



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.elsevier.es/ad](http://www.elsevier.es/ad)



## Manejo práctico de ustekinumab en la psoriasis moderada-grave

J. Notario\* y X. Bordas

Servicio de Dermatología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

### PALABRAS CLAVE

Psoriasis;  
Ustekinumab;  
Fármacos biológicos;  
Tratamiento  
combinado;  
Tránsito tratamientos

### KEYWORDS

Psoriasis;  
Ustekinumab;  
Biologic agents;  
Combination therapy;  
Treatment switch

**Resumen** Ustekinumab (UST) es hasta la fecha el último fármaco biológico aprobado para el tratamiento de la psoriasis. En su manejo práctico nos son útiles tanto los trabajos con UST como la experiencia previa acumulada con otros agentes. Los estudios previos al tratamiento, así como su monitorización y seguimiento presentan semejanzas entre los diferentes fármacos biológicos. En otros aspectos como el tratamiento combinado o el tránsito entre tratamientos, la todavía corta experiencia con UST nos obliga a tomar decisiones según la práctica seguida con otros agentes biológicos.

El objetivo de este artículo es repasar algunos aspectos relacionados con el manejo práctico de UST incidiendo en características diferenciales del fármaco e intentar aprovechar el conocimiento de que disponemos con otras terapias biológicas para optimizar su uso. © 2012 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

### Practical Management of Ustekinumab in Moderate-Severe Psoriasis

**Abstract** Ustekinumab is the latest biologic agent to be approved for the treatment of psoriasis. Experience is therefore limited, but data from studies of ustekinumab can be complemented by experience with other biologic agents. While the guidelines for pretreatment screening and follow-up practices are similar in all of the biologic therapies, no standardized information on combination therapy or treatment switches is yet available for ustekinumab, and dermatologists thus have to base their decisions on experience with other biologic agents.

This chapter discusses several aspects related to the use of ustekinumab in clinical practice. We focus on the distinguishing characteristics of this drug and discuss how our knowledge and experience with other biologic agents can be used to help optimize the use of ustekinumab.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jnotario@bellvitgehospital.cat](mailto:jnotario@bellvitgehospital.cat) (J. Notario).

## Introducción

En diferentes artículos de este monográfico se han tratado aspectos relacionados con la descripción de ustekinumab (UST) como agente biológico con características diferenciadas ante los fármacos anti factor de necrosis tumoral (anti-TNF), así como datos sobre eficacia, seguridad y actuación ante situaciones especiales. El presente artículo versará sobre diversos temas de manejo práctico del fármaco en los que la evidencia científica es limitada y en los que se recogerán, en ocasiones, opiniones personales sujetas a crítica o discusión.

Si bien el tratamiento con agentes biológicos en psoriasis (Ps) está bien establecido, el desarrollo de estrategias que nos permitan la elección más adecuada y optimización de estos tratamientos depende de la ingente información disponible y, en ocasiones, de habilidades basadas en la experiencia y, porque no decirlo, en errores previos. El servicio de dermatología de nuestro hospital ha realizado el tratamiento con fármacos biológicos en más de 200 pacientes, y basándonos en la bibliografía existente y en la propia experiencia intentaremos dar respuesta a diferentes cuestiones sobre el uso de UST en pacientes con Ps.

## Indicación y selección del paciente

Ustekinumab es un fármaco aprobado en pacientes con Ps moderada-grave. Esta indicación presenta diferencias entre las autoridades sanitarias europeas<sup>1</sup> —Agencia Europea de Medicamentos (EMA)— y americanas<sup>2</sup> —Food and Drug Administration—, de tal manera que así como estas últimas no imponen restricciones a los diferentes agentes biológicos en su uso como fármacos de primera línea en pacientes con Ps moderada-grave, los organismos reguladores europeos limitan su uso a “el tratamiento de la Ps en placas de moderada a grave en los adultos que no responden, tienen contraindicados o no toleran otros tratamientos sistémicos, incluyendo la ciclosporina (Cs), el metotrexato (MTX) o PUVA”. Estas restricciones, finalmente, se someten a la decisión del médico responsable y permiten una interpretación rígida o ligera de la norma. ¿Está contraindicado el tratamiento con acitretino o Cs A en pacientes hipercolesterolémicos?, ¿no debemos realizar el tratamiento con MTX en pacientes con alteración leve de enzimas hepáticas? La respuesta a estas preguntas sería diferente hace unos años y ahora, de tal manera que la aparición de diferentes alternativas terapéuticas puede hacer variar nuestra práctica clínica.

