

Ixekizumab

▼Taltz® (Lilly)

en psoriasis

RESUMEN

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4 que se une, neutralizándola, a la interleucina 17A (IL-17A), una citocina proinflamatoria considerada como uno de los principales inductores de la hiperplasia epidérmica y modificadores de la diferenciación epidérmica observadas en la psoriasis, a través de la formación de factor nuclear κB (NF κB). El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamientos sistémicos. Su eficacia clínica ha sido demostrada frente a placebo y etanercept, mediante estudios amplios y metodológicamente robustos en pacientes tratados previamente con terapias sistémicas (biológicas o no). Presenta un perfil toxicológico relativamente benigno, equiparable al del secukinumab, destacando las infecciones de tracto respiratorio superior y las reacciones locales en el punto de inyección, con mínimas diferencias sobre el placebo y el etanercept. En conclusión, se trata de un fármaco con un alto nivel de eficacia en la resolución de cuadros moderados a graves de psoriasis en placas y con un perfil de seguridad razonablemente satisfactorio. El ixekizumab es el segundo fármaco introducido en España que actúa selectivamente sobre la IL17, tras el secukinumab. No se dispone de estudios directamente comparativos entre ambos, aunque la comparación indirecta en paralelo no parece sugerir – dentro de los límites que permiten este tipo de comparaciones – diferencias sustanciales en lo que se refiere a la eficacia y a la seguridad de su uso.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria de la piel de carácter crónico, aunque fluctuante. Puede afectar a la piel, uñas, articulaciones (artritis psoriásica) y, menos frecuentemente, a las mucosas. La lesión característica es una placa de color rojo oscuro, con escamas no adherentes de un peculiar tono blanco-nacaradas y con borde bien delimitado. Se manifiesta habitualmente de forma bilateral, siendo las localizaciones más frecuentes las superficies de extensión articular (codos y rodillas), la zona sacra y el cuero cabelludo. La afectación de las mucosas es muy rara, aunque se han citado casos

localizados en los labios y en el pene. Las uñas están afectadas en un 20-50% de los casos, especialmente las de las manos. Es aún más frecuente si hay afectación articular y en la forma *eritrodérmica* de psoriasis. Las lesiones más características son los hoyuelos o *pits* (depresiones puntiformes), manchas amarillentas debajo de la placa ungueal (*mancha de aceite*), fragilidad (*onicolisis*) e hipertrofia subungueal (Cuéllar, 2015).

La psoriasis es la más común de las enfermedades cutáneas crónicas humanas, con una incidencia del 2% en la población mundial. La prevalencia en niños varía desde el 0% en Taiwán al 2,1% en Italia, mientras que en los adultos oscila entre el 0,9% de Estados Unidos y el 8,5% de Noruega, con una inci-

dencia entre las 78,9/100.000 persona-año en Estados Unidos y las 230/100.000 persona-año en Italia. Los datos sugieren que la aparición de la psoriasis varía según la edad y la región geográfica, siendo en general más frecuente en los países más distantes desde el ecuador (Parisi, 2013). En España la prevalencia es del 1,4%. Puede comenzar a cualquier edad, pero es rara en menores de 5 años. Presenta dos picos de máxima incidencia: la segunda década (de origen generalmente familiar) y los 55-60 años. Evoluciona con remisiones y recaídas espontáneas. Puede persistir toda la vida o durar sólo unos meses. Aunque muy raramente llega a poner en peligro la vida del paciente, puede ser muy discapacitante, limitando considerablemente la calidad de vida.

Entre las principales **características histológicas** de la psoriasis pueden citarse la *hiperplasia epidérmica*, definida como una diferenciación anormal y la maduración incompleta de los queratinocitos; un *engrosamiento de la epidermis* y una *capa granular reducida o ausente*. Todo ello es debido a la hiperproliferación y diferenciación de queratinocitos epidérmicos de evolución acelerada, cuyo ciclo vital es mucho más rápido de lo normal: tardan 7-10 días en lugar de 50-75 días. También se puede apreciar una infiltración epidérmica de células del sistema inmune (linfocitos T) y de células dendríticas CD11c+ en la dermis; por otro lado, se encuentran células CD8+ y neutrófilos en la epidermis.

Además de estas presencias celulares anómalas, también se puede observar un aumento en el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) y la inflamación de la piel. En definitiva, aunque durante mucho

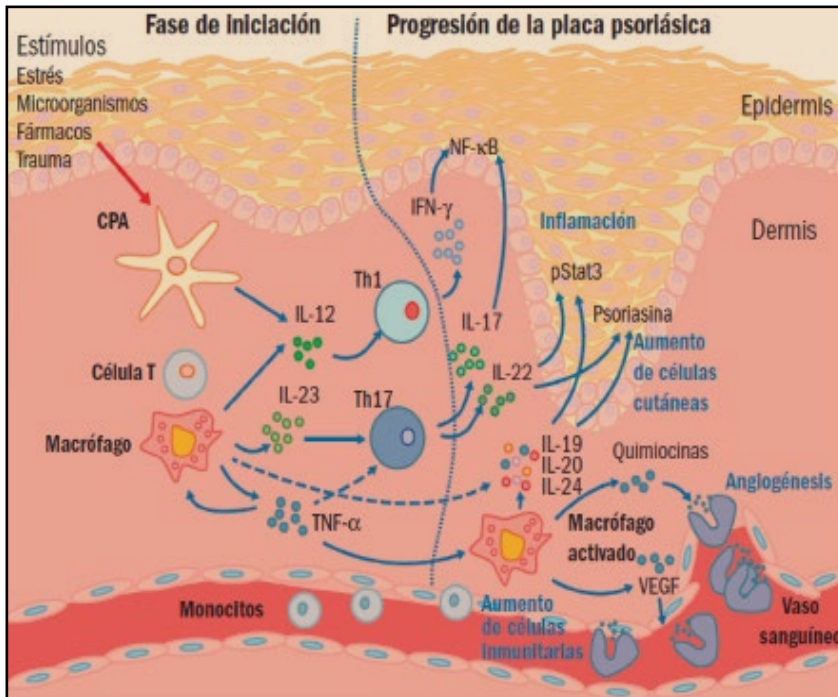


Figura 1. Iniciación y progresión de la lesión psoriásica. CPA: célula presentadora de antígenos; IFN- γ : interferón gamma; IL: interleucinas; NF- κ B: factor nuclear κ B; Th: linfocitos T helper (facilitadores); TNF α : factor de necrosis tumoral α ; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

