

BRODALUMAB (▼ KYNTHEUM[®], LEO) EN PSORIASIS

Santiago Cuéllar Rodríguez

RESUMEN

El brodalumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante de tipo IgG₂ que se une con elevada afinidad al receptor A de la interleucina 17 (IL-17RA), bloqueando las actividades biológicas de las citocinas proinflamatorias IL-17A, IL-17F e IL-17A/F, lo que se traduce en la inhibición de la inflamación y de los síntomas clínicos de la psoriasis. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamientos sistémicos.

Los datos clínicos una clara superioridad, estadísticamente significativa, a placebo. Dentro de estos estudios, la proporción combinada de pacientes que alcanzaron la variable clínica principal (PASI75 a las 12 semanas) fue de 85% y 64% para brodalumab 210 mg y 140 mg, respectivamente, en comparación con 6% con placebo. Brodalumab 210 mg también resultó ser estadísticamente superior a ustekinumab. En comparación con secukinumab e ixekizumab (inhibidores de la IL-17A), brodalumab logra resultados de tratamiento similares a las 12 semanas. El perfil toxicológico del brodalumab es benigno, siendo los eventos adversos más comunes registrados nasofaringitis, dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior y artralgia, la mayoría leves o moderados en gravedad. En comparación con secukinumab e ixekizumab, no se aprecian diferencias sustanciales en el perfil de seguridad.

Desde el punto de vista mecanístico, el brodalumab aporta la relativa innovación de actuar sobre los receptores A de la interleucina 17 (IL-17RA), mientras que secukinumab e ixekizumab actúan inactivando directamente la IL-17A. Aunque ésta se reconoce como el isotipo de IL-17 más significativo en la patogénesis de la psoriasis, existen otras interleucinas, como la IL-17F e la IL-25, que también interactúan con el IL-17RA IL-17 para provocar la señalización inflamatoria. En este sentido, la capacidad de brodalumab para bloquear los efectos de todas las citocinas que interactúan con IL-17RA podría teóricamente contribuir a una mayor eficacia clínica; sin embargo, tal diferencia no se aprecia con los datos actualmente disponibles.

- **Cuéllar Rodríguez S.** Brodalumab (Kyntheum[®]) en psoriasis. *Panorama Actual Med* 2018; 42(416): XXX-XXX

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, 2017*).

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 incidencia 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. 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 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 alfa (*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.

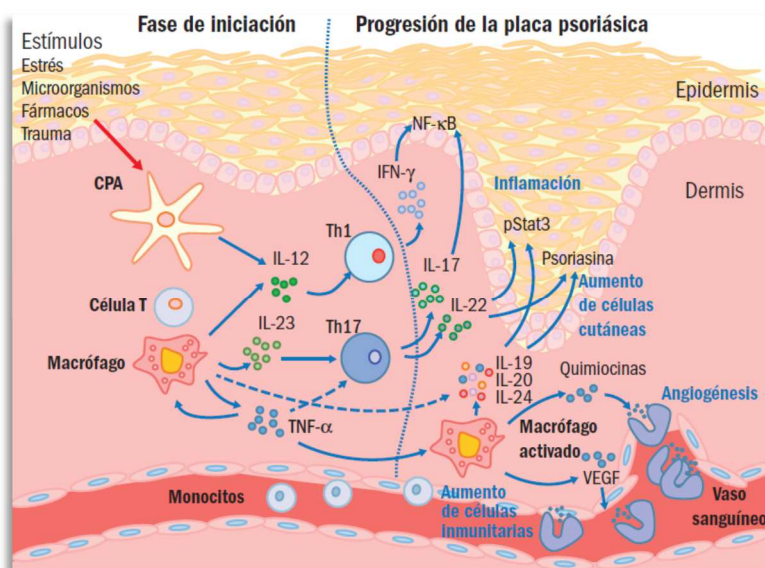


Figura 1.- Iniciación y progresión de la lesión psoriásica. CPA: célula presentadora de antígenos; IFN- γ : interferón gamma; IL: interleucinas; NF- κ B: factor nuclear κ B; Th: linfocitos T *helper* (facilitadores); *TNF α* : factor de necrosis tumoral α ; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

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 asimétrica 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 fi suras. 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 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 eritrodérmica.