Algunos autores ya recogen la crítica a estas restricciones determinadas por la EMA<sup>3,4</sup>, seguramente basadas en criterios de control del gasto farmacéutico. De todas formas, si atendemos a criterios estrictamente médicos, “todos los agentes biológicos aprobados para el tratamiento de la Ps deben estar disponibles para todos los pacientes candidatos a tratamiento, sin retrasos innecesarios ni limitaciones de cualquier tipo que puedan implicar una desigualdad para el paciente”<sup>5</sup>. Por este motivo, debemos considerar que “un paciente con Ps es subsidiario de tratamiento con UST siempre que un dermatólogo con amplia experiencia en el tratamiento con agentes sistémicos clásicos lo considere oportuno”<sup>5</sup>.

**Tabla 1** Contraindicaciones para el tratamiento con ustekinumab

### Absolutas

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes  
Infecciones activas clínicamente importantes

### Relativas

Neoplasias (excepto carcinoma basocelular)  
Inmunodeficiencias congénitas o farmacológicas  
Vacunación reciente con agentes vivos/atenuados  
Positividad para VIH, VHC y VHB  
Embarazo y lactancia  
Menores 18 años

VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Consideraciones aparte, atendiendo a situaciones especiales (presencia de artropatía, pacientes afectos de infección por virus de la hepatitis B, C o virus de la inmunodeficiencia humana, neoplasias previas...) que podrían afectar a la indicación de tratamiento con UST, su uso como primera línea en terapia biológica se divide entre quienes, como las directrices británicas<sup>6</sup>, aconsejan prescripción ante un fracaso o contraindicación de los fármacos anti-TNF y quienes no consideran la necesidad de tratamiento previo con otros agentes biológicos<sup>4,7</sup>. De todas formas, cabría indicar que las directrices británicas de 2009 atendían, en ese momento, a la baja exposición al fármaco, y en la actualidad no disponemos de evidencia que refrende esta idea, por lo que en nuestra opinión UST no debe considerarse un tratamiento de segunda línea entre los fármacos biológicos en pacientes con Ps moderada-grave.

## Contraindicaciones

Ustekinumab es un fármaco inmunosupresor y debe tenerse en cuenta un posible aumento de riesgos infecciosos y neoplásicos.

Entre las contraindicaciones absolutas (tabla 1) se encuentran la hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes y la presencia de infección activa severa (tuberculosis, sepsis o infecciones por gérmenes oportunistas). La existencia de infección de virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis B o C por no disponerse de suficiente experiencia acumulada, la presencia de antecedentes de neoplasias y el deseo de embarazo deben considerarse contraindicaciones relativas. En cualquiera de estas situaciones, la introducción de UST debe consultarse con los diferentes especialistas implicados y consensuar una actitud individualizada para cada paciente.

A diferencia de los agentes anti-TNF, UST no está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca de moderada a grave (New York Heart Association clases III/IV), y no se contempla la precaución en su uso en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central preexistentes o de reciente aparición.

La presencia de artritis psoriásica no puede considerarse una contraindicación para el uso de UST pero, al no disponer actualmente de la indicación en esta patología, en pacientes con Ps y artritis es de elección el inicio de terapia biológica con agentes anti-TNF. De todas formas, UST se encuentra en desarrollo clínico con estudios en fase III para valorar su eficacia en artritis psoriásica, y es aceptado en reumatología como fármaco de segunda línea en su tratamiento.

## Estudio pretratamiento

La historia clínica general debe recoger los antecedentes personales de interés y los propios de la Ps del paciente (tiempo de evolución, antecedentes familiares, estabilidad o no de las lesiones, mejoría con el sol o tratamientos previos realizados) pero, previo a la introducción de UST, debe interrogarse dirigidamente sobre antecedentes infecciosos de interés, historia de neoplasia, inmunodeficiencias o inmunosupresión (asociadas o no a medicaciones concomitantes) o factores de riesgo cardiovascular. La presencia de sobrepeso, síndrome metabólico o artritis serán importantes para decidir tanto el tratamiento de elección como la dosificación más adecuada.

