



Inhibidores IL-23 en el tratamiento de la psoriasis.

Cesar Bolívar Vaca Salazar ¹, Genaro Christian Domínguez Arboleda ², Cesar Sebastián Quera San Miguel ³, Eleany Maritza Quevedo Rodríguez ⁴, Nayarit Maria Reyes Diaz ⁵, Fernando Gabriel Guzmán Farfán ⁶, Valeria del Rocío León Espinoza⁷, Edwin Stalin Lucas Baño ⁸, Sandra Marianela Encalada Ortiz⁹, John Israel Galarza Mendoza ¹⁰, Darling Lizbeth Dávila Burgos ¹¹, Narcisa de Jesús Maurath Maurath¹².

ARTICULO DE REVISIÓN

RESUMEN

Introducción: La psoriasis es una enfermedad crónica de la piel que afecta a millones de personas en todo el mundo, caracterizada por placas rojas y escamosas en la piel. A lo largo de los años, se han desarrollado diversas estrategias terapéuticas para abordar esta afección, incluidas terapias tópicas, fototerapia y tratamientos sistémicos entre los cuales se encuentran los inhibidores de la IL-23. **Objetivo:** El objetivo de este artículo de revisión es examinar y resumir la evidencia más reciente sobre las nuevas terapias con inhibidores de la IL-23 en el tratamiento de la psoriasis. **Metodología:** Se realizó una búsqueda de estudios publicados en inglés y español desde 2014 en bases de datos científicas como PubMed, Google Scholar y Scopus. Se utilizaron términos de búsqueda específicos para identificar estudios relevantes sobre la eficacia y seguridad de los inhibidores de la IL-23 en pacientes con psoriasis. **Resultados:** Los inhibidores de la IL-23, como ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab y risankizumab, han demostrado ser opciones terapéuticas seguras y eficaces para la psoriasis en placas de moderada a grave. Estos medicamentos han mostrado consistentemente altas tasas de mejoría en el Índice de Área y Severidad de la Psoriasis (PASI) en diversos estudios clínicos, siendo superiores o al menos equivalentes a otros tratamientos biológicos en términos de eficacia. En cuanto a la seguridad, los inhibidores de la IL-23 han sido bien tolerados en general, con eventos adversos comunes como infecciones del tracto respiratorio superior y eritema en el lugar de la inyección. **Conclusión:** Los inhibidores de la IL-23 representan una importante adición al arsenal terapéutico para el manejo de la psoriasis en placas, ofreciendo a los pacientes opciones efectivas y seguras para controlar esta enfermedad dermatológica crónica.

Palabras clave: Psoriasis, inhibidores de la IL-23, ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab, risankizumab.

IL-23 inhibitors in the treatment of psoriasis.

ABSTRACT

Introduction: Psoriasis is a chronic skin disease that affects millions of people around the world, characterized by red, scaly plaques on the skin. Over the years, various therapeutic strategies have been developed to address this condition, including topical therapies, phototherapy, and systemic treatments including IL-23 inhibitors. **Objective:** The objective of this review article is to review and summarize the most recent evidence on new IL-23 inhibitor therapies in the treatment of psoriasis. **Methodology:** A search was carried out for studies published in English and Spanish since 2014 in scientific databases such as PubMed, Google Scholar and Scopus. Specific search terms were used to identify relevant studies on the efficacy and safety of IL-23 inhibitors in patients with psoriasis. **Results:** IL-23 inhibitors, such as ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab, and tristenkizumab, have been shown to be safe and effective therapeutic options for moderate to severe plaque psoriasis. These medications have consistently shown high rates of improvement in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in various clinical studies, being superior or at least equivalent to other biological treatments in terms of effectiveness. In terms of safety, IL-23 inhibitors have been generally well tolerated, with common adverse events including upper respiratory tract infections and injection site erythema. **Conclusion:** IL-23 inhibitors represent an important addition to the therapeutic arsenal for the management of plaque psoriasis, offering patients effective and safe options to control this chronic dermatological disease.

Keywords: Psoriasis, IL-23 inhibitors, ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab, tristenkizumab.

