

USTEKINUMAB

La investigación biomédica tiene en la psoriasis un importante foco de atención. En los últimos tiempos hemos asistido a la presentación de nuevos medicamentos indicados en su tratamiento. Ustekinumab inaugura una nueva clase de fármacos biológicos que aborda esta enfermedad de naturaleza autoinmune.

MARIÁN CARRETERO COLOMER. Vocal del COF de Barcelona.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune que tiene un importante impacto psicológico, social y funcional en los pacientes que la presentan. La enfermedad afecta a la piel aunque su impacto puede alcanzar indirectamente diferentes órganos. La incidencia de esta enfermedad se sitúa entre el 2-3% de la población europea y alrededor del 1,5% de la población española. Puede aparecer a cualquier edad, aunque lo habitual es que se manifieste entre los 15 y los 35 años.

PSORIASIS: ASPECTOS CLÍNICOS

La psoriasis se manifiesta con zonas de inflamación de color rojizo que se cubren de una especie de escamas plateadas, brillantes, de medida variable, y afectan sobre todo a codos, rodillas, cuero cabelludo y parte inferior de la espalda. Evoluciona en brotes, con épocas de agudización que alternan con otras de menor actividad. Las escamas están formadas por un cúmulo de queratina debida a una proliferación acelerada de los queratinocitos.

Se distinguen dos tipos fundamentales de psoriasis: la vulgar, caracterizada por las mencionadas placas rojizas cubiertas por escamas blanco-plateadas, y la pustulosa, asociada a lesiones con pus.

No estamos ante una enfermedad contagiosa ni hereditaria aunque sí existe una predisposición genética a padecerla, ya que un tercio de las personas afectadas tiene familiares directos afectados por psoriasis. Ciertos estímulos como infecciones de las vías respiratorias altas por estreptococo, consumo de alcohol, frío, determinados medicamentos, irritación local, golpes o lesiones externas de la piel pueden desencadenar brotes en los pacientes con predisposición genética. En un 40% de adultos se ha reconocido el estrés como causa de las recaídas.

Se estima que cerca del 6% de los pacientes con psoriasis también podrían tener artritis psoriásica, una enfermedad de las articulaciones que suele afectar, sobre todo, a los dedos de manos y pies. La psoriasis tiene una notable repercusión en la calidad de vida de la persona que la presenta y en ocasiones alcanza la magnitud de otras enfermedades crónicas, ya que afecta a la salud física y mental del paciente. Además, los pacientes con psoriasis pueden presentar un riesgo mayor de

experimentar obesidad, hipertensión, insuficiencia cardíaca y lesiones asociadas.

USTEKINUMAB

Ustekinumab es el primero de una nueva clase de fármacos biológicos para el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave en los adultos que no responden al tratamiento tradicional.

Los medicamentos biológicos o «agentes biológicos», a diferencia de la mayoría de medicamentos, que se elaboran a partir de una combinación de agentes químicos, se crean a partir de proteínas humanas o de animales vivos. Los medicamentos biológicos están disponibles desde hace algún tiempo: algunas vacunas y la insulina son tipos de agentes biológicos derivados de fuentes vivas.

En el caso de la psoriasis, los agentes biológicos atenúan la acción sobreexpresada de ciertas células inmunitarias que desempeñan un papel clave en la enfermedad.

En Europa, los agentes biológicos se prescriben a pacientes con psoriasis de moderada a grave que no han respondido, no toleran o tienen contraindicados otros tratamientos sistémicos como ciclosporina, metotrexato y/o fototerapia. Los medicamentos biológicos se administran mediante infusión intravenosa o inyección subcutánea con una frecuencia que va desde la administración semanal hasta una cada tres meses, según el caso.

Los nuevos fármacos biológicos actúan sobre dianas concretas que operan en la vía de activación de los linfocitos Th17, vía considerada clave en el desencadenamiento y mantenimiento de la psoriasis.