tiempo se había pensado que la psoriasis es causada simplemente por la hiperproliferación de queratinocitos, actualmente se admite que el sistema inmune es un factor decisivo en el desarrollo de la enfermedad. En definitiva, hoy se considera que la psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de origen autoinmune en la cual células dendríticas, linfocitos T, macrófagos y neutrófilos inducen hiperproliferaciones locales de queratinocitos que, en última instancia, son las responsables de las lesiones de la piel.

Las células presentadoras de antígenos (*antigen presenting cells*, APC) son un elemento clave del sistema inmunológico, implicado en la captación, procesamiento y presentación de moléculas de carácter antigénico sobre la membrana. Estas células permiten dar a conocer dichos antígenos al sistema inmune, especialmente por los linfocitos T, iniciando la cadena de respuestas inmunitarias antigénicas específicas. En concreto, la presentación del antígeno y la

formación de la sinapsis inmunológica en las APC provoca la secreción de diversas citocinas e induce la diferenciación de los linfocitos T en células efectoras específicas (linfocitos T facilitadores o *helper*, Th), particularmente las Th1, Th2 y Th17, cada una de ellas secretando sus propias citocinas.

Se ha demostrado la participación directa de varias citocinas en el incremento de la proliferación de los queratinocitos en la psoriasis. Particularmente, el factor de necrosis tumoral α (*tumor necrosis factor α* , TNF α) activa el desarrollo de las lesiones mediante el aumento del número de moléculas que participan en la respuesta inflamatoria a las moléculas de adhesión. Los queratinocitos así activados producen citocinas y quimiocinas, que atraen a los linfocitos al sitio de la inflamación y que potencian su proliferación. De hecho, no es difícil encontrar subpoblaciones de linfocitos Th1 y Th17 en las lesiones psoriásicas de la piel, además de queratinocitos, células dendríticas y células de

Langerhans y, como consecuencia de todo ello, un aumento de la concentración de TNF α en las zonas de la piel afectadas. Es más, se ha observado que una disminución del TNF α , tanto en suero como en las lesiones, se relaciona con una mejora clínica, lo que sugiere un importante rol en la enfermedad.

Asimismo, se ha observado que las interleucinas (IL) 12 e IL-23 pueden tener también un importante papel patológico en la psoriasis, ya que la IL-12 – producida por las células presentadoras de antígenos – es capaz de inducir la producción de nuevas poblaciones de linfocitos T e incrementar las respuestas de los linfocitos Th1, sobre todo en la producción de interferón (IFN). Estas células también parecen estimular la inmunidad mediada por células y la síntesis de anticuerpos fijadores del complemento. Por su parte, la IL-23 facilita la adquisición de memoria inmunológica por los linfocitos T, en especial de las subpoblaciones de linfocitos Th17, y parece tener un papel crítico en la patogénesis de la psoriasis. En este sentido, datos procedentes de modelos inflamatorios de la piel sugieren que los linfocitos Th17, que producen IL-17 e IL-22, podrían ser los inductores principales de la hiperplasia epidérmica, modificando la diferenciación epidérmica en la psoriasis.

Se ha observado que las anomalías en la regulación de IL-12 e IL-23 no sólo se asocian a psoriasis, sino también a otras patologías de índole autoinmune, como la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide y la colitis ulcerosa, entre otras. De hecho, entre el 5% y el 7% de todos los pacientes con psoriasis y hasta un 40% de aquellos con la forma más grave (>10% de superficie corporal afectada) desarrollan **artritis psoriásica**, usualmente entre 5 y 10 años tras el inicio de la enfermedad cutánea. La afectación articular es más frecuente en los pacientes con 40-50 años, siendo la forma más común (50-70%) la *oligoarticular asimé-*

trica seronegativa, que afecta a las pequeñas articulaciones de algunos dedos de las manos.

También parece que las interacciones entre el *antígeno asociado a la función leucocitaria de tipo 1* (LFA-1) y las *moléculas de adhesión intercelular* facilitan la patogenia de la psoriasis. En concreto, favorecen la migración de los linfocitos T desde la circulación sistémica a los tejidos de la dermis y de la epidermis, y su consiguiente reactivación. Todo ello conduce a una infiltración de las células T activadas en el tejido y a una proliferación anormal de los queratinocitos. Por su parte, la alta producción de factores de crecimiento endoteliales vasculares (*vascular endothelial growth factors*, VEGF) en los queratinocitos psoriásicos promueve la angiogénesis, lo que provoca un aumento de la vascularización y la inflamación local. Los neutrófilos se encuentran en grandes cantidades en las lesiones psoriásicas; de hecho, se ha demostrado que algunas citocinas, tales como la IL-8, causan la acumulación de neutrófilos en la piel.

Sin embargo, a pesar de todos los mecanismos bioquímicos mencionados, el origen específico de la enfermedad sigue siendo desconocido, toda vez que se ignora qué es lo que provoca la respuesta inmunológica y desencadena la hiperqueratosis y el resto de manifestaciones patológicas de la psoriasis. En la aparición de la psoriasis influyen significativamente algunos factores genéticos, como lo demuestra la marcada agregación familiar, así como la concordancia en gemelos y la asociación a determinados antígenos principales de histocompatibilidad (*HLA*), es más frecuente en presencia del alelo *Cw6* y en pacientes con *HLA B27* el inicio de la psoriasis es más precoz y la evolución más grave.

