

ACTAS Derma-Sifiliográficas

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



Ustekinumab en la artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn

R. Queiro^a y D. Ginard^b

^aServicio de Reumatología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias. España.

^bServicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca. Mallorca. España.

PALABRAS CLAVE

Psoriasis;
Artritis psoriásica;
Ustekinumab;
Eficacia;
Enfermedad de Crohn;
Interleucina 12/23

Resumen Aunque la indicación principal de ustekinumab (UST) en el momento actual es la psoriasis, su innovador mecanismo de acción aventura otras indicaciones en un futuro próximo, entre ellas, la artritis psoriásica (APs) y la enfermedad de Crohn (EC).

La psoriasis y la APs son entidades donde la interacción de elementos de restricción genética, junto a factores ambientales e inmunológicos juegan un papel clave para dar lugar a las manifestaciones propias de ambas enfermedades. Una de las principales vías patogénicas en estas condiciones es el eje IL-23/Th17, y existen sobradas evidencias para apoyar intervenciones farmacológicas sobre el mismo. En el momento actual, sólo disponemos de un agente con capacidad de actuar sobre esta diana, UST, un anticuerpo monoclonal humano frente a la subunidad común p40 de la IL-12 e IL-23. Aunque disponemos de cierta información sobre su utilidad en el tratamiento de la APs, aún precisamos de más datos sobre su eficacia y seguridad en este campo.

Por otra parte, la EC es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida que afecta al tubo digestivo. El tratamiento consiste en el uso de corticoides, inmunosupresores y anticuerpos anti factor de necrosis tumoral. Algunos pacientes no responden, por lo que es necesario disponer de alternativas de tratamiento, entre las que se encuentra UST. Recientemente, dos estudios fase IIb apuntan a que UST induce y mantiene la respuesta clínica en la EC, principalmente en pacientes con fracaso previo a infliximab y proteína C reactiva elevada en el momento del tratamiento. Aún quedan interrogantes por resolver, como la dosis más eficaz o la vía de administración más adecuada, y se precisan más estudios para evaluar la eficacia y determinar el mejor esquema terapéutico en la EC.

El presente trabajo revisa la información disponible hasta la fecha sobre la utilidad potencial de este nuevo agente en el tratamiento de la APs y la EC.

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

Autor para correspondencia.

Correo electrónico: queiro@mixmail.com, (R. Queiro),
daniel.ginard@gmail.com (D. Guinard)

KEYWORDS

Psoriasis;
 Psoriatic arthritis;
 Ustekinumab;
 Efficacy;
 Crohn disease;
 Interleukin 12/23

Ustekinumab in Psoriatic Arthritis and Crohn Disease

Abstract Although ustekinumab is currently licensed for the treatment of psoriasis, in view of the innovative mechanism of action of this biologic agent, it is reasonable to hypothesize that it will, in the near future, be approved for other indications, such as the treatment of psoriatic arthritis and Crohn disease.

Interactions between genetic, environmental, and immunological factors play a key role in the pathogenesis of both psoriasis and psoriatic arthritis. The IL-23/T_H17 axis is one of the main pathogenic pathways in these diseases, and there is ample evidence to support the use of pharmacologic agents targeting this pathway. Ustekinumab, a human monoclonal antibody that binds to the p40 subunit shared by IL-12 and IL-23, is currently the only agent capable of modulating the IL-23/T_H17 pathway. While there is some evidence supporting the use of ustekinumab in the treatment of psoriatic arthritis, more data on safety and efficacy are required.

Crohn disease is a chronic inflammatory disease of unknown etiology that affects the digestive tract. It is treated with corticosteroids, immunosuppressants, and anti-TNF agents. Alternative treatments, such as ustekinumab, however, are needed for patients who do not respond to conventional therapy. The results of 2 recent phase IIb studies showed that ustekinumab induced and maintained clinical response in patients with Crohn disease; most of those who responded well had previously been unsuccessfully treated with infliximab and had elevated C reactive protein levels at the time of treatment. Many issues remain to be resolved, including the establishment of an optimal dose and administration route. Further studies are needed to evaluate the efficacy of ustekinumab in Crohn disease and to determine the best treatment regimen.

The present chapter reviews the current evidence on the potential usefulness of ustekinumab in the treatment of psoriatic arthritis and Crohn disease.

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

Ustekinumab en la artritis psoriásica

Se estima que entre un 1-3% de la población general de los países occidentales está afectada por psoriasis (Ps), y que de esa prevalencia, entre un 7-40% de los casos desarrollan una peculiar forma de artropatía inflamatoria, que es lo que conocemos como artritis psoriásica (APs). La APs comparte rasgos genéticos (HLA-B27), clínicos (artritis axial, entesitis, artritis periférica), radiológicos (sacroilítis) y manifestaciones extraarticulares (uveítis) con las otras entidades de la gran familia de las espondiloartritis y, por ello, se recoge en este grupo taxonómico en la actualidad¹.