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 breya 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 breya 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 α es una citocina extremadamente proinflamatoria y muy relevante en el desarrollo de la inflamación en la psoriasis. De hecho, el TNF α 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 α** fue desarrollada precisamente para bloquear el TNF α e impedir o limitar su actividad y, en consecuencia, reducir las interacciones entre las células inmunes y los queratinocitos.

La neutralización del TNF α impide su interacción con sus receptores (TNFR 1) y, con ello, la subsiguiente cascada bioquímica que, entre otras, desemboca en la activación del *factor nuclear kappa B* (NF- κ 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 κ 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 α 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 α** 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 artritis psoriásica, la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante y la espondiloartritis.

Tanto el **secukinumab** como el **ixekizumab** son anticuerpos monoclonales humanos que se unen, 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 κ B* (NF κ B). Por su parte, el **brodalumab** se une al receptor de la IL-17A (IL-17AR), bloqueando la actividad de la IL-17A, además de la IL-17F y del heterodímero IL-17A/F. Estos tres medicamentos han sido autorizados 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 la respuesta inmune adaptativa; también es producida por linfocitos T CD8+ y $\gamma\delta$, 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 κ B* (NF κ B), 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 κ B* (NF κ B), implicado directamente en los procesos hiperproliferativos de la epidermis en la progresión de la placa psoriásica.

El **ustekinumab** es un anticuerpo monoclonal frente a IL-12 e IL-23, autorizado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada o grave en adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas, incluyendo metotrexato, ciclosporina y PUVA. La IL-12 y la IL-23 contribuyen a la activación de los linfocitos *natural killers* (NK) y a la activación y diferenciación de los linfocitos CD4+ y su regulación parece estar alterada en pacientes con psoriasis y otras patologías de etiología autoinmune. De ahí, que la formación de complejo de ustekinumab con dichas interleucinas, impida la activación del receptor celular de éstas (IL-12R β 1), tanto solo como formando parte de receptores complejos duales (IL-12R β 1/ β 2 e IL-12R β 1/23R), y en consecuencia interrumpa la señalización bioquímica intermediada por estos receptores, que participa en la

secreción de citocinas inflamatorias implicadas en la psoriasis por parte de determinadas poblaciones de linfocitos.

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

ACCIÓN Y MECANISMO

El brodalumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante de tipo IgG₂ que se une con elevada afinidad al receptor A de la interleucina 17 (IL-17RA), bloqueando las actividades biológicas de las citocinas proinflamatorias IL-17A, IL-17F e IL-17A/F, lo que se traduce en la inhibición de la inflamación y de los síntomas clínicos de la psoriasis. 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 la respuesta inmune adaptativa; también es producida por linfocitos T CD8⁺ y $\gamma\delta$, 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 κ B* (NF κ B), 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 κ B* (NF κ B), implicado directamente en los procesos hiperproliferativos de la epidermis en la progresión de la placa psoriásica.

El brodalumab no solo es capaz de unirse a linfocitos, sino también a macrófagos, histiocitos, células dendríticas, miocitos (lisos y estriados), miofibroblastos y células epiteliales.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del brodalumab han sido adecuadamente contrastadas en la indicación autorizada mediante tres ensayos clínicos principales o pivotaes (*AMAGINE-1, 2 y 3*) de fase 3 (confirmatorios de eficacia y seguridad), aleatorizados, multicéntricos, multinacionales, doblemente ciegos y enmascarados, controlados con placebo y, en dos de ellos, también con un comparador activo (ustekinumab).