Entre los *factores externos desencadenantes* pueden citarse traumatismos externos, determinadas infecciones (la forma "en gotas" aparece poco después de una faringitis estreptocócica), el uso

de determinados fármacos (litio, betabloqueantes, antipalúdicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), supresión del tratamiento con esteroides, etc.), bebidas alcohólicas, factores psicógenos (especialmente el estrés, que puede actuar como desencadenante o agravante), el clima (el clima cálido y la luz solar son beneficiosos, el frío empeora las lesiones), factores metabólicos (hipocalcemia, alcoholismo, diálisis, etc.) y factores endocrinos (mayor incidencia en la pubertad y la menopausia, mejora en el embarazo).

La **forma clínica** más frecuente (hasta el 80% de los casos) es la **psoriasis vulgar o en placas**. Este último término hace referencia a las formaciones escamosas y de color rojizo presentes en las zonas de extensión (codos y rodillas, principalmente), así como en el cuero cabelludo. Se trata de placas bien delimitadas con una distribución simétrica en la mayoría de los casos, aunque pueden confluir y formar figuras policíclicas. El porcentaje del cuerpo afectado por las placas psoriásicas puede variar desde una forma leve (<2%) hasta las formas más graves (>10%), pasando por la forma moderada (2-10%). La enfermedad es considerada como crónica, aunque su curso puede ser muy variable, con recaídas y remisiones de duración diversa. Suele manifestarse por vez primera en dos grupos de edad: 16-22 y 57-60 años.

La denominada **psoriasis en gotas** suele cursar con numerosas lesiones puntiformes (menores de 1 cm), sobre todo en el tronco. Es más común en niños y adolescentes, siendo típica su erupción aguda 10-14 días tras una infección estreptocócica, habitualmente de garganta, y que desaparece espontáneamente en 2-3 meses. Por su parte, la **psoriasis invertida** afecta a grandes pliegues (axilar, ingles, submamario, interglúteo). Presenta placas rojas lisas y brillantes, de color vivo, sin descamación y ocasionalmente con fisuras. La **psoriasis pustulosa** es una forma aguda y

poco frecuente. Puede ser generalizada (*tipo von Zumbusch*), como la forma de comienzo de una psoriasis, o aparecer en el curso de una psoriasis crónica. Cursa con una brusca fiebre elevada, malestar general, eritema con pústulas en pocas horas, piel de color rojo escarlata seca y no descamativa. Sin tratamiento puede ser mortal. La forma localizada palmoplantar cursa con brotes repetidos de pústulas estériles sobre una base eritematosa en las palmas y las plantas, simétricas. Suelen secarse, dejando escamas y costras marrones. Finalmente, la **psoriasis eritrodérmica** consiste en una forma generalizada y grave. Se instaura generalmente sobre cuadros de psoriasis crónica. Se presenta como una eritrodermia exfoliativa seca, que afecta todo el tegumento, incluyendo el pelo y sobre todo las uñas.

La psoriasis se asocia con un aumento del riesgo de la aterosclerosis y del riesgo de enfermedad cardiovascular, que se asocia con mayores tasas de morbilidad y mortalidad, especialmente en los pacientes de psoriasis más jóvenes y con formas más graves de la enfermedad, reduciendo su esperanza de vida. Los datos epidemiológicos también parecen apoyar una asociación de la psoriasis y de la artritis psoriásica con una mayor prevalencia de hipertensión. Además de las complicaciones vasculares, la psoriasis ha sido relacionada con un incremento de la incidencia de algunas metabopatías de alta incidencia, especialmente diabetes mellitus de tipo 2 y síndrome metabólico.

El **tratamiento** de la psoriasis es complejo, ya que no sólo se lucha contra una enfermedad de etiología desconocida y con formas clínicas muy diversas, sino que está condicionada por diversos factores sociales. En principio, deben evitarse los factores desencadenantes y favorecedores conocidos: infecciones, golpes, tabaquismo y estrés. El sol es beneficioso, siendo capaz de producir una mejoría significativa de las

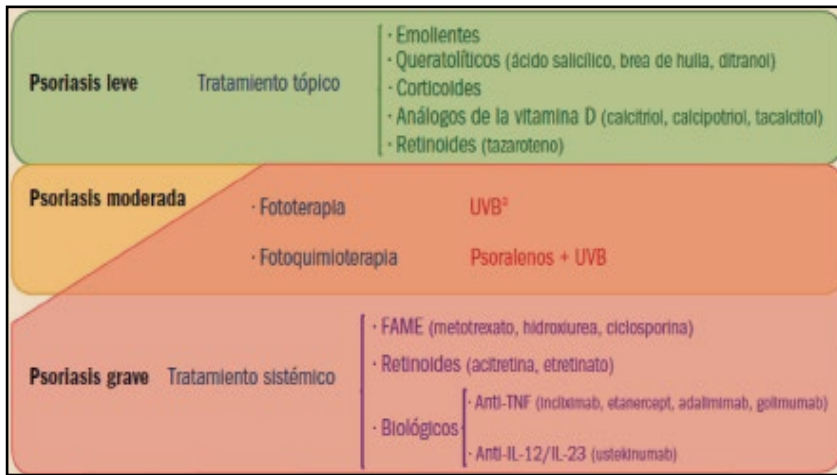


Figura 2. Algoritmo general de tratamiento en la psoriasis. FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral; UVB: ultravioleta B. a puede sensibilizarse previamente con brea de hulla.

lesiones; sin embargo, no existen evidencias sobre la posible eficacia de otros tratamientos no farmacológicos.