Aunque hasta hace poco tiempo la definición y el modelo de clasificación predominante de la APs era la propuesta de Moll y Wright², desde 2006, los criterios de diagnóstico y clasificación de referencia para esta entidad son los del grupo CASPAR³. Estos últimos permiten una correcta clasificación de caso en situaciones en las que la propuesta de Moll y Wright no permitía dicha aproximación.

Muchos trabajos atestiguan que la APs no es esa condición benigna de antaño. De hecho, sabemos que uno de cada cinco enfermos con APs va a desarrollar una forma de artritis grave y erosiva que conduce, con frecuencia, a grados severos de limitación, pérdida funcional, y disminución de la calidad de vida. En pacientes con APs precoz seguidos prospectivamente, se halló que un 35% presen-

taban las clases funcionales III y IV del American College of Rheumatology, y que a los dos años, un 47% tenían una enfermedad erosiva. Sólo el 17% de los casos de una cohorte de APs seguida durante 20 años alcanzó la remisión clínica; sin embargo, tras un año en remisión, el 52% presentó rebrotes de la enfermedad⁴.

En los últimos años, los agentes anti factor de necrosis tumoral (TNF)- α se han convertido en la piedra de toque de las terapias biológicas destinadas a aquellos enfermos con enfermedad moderada a severa que no han respondido al escalonado terapéutico estándar consensuado para esta afección⁵. Con todo, y a pesar de la innegable eficacia de estos agentes, contrastada en numerosos ensayos clínicos y en la práctica clínica cotidiana, estas terapias no están exentas de efectos adversos potencialmente severos, algunos de los cuales suponen la aparición *de novo* o la exacerbación de casos de Ps por mecanismos no claramente establecidos, pero probablemente ligados a las complejas interacciones entre el TNF- α y el interferón (IFN)- α en la piel de estos pacientes⁶. Además, trabajos recientes procedentes de grandes registros de agentes biológicos indican que hasta un 25% de pacientes con APs y terapia anti-TNF- α , abandonan la misma ya el primer año, y que el cambio a un segundo anti-TNF- α se acompaña incluso de una peor supervivencia del segundo agente antes del primer año⁷. Por lo tanto, en estas circunstancias, es necesario conocer y, en su caso, emplear otras dianas terapéuticas.

Bases para el uso de dianas terapéuticas ajenas al factor de necrosis tumoral α en la artritis psoriásica. Papel del bloqueo del eje IL-23/Th17

La Ps y la APs son probablemente el resultado de complejas interacciones entre determinantes genéticos, inmunológicos y ambientales. A pesar del carácter netamente poligénico de la Ps, las mayores evidencias apuntan hacia el *locus* HLA-C, y en concreto hacia HLA-Cw6, como el principal determinante del riesgo génico de la enfermedad, sobre todo de la variante tipo I. Aunque este *locus* posiblemente confiere un riesgo artritogénico adicional, sito en HLA-Cw*0702, este último punto necesita de ulteriores estudios de confirmación⁶. HLA-Cw6 puede participar en la presentación de un antígeno, aún no definido, por parte de las células dendríticas y queratinocitos de la piel de pacientes psoriásicos, a las células CD8⁺, produciendo una primera señal de activación para éstas. Sin embargo, la plena capacidad operativa de esta estirpe celular sólo se alcanza tras las interacciones entre diversos ligandos y sus contrarreceptores en linfocitos T y células presentadoras de antígeno, lo que conocemos como segunda señal o segunda sinapsis de activación inmunológica (coestimulación)⁶.

Los estudios de asociación actuales, a través del empleo de la tecnología de los *single nucleotide polymorphisms*, han podido comprobar que existen, entre otras, dos regiones con fuerte vinculación al riesgo psoriasógeno y artritogénico, IL-12B e IL-23R. El *locus* IL-23R codifica uno de los componentes proteicos del receptor de la IL-23, mientras que IL-12B codifica la subunidad p40, elemento común de la estructura de ambas citocinas, IL-12 e IL-23. La IL-12 es la citocina clave en la expansión de las células con fenotipo Th1, mientras que IL-23 es la principal promotora de la diferenciación y expansión de un nuevo fenotipo dentro de las células T efectoras, las llamadas células Th17. La Ps se ha considerado una de las enfermedades prototipo de la llamada inmunidad Th1; no obstante, en la piel de pacientes con Ps se halla, sobre todo, una alta expresión de IL-23, y algo menos de IL-12, que como citamos antes, es la principal promotora de la diferenciación Th1. Por consiguiente, en el momento actual, se tiende a etiquetar la Ps como una enfermedad Th17 dependiente, si bien este modelo necesita más sustentación, dado que para algunos autores la importancia de las citocinas Th1, como el IFN- α , el TNF- α , o la IL-12, sigue siendo clave en la patogenia de la enfermedad⁶.