En el ensayo clínico *AMAGINE-1* se incluyó una fase de inducción con doble enmascaramiento y control con placebo de 12 semanas seguida de una fase de retirada y retratamiento, también con doble enmascaramiento, de hasta 52 semanas. Los pacientes aleatorizados a brodalumab recibieron por vía subcutánea (SC) 210 mg o 140 mg en la semana 0 (día 1), semana 1 y semana 2, seguidos de la misma dosis cada 2 semanas. En la semana 12, se volvió a aleatorizar a los pacientes que habían recibido brodalumab y habían alcanzado una puntuación satisfactoria (0 o 1) en la puntuación *sPGA* (Valoración Global estática del Médico, *static Physicians Global Assessment*), para recibir placebo o continuar con brodalumab a su dosis de inducción. A partir de la semana 12, se administraron 210 mg de brodalumab cada dos semanas a los pacientes a los que se había administrado placebo desde el inicio, así como a quienes no se ajustaban a los criterios de la segunda aleatorización. Por otro lado, se ofreció la repetición del tratamiento a partir de la semana 16 a los pacientes con reaparición de la enfermedad y un tratamiento de rescate tras 12 semanas de retratamiento.

Por su parte, en los ensayos *AMAGINE-2 y 3*, en la fase de inducción, se aleatorizó a los pacientes para recibir 210 mg o 140 mg SC de brodalumab en la semana 0 (día 1), semana 1 y semana 2, seguidos de la misma dosis cada 2 semanas. En las semanas 0, 4 y 16, los pacientes asignados a ustekinumab SC con un peso ≤ 100 kg

recibieron 45 mg del medicamento, mientras que aquellos con >100 kg recibieron 90 mg; a continuación, recibieron la misma dosis cada 12 semanas. En la semana 12, se volvió a aleatorizar a los pacientes que habían recibido brodalumab para recibir 210 mg cada 2 semanas, 140 mg cada 2 semanas, 140 mg cada 4 semanas o 140 mg cada 8 semanas durante la fase de mantenimiento. Los pacientes que habían recibido el placebo desde el inicio comenzaron a recibir 210 mg de brodalumab cada 2 semanas a partir de la semana 12. En la semana 12, los pacientes del grupo de ustekinumab siguieron recibiendo ustekinumab, pero comenzaron a recibir 210 mg de brodalumab cada 2 semanas a partir de la semana 52. A partir de la semana 16, se ofreció tratamiento de rescate a los pacientes con una respuesta inadecuada única ≥ 3 en la sPGA o con una respuesta persistente de 2 en la sPGA durante al menos 4 semanas.

Las variables co-primarias de eficacia utilizadas en estos estudios consistieron en el porcentaje de pacientes que alcanzan a las 12 semanas el **PASI75**, es decir, una mejoría de al menos un 75% en la puntuación del **PASI*** (Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis, *Psoriasis Area and Severity Index*), aunque también se determinaron las tasas de respuesta **PASI90** y **PASI100**; la tasa de respondedores **sPGA**[†] (Valoración Global estática del Médico, *static Physicians Global Assessment*) y la de **PSI**[‡] (Inventario de síntomas de psoriasis; *Psoriasis Symptom Inventory*).

Las características de los tres ensayos clínicos pivotaes están recogidas en la **tabla 1**, mientras que los resultados de los mismos lo están en la **tabla 2**.

Tabla 1. Características de los ensayos clínicos pivotaes con brodalumab			
Características	AMAGINE-1	AMAGINE-2	AMAGINE-3
Número de pacientes aleatorizados	661	1.831	1.881
Edad (media)	46	45	45
Varones (%)	73	69	69
Peso (medio)	91	91	91
Duración de la psoriasis (años, media)	20	19	18
Artritis psoriásica (% pacientes)	27	19	20
Área corporal afectada (% media)	26	27	28
PASI inicial	20	20	20
PSI inicial	19	19	19
Tratamiento biológico previo	46	29	25

Tabla 2. Resultados de los ensayos clínicos pivotaes con brodalumab			
Variables clínicas: tasas de respuesta (%)	AMAGINE-1	AMAGINE-2	AMAGINE-3
PASI75: Brodalumab (210)	83	86	85
Brodalumab (140)	60	67	69
Ustekinumab (45/90)	-	70	69

* 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.