Las exploraciones complementarias pretratamiento deben incluir: estudio de infección tuberculosa latente (prueba de la tuberculina, Booster/quantiferón y radiografía de tórax), analítica y bioquímica general, serologías de virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B y C y prueba de embarazo en mujeres fértiles. Durante el tratamiento, debe repetirse un control analítico al mes de inicio y cada tres meses durante el primer año pudiendo, en nuestra opinión, realizarse, posteriormente, controles más espaciados si no aparecen alteraciones relevantes.

Es aconsejable la vacunación, preferiblemente previa o, en su defecto, durante el tratamiento con vacunas muertas o inactivadas frente a virus de la hepatitis B, neomococo, meningococo y *Haemophilus influenzae*.

Aunque no se ha demostrado la transmisión de infección por vacunas vivas en pacientes en tratamiento con UST, debe ser evitada la vacunación con vacunas atenuadas y, en caso necesario, realizarla previa a la introducción del fármaco.

## Posología

Ustekinumab se presenta en jeringuillas precargadas a dosis fija de 45 mg, y la posología recomendada es según ficha técnica<sup>1</sup>:

- *Pacientes con peso corporal ≤ 100 kg*: la posología recomendada de UST consiste en una dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg cuatro semanas después y, posteriormente, cada doce semanas.
- *Pacientes con un peso corporal > 100 kg*: la dosis inicial es de 90 mg administrada por vía subcutánea, seguida de una dosis de 90 mg cuatro semanas después y, posteriormente, cada doce semanas. En estos pacientes, la dosis

de 45 mg también ha demostrado ser eficaz. Sin embargo, la eficacia fue mayor con la dosis de 90 mg.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas.

## Consideraciones sobre posología atendiendo al peso

Como sucede con otros agentes biológicos<sup>8</sup>, la respuesta clínica a UST puede verse influida por el peso del paciente, por lo tanto, el ajuste de dosis atendiendo al peso puede ser útil para obtener una eficacia óptima y minimizar la sub o sobreexposición al fármaco.

De entre los diferentes agentes biológicos disponibles para el tratamiento de la Ps, únicamente infliximab (INF) ajusta de forma exacta la dosis al peso del paciente. Tanto etanercept (ETN), adalimumab (ADA) o UST se administran en regímenes a dosis fijas y, por tanto, la dosificación del fármaco puede regularse atendiendo a éstas y a la frecuencia de administración.

Como se ha comentado en otros capítulos de este monográfico, UST posee estudios de eficacia vinculados al peso de los pacientes<sup>9</sup>, de tal manera que si analizamos los estudios de Lebwohl et al sobre los ensayos PHOENIX 1<sup>10</sup> y 2<sup>11</sup>, podemos observar que en pacientes por encima de los 100 kg la respuesta Psoriasis Area Severity Index (PASI) 75 a la semana 28 fue alrededor de un 20% superior en el grupo que recibió dosis de 90 mg en comparación con el grupo con dosis de 45 mg. De igual forma, en el grupo de pacientes de más de 100 kg en tratamiento con dosis de 45 mg la concentración sérica de UST descendía a niveles indetectables y aumentaba la tasa de anticuerpos anti-UST con respecto a los que recibían dosis de 90 mg (18,4% frente a 2,2% en PHOENIX 1, y 13,6% frente a 6,7% en PHOENIX 2).

Desde un punto de vista práctico, atendiendo a estos estudios, la dosis de 45 mg conseguiría una respuesta PASI 75 o superior en algo más del 50% de estos pacientes de mayor peso (presentando menores niveles séricos de fármaco y mayor probabilidad de desarrollo de anticuerpos) por lo que, aun siendo recomendable la dosis de 90 mg por encima de los 100 kg de peso, la posibilidad de iniciar el tratamiento a dosis de 45 mg y aumentarla dependiendo de la respuesta clínica puede ser considerada en atención a criterios económicos más que médicos. Basados en los mismos criterios, en pacientes con respuesta óptima a dosis de 90 mg podría realizarse un descenso a 45 mg si se comprueba un mantenimiento de la eficacia.