Bien sea por una u otra vía, se sabe que el evento primigenio en el desarrollo de la Ps, y quizá de la APs, es la llegada y expansión de linfocitos T de memoria CD4 a la dermis y sinovial de estos pacientes, y son estas células T CD4 las que priman a la T CD8⁺ como efectoras principales de la expansión descontrolada de los queratinocitos y sinoviocitos que, en suma, es lo que caracteriza ambas entidades. La presencia de IL-12 en la piel psoriásica, junto a la expresión aumentada de su receptor en las células T lesionales puede facilitar la diferenciación hacia una respuesta inmune tipo I (IFN- α), tanto en linfocitos lesionales como en sangre periférica. Además, IL-12 juega un papel importante en la activación del sistema inmune innato, potenciando la producción de citocinas proinflamatorias en

células NK y linfocitos T. Ésta sería una hipotética vía por la que algunas infecciones pueden desencadenar o exacerbar la Ps de algunos enfermos. De ese modo, se sabe que la producción de IL-12 se puede poner en marcha tanto por mecanismos T dependientes como por activación directa a través de ciertos productos bacterianos y víricos⁶.

La IL-23 comparte con la IL-12 la subunidad p40 en su estructura. La primera de estas citocinas es producida, fundamentalmente, por macrófagos y células dendríticas, y se cree que ejerce una función de nexo entre la inmunidad innata y la adquirida, siendo su principal diana la célula Th17. Se sabe que muchas de las funciones inicialmente atribuidas a IL-12, en realidad, las ejecuta IL-23. En el modelo etiopatogénico imperante en la actualidad para explicar la enfermedad psoriásica, se tiende a pensar que la IL-12 y, por tanto, la inmunidad Th1 son claves en los pasos iniciales del proceso, mientras que el eje IL-23/Th17 tiene un rol dominante en el mantenimiento de la inflamación crónica cutánea, y quizá articular, y en la regulación de las vías inflamatorias finales⁶.

No está claro si los linfocitos T que desencadenan el proceso psoriásico en la dermis, son los mismos que desencadenan la artritis. Los casos en que ambas entidades debutan sincrónicamente van en favor de esa posibilidad, sin embargo, el hecho de que algunas de las terapias anti-célula T que han sido eficaces para la Ps no funcionen en el tratamiento de la artritis iría en contra de esa conexión. Por otra parte, en el modelo de APs basado en el concepto de órgano entesosinovial, se entiende que los mecanismos efectores del daño se pueden poner en marcha más por la activación de la inmunidad innata que por la participación de linfocitos T activados por un antígeno contextual dentro del sistema HLA. Un apoyo a esta tesis procede de la reciente observación de que los receptores tipo inmunoglobulina 2DS1 y 2DS2 de las células NK, en ausencia de un ligando HLA, se asocian a riesgo de APs. Con todo, no se puede excluir categóricamente el papel de los linfocitos T (inmunidad adaptativa) en la patogenia de la APs, ya que en el modelo animal de Ps y APs inducido por la delección de los genes JunB/C para el desarrollo de artritis, pero curiosamente no de Ps, fue necesaria la concurrencia de linfocitos T y B y una activación nuclear por vía del receptor 1 del TNF. También disponemos de la evidencia experimental de que las células Th17 inducidas por IL-23 son capaces de promover osteoclastogénesis en pacientes con artritis, y que en modelo animales de artritis experimental la vía que se activa es el eje IL-23/Th17 y no el IL-12/Th1⁶.

Potencialmente, por tanto, la intervención terapéutica sobre las vías de activación/coactivación del linfocito T, y sobre el eje IL-23/Th17, representa en el momento actual la mejor alternativa a la terapia biológica con bloqueantes del TNF- α para la Ps y la APs. Seguidamente, repasaremos la experiencia actual con ustekinumab (UST) en el campo de la APs.

Uso de ustekinumab en la artritis psoriásica

Ustekinumab (Stelara[®], Janssen-Cilag) es un nuevo anticuerpo monoclonal humano que se une con elevada afinidad a la subunidad común p40 de la IL-12 e IL-23. Este anticuerpo

Tabla 1 Resultados de un ensayo fase II de ustekinumab en artritis psoriásica

Desenlace	Grupo 1 (n: 76)	Grupo 2 (n: 70)	Valores p
ACR20	32 (42%)	10 (14%)	0,0002
ACR50	19 (25%)	5 (7%)	0,0038
ACR70	8 (11%)	0 (0%)	0,0055
HAQ (cambio medio)	-0,25	0,00	0,0005
PASI75	33/63 (52%)	3/55 (5%)	< 0,0001
DLQI (cambio medio)	-6,0	0,0	< 0,0001

Los resultados corresponden a la fase doble-ciego (semanas 0 a 12). Grupo 1: rama activa. Grupo 2: rama placebo. ACR: *American College of Rheumatology*; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*.

