciones, cáncer cutáneo no melanoma (CCNM), otras neoplasias y eventos cardiovasculares mayores) por cada 100 pacientes/año (PA) de seguimiento. Se tomó en cuenta la dosis de 45 y 90 mg y los años de seguimiento (1 a 5 años) para evaluar dosis-respuesta y el impacto de la exposición acumulati-

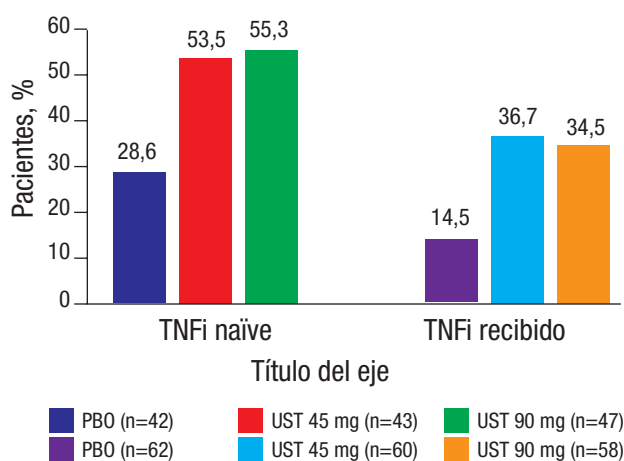


Figura 5. Respuesta ACR 20 en pacientes con APs estudio Psummit II, según uso previo de TNFi, en la semana 24.

va. Se evaluó también la tasa de mortalidad global y otras neoplasias, comparadas con las esperadas en la población general. Se incluyeron en el análisis 3117 pacientes (8998 PA), quienes recibieron una o más dosis de Ustekinumab, con 1482 pacientes tratados durante más de 4 años (838 pacientes tratados por más de 5 años). Las tasas de eventos adversos a 5 años (45 y, 90 mg, respectivamente) fueron los siguientes: EA globales (242,6, 225,3), EAS (7,0, 7,2), infecciones serias (0,98, 1,19), CCNM (0,64, 0,44), otras neoplasias (0,59, 0,61) y eventos cardiovasculares (0,56, 0,36); todos comparables entre los distintos grupos de dosis. Se observó variabilidad año a año, pero no hubo una tendencia evidente de incremento de la misma. Las tasas de mortalidad global y otras lesiones malignas fueron también comparables con las esperadas para la población general en la población de Estados Unidos. La mayoría de los EA fueron no serios y no resultaron en discontinuación del tratamiento. Tampoco se observó toxicidad acumulativa o eventos relacionados con la dosis, luego de la exposición a 5 años. La incidencia de anticuerpos contra Ustekinumab y los EA secundarios a anormalidades de laboratorio fueron bajos a lo largo del tiempo, sin evidencia de toxicidad de órgano blanco acumulativa. La asociación de tuberculosis y tuberculosis latente, observada con algunos anti-TNF α , no se observó en este estudio. Tampoco se observaron infecciones oportunistas, excepto una infección cutánea diseminada por herpes zoster, sin compromiso visceral. Los autores confirman un perfil de seguridad favorable de Ustekinumab, consistente con

estudios previos, y también comparables con los EA publicados con otros agentes biológicos aprobados para el tratamiento de psoriasis moderada a severa. En la Tabla 3 se muestran los principales EA de interés.

4- Estudios de seguridad en APS

- En un estudio fase II de Ustekinumab en APs, la proporción de pacientes con EA y EA serios fue mayor que el grupo placebo, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas³⁵. El 79% de los pacientes con tratamiento activo presentó EA, comparado con el 72% que recibió placebo, en la semana 20. Los EA que condujeron a discontinuación ocurrieron en el 4% de los pacientes con Ustekinumab y en el 3% con placebo ($p=1,00$). La frecuencia de infecciones fue del 43% y 39%; y los EA serios que llevaron a hospitalización fue del 4% y 3%, respectivamente ($p=0,69$). Las reacciones en el sitio de inyección fueron similares (2% en ambos). El desarrollo de anticuerpos contra Ustekinumab ocurrió en un 4% de los pacientes. No hubo casos de tuberculosis ni infecciones oportunistas. El modelo del estudio no permitió una evaluación precisa sobre el riesgo de cáncer.
- En el estudio PSUMMIT 1³⁶, la tasa de EA a la semana 16 fue del 41,8% en el grupo de Ustekinumab y del 42% en el grupo placebo; con frecuencias similares de infecciones y EA serios. Los EA más comunes fueron: nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio supe-