## Consideraciones de posología atendiendo a la respuesta clínica

Con independencia de las consideraciones posológicas, atendiendo al aumento o disminución de las dosis fijas de UST, otra variante a considerar es la frecuencia en la dosificación del fármaco en base a criterios clínicos de evolución de la enfermedad. Si bien la posología recomendada se repite cada doce semanas, cabría preguntarse si este intervalo puede aumentarse en pacientes con respuesta óptima o si la reducción de este intervalo por debajo de

**Tabla 1** Propuesta de reducción de fármacos sistémicos tradicionales después de 2-6 semanas de solapamiento con biológicos

Metotrexato: 2,5-5 mg cada dos semanas
Ciclosporina A: 0,5-1 mg/kg cada dos semanas
Acitretino: reducir a dosis alternas (tres días por semana) durante 2-4 semanas
Fototerapia UVB o PUVA: suspender de forma brusca al inicio de respuesta a biológico o disminución progresiva

Tomado de Carrascosa JM. Actas Dermosifiliogr. 2008;99 Suppl 1:37-50.

PUVA: psoraleno + ultravioleta A; UVB: ultravioleta B.

estas doce semanas aportaría beneficios en pacientes con respuesta insuficiente.

Con respecto al espaciado en la dosificación por encima de las doce semanas, no disponemos de datos que avalen esta práctica, y puede plantearse la duda sobre el aumento de producción de anticuerpos anti-UST en pacientes que podrían alcanzar niveles séricos indetectables del medicamento (de igual forma que sucede en pacientes de elevado peso que realizan dosis de 45 mg). Si bien podemos pensar que un grupo de pacientes podría mantener la respuesta con administraciones por encima de las doce semanas, no disponemos de evidencia que permita determinar si esta práctica puede aumentar la pérdida de eficacia a largo plazo o que nos permita identificar aquellos pacientes subsidiarios de este aumento de intervalo.

En cuanto a la intensificación de las dosis (reducción en la pauta posológica por debajo de doce semanas) podemos identificar dos situaciones en que podría sernos útil:

1) *Pacientes con óptima respuesta al tratamiento que presentan recaídas parciales en las semanas previas a la siguiente administración*

Aunque es un fenómeno reportado pero no bien estudiado, algunos pacientes con excelente respuesta a UST refieren un empeoramiento de su enfermedad a falta de pocas semanas para la siguiente dosis del fármaco. En estos casos, el acortamiento de los intervalos a diez o incluso ocho semanas podría mantener la respuesta óptima que se consigue en las primeras semanas de tratamiento.

2) *Pacientes con respuesta insuficiente*

En aquellos pacientes con una respuesta parcial a UST (mejoría PASI > 50 pero < PASI 75, no alcanzan la valoración global del médico 0 o 1 o respuesta insuficiente según criterio médico) puede plantearse una intensificación del tratamiento. En el PHOENIX 2<sup>11</sup> un 23% de los pacientes que tomaron UST 45 mg y un 16% de los que tomaron UST 90 mg presentaron una respuesta parcial (definida por una mejoría PASI > 50 y < 75). Estos pacientes fueron incluidos en una segunda asignación aleatorizada para continuar recibiendo UST cada doce semanas o pasar a intensificación de la dosis mediante la administración cada ocho semanas. Esta intensificación no demostró una eficacia superior al tratamiento cada doce semanas en el grupo de pacientes tratado con dosis de 45 mg. En el grupo de pacientes tratados con 90 mg, la intensificación a ocho semanas sí produjo un aumento de respuestas PASI 75 (22 pacientes [68,8%] con la administración cada ocho semanas frente a 11 pacientes [33,3%] con la administración cada doce semanas). El mantenimiento de esta intensificación a lo largo de tres años no

aumentó los datos de eficacia comentados<sup>12</sup>. Por tanto, en aquellos pacientes que a dosis de 45 mg no se consigue un objetivo terapéutico razonable la intensificación del tratamiento no aportaría beneficios en la mayoría de casos y podría considerarse la necesidad de sustitución del fármaco o la realización de un tratamiento combinado. En pacientes con dosis de 90 mg, la intensificación del tratamiento a ocho semanas sí produjo un aumento significativo de mejora con respecto a la dosificación cada doce semanas.