Adaptada de Sandborn W et al²⁹.

neutraliza la bioactividad de estas citocinas bloqueando la interacción entre p40 y el receptor $\beta 1$ de la IL-12 (IL-12R $\beta 1$) presente en la membrana de los linfocitos T y las células NK, reduciendo consecuentemente, las señales proinflamatorias dependientes de esta vía de señalización. En suma, se trata de un agente que reduce las respuestas inmunes Th1 y Th17 dependientes. La dosificación habitual en Ps es de 45 o 90 mg subcutánea, según el peso del paciente, en las semanas 0, 4, y partir de allí, cada doce semanas⁸.

Recientemente, Gottlieb et al publicaron los resultados de un ensayo fase II en pacientes con APs en el que se asignaron aleatorizadamente 76 pacientes –grupo 1– para recibir cuatro dosis de 90 o 63 mg subcutánea de UST (semana 0, 1, 2 y 3) seguidas de placebo (semanas 12 y 16), frente a 70 pacientes –grupo 2– randomizados a placebo (semanas 0, 1, 2 y 3) seguidos de dos dosis de UST 63 mg (semanas 12 y 16). El desenlace primario fue la respuesta ACR20 a la semana 12, aunque también se publicaron los resultados hasta la semana 36. UST produjo un efecto rápido y sostenido en el grupo 1 que fue igualado por el grupo 2 a partir de la semana 12 hasta el final del seguimiento en la semana 36⁹. Los principales desenlaces de este estudio a la semana 12 se muestran en la tabla 1. De los resultados de este ensayo parece que se infiere que este fármaco es eficaz en los dos esquemas de dosificación propuestos, aunque se precisan los resultados de un estudio más ambicioso fase III para establecer el esquema terapéutico estándar, así como evaluar la eficacia de este agente sobre la progresión radiológica del daño estructural. El fármaco fue bien tolerado, con un perfil de eventos adversos similar al de los ensayos realizados en Ps.

Más recientemente, en un subanálisis del anterior estudio, Kavanaugh et al analizaron los efectos de UST en la función física y la calidad de vida de sujetos con APs¹⁰. La función física se evaluó empleando el índice de incapacidad del *Health Assessment Questionnaire*, mientras que la calidad de vida se estudió con el índice de la calidad de vida en dermatología (DLQI: *Dermatology Life Quality Index*) en un subgrupo de pacientes (84,9%) con al menos un 3% de área de superficie corporal afectada por Ps en la visita basal (fig. 1). En la visita basal, los valores promedio del *Health Assessment Questionnaire* y del DLQI fueron de 0,9 y 11,5, respectivamente, indicativos de una función física claramente mermada y de un efecto moderado sobre la calidad de vida de esta cohorte. A la semana 12, los pacientes expuestos a UST mostraron caídas significativas

en el valor promedio del *Health Assessment Questionnaire* (-0,31) y del DLQI (-8,6) en relación con los sujetos tratados con placebo (-0,04 y -0,8, respectivamente, $p < 0,001$ en ambas comparaciones). En ese mismo período, el 58,7% (37/63) de los sujetos tratados con UST tuvieron valores DLQI de 0 o 1 (ningún efecto negativo de la enfermedad sobre la calidad de vida) *versus* 5,5% (3/55) de los expuestos a placebo ($p < 0,001$). Los resultados globales mostraron una correlación positiva, aunque débil, entre las mejoras en la función física y la calidad de vida, con las mejoras en los dominios del dolor, piel, y recuentos articulares. Los autores, sin embargo, también hacen hincapié en las limitaciones del estudio debido a la corta duración de la fase controlada con placebo y al pequeño número de sujetos del estudio.

Ustekinumab en la enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn (EC) es una forma de enfermedad inflamatoria intestinal crónica de etiología desconocida. Se acepta que la disregulación de la respuesta inmune del huésped frente a la flora bacteriana residente y a otros antígenos intraluminales, en un individuo genéticamente predispuesto, juegan un papel clave en la patogenia del daño tisular. La lesión intestinal es segmentaria y transmural y, aunque puede localizarse en cualquier tramo del tubo digestivo, el colon y el íleon terminal son las zonas más frecuentemente afectadas. Existen tres patrones de comportamiento: inflamatorio, estenosante y penetrante, que junto con la localización condicionan diferentes cuadros clínicos, que pueden cursar con dolor abdominal, diarrea, rectorragia, abscesos abdominales, etc¹¹. El tratamiento convencional de la EC consiste en el uso de corticoides e inmunosupresores (azatioprina y metotrexato). Los anticuerpos anti-TNF suelen utilizarse como tratamiento de segunda línea en pacientes con fracaso a tratamiento convencional, aunque la tendencia es usarlos de forma más precoz en pacientes seleccionados con factores de mal pronóstico¹². Aproximadamente, un tercio de los pacientes que reciben anti-TNF no responden al tratamiento (no respondedores primarios), y de los respondedores, otro tercio pierde la respuesta inicial o presenta intolerancia durante el tratamiento de mantenimiento (no respondedores secundarios)¹³⁻¹⁶. En estos pacientes se puede realizar un incremento de dosis (intensificación) o un cambio de fármaco