† 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 respondedor según esta variable implica, además, la mejora de al menos dos puntos en relación a la puntuación basal.

‡ La puntuación PSI (*Psoriasis Symptom Inventory*) tiene un rango de 0 (sano) a 32 (máxima gravedad); se considera respondedores a aquellos pacientes con una puntuación no superior a 8.

Placebo	3	8	6
PASI₉₀ : Brodalumab (210)	70	70	69
Brodalumab (140)	43	49	52
Ustekinumab (45/90)	-	47	48
Placebo	1	2	3
PASI₁₀₀: Brodalumab (210)	42	44	37
Brodalumab (140)	23	26	27
Ustekinumab (45/90)	-	22	19
Placebo	1	1	0
sPGA: Brodalumab (210)	76	79	80
Brodalumab (140)	54	58	60
Ustekinumab (45/90)	-	61	57
Placebo	1	4	4
PSI: Brodalumab (210)	61	68	61
Brodalumab (140)	53	52	53
Ustekinumab (45/90)	-	55	52
Placebo	4	7	6

(*) Todas las diferencias entre la dosis de 210 y 140 mg de brodalumab y el placebo fueron estadísticamente significativas para todas las variables. También lo fueron para las diferencias entre brodalumab 210 mg y ustekinumab 45/90 mg, salvo para la variable PSI.

La incidencia global de eventos adversos hasta la semana 12 fue comparable entre los brazos de tratamiento: 58% en el brazo de brodalumab 210 mg, 57% en el de brodalumab 140 mg, 56% en el de ustekinumab y 51% en el grupo placebo (EMA, 2017). Los eventos adversos más comunes fueron nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, artralgia, fatiga, prurito, dolor orofaríngeo, hipertensión y diarrea. La tasa de eventos ajustados a la exposición hasta la semana 52 fue comparable entre el brazo ustekinumab y ambas dosis brodalumab: 395 vs 401, respectivamente; tampoco hubo diferencias relevantes entre los grupos de tratamiento de brodalumab.

ASPECTOS INNOVADORES

El brodalumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante de tipo IgG₂ que se une con elevada afinidad al receptor A de la interleucina 17 (IL-17RA), bloqueando las actividades biológicas de las citocinas proinflamatorias IL-17A, IL-17F e IL-17A/F, lo que se traduce en la inhibición de la inflamación y de los síntomas clínicos de la psoriasis. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamientos sistémicos.

Los datos clínicos, procedentes de tres estudios pivotaes de fase 3 aleatorizados, multicéntricos, multinacionales, doblemente ciegos y enmascarados, controlados con placebo y, en dos de ellos, también con un comparador activo (ustekinumab), indican que a las 12 semanas existe una superioridad estadísticamente significativa de brodalumab 210 y 140 mg (SC) frente a placebo ($p < 0,001$). Dentro de estos estudios, la proporción combinada de pacientes que alcanzaron PASI₇₅ fue de 85% y 64% para brodalumab 210 mg y 140 mg, respectivamente, en comparación con 6% con placebo. El porcentaje de pacientes respondedores según la variable sPGA fue de 79% y 58% para brodalumab 210 mg y 140 mg, respectivamente, en comparación con 3% con placebo. Brodalumab fue también superior al placebo en términos de PASI₉₀ y PASI₁₀₀. Los datos combinados más allá de 12 semanas para los tres ensayos revelaron una tendencia positiva en los resultados,

con un 64% de respondedores según sPGA a las 52 semanas con brodalumab 210 mg y un 46% con brodalumab 140 mg.

En la semana 12, las proporciones de pacientes respondedores PASI 75 o sPGA fueron mayores en el brazo de brodalumab 210 mg en comparación con el de brodalumab 140 mg. Brodalumab 210 mg también resultó ser estadísticamente superior a ustekinumab a las 12 semanas con respecto a PASI 90, PASI 100 y sPGA.