### Transición entre tratamientos sistémicos clásicos o biológicos a ustekinumab

En la práctica clínica habitual, la transición entre diferentes tratamientos sistémicos puede realizarse siguiendo diferentes estrategias según criterio médico. El solapamiento temporal entre dos fármacos, la sustitución directa o la utilización de un tratamiento clásico como puente entre dos biológicos son alternativas posibles. En general, no existen pautas bien establecidas pero podemos recoger algunas recomendaciones de interés:

– *Transición de fármacos clásicos a biológicos*

La tabla 2 recoge una propuesta<sup>13</sup> de reducción de fármacos clásicos aplicable, en nuestra opinión, a la introducción de cualquier terapia biológica. De todas formas, la necesidad de este período de transición podría estar justificada para aquellos fármacos biológicos de inicio de acción más lento (ETN) y podría, a criterio clínico, no realizarse en aquéllos de acción más rápida (INF, ADA y UST). El estudio TRANSIT tenía como objetivo comparar la transición de MTX a UST en pacientes con una respuesta inadecuada a MTX. En este estudio a 52 semanas se incluyeron 489 pacientes en tratamiento con MTX y se randomizaron en dos brazos: inicio de UST tras cese inmediato de MTX o inicio de UST con un período de cuatro semanas de solapamiento con MTX. Los resultados indicaron que UST es efectivo en pacientes con respuesta inadecuada a MTX. Ambas estrategias resultaron similares en la respuesta final en ambos brazos. La combinación de ambos fármacos fue bien tolerada<sup>14</sup>.

– *Transición entre fármacos biológicos*

En la sustitución entre dos agentes biológicos debe considerarse la semivida de los diferentes fármacos implicados (ETN, 3-5 días, ADA, 14-19 días, INF, 8-9 días, UST, 21 días). Las directrices de la British Association of Dermatologists<sup>3</sup> recomiendan un intervalo entre tratamientos equivalente a cuatro vidas medias pero sin evidencia científica que lo refrende (nivel de evidencia 4). Algunos

autores cuestionan la necesidad de este período de lavado al considerar mayor el riesgo de empeoramiento de la Ps<sup>15</sup>. De todas formas, a efectos prácticos en pacientes en tratamiento con INF o UST si la decisión se toma en una visita cercana a la administración programada (en general, cada ocho semanas para INF y doce para UST) ya se cumplirían estos períodos de lavado recomendados. Para ETN y ADA, la necesidad de establecer un período transitorio tras la suspensión, realizando o no un tratamiento puente con un fármaco clásico (generalmente, Cs A) queda a criterio del clínico responsable.

## Terapia combinada

De forma general, en el tratamiento de cualquier enfermedad es preferible el uso de fármacos en monoterapia, reservándose la asociación de dos o más fármacos a casos de difícil control o cuando dicha asociación pueda suponer ventajas al tratamiento con una única sustancia. En Ps, hasta la aparición de los nuevos fármacos biológicos las terapias sistémicas disponibles eran MTX, acitretino, Cs A y fototerapia. El mecanismo de acción y metabolismo de los agentes sistémicos tradicionales es diferente de los agentes biológicos, lo que nos permite diversas posibilidades de tratamiento combinado en busca de un efecto terapéutico aditivo. Aunque es necesaria una mayor información sobre la seguridad, tolerancia y eficacia de los fármacos biológicos cuando añadimos otras terapias sistémicas, disponemos de información sobre la terapia combinada con MTX y, en menor medida, con fototerapia, siendo pequeña la experiencia publicada con acitretino y Cs.

Todos los fármacos biológicos disponibles en dermatología para el tratamiento de la Ps han sido desarrollados y aprobados para su uso en monoterapia, y su combinación con tratamientos sistémicos clásicos (incluyendo fototerapia) puede utilizarse:

– *De forma temporal*: en el tránsito entre un tratamiento clásico y biológico para evitar una posible recaída, en exacerbaciones de la enfermedad, en pacientes con pérdida de respuesta a biológico para evitar el cambio de fármaco o conseguir un aumento de eficacia.

– *De forma prolongada*: en pacientes con difícil control de su enfermedad en monoterapia con agentes biológicos o que requieran dosis de éstos por encima de las aprobadas en ficha técnica.

Ustekinumab es el fármaco biológico con menos publicaciones en uso en terapia combinada, y debemos fijarnos en datos de INF, ETN o ADA para valorar posibles beneficios en su combinación con tratamientos tradicionales.

Metotrexato y fototerapia han sido utilizados junto a anti-TNF en el tratamiento de pacientes con difícil control en monoterapia<sup>16-19</sup> con mejoría de la respuesta y buena tolerancia. El estudio TRANSIT, comentado anteriormente, indica que la combinación durante cuatro semanas de MTX y UST es bien tolerada y podría ser de utilidad en pacientes en tratamiento con UST y empeoramiento temporal de su enfermedad. De todas formas, los efectos inmunosupresores, la toxicidad acumulativa de MTX y la dificultad de un

tratamiento continuado con fototerapia nos limitan el uso combinado con fármacos biológicos de forma prolongada excepto en aquellos pacientes sin alternativas terapéuticas.