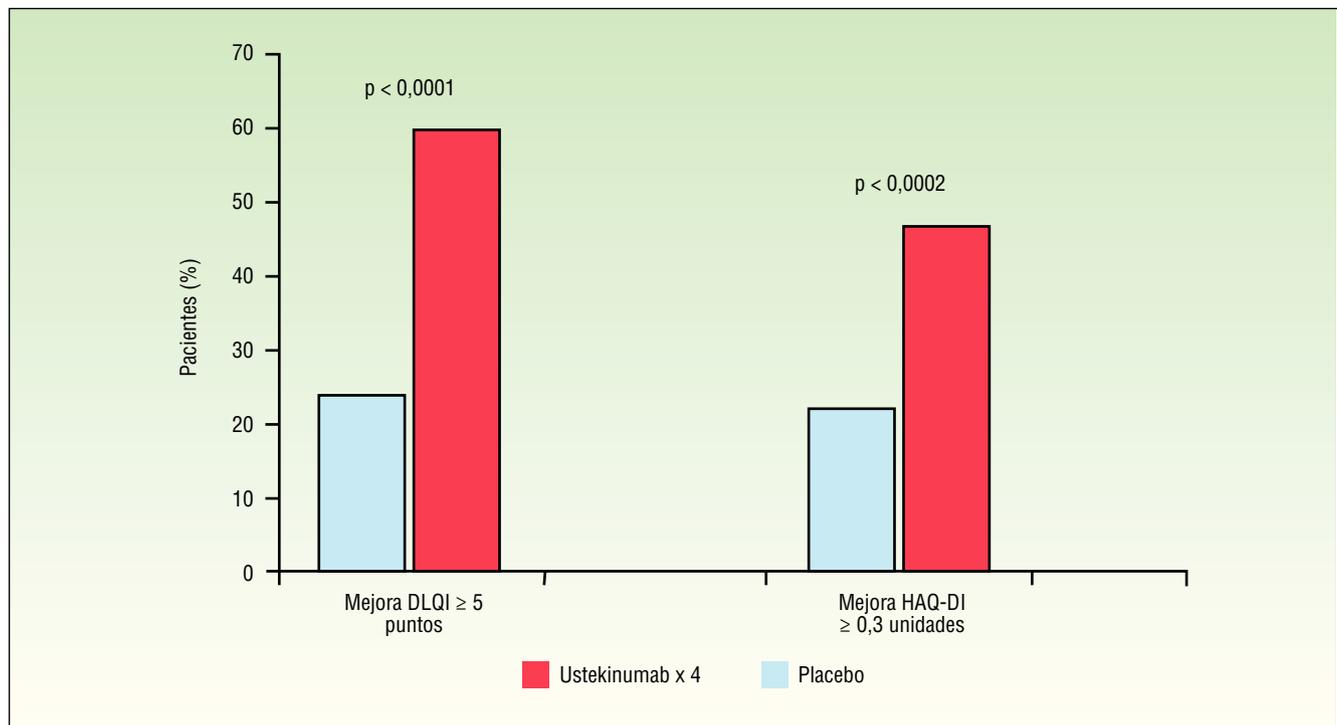


Figura 1. Mejora en los parámetros de función física y calidad de vida en pacientes con artritis psoriásica tratados con ustekinumab frente a placebo.

Una mejora del DLQI ≥ 5 puntos y del HAQ $\geq 0,3$ unidades, respecto a la situación basal, se considera una mejora clínicamente significativa. Los datos se refieren al análisis de la fase doble ciego de 12 semanas de un ensayo fase II de ustekinumab en artritis psoriásica. Ustekinumab $\times 4$: pacientes que recibieron 4 dosis del producto.

DLQI: Dermatology Life Quality Index; HAQ-DI: índice de incapacidad del Health Assessment Questionnaire.

Adaptada de Kavanaugh A et al¹⁰.

biológico. La eficacia del segundo biológico anti-TNF es menor que la de los pacientes *naïve*¹⁵, por lo que es importante y necesario disponer de alternativas de tratamiento con un mecanismo de acción diferente ante el fracaso de los biológicos anti-TNF.

Se han investigado numerosas rutas moleculares en la EC con el objetivo de identificar dianas terapéuticas específicas. Las interleucinas (IL)-12 y 23 son citocinas inflamatorias implicadas en la fisiopatología de la EC. La primera induce la diferenciación de los linfocitos CD4⁺ hacia células Th1, productoras de IFN- γ y mediadoras en la inmunidad celular. La IL-23 induce la diferenciación de los linfocitos CD4⁺ hacia células Th17, que producen IL-17, 17-F, 6 y TNF- α , participando en la inmunidad celular^{17,18}. Disponemos de datos esperanzadores a partir de estudios con anticuerpos anti-IL-12/23 en modelos animales de colitis^{19,20} y en un primer estudio fase II con un anticuerpo anti-IL-12 (ABT-874/J695) en EC²¹. En este estudio, randomizado y doble ciego, se valoraron varias dosis (1 y 3 mg/kg) y pautas (semanal o con un intervalo de cuatro semanas entre las dos primeras dosis) de fármaco. Se encontraron diferencias significativas en la semana 7 en el grupo de 3 mg semanal, y se apuntaba a un efecto potencial para inducir la respuesta y la remisión en EC.