No existe un tratamiento curativo para la psoriasis, pero en la mayoría de los casos puede controlarse satisfactoriamente, aplicando diferentes tratamientos en función de la gravedad del caso. No obstante, la calificación de los resultados del tratamiento depende en buena medida de la aceptación de los pacientes, de sus criterios estéticos y de su propia personalidad. De hecho, se ha comprobado que el estrés del paciente tiende a agravar y a hacer más frecuentes las recaídas. Por otro lado, las lesiones ungueales asociadas con la psoriasis son difíciles de tratar.

Los **tratamientos tópicos** son empleados en los casos más leves (afectación menor del 25% de la superficie corporal) y constituyen la forma más común de tratamiento de la psoriasis en placas, pero también es la menos eficaz en los casos graves. Carecen de utilidad en la artritis psoriásica o en las formas pustulosa o eritrodermica.

Los agentes emolientes y queratolíticos son utilizados habitualmente como adyuvantes a otros tratamientos para hidratar, evitar la aparición de fisuras y eliminar las escamas. No deben aplicarse en pliegues. Entre los agentes

queratolíticos, el ácido salicílico es el menos eficaz de todos los tratamientos disponibles, pero también el más barato y el mejor aceptado por los pacientes, por lo que constituye un paso indispensable en la terapéutica de la psoriasis en placas. La **brea de hulla** (*coal tar*) es algo más potente como queratolítico que el anterior. Presenta el inconveniente del olor desagradable. Sus efectos son lentos y de baja potencia, aunque produce remisiones generalmente prolongadas en los pacientes sensibles al tratamiento. El **ditranol** (antralina) es uno de los componentes activos de la brea de hulla. Debido a su poder irritante para la piel y a su capacidad para manchar la ropa y teñir las uñas y la piel, muchos pacientes tienden a rechazar este tratamiento. Sin embargo, se trata de uno de los tratamientos tópicos más eficaces (más que los anteriores). Sus efectos aparecen lentamente, aunque no tanto como los de la brea de hulla y producen remisiones algo más cortas que ésta.

Los **corticosteroides tópicos** producen efectos rápidos y potentes, pero la duración de las remisiones es más bien corta. Se pueden considerar de primera elección en la psoriasis leve que no responde a otros tratamientos tópicos y en determinadas localizaciones como la cara, el

cuero cabelludo, los pliegues, los genitales (localizaciones que no toleran otros tratamientos tópicos). Presentan el inconveniente de que tras la suspensión del tratamiento la enfermedad puede reactivarse. No es infrecuente la combinación de corticosteroides tópicos con agentes queratolíticos, de efectos menos potentes y rápidos, pero considerablemente más prolongados.

El **calcipotriol** y el **tacalcitol** son análogos hormonales de la vitamina D de aplicación tópica, similares al calcitriol. Su empleo en la psoriasis en placas se debe a la observación de que los análogos hormonales de la vitamina D son capaces de inhibir la proliferación y la diferenciación de los queratinocitos. Su eficacia es similar a la de los corticosteroides e incluso inducen periodos de remisión algo más largos que aquéllos.

El empleo de lámparas de **radiación ultravioleta (UV)** constituye uno de los puntales en el tratamiento de la psoriasis. Sin embargo, la aplicación de radiación UV sólo resulta útil en los casos de psoriasis en placas, resultando ineficaz en el resto de formas de psoriasis (artritis, etc.). Según la longitud de onda de la radiación se distinguen dos tipos básicos de radiación. La de longitud de onda más larga (**UVA**) tiene una menor capacidad de penetración en la piel; por este motivo, requiere la administración previa de sustancias que sensibilicen la piel (generalmente psoralenos), en lo que se conoce como **PUVA** (psoralenos + UVA). Esta forma de tratamiento es conocida como **fotoquimioterapia**. Por su parte la radiación de longitud de onda más corta (**UVB**) tiene una mayor capacidad de penetración y no requiere ninguna sustancia sensibilizante, aunque se suele emplear brea de hulla previamente; este método es conocido como **fototerapia**.

El método PUVA o **fotoquimioterapia** es el tratamiento más eficaz disponible para la psoriasis en placas. Su acción es lenta, pero produce periodos prolongados

de remisión. Debido al riesgo de efectos adversos cutáneos se está empleando de forma mucho más restringida, para casos graves refractarios en pacientes de edad media (no en niños ni en jóvenes). Algo menos eficaz es la *fototerapia*.

En pacientes con psoriasis en el cuerpo y del cuero cabelludo, el tratamiento combinado con vitamina D y corticosteroides funciona mucho mejor que cualquiera de estos solos. Los análogos de la vitamina D producen por lo general mejores resultados que el alquitrán de hulla, pero los resultados en relación con el ditranol son dispares. Los corticosteroides son, como mínimo, igual de eficaces que los análogos de la vitamina D, pero se asocian con una menor incidencia de efectos adversos locales. El **tazaroteno** es un retinoide que se utiliza por vía tópica. En los pacientes con psoriasis en placas presenta una eficacia similar a la de los corticosteroides tópicos en lo que se refiere a la elevación de las placas psoriásicas, pero su efecto es algo menor en cuanto a la reducción del eritema. La combinación de tazaroteno y corticosteroides produce mejores resultados que el tazaroteno solo.

En el **tratamiento sistémico** se emplean agentes con efectos antiproliferativos sobre la epidermis. Se trata de fármacos inmunosupresores y derivados retinoides aromáticos. Son considerados como el **segundo nivel de tratamiento**, estando indicados en psoriasis extensas que no responden a otros tratamientos, formas eritrodérmicas y pustulosas y formas incapacitantes.