Instituição afiliada: Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0001-6242-2976>¹, Universidad de Especialidades Espíritu Santo <https://orcid.org/0009-0005-6891-5084>², Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0000-0002-4582-4359>³, Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0005-6548-3116>⁴, Universidad Nacional Experimental Rómulo Gallegos <https://orcid.org/0009-0003-9075-5553>⁵, Escuela Superior Politécnica del Litoral <https://orcid.org/0009-0008-0405-8185>⁶, Universidad Tecnológica Ecotec <http://orcid.org/0009-0004-4573-5032>⁷, Universidad de Guayaquil⁸, Universidad Católica Santiago de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0003-6659-9773>⁹, Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0005-1598-4027>¹⁰, Universidad de Guayaquil <https://orcid.org/0009-0001-4718-1924>¹¹, Universidad de Especialidades Espíritu Santo <https://orcid.org/0000-0001-7995-4242>¹²

Dados da publicação: Artigo recebido em 19 de Fevereiro e publicado em 09 de Abril de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n4p930-938>

Autor correspondente: Cesar Bolívar Vaca Salazar dr.cesarvaca.90@mail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUCCIÓN.

La psoriasis es una enfermedad cutánea crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo, caracterizada por la presencia de placas rojas y escamosas en la piel{Citation}. A lo largo de los años, se han desarrollado diversas estrategias terapéuticas para abordar esta afección, que van desde terapias tópicas y fototerapia hasta tratamientos sistémicos. Sin embargo, en los últimos tiempos, se han introducido terapias biológicas innovadoras que han transformado el manejo de la psoriasis, ofreciendo alternativas de tratamiento más eficaces y seguras para los pacientes.

Estas terapias biológicas se han convertido en un componente esencial en el tratamiento de la psoriasis moderada a grave, especialmente en pacientes que no responden adecuadamente a otras modalidades terapéuticas. Estos fármacos están diseñados para interferir con vías inmunitarias específicas que desempeñan un papel crucial en el desarrollo de la psoriasis, como las citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 23 (IL-23) y la interleucina 17 (IL-17). Al dirigirse a estos mediadores específicos, las terapias biológicas pueden reducir la inflamación y la proliferación celular características de la psoriasis, mejorando así los síntomas y la calidad de vida de los pacientes.

Entre las terapias biológicas actualmente disponibles para el tratamiento de la psoriasis se encuentran los agentes que inhiben el TNF- α , como el infliximab, el etanercept y el adalimumab, así como los que bloquean la IL-17, como el secukinumab y el ixekizumab. Asimismo, se han desarrollado terapias que inhiben la IL-23, como el ustekinumab y el guselkumab. Estos medicamentos se administran generalmente por vía subcutánea o intravenosa y han demostrado ser seguros y eficaces en numerosos ensayos clínicos.

A pesar de los avances logrados en el tratamiento de la psoriasis con terapias biológicas, aún persisten desafíos significativos, como la variabilidad en la respuesta de los pacientes a los tratamientos, la duración óptima del tratamiento y la aparición de efectos secundarios a largo plazo. Además, el costo de estas terapias puede resultar prohibitivo para algunos pacientes y sistemas de salud.

El objetivo de este artículo de revisión es examinar y resumir la evidencia más reciente sobre las nuevas terapias con inhibidores de la IL-23 en el tratamiento de la psoriasis.

METODOLOGIA.

Para llevar a cabo la revisión sobre los inhibidores de la IL-23 en el tratamiento de la psoriasis, se realizó una búsqueda exhaustiva de estudios publicados en inglés y español desde el año 2014 en bases de datos científicas como PubMed, Google Scholar y Scopus. Se utilizaron términos de búsqueda como “psoriasis”, “inhibidores de la IL-23”, “ustekinumab”, “guselkumab”, “tildrakizumab” y “risankizumab” para identificar estudios clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis relevantes. Se incluyeron estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de los inhibidores de la IL-23 en pacientes con psoriasis, excluyendo aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión predefinidos o que no estaban relacionados con el tema de interés.

Se extrajo información relevante de los estudios incluidos y se realizó un análisis crítico, sintetizando los resultados de manera narrativa. Se destacaron las principales conclusiones de los estudios incluidos y se discutió su relevancia clínica.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Inhibidores de la interleucina 23 (IL-23).