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano que bloquea la subunidad p40 de las IL-12 y 23. Los resultados positivos en el tratamiento de la Ps^{22,23}

apuntan a un potencial efecto en el tratamiento de la EC, dado que ambas enfermedades autoinmunes comparten aspectos fisiopatológicos y dianas terapéuticas. Hasta el momento, disponemos de dos estudios fase II que evalúan la eficacia y la seguridad del UST en la EC moderada-grave.

El primer estudio, publicado por Sandborn en 2009²⁴, es un ensayo clínico fase IIa, aleatorizado, doble-cego, controlado con placebo y cruzado que evaluó la eficacia de UST. Se estudió una primera población de 104 pacientes con un brote de EC moderado-grave y fracaso a alguno de los tratamientos habituales, incluidos los anti-TNF. Los pacientes fueron randomizados en cuatro grupos (1:1:1:1). El primer grupo recibió una dosis en las semanas 0, 1, 2 y 3 de placebo subcutáneo (s.c.), seguida de 90 mg semanales de UST s.c. en las semanas 8 a 11. El segundo grupo recibió 90 mg de UST s.c. en las semanas 0 a 3, seguidas de placebo s.c. en las semanas 8 a 11. Un tercer grupo fue tratado con placebo endovenoso en la semana 0, seguido de 4,5 mg/kg de UST endovenoso en la semana 8. El cuarto grupo fue tratado con 4,5 mg/kg de UST intravenoso en la semana 0 y placebo endovenoso en la semana 8. El objetivo primario fue la respuesta clínica (descenso de > 70 puntos del índice de actividad de la enfermedad de Crohn²⁵) a la inducción en la semana 8. La respuesta en las semanas 4 y 6 y la remisión clínica en la semana 8 fueron algunos de los objetivos secundarios.

Tabla 2 Respuesta y remisión clínica con diferentes dosis de ustekinumab en la enfermedad de Crohn

	Placebo	UST 1 mg/kg	UST 3 mg/kg	UST 6 mg/kg	UST combinado
N	132	131	132	131	394
Respuesta					
Semana 6	23,5%	36,6%*	34,1%	39,7%*	36,8%*
Semana 8	17,4%	32,1%*	31,8%*	43,5%*	35,8%*
Remisión					
Semana 6	10,6%	16,0%	15,9%	12,2%	14,7%
Semana 8	10,6%	17,6%	17,4%	18,3%	17,8%

UST: ustekinumab.

*p<0,05 vs placebo

Adaptada de Sandborn W et al²⁹.

El 49% de los pacientes que recibieron UST (s.c. o intravenoso) lograron la respuesta clínica en la semana 8, frente a un 40% de los que recibieron placebo, sin diferencias significativas ($p = 0,34$). Los porcentajes de remisión en la semana 8 también fueron similares en ambos grupos y no hubo diferencias en función de la vía de administración. Sin embargo, en el subgrupo de 49 pacientes tratados previamente con infliximab (INF), el porcentaje de respuesta a UST en la semana 8 fue del 59%, frente a un 26% de los que recibieron placebo, con diferencias significativas ($p = 0,02$). Además, en las semanas 4 y 6, la respuesta fue significativamente mejor en el grupo de UST, lo que podría sugerir que la semana 8 es demasiado tarde para evaluar la respuesta óptima al fármaco²⁶.

Un subanálisis publicado de forma independiente²⁷ evaluó el efecto del UST sobre la proteína C reactiva (PCR), proteína sérica que se correlaciona con la actividad inflamatoria de la EC. El 60% de los pacientes tenían niveles bajos de PCR (0 a < 1 mg/l) y no presentaron diferencias en el porcentaje de respuesta entre UST y placebo (41 vs. 43%). Sin embargo, en los pacientes con PCR > 10 mg/l, la respuesta clínica al UST fue superior al placebo (63 vs. 33%), especialmente en los pacientes con tratamiento previo con INF (75 vs. 20%). En ambos grupos, no se obtuvo el nivel de significación estadística, probablemente debido al tamaño muestral. En otro subanálisis, la media del descenso de PCR en el grupo de pacientes tratados con UST ($n = 46$) fue de -3,1 mg/l frente a -0,3 mg/l en el grupo tratado con placebo ($n = 43$) en la semana 8. Esta diferencia fue aun mayor en los pacientes que habían sido tratados previamente con INF (-2,6 frente a +2,0 mg/l, $p = 0,004$). Estos datos son consistentes con los reportados con otros fármacos biológicos, como el INF, con un mayor porcentaje de respuesta al fármaco en los pacientes con PCR elevada y un porcentaje de respuesta elevado a placebo en los pacientes con PCR normal²⁸.