En comparación con secukinumab e ixekizumab, brodalumab logra resultados de tratamiento similares a las 12 semanas. Aunque no se dispone de estudios directamente comparativos, la comparación en paralelo – que siempre debe ser valorada con mucha prudencia – de los datos acumulados⁵ para el ixekinumab (Cuéllar, 2016) arrojan tasas de respuesta a las 12 semanas para sPGA, PASI75, PASI90 y PASI100 del 81-83%, 87-90%, 68,71% y 35-41%, respectivamente, que son claramente equiparables a los datos globales del brodalumab 210 mg: 76-80%, 83-85%, 69-70% y 37-44%, respectivamente.

El perfil toxicológico del brodalumab es benigno, siendo los eventos adversos más comunes registrados nasofaringitis, dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior y artralgia, la mayoría leves o moderados en gravedad. Menos del 2% de los pacientes experimentaron neutropenia o infección por *Candida*, aunque la neutropenia fue transitoria y sin infecciones asociadas, y las infecciones por *Candida* fueron de intensidad leve a moderada y se resolvieron sin interrupción del tratamiento. Cabe indicar que los fármacos anti-IL-17, como secukinumab, ixekizumab o el propio brodalumab, presentan el riesgo teórico de aumentar la incidencia de infección por candidiasis mucocutánea, en base a estudios genéticos de pacientes que carecen de inmunidad IL-17. En comparación con secukinumab e ixekizumab, no se aprecian diferencias sustanciales en el perfil de seguridad.

Desde el punto de vista mecanístico, el brodalumab aporta la relativa innovación de actuar sobre los receptores A de la interleucina 17 (IL-17RA), mientras que secukinumab e ixekizumab actúan inactivando directamente la IL-17A. Aunque ésta se reconoce como el isotipo de IL-17 más significativo en la patogénesis de la psoriasis, existen otras interleucinas, como la IL-17F e la IL-25, que también interactúan con el IL-17RA IL-17 para provocar la señalización inflamatoria. En este sentido, la capacidad de brodalumab para bloquear los efectos de todas las citocinas que interactúan con IL-17RA podría teóricamente contribuir a una mayor eficacia clínica; sin embargo, tal diferencia no se aprecia con los datos actualmente disponibles.

VALORACIÓN

BRODALUMAB

▼ KYNTHEUM® (Leo)

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 sean candidatos a tratamiento sistémico

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

⁵ Estudios UNCOVER-1, 2 y 3, totalizando 3.866 pacientes, con características muy similares a los estudios clínicos con brodalumab: pacientes con psoriasis con edad media de 45 años, 67% varones y un valor basal de PASI de 20.

Ixekinumab	Taltz	Lilly	2016
Brodalumab	Kyntheum	Leo	2018

BIBLIOGRAFÍA

- **Blair HA.** Brodalumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Drugs*. 2018; 78(4): 495-504. doi: 10.1007/s40265-018-0888-4.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Ixekizumab (Taltz®) en psoriasis. *Panorama Actual Med* 2017; 41(400): 82-90.
- **European Medicines Agency (EMA).** Kyntheum®. European Public Assessment Report (EPAR). *EMA/332657/2017; EMEA/H/C/003959*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003959/WC500232916.pdf
- **Farahnik B, Beroukhim K, Abrouk M, Nakamura M, Zhu TH, Singh R, et al.** Brodalumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016; 6(2): 111-24. doi: 10.1007/s13555-016-0121-x.
- **Papp KA, Gordon KB, Langley RG, Lebwohl MG, Gottlieb AB, Rastogi S, et al.** Impact of previous biologic use on the efficacy and safety of brodalumab and ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: integrated analysis of the randomized controlled trials AMAGINE-2 and AMAGINE-3. *Br J Dermatol*. 2018 Feb 28. doi: 10.1111/bjd.16464.