Los denominados **fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad** (FAME o DMARD, *disease modifying antirheumatic drugs*) son ampliamente utilizados como primera opción en el tratamiento de las formas activas moderadas o graves de la psoriasis, en particular en los pacientes con artritis psoriásica. Se trata de potentes inmunosupresores, entre los cuales el más utilizado

es, sin duda, el **metotrexato**, considerado como el tratamiento de elección en las formas graves de psoriasis en placas, así como en la artritis psoriásica, la psoriasis pustulosa y la psoriasis eritrodérmica. Tiene efecto antiproliferativo y antiinflamatorio. Por su parte, la **ciclosporina** es un inmunosupresor que actúa inhibiendo especialmente la producción de anticuerpos dependientes de células T colaboradoras, aunque también inhibe la producción y liberación de linfocinas, sobre todo de IL-2. La ciclosporina tiene una eficacia clínica similar a la del metotrexato en la psoriasis en placas y en la psoriasis pustulosa, pero algo menor en la psoriasis eritrodérmica y en la artritis psoriásica.

En general, el metotrexato, la ciclosporina, los UVB y los PUVA son consideradas como las formas más eficaces de tratamiento de los casos graves o moderadamente graves de psoriasis, facilitando la desaparición prácticamente completa de las manifestaciones clínicas en gran parte de los pacientes. Una vez alcanzado este objetivo, el tratamiento puede ser reducido o incluso suspendido, al menos hasta que se produzca una recidiva (si es que llega a producirse).

Los **retinoides** son análogos estructurales de la vitamina A (ácido retinoico), pero de carácter aromático. Actúan sobre receptores específicos, reduciendo la producción de estímulos inflamatorios y la diferenciación y proliferación de los queratinocitos. Revierten los cambios típicos hiperqueratósicos de la psoriasis en placas, pero son potentes teratógenos, por lo que su uso debe ser estrictamente vigilado en mujeres. Actualmente solo está disponible la **acitretina**. Actúan sobre diversas actividades biológicas en la piel, y entre ellas sobre la proliferación y diferenciación celular, la función inmunológica, la inflamación y la producción de sebo. Los efectos de los retinoides son debidos a la activación de receptores específicos del ácido retinoico, conocidos como *RAR* (*retinoic acid receptors*).

Como ya se ha indicado, el $TNF\alpha$ es una citocina extremadamente proinflamatoria y muy relevante en el desarrollo de la inflamación en la psoriasis. De hecho, el $TNF\alpha$ estimula la producción de citocinas y la adhesión de moléculas por los queratinocitos y, por lo tanto, aumenta el reclutamiento de células inmunes. La **terapia anti- $TNF\alpha$** fue desarrollada precisamente para bloquear el $TNF\alpha$ e impedir o limitar su actividad y, en consecuencia, reducir las interacciones entre las células inmunes y los queratinocitos.

La neutralización del $TNF\alpha$ impide su interacción con sus receptores ($TNFR1$) y, con ello, la subsiguiente cascada bioquímica que, entre otras, desemboca en la activación del *factor nuclear kappa B* ($NF-\kappa B$; *factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas*), un complejo proteico que se encuentra en la mayoría de los tipos de células animales y está implicado en la respuesta celular frente a estímulos como el estrés, las citocinas, la radiación UV y antígenos diversos. El $NF\kappa B$ juega un papel clave en la regulación de la respuesta inmune, dado que las cadenas ligeras kappa son componentes básicos de las inmunoglobulinas. Asimismo, otra de las consecuencias del bloqueo del $TNF\alpha$ es el cambio en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1). Igualmente, se puede apreciar una disminución de los niveles de metaloproteinasas matriciales (MMP-1 y MMP-3), responsables de la remodelación tisular.

Los **fármacos anti- $TNF\alpha$** actualmente comercializados en España que están indicados expresamente en la psoriasis son **infliximab**, **etanercept** y **adalimumab**. Otros agentes anti-TNF disponibles en nuestro país son el **golimumab**, que está indicado en la artritis psoriásica, la artritis reumatoide, la colitis ulcerosa y la espondilitis anquilosante, y el **certolizumab pegol**, que está indicado para la

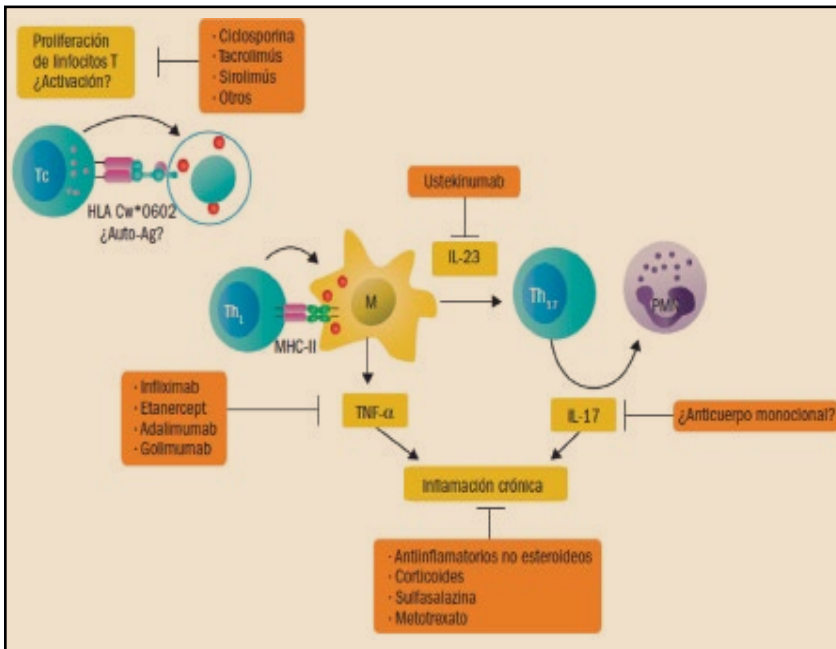


Figura 3. Dianas de los medicamento antipsoriásicos actuales. Auto-Ag: autoantígeno; IL: interleucina; M: macrófago; MHC: complejo principal de histocompatibilidad; PMN: polimorfonuclear; TNFα: factor de necrosis tumoral.

artritis psoriásica, la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante y la espondiloartritis.