En el mismo trabajo²⁴, los autores comunicaron los resultados de un estudio paralelo al anterior y abierto (población 2) con 27 pacientes con fracaso primario a tres dosis de INF o fracaso secundario en los que se había intensificado el tratamiento con INF. Los pacientes recibieron 90 mg semanales por vía subcutánea durante cuatro semanas o una única infusión endovenosa de 4,5 mg/kg de UST. Los resultados fueron similares a los del estudio randomizado,

con una respuesta clínica global del 48% y de remisión del 26% en la semana 8.

No se observaron diferencias entre los grupos de UST y placebo en cuanto a la aparición de efectos adversos, que fueron leves.

A pesar de no conseguirse el objetivo primario que demostrase que el UST es superior a placebo en la inducción de la respuesta en pacientes con EC moderada-grave, los datos generados son consistentes con un efecto beneficioso del tratamiento. Se objetivaron diferencias significativas en la semana 4 y 6 y en los pacientes tratados previamente con INF, y una clara tendencia a favor del UST en los pacientes con PCR elevada, particularmente en el subgrupo de INF.

El segundo estudio, presentado en forma de *abstract* en 2011, es un fase IIb, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo, diseñado para valorar la eficacia y seguridad de UST en pacientes con un brote moderado-grave de EC, con fracaso o intolerancia a anti-TNF²⁹. Los pacientes fueron randomizados en cuatro brazos (1:1:1:1) para recibir placebo o UST 1, 3 o 6 mg/kg endovenoso. En la semana 8, los pacientes que habían recibido UST fueron randomizados nuevamente en función de la respuesta en la semana 6 para recibir UST 90 mg o placebo s.c. en las semanas 8 y 16. Los respondedores a placebo en la semana 0 recibieron placebo s.c. en las semanas 8 y 16 y los no respondedores 270 mg de UST en la semana 8 y 90 mg en la semana 16. El objetivo primario fue la respuesta clínica (descenso de > 100 puntos de índice de actividad de la enfermedad de Crohn) en la semana 6. Se randomizaron 526 pacientes con un índice de actividad de la enfermedad de Crohn medio de 324. El 48,8% habían fracasado con dos o más anti-TNF. Se consiguió el objetivo primario, con una respuesta clínica en los pacientes con 6 mg/kg de UST del 39,7 vs. 23,5% en el grupo placebo ($p = 0,005$) y en el total de pacientes tratados con UST (36,8 vs. 23,5%, $p < 0,05$), con un aumento de las diferencias en la semana 8 (tabla 2). En la fase de mantenimiento entre los pacientes con respuesta clínica en la semana 6 ($n = 145$), el 41,7% presentaron remisión clínica en la semana 22 con UST s.c. vs. el 27,4% de los que siguieron con placebo ($p = 0,029$), con unos porcentajes de respuesta de 69,4 y 42,5%, respectivamente ($p < 0,001$). En un subanálisis³⁰ se analizó la actividad de la calprotectina fecal y de la lactoferrina, marcadores de actividad³¹. Se observó un descenso significa-

tivo de ambos en la semana 6 en el grupo de UST comparado con placebo, y en los respondedores vs. no respondedores. Cuando se estratificó a los pacientes en función de la calprotectina fecal basal, se encontró que los que tenían una calprotectina alta tenían una mayor probabilidad de responder al UST, comparado con placebo. En el grupo de UST 6 mg, el porcentaje de respuesta entre los que tenían una calprotectina baja fue del 29%, el mismo que en el grupo placebo; sin embargo, en los que tenían niveles altos, la respuesta fue del 49% en el grupo de UST vs. 17% en el grupo placebo. El UST mostró un buen perfil de seguridad y una buena tolerancia en ambas vías (endovenosa y subcutánea). A pesar de que todavía no se han publicado los datos completos del estudio en forma de artículo, las conclusiones apuntan a que el UST induce y mantiene la respuesta clínica en pacientes con un brote de EC moderada-grave con fallo previo al INF.

Como hemos visto, aún quedan interrogantes por resolver, como la dosis más eficaz o la vía más adecuada, ya que en los dos estudios realizados en EC se han utilizado diferentes vías, dosis e intervalos: 1, 3, 4,5 o 6 mg/kg endovenoso en dosis única o 90 mg s.c. semanal durante cuatro semanas o 270 mg en dosis única subcutánea para la inducción. Cuando se ha realizado mantenimiento, se ha hecho con 90 mg s.c. cada ocho semanas, dosis más elevadas que las utilizadas en la Ps.