Pacientes tratados, n	45 mg	90 mg	Combinado
	1319	2001	3117
Infecciones*	89,82 (86,82–92,90)	84,14 (81,67–86,66)	86,52 (84,61–88,47)
• Infecciones que requieren tratamiento	28,97 (27,27–30,74)	27,58 (26,18–29,04)	28,16 (27,08–29,28)
• Infecciones serias	0,98 (0,69–1,35)	1,19 (0,91–1,52)	1,10 (0,89–1,34)
Malignidad**	1,23 (0,90–1,64)	1,06 (0,80–1,37)	1,13 (0,92–1,37)
• Cáncer cutáneo no melanoma (CCNM)	0,64 (0,41–0,95)	0,44 (0,28–0,66)	0,52 (0,39–0,70)
• Otros cánceres (excluyendo CCNM)	0,59 (0,37–0,89)	0,61 (0,42–0,87)	0,60 (0,45–0,78)
Eventos cardiovasculares mayores*	0,56 (0,35–0,85)	0,36 (0,22–0,57)	0,44 (0,32–0,61)
• Muerte cardiovascular	0,08 (0,02–0,23)	0,06 (0,01–0,17)	0,07 (0,02–0,15)
• Infarto de miocardio	0,40 (0,22–0,66)	0,31 (0,17–0,50)	0,34 (0,23–0,49)
• Accidente cerebrovascular	0,08 (0,02–0,23)	0,00 (0,00–0,06)	0,03 (0,01–0,10)

*Datos presentados como número de eventos cada 100 pacientes/año de seguimiento [intervalo de confianza (IC) 95%].

**Datos presentados como número de pacientes con eventos cada 100 pacientes/año de seguimiento (IC 95%).

Tabla 3. Eventos adversos de interés por 100 pacientes/año en pacientes tratados con Ustekinumab por período de hasta 5 años.

rior y cefalea. La frecuencia de EA fue similar en la semana 24. No hubo casos de tuberculosis, infecciones oportunistas, cáncer o muerte a la semana 52.

- En el estudio PSUMMIT 2³⁷, el 61,8% de los pacientes tratados con Ustekinumab y el 54,8% del grupo placebo presentaron EA. El 27,1% y 24,0% tuvieron infecciones; el 1,9% y el 7,7% discontinuaron debido a EA, y el 0,5% y 4,8% tuvieron EA serios, respectivamente, a la semana 16. La tasa de EA serios a la semana 60 fue del 5,2% en todos los pacientes tratados con Ustekinumab y no hubo diferencias significativas si recibían o no tratamiento concomitante con MTX (3,4% y 7,1%, respectivamente). Ningún paciente murió, y no hubo casos reportados de tuberculosis a la semana 60. Hubo 2 casos de neoplasias y 2 casos de infarto de miocardio en pacientes con factores de riesgo cardiovascular y exposición previa a agentes anti-TNF α .

- Un estudio que agrupó 1071 pacientes de un ensayo clínico fase II y de 2 ensayos clínicos fase III con APs³⁶ demostró una tasa de EA de 348,07 cada 100 pacientes/año en el grupo placebo, comparado con 375,83 cada 100 pacientes/año en el grupo de Ustekinumab. El grupo placebo tuvo 12,69 EA serios cada 100 pacientes/año, comparados con el grupo de tratamiento activo que presentó 5,75 EA serios cada 100 pacientes/año.

Conclusiones

La literatura actual sostiene el uso de Ustekinumab en psoriasis cutánea moderada a severa y en APs activa, aún refractarios al tratamiento convencional y a anti-TNF α . También es útil para tratar entesitis, dactilitis y espondiloartritis. El mecanismo de acción es más lento que los agentes anti-TNF α , aunque a largo plazo logran una eficacia similar. El perfil de seguridad es favorable, continuo y estable a lo largo de 5 años. Finalmente, se demostró una inhibición en la progresión radiológica al año de seguimiento, independientemente de la dosis. Por primera vez se ha aprobado en artritis psoriásica un medicamento de alta eficacia, de mecanismo de acción diferente a los TNFi, brindando nuevas oportunidades para los pacientes y sus médicos tratantes.