El **secukinumab** es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG1/κ que se une, neutralizándola, a la interleucina 17A (IL-17A), una citocina proinflamatoria considerada como uno de los principales inductores de la hiperplasia epidérmica y modificadores de la diferenciación epidérmica observadas en la psoriasis, a través de la formación de *factor nuclear κB* (NFκB). El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamientos sistémicos.

La interleucina 17A es una citocina proinflamatoria soluble que forma parte de la familia de las IL-17, que juega un importante papel en la patogenia de diversas enfermedades autoinmunes. Es producida por los linfocitos Th17, los cuales forman parte de las respuesta inmune adaptativa; también es producida por linfocitos T CD8+ y γδ, así como por algunas subpoblaciones de linfocitos T citotóxicos (*Natural Killers*, NK). En algunas condiciones patológicas,

varios tipos de células del sistema inmunológico humano – macrófagos, astrocitos, mastocitos y neutrófilos – también pueden producir IL-17A. Las interleucinas IL-12 e IL-23 son producidas fundamentalmente por macrófagos; la interleucina IL-12 induce la liberación de *interferón gamma* (IFN γ) por poblaciones de linfocitos Th1, el cual induce la formación de *factor nuclear κB* (NFκB), implicado directamente en los procesos hiperproliferativos de la epidermis en la progresión de la placa psoriásica, mientras que la IL-23 actúa sobre poblaciones de linfocitos Th17, que producen IL-17A y IL-22; la IL-17A y el IFN γ inducen la formación de *factor nuclear κB* (NFκB), implicado directamente en los procesos hiperproliferativos de la epidermis en la progresión de la placa psoriásica.

El **apremilast** es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa de tipo 4 (PDE4), implicada en el metabolismo de AMPc; como tal, incrementa los niveles intracelulares de éste y facilita la reducción de la expresión de citocinas proinflamatorias, fundamentalmente factor de necrosis tumoral (TNF) e inter-

leucina 12 (IL-12); asimismo, parece modular los niveles de otras citocinas, en este caso de carácter antiinflamatorio, como la IL-10 (Cuéllar, 2016).

ACCIÓN Y MECANISMO

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG₄ que se une, neutralizándola, a la interleucina 17A (IL-17A), una citocina proinflamatoria considerada como uno de los principales inductores de la hiperplasia epidérmica y modificadores de la diferenciación epidérmica observadas en la psoriasis, a través de la formación de *factor nuclear κB* (NFκB). El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamientos sistémicos.

La interleucina 17A es una citocina proinflamatoria soluble que forma parte de la familia de las IL-17, que juega un importante papel en la patogenia de diversas enfermedades autoinmunes. Es producida por los linfocitos Th17, los cuales forman parte de las respuesta inmune adaptativa; también es producida por linfocitos T CD8+ y γδ, así como por algunas subpoblaciones de linfocitos T citotóxicos (*Natural Killers*, NK). En algunas condiciones patológicas, varios tipos de células del sistema inmunológico humano – macrófagos, astrocitos, mastocitos y neutrófilos – también pueden producir IL-17A. Las interleucinas IL-12 e IL-23 son producidas fundamentalmente por macrófagos; la IL-12 induce la liberación de *interferón gamma* (IFN γ) por poblaciones de linfocitos Th1, mientras que la IL-23 actúa sobre poblaciones de linfocitos Th17, que producen IL-17A y IL-22; la IL-17A y el IFN γ inducen la formación de *factor nuclear κB* (NFκB), implicado directamente en los procesos hiperproliferativos de la epidermis en la progresión de la placa psoriásica.

ASPECTOS MOLECULARES

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG₄ formado por dos cadenas peptídicas ligeras (L, tipo κ) idénticas entre sí y otras dos pesadas (H), igualmente idénticas entre sí. Las cadenas pesadas (H) presentan una sustitución en la posición 227 de serina a prolina (S227P), que reduce la capacidad del ixekizumab para inducir la formación de autoanticuerpos u otras combinaciones de anticuerpos heterólogos, que en ocasiones se observa con las moléculas de IgG₄. Asimismo, las cadenas pesadas carecen del aminoácido terminal (eliminación de la lisina de la posición 447; desK447).

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del ixekizumab han sido adecuadamente contrastadas en las indicaciones autorizadas mediante tres ensayos clínicos principales de fase 3 (confirmatorios de eficacia y seguridad), aleatorizados, multicéntricos, doblemente ciegos y controlados con placebo y, en algunos casos, con etanercept (*UNCOVER-1*, *UNCOVER-2*, *UNCOVER-3*; Gordon, 2016); los pacientes incluidos en estos estudios clínicos presentaban cuadros de psoriasis en placas confirmados de al menos seis meses de duración, candidatos a fototerapia o terapia sistémica, con una afectación de al menos un 10% de la superficie corporal, una puntuación de al menos 12 en la escala PASI¹ (Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis, *Pso-*

riasis Area and Severity Index) y de al menos 3 en la sPGA² (Valoración Global estática del Médico, *static Physicians Global Assessment*).

En dichos estudios se asignó aleatoriamente 1226 pacientes en el *UNCOVER-1*, 1224 en el *UNCOVER-2* y 1346 en el *UNCOVER-3* para recibir por vía subcutánea (SC) placebo o ixekizumab (80 mg cada dos o cuatro semanas, tras una inicial de 160 mg). Algunas cohortes de pacientes adicionales de los estudios *UNCOVER-2* y *UNCOVER-3* fueron aleatoriamente asignadas para recibir etanercept (50 mg dos veces a la semana). A la semana 12, los pacientes del estudio *UNCOVER-3* fueron incorporados a una fase de extensión, durante la que recibieron dosis de ixekizumab de 80 mg cada cuatro semanas hasta completar un total de 60 semanas; asimismo, los pacientes que habían respondido satisfactoriamente al ixekizumab a la semana 12 en los estudios *UNCOVER-1* y *UNCOVER-2*, fueron reasignados aleatoriamente para recibir placebo, ixekizumab 80 mg cada cuatro semanas o ixekizumab cada 12 semanas hasta completar 60 semanas.