Por ello, con base en los datos esperanzadores sobre la eficacia del UST en la EC de los estudios fase II, hay que realizar más estudios para confirmar la eficacia, definir la población diana, la vía de administración, la dosis y el intervalo más adecuado. Actualmente, se están llevando a cabo los ensayos fase III.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Puntos clave

Artritis psoriásica

- Los reumatólogos y dermatólogos deben familiarizarse con terapias biológicas distintas a los agentes anti-TNF- α , puesto que no es raro que éstas pierdan eficacia con el tiempo y, además, den lugar a eventos adversos no deseados e incluso paradójicos (*Ps de novo*).
- Ustekinumab se perfila como una alternativa válida a los agentes anti-TNF- α convencionales para tratar aquellos casos de APs en los cuales los bloqueantes del TNF- α , bien sea por falta o pérdida de eficacia, bien por el perfil de efectos secundarios, no sean la opción idónea.

Enfermedad de Crohn

- En la EC con fracaso a fármacos biológicos anti-TNF, necesitamos disponer de alternativas terapéuticas con un mecanismo de acción diferente.

- Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano que bloquea la subunidad p40 de las IL12 y 23 que ha sido evaluado en la EC.
- Disponemos de dos estudios en fase II que evalúan la eficacia y la seguridad del UST en la EC moderada-grave con datos esperanzadores sobre el beneficio del fármaco, sobre todo en pacientes con fracaso previo al INF.
- Es necesario realizar más estudios para confirmar la eficacia, definir la población diana, la vía de administración, la dosis y el intervalo más adecuado, en la EC.

Bibliografía

1. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Dermatol Ther.* 2009;22:40-55.
2. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3:55-78.
3. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2665-73.
4. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2: ii14-7.
5. Fernández Sueiro JL, Juanola Roura X, Cañete Crespillo JD, Torre Alonso JC, García de Vicuña R, Queiro Silva R, et al. Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in psoriatic arthritis. *Reumatol Clin.* 2011;7:179-88.
6. Queiro R, Alperi M, Alonso S, Riestra JL, Ballina J. Determinants of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Expert Rev Dermatol.* 2010;5:67-77.
7. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, Hyrich KL, Noyce PR, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R52.
8. Queiro Silva R, Alonso Castro S, Ballina García J. Biologic therapies different from the anti-TNF- α therapy in psoriasis and psoriatic arthritis. *Reumatol Clin.* 2010;6S1:41-6.
9. 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.
10. Kavanaugh A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Lee S, Gottlieb AB. Effect of ustekinumab on physical function and health-related quality of life in patients with psoriatic arthritis: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:2385-92.
11. Mendoza JL, Lana R, Díaz-Rubio M. Definiciones y manifestaciones clínicas generales. En: Gassull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, eds. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. Madrid: Aran Ediciones; 2007. p. 21-8.
12. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis.* 2010;4: 28-62.

13. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet*. 2002;359:1541-9.
14. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130:323-33.
15. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007; 132:52-65.
16. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al; PRECISE 1 Study Investigators. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357:228-38.
17. Peluso I, Pallone F, Monteleone G. Interleukin-12 and Th1 immune response in Crohn's disease: pathogenetic relevance and therapeutic implication. *World J Gastroenterol*. 2006;12: 5606-10.
18. Neurath MF. IL-23: a master regulator in Crohn's disease. *Nat Med*. 2007;13:26-8.
19. Elson CO, Cong Y, Weaver CT, Schoeb TR, McClanahan TK, Fick RB, et al. Monoclonal anti-interleukin 23 reverses active colitis in a T cell-mediated model in mice. *Gastroenterology*. 2007;132: 2359-70.
20. Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B, et al. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest*. 2006; 116:1310-6.
21. Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, Elson CO, Sandborn WJ, Present D, et al; Anti-IL-12 Crohn's Disease Study Group. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;351: 2069-79.
22. 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.
23. Papp KA, Langley RG, Lobwohl 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.
24. 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.
25. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F Jr, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70: 439-44.
26. Scherl EJ, Kumar Sh, Warren RU. Review of the safety and efficacy of ustekinumab. *Ther Adv Gastroenterol*. 2010;3:321-8.
27. Toedter GP, Blank M, Lang Y, Chen D, Sandborn WJ, de Villiers WJ. Relationship of C-reactive protein with clinical response after therapy with ustekinumab in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2768-73.
28. Koelewijn CL, Schwartz MP, Samsom M, Oldenburg B. C-reactive protein levels during a relapse of Crohn's disease are associated with the clinical course of the disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14:85-9.
29. Sandborn W, Gasink Ch, Gao L, Blank M, Johns J, Guzzo C, et al. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Phase 2b Study of Ustekinumab, a Human Monoclonal Antibody to IL-12/23p40, in Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results through Week 22 from the CERTIFI Trial. *Gastroenterology*. 2011;140;s109.
30. Toedler G, Wu X, Gao L Gasink Ch. Reductions in Fecal Calprotectin and Lactoferrin Following Ustekinumab Induction Therapy in Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease Who Have Previously Failed or Been Intolerant of TNF Antagonist Therapies. *Gastroenterology*. 2011;140;s264.
31. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Papel de los marcadores biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30:117-29.