Bibliografía

1. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64 Suppl 2:ii14-17.
2. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *The Journal of investigative dermatology*. 2013;133(2):377-385.
3. Ficco HM, Citera G, Cocco JA. Prevalence of psoriatic arthritis in psoriasis patients according to newer classification criteria. *Clinical rheumatology*. 2014;33(10):1489-1493.
4. Soriano ER, Javier Rosa, Edson Velozo, et al. Inci-

dence and Prevalence of Psoriatic Arthritis (PsA) in a Health Management Organization (HMO) in Argentina. *Arthritis and rheumatism*. 2006.

5. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(5):1247-1250.
6. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(5):851-864.
7. Goldenstein-Schainberg C, Favarato MH, Ranza R. Current and relevant concepts in psoriatic arthritis. *Revista brasileira de reumatologia*. 2012;52(1):98-106.
8. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(8):2665-2673.
9. Saad AA, Symmons DP, Noyce PR, Ashcroft DM. Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(5):883-890.
10. Acosta Felquer ML, Coates LC, Soriano ER, et al. Drug therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a systematic review. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(11):2277-2285.
11. Soriano ER, McHugh NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(7):1422-1430.
12. Soriano ER, Rosa J. Update on the treatment of peripheral arthritis in psoriatic arthritis. *Current rheumatology reports*. 2009;11(4):270-277.
13. Soriano ER. The actual role of therapy with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology*. Supplement. 2012;89:67-70.
14. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(9):1387-1394.
15. Soriano ER. Treatment guidelines for psoriatic arthritis. *International Journal of Clinical Rheumatology*. 2009;4:329-342.
16. Felquer ML, Soriano ER. New treatment paradigms in psoriatic arthritis: an update on new therapeutics approved by the U.S. Food and Drug Administration. *Current opinion in rheumatology*. 2015;27(2):99-106.
17. Rodgers M, Epstein D, Bojke L, et al. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and

- economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2011;15(10):i-xxi, 1-329.
18. Langrish CL, McKenzie BS, Wilson NJ, de Waal Malefyt R, Kastelein RA, Cua DJ. IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity. *Immunol Rev.* 2004;202:96-105.
 19. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *The Journal of investigative dermatology.* 2009;129(6):1339-1350.
 20. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *The New England journal of medicine.* 2007;356(6):580-592.
 21. Davari P, Leo MS, Kamangar F, Fazel N. Ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis: an update. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology.* 2014;7:243-249.
 22. Murphy KM, Reiner SL. The lineage decisions of helper T cells. *Nature reviews. Immunology.* 2002;2(12):933-944.
 23. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med.* 2005;201(2):233-240.
 24. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *The Journal of investigative dermatology.* 2008;128(5):1207-1211.
 25. Liu Y, Helms C, Liao W, et al. A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS genetics.* 2008;4(3):e1000041.
 26. Raychaudhuri SP. Role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clinical reviews in allergy & immunology.* 2013;44(2):183-193.
 27. Zhu YW, Mendelsohn A, Pendley C, Davis HM, Zhou H. Population pharmacokinetics of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics.* 2010;48(12):830-846.
 28. Hsu L, Armstrong AW. Anti-drug antibodies in psoriasis: a critical evaluation of clinical significance and impact on treatment response. *Expert review of clinical immunology.* 2013;9(10):949-958.
 29. Kauffman CL, Aria N, Toichi E, et al. A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. *The Journal of investigative dermatology.* 2004;123(6):1037-1044.
 30. Gottlieb AB, Cooper KD, McCormick TS, et al. A phase 1, double-blind, placebo-controlled study evaluating single subcutaneous administrations of a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in subjects with plaque psoriasis. *Current medical research and opinion.* 2007;23(5):1081-1092.
 31. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008;371(9625):1665-1674.
 32. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008;371(9625):1675-1684.
 33. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *The New England journal of medicine.* 2010;362(2):118-128.
 34. Tsai TF, Ho JC, Song M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *Journal of dermatological science.* 2011;63(3):154-163.
 35. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009;373(9664):633-640.
 36. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013;382(9894):780-789.
 37. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Annals of the rheumatic diseases.* 2014;73(6):990-999.
 38. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Annals of the rheumatic diseases.* 2014;73(6):1000-1006.
 39. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *The British journal of dermatology.* 2013;168(4):844-854.