Las variables co-primarias de eficacia utilizadas en estos estudios fueron el porcentaje de pacientes que alcanzan el PASI75 (mejoría de al menos un 75% en la puntuación del PASI) y la tasa de pacientes respondedores según la sPGA, a las 12 semanas. Se valoraron secundariamente los porcentajes de pacientes con PASI50, PASI90 y PASI100, y la tasa de mantenimiento de PASI75 e sPGA 0/1 en los periodos de extensión. Asimismo, se consideró

como respondedores a los pacientes que experimentaron una reducción de al menos cuatro puntos (≥4) en la *Escala de Valoración Numérica del Picor* (*Itch Numeric Rating Scale*, *INRS*).

Desde el punto de vista de la **seguridad**, el ixekizumab presenta un **perfil toxicológico** relativamente benigno, equiparable al de otros agentes inhibidores de la IL-17, como el secukinumab (Cuéllar, 2015), destacando por encima de todo las **infecciones de tracto respiratorio superior** (14,0% con ixekizumab cada 2 semanas, 13,4% cada cuatro y 12,8% con placebo) y las **reacciones locales en el punto de inyección** (16,8/12,9/3,3%). Con menor frecuencia, se describieron **náusea** (2,0/1,3/0,6%), **infección dérmica por tiña** (1,5/0,9/0,1%) y **dolor orofaríngeo** (1,4/1,7/0,5%).

En tratamientos a 12 semanas, la incidencia de eventos adversos emergentes durante el tratamiento posiblemente relacionadas con éste fue del 30% con ixekizumab cada dos semanas, 23,9% con ixekizumab cada cuatro semanas, del 23,8% con etanercept y del 15,0% con placebo; las respectivas frecuencias de **eventos adversos intensos** (severos) fue exactamente igual en todos los grupos estudiados (ambas posologías de ixekizumab, etanercept y placebo): 1,9%. Los porcentajes de pacientes que **suspendieron el tratamiento** por este motivo fueron del 2,0%, 1,9%, 1,2% y 0,8%, respectivamente.

En tratamientos de hasta 60 semanas, la incidencia de eventos adversos emergentes durante el tratamiento posiblemente relacionadas con éste fue del 39,5% con ixekizumab cada cuatro semanas, del 32,3% con ixekizumab cada doce semanas y del 44,0% con placebo; las respectivas frecuencias de **eventos adversos intensos** (severos) fueron del 7,7%, 8,5% y 8,1%. Los porcentajes de pacientes que **suspendieron el tratamiento** por

² La Valoración Global estática del Médico (*static Physicians Global Assessment*, sPGA) es una escala de 0 a 4 puntos, considerándose como respondedores aquellos con valores de 0 o 1, lo que significa en términos clínicos la eliminación completa (0) o muy amplia de las lesiones psoriásicas preexistentes (1); la condición de responder según esta variable implica, además, la mejora de al menos dos puntos en relación a la puntuación basal.

¹ La puntuación PASI se obtiene a partir de las tres manifestaciones más relevantes de una placa psoriásica: inflamación, descamación y espesor, asignándolas un valor de 0 a 4 (de más leve a más grave); adicionalmente, se puntúa el grado de afectación de cada región de 0 a 6, hasta totalizar una puntuación máxima de 72.

TABLA 1. ESTUDIOS CLÍNICOS DE FASE 3 CON IXEKIZUMAB

Brazos de estudio	Ixekizumab/2 sem Ixekizumab/4 sem Placebo	Ixekizumab/2 sem Ixekizumab/4 sem Etanercept Placebo	Ixekizumab/2 sem Ixekizumab/4 sem Etanercept Placebo
Pacientes aleatorizados	1296	1224	1346
Edad (media)	46 años	45 años	46 años
Sexo (varones)	68 %	67%	68%
Raza (blancos)	93 %	93%	93%
Peso (% ≥100 kg)	33%	32%	30%
Tratamiento sistémico previo	71%	64%	57%
PASI basal (media)	20,2	19,6	20,9
Puntuación INRS (media)	7,1	-	6,3
sPGA 0/1 (% pac) 12ª semana	Ixekizumab/2 sem: 81,8% Ixekizumab/4 sem: 76,4% Placebo: 3,2%	Ixekizumab/2 sem: 83,2% Ixekizumab/4 sem: 72,9 % Placebo: 2,4 % Etanercept: 36,0%	Ixekizumab/2 sem: 80,5% Ixekizumab/4 sem: 75,4% Placebo: 6,7% Etanercept: 41,6%
PASI 75 (% pac.) 12ª semana	Ixekizumab/2 sem: 89,1% Ixekizumab/4 sem: 82,6% Placebo: 3,9%	Ixekizumab/2 sem: 89,7% Ixekizumab/4 sem: 77,5% Placebo: 2,4% Etanercept: 41,6%	Ixekizumab/2 sem: 87,3% Ixekizumab/4 sem: 84,2% Placebo: 7,3% Etanercept: 53,4%
PASI 90 (% pac) 12ª semana	Ixekizumab/2 sem: 70,9% Ixekizumab/4 sem: 64,6% Placebo: 0,5%	Ixekizumab/2 sem: 70,7% Ixekizumab/4 sem: 59,7% Placebo: 0,6% Etanercept: 18,7 %	Ixekizumab/2 sem: 68,1% Ixekizumab/4 sem: 65,3% Placebo: 3,1% Etanercept: 25,7%
PASI 100 (% pac) 12ª semana	Ixekizumab/2 sem: 35,3% Ixekizumab/4 sem: 33,6% Placebo: 0,0%	Ixekizumab/2 sem: 40,5% Ixekizumab/4 sem: 30,8% Placebo: 0,6% Etanercept: 5,3%	Ixekizumab/2 sem: 37,7% Ixekizumab/4 sem: 35,0% Placebo: 0,0% Etanercept: 7,3%
INRS (reducción de ≥4 puntos; % pac.) 12ª semana	Ixekizumab/2 sem: 85,9% Ixekizumab/4 sem: 80,5% Placebo: 15,5%	Ixekizumab/2 sem: 85,1% Ixekizumab/4 sem: 76,8% Placebo: 14,1% Etanercept: 57,8%	Ixekizumab/2 sem: 82,5% Ixekizumab/4 sem: 79,9% Placebo: 20,9% Etanercept: 64,1%
Mantenimiento del sPGA 0/1 a la 60ª semana (% pac.)	Ixekizumab/12 sem: 37,4% Ixekizumab/4 sem: 72,9% Placebo: 7,5%		
Referencia	UNCOVER-1	UNCOVER-2	UNCOVER-3