La asociación de Cs y agentes biológicos ha sido poco estudiada. De todas formas, el teórico efecto sumativo inmunosupresor de ambos fármacos aconseja su uso combinado durante cortos períodos de tiempo o como puente en la transición entre dos tratamientos biológicos.

Igualmente, acitretino posee pocos estudios en terapia combinada con biológicos. En un estudio randomizado<sup>20</sup> dirigido a la valoración de la eficacia y seguridad de la asociación de acitretino y ETN se demuestra que, a las 24 semanas, la asociación de acitretino con ETN 25 mg/semana es tan efectiva como ETN 25 mg 2 veces/semana y mayor que acitretino sólo. Una serie de 15 pacientes<sup>21</sup> en la que se valora la asociación de acitretino con diferentes fármacos biológicos apoya la impresión clínica de que esta combinación puede ser de utilidad en el tratamiento de las Ps refractarias. La falta de efecto inmunosupresor de acitretino, así como un hipotético descenso del riesgo de carcinogénesis cutánea pueden hacer pensar en esta combinación como la más adecuada para su uso, en caso necesario, en largos períodos de tiempo. El efecto teratogénico o efectos secundarios derivados del uso de acitretino son sus principales limitaciones.

Es evidente que son necesarios más estudios para valorar el alcance real de la utilidad de la terapia combinada entre fármacos sistémicos clásicos y biológicos, pero de igual manera debemos admitir que su utilización en práctica clínica habitual es relativamente frecuente, y las posibilidades de combinaciones dependiendo de las diferente terapias y diferentes dosis de fármacos que podemos utilizar hacen difícil estandarizar su uso.

## Conclusión

Ustekinumab es hasta la fecha la última incorporación en nuestro arsenal terapéutico para el tratamiento de pacientes con Ps moderada-grave. La EMA restringe su uso, como en el resto de fármacos biológicos, a pacientes con falta de respuesta, efectos adversos o contraindicación de las terapias sistémicas tradicionales. De todas formas, esta restricción, en vista de la evidencia disponible, debe interpretarse en aras de un control en el gasto farmacéutico.

En otros capítulos de este monográfico se han detallado aspectos relativos a la molécula, datos de eficacia, seguridad y manejo en situaciones especiales. El manejo práctico de UST tiene aspectos semejantes a otros fármacos biológicos (indicación, cribado previo al tratamiento o atención a riesgos infecciosos y neoplásicos) sobre los que no nos hemos extendido. De más interés parecen los datos prácticos de manejo atendiendo a variaciones en dosis fijas, intervalo entre dosis dependiendo del peso o respuesta clínica que nos pueden permitir optimizar el tratamiento con UST.

En cuanto a la transición entre tratamientos sistémicos tradicionales y tratamientos biológicos o entre estos últimos entre sí, no existen recomendaciones claras, y debería realizarse más bien en atención a un correcto control de la enfermedad para evitar períodos de recaída o rebote.

De todas formas la, en general, buena tolerancia de la combinación de tratamiento clásico-biológico permite un solapamiento flexible que puede acomodarse a las necesidades de cada paciente.

Por último, la terapia combinada entre tratamientos clásicos y biológicos, aunque debería reservarse para pacientes con deficiente control en monoterapia, nos puede permitir el control en empeoramientos de la enfermedad y mejorar la respuesta en pacientes con pérdida de eficacia o que requieran dosis de fármacos biológicos por encima de las recomendadas.

Se está estudiando la utilidad de UST en otras indicaciones (artritis psoriásica<sup>22</sup> o enfermedad de Crohn<sup>23</sup>) pero, a día de hoy, es un fármaco aprobado exclusivamente para pacientes con Ps y, en el camino inverso a los anti-TNF que recorre UST de la Ps cutánea a otras patologías, la información sobre seguridad y la experiencia acumulada con su uso dependen en gran medida de la capacidad de los dermatólogos para implementar registros, desarrollar estudios o publicar experiencias que puedan, más adelante, ser de utilidad para otras especialidades.

## Conflicto de intereses

Los autores han participado en ensayos clínicos, ponencias, asesorías y actividades de formación patrocinadas por Abbott, Janssen, Pfizer y Schering-Plough.