MECANISMO DE ACCIÓN

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ totalmente humano que se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad proteica p40 de las citocinas humanas IL-12 e IL-23. Ustekinumab inhibe la actividad de la IL-12 y la IL-23 humanas al impedir la unión de estas citocinas a su proteína receptora IL-12Rβ1, expresada en la superficie de las células inmunitarias. Ustekinumab no puede unirse ni a la IL-12 ni a la IL-23, que ya estén previamente unidas a los receptores

IL-12R β 1 en la superficie celular. Por ello, es poco probable que ustekinumab contribuya a la citotoxicidad mediada por el complemento o por anticuerpos sobre la célula que porta los receptores. La IL-12 y la IL-23 son citocinas heterodímeras secretadas por las células presentadoras de antígenos activadas, como los macrófagos y las células dendríticas. La IL-12 y la IL-23 participan en la función inmunitaria al contribuir a la activación de los linfocitos *natural killer* y a la activación y diferenciación de los linfocitos T CD4+. Sin embargo, las alteraciones en la regulación de la IL-12 y la IL-23 se han asociado a enfermedades de mediación inmunitaria, como la psoriasis. Ustekinumab impide las contribuciones de la IL-12 y la IL-23 a la activación de las células inmunitarias, como la señalización intracelular y la secreción de citocinas. Así, se cree que ustekinumab interrumpe las cascadas de señalización y citocínicas relacionadas con la enfermedad psoriásica.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

El tiempo medio hasta alcanzar la concentración sérica máxima (t_{max}) fue de 8,5 días después de una sola administración subcutánea de 90 mg de ustekinumab a personas sanas. La media de los valores de t_{max} de ustekinumab tras la administración subcutánea de una dosis única de 45 mg o 90 mg a pacientes con psoriasis fue semejante a la observada en las personas sanas.

LOS NUEVOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS ACTÚAN SOBRE DIANAS CONCRETAS QUE OPERAN EN LA VÍA DE ACTIVACIÓN DE LOS LINFOCITOS TH17

Se calculó que la biodisponibilidad absoluta de ustekinumab después de una sola administración subcutánea era del 57,2% en los pacientes con psoriasis.

El volumen de distribución durante la fase terminal (V_z) tras una única administración intravenosa a pacientes con psoriasis fue de 57 a 83 ml/kg.

No se conoce exactamente cuál es la vía metabólica de ustekinumab. El aclaramiento sistémico después de una sola administración intravenosa a pacientes con psoriasis osciló entre 1,99 y 2,34 ml/día/kg. La vida media (t_{1/2}) de ustekinumab fue aproximadamente de 3 semanas en los pacientes con psoriasis, con un intervalo de 15 a 32 días en todos los ensayos.

ESTUDIO COMPARATIVO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN PSORIASIS

Recientemente se publicaron en *The New England Journal of Medicine* los resultados de ACCEPT, el primer estudio multicéntrico y aleatorio que evaluó comparati-

vamente la eficacia y seguridad de ustekinumab en comparación con etanercept en el tratamiento de sujetos con psoriasis en placas de moderada a grave. Incluyó a 903 pacientes con psoriasis en placa crónica.

La conclusión del estudio refleja que «el alto nivel de eficacia observado con ustekinumab se ha logrado con un esquema de dosificación cómodo, lo que puede mejorar el cumplimiento del tratamiento» y que «los resultados de este ensayo pueden tener implicaciones a la hora de determinar la aproximación óptima para el tratamiento de la psoriasis y, en particular, la necesidad de estrategias terapéuticas que actúen sobre Th1, Th17 o ambos, para obtener la mejor eficacia y seguridad». **Of**

YA ESTÁ AQUÍ NUESTRA NUEVA WEB

www.elsevier.es

Tienes que probarla.
Te encantará.



Ya está aquí la nueva web de Elsevier.

Un gran portal de conocimientos en medicina y ciencias de la salud, donde encontrarás todos los libros especializados, las revistas más destacadas y la formación acreditada que necesitas.

Ahora aún más ágil, cómoda y sencilla.

- Nuevo y más potente buscador
- Optimización en la usabilidad
- Simplificación en las compras
- Contenidos más actualizados
- Nuevos servicios de alertas

Conéctate y disfrútala. Te encantará.