Nota: Todas las diferencias entre los datos correspondientes al ixekizumab y los del comparador (placebo y etanercept) fueron estadísticamente significativas (p<0,05).

este motivo fueron del 3,7%, 3,3% y 4,3%, respectivamente.

Entre un 9% y un 17% de los pacientes tratados con ixekizumab desarrollaron anticuerpos frente a éste, aunque solo en un 1% se asociaron a niveles bajos del fármaco y una pobre respuesta terapéutica.

ASPECTOS INNOVADORES

Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG₄

que se une, neutralizándola, a la interleucina 17A (IL-17A), una citocina proinflamatoria considerada como uno de los principales inductores de la hiperplasia epidérmica y modificadores de la diferenciación epidérmica observadas en la psoriasis, a través de la formación de *factor nuclear* κB (NFκB). El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamientos sistémicos. Está farmacológicamente relacionado con el secukinumab, previamente autorizado.

La eficacia clínica del ixekizumab ha sido demostrada frente a placebo y etanercept, mediante estudios amplios y metodológicamente robustos en pacientes tratados previamente con terapias sistémicas (biológicas o no). En este sentido, en tratamientos de 12 semanas el índice PASI 75 se alcanzó en 89% con el régimen de ixekizumab cada dos semanas y en el 82% con el de cuatro semanas, frente a tan solo un 4% con placebo y un 48% con etanercept; igualmente, las tasas de pacientes con sPGA 0/1 fueron

del 82%, 75%, 4% y 39%. Estas cifras apuntan un mayor porcentaje de respuesta con la dosis de ixekizumab cada dos semanas vs. cuatro semanas en torno a 7 puntos porcentuales. Las diferencias entre las dos dosis de ixekizumab vs. etanercept y placebo fueron estadísticamente significativas y clínicamente relevantes. Es interesante indicar que, entre los pacientes que no respondieron al etanercept durante la fase de inducción el 73% (sPGA) y el 84% (PASI 75) sí lo hicieron con ixekizumab cada cuatro semanas durante 12.

Por su parte, en tratamientos de 60 semanas el índice PASI 75 se alcanzó en 83% con el régimen de ixekizumab cada dos/cuatro semanas, siendo la diferencia con la pauta cada 12 semanas de 30-40 puntos porcentuales, con tasas de recaídas del

84% con placebo, 44% con la pauta de 12 semanas de ixekizumab y del 11% con la de cuatro semanas.

Cabe recordar (Cuéllar, 2015) que los datos correspondientes al secukinumab mostraron la superioridad clínica de éste frente a placebo y etanercept, mediante estudios amplios y metodológicamente robustos, tanto en pacientes *naïve* como tratados previamente con terapias sistémicas (biológicas o no). En este sentido, el índice PASI 75 se alcanzó en 69% con la dosis de 150 mg y en el 79% con la de 300 mg, frente a tan solo un 4,2% con placebo y un 44% con etanercept; igualmente, las tasas de pacientes con IGA 0/1 (*Investigator's Global Assessment*) fueron del 51%, 65%, 2,2% y 27%.

El ixekizumab presenta un perfil toxicológico relativamente be-

nigno, equiparable al del secukinumab, destacando las infecciones de tracto respiratorio superior y las reacciones locales en el punto de inyección, con mínimas diferencias sobre el placebo y el etanercept.

Se trata de un fármaco con un alto nivel de eficacia en la resolución de cuadros moderados a graves de psoriasis en placas y con un perfil de seguridad razonablemente satisfactorio. El ixekizumab es el segundo fármaco introducido en España que actúa selectivamente sobre la IL17, tras el secukinumab. No se dispone de estudios directamente comparativos entre ambos, aunque la comparación indirecta en paralelo no parece sugerir – dentro de los límites que permiten este tipo de comparaciones – diferencias sustanciales en lo que se refiere a la eficacia y a la seguridad de su uso.

VALORACIÓN

IXEKIZUMAB

▼ TALTZ® (Lilly)

Grupo Terapéutico (ATC): L04AC. AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES. Inmunosupresores: inhibidores de la interleucina.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamientos sistémicos.

SIN INNOVACIÓN. No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Secukinumab	Cosentyx	Novartis	2016
Ixekizumab	Taltz	Lilly	2016

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de ixekizumab (Taltz®) en el tratamiento de la psoriasis en placas. IPT, 54/2016 Versión 1 Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2016. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ixekizumab-Taltz-psoriasis.pdf>
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- **Cuéllar Rodríguez S.** Apremilast (Otezla®) en psoriasis y artritis psoriásica. *Panorama Actual Med.* 2016; 40(391): 201-10.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Secukinumab (Cosentyx®) en psoriasis. *Panorama Actual Med.* 2015; 39(388): 886-94.
- **European Medicines Agency (EMA).** Taltz®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/171915/2016; EMEA/H/C/003943. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003943/WC500205806.pdf
- **Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al; UNCOVER-1 Study Group; UNCOVER-2 Study Group; UNCOVER-3 Study Group.** Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2016; 375(4): 345-56. doi: 10.1056/NEJMoa1512711.