## Puntos clave

- Ustekinumab fue autorizado por la EMA en enero de 2009 para el tratamiento de la Ps siendo, hasta la fecha, la última incorporación en el arsenal terapéutico de la enfermedad.
- La indicación de UST y el estudio previo al tratamiento presentan semejanzas con los agentes anti-TNF pero, a diferencia de éstos, no requieren especial atención en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedades desmielinizantes.
- Ustekinumab se presenta en jeringuillas precargadas a dosis de 45 mg y se administra por vía subcutánea. La posología habitual establece una dosis inicial, una segunda dosis tras cuatro semanas y la siguiente y posteriores cada doce semanas.
- Atendiendo al peso, UST tiene estudios que indican que en pacientes con peso superior a 100 kg, aun pudiendo responder de forma adecuada a dosis de 45 mg, el uso de dosis de 90 mg en pauta habitual muestra una eficacia mayor. Esta dosificación, atendiendo al peso de los pacientes, viene reflejada en la ficha técnica del fármaco.
- La posología de UST permite ajustes de dosis (45 o 90 mg) y, en caso necesario, ajustes en la frecuencia de dispensación en forma de intensificación del tratamiento a diez o incluso ocho semanas.
- Es posible el uso de tratamientos combinados entre UST y terapias sistémicas “clásicas”, pudiendo ser de utilidad en pacientes con deficiente control en

monoterapia, en empeoramientos de la enfermedad y para mejorar la respuesta en pacientes con pérdida de eficacia o que requieran dosis de fármacos biológicos por encima de las recomendadas.

## Bibliografía

1. Ficha técnica de ustekinumab. (Consultado 16/07/2011). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000958/WC500058513.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf)
2. Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/125261lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125261lbl.pdf)
3. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2008;159:513-26.
4. Puig L, Daudén E, Carrascosa JM. Comentarios a las directrices europeas y británicas sobre el tratamiento de la psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:285-90.
5. Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Daudén E, Ferrándiz C, Hernanz JM, et al; Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Documento de consenso sobre la evaluación y el tratamiento de la psoriasis moderada/grave del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:277-86.
6. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, et al; (Chair of Guideline Group). British Association of Dermatologists' guidelines for biologics interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol*. 2009;161:987-1019.
7. National electronic Library for Medicines. Ustekinumab. (Consultado 17/07/2011). Disponible en: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/ustekinumab/>
8. Clark L, Lebwohl M. The effect of weight on the efficacy of biologic therapy in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:443-6.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Leonardi C, Sofen H, Yeilding N, Li S, Menter A. Maintenance of Long-term Efficacy of ustekinumab Through Year 3 for Patients with Moderate-to-severe Psoriasis. Poster (P589) presented at: 19th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Gotemburgo, 6-10 Oct 2010.
13. Carrascosa JM. Estrategias para optimizar el tratamiento con efalizumab. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99 Suppl 1:37-50.
14. Paul C, Puig L, Luger T, Lambert J, Chimenti S, Girolomoni G, et al. Ustekinumab is well-tolerated & effective in patients

- with psoriasis inadequately responsive to methotrexate: Week 12 results from the TRANSIT study. *Accepted as poster. XX Congreso AEDV. Lisboa, Oct 2011.*
15. Downs AM. Observational case series on a group of patients with severe psoriasis who failed to respond to antitumour necrosis factor alpha biologics and switched to ustekinumab. *Br J Dermatol.* 2010;163:433-4.
  16. Kamili QU, Miner A, Hapa A, Menter A. Infliximab treatment for psoriasis in 120 patients on therapy for a minimum of one year: a review. *J Drugs Dermatol.* 2011;10:539-44.
  17. Driessen RJ, Van de Kerkhof PC, De Jong EM. Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159:460-3.
  18. Zachariae C, Mørk NJ, Reunala T, Lorentzen H, Falk E, Karvonen SL, et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:495-501.
  19. Kircik L, Bagel J, Korman N, Menter A, Elmets CA, Koo J, et al; Unite Study Group. Utilization of narrow-band ultraviolet light B therapy and etanercept for the treatment of psoriasis (UNITE): efficacy, safety, and patient-reported outcomes. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:245-53.
  20. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008;158:1345-9.
  21. Smith EC, Riddle C, Menter MA, Lebwohl M. Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol.* 2008;47:514-8.
  22. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009;373:633-40.
  23. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al; Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2008;135:1130-41.