En los últimos años, se ha producido un avance significativo en la comprensión de la patogénesis de la psoriasis, con un enfoque particular en el papel de las células T colaboradoras tipo 17(1,2). Este progreso ha impulsado el desarrollo de nuevas clases de fármacos biológicos que apuntan a los reguladores clave a lo largo de la vía de la enfermedad. Entre estos, los inhibidores de la interleucina-23, como ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab y risankizumab, han surgido como opciones terapéuticas seguras y eficaces para la psoriasis en placas de moderada a grave(1,3).

Ustekinumab.

Ustekinumab, un anticuerpo monoclonal totalmente humano de la clase IgG1κ, se dirige a la subunidad p40 compartida por las interleucinas IL-12 e IL-23(3). Su eficacia en el tratamiento de la psoriasis en placas ha sido validada en diversos ensayos clínicos(4). Un estudio inicial mostró que todas las dosis de ustekinumab lograron al menos un 75% de mejora en el Índice de Área y Severidad de la Psoriasis (PASI 75) en la semana 12, con las dosis de 90 mg administradas cada cuatro semanas obteniendo los mejores resultados con un 81%(3). Estudios posteriores de fase III, como PHOENIX 1 y 2, confirmaron estos hallazgos, demostrando tasas de PASI 75 del 66-76% con dosis de 45-90 mg administradas cada 12 semanas(5). En un ensayo comparativo directo con

etanercept, ustekinumab demostró una mayor eficacia en términos de PASI 75 y PASI 90. El uso sostenido de ustekinumab durante al menos 5 años ha demostrado ser seguro y eficaz(6). Los eventos adversos más comunes incluyen infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, artralgia, dolor de cabeza y eritema en el sitio de la inyección, que no difirieron significativamente de los observados en el grupo de placebo(7). Las infecciones graves fueron poco frecuentes y no se identificaron problemas de seguridad adicionales en el seguimiento a largo plazo.

Guselkumab.

Guselkumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 λ completamente humano dirigido a la subunidad p19 de IL-23, ha demostrado eficacia en el tratamiento de la psoriasis en placas en diversos estudios clínicos(3,8). En el ensayo de fase II X-PLORE, todos los grupos de dosificación de guselkumab lograron una mejora significativa en la Evaluación Global del Médico (PGA) y el Índice de Área y Severidad de la Psoriasis (PASI) en comparación con el placebo(9).

Los estudios clínicos de fase III VOYAGE 1/2 confirmaron estos hallazgos al demostrar que guselkumab es altamente efectivo en comparación con el placebo y adalimumab, según lo evaluado por la Evaluación Global del Médico (PGA) y el Índice de Área y Severidad de la Psoriasis (PASI)(8,10). Además, un ensayo comparativo directo con secukinumab en el estudio ECLIPSE mostró la superioridad a largo plazo de guselkumab en la mejora de PASI 90 en la semana 48(10,11).

Estos resultados se mantuvieron durante 4 años en los estudios VOYAGE. En ensayos adicionales en poblaciones asiáticas y japonesas, guselkumab demostró una eficacia consistente en la mejora de la psoriasis(12).

En términos de seguridad, guselkumab fue bien tolerado en general, con eventos adversos comunes como infecciones del tracto respiratorio superior, eritema en el lugar de la inyección y dolor de cabeza. No se identificaron problemas de seguridad adicionales en el seguimiento a largo plazo, y los eventos adversos graves fueron raros(3,7).

Tildrakizumab

Tildrakizumab, un anticuerpo monoclonal IgG1k humanizado dirigido a la subunidad p19 de IL-23, ha demostrado eficacia en el tratamiento de la psoriasis(13). En un ensayo de fase II, dosis de 5, 25, 100 o 200 mg administradas en las semanas 0 y 4, y luego cada 12 semanas, mostraron mejoras significativas en el PASI en comparación con el placebo, con los grupos de

dosis más altos manteniendo la eficacia hasta la semana 72(13).

En los ensayos de fase III reSURFACE, dosis de 100 y 200 mg de tildrakizumab mostraron mejoras significativas en la PGA y en el PASI en comparación con el placebo en reSURFACE 1, y fueron más efectivas que el etanercept en reSURFACE 2(13). Las respuestas al tratamiento se mantuvieron durante 3 años, con muchos pacientes logrando mejoras en el PASI en la semana 52 después de una respuesta parcial en la semana 28(11,14).

En cuanto a la seguridad, tildrakizumab presentó un perfil similar al guselkumab, con nasofaringitis, dolor de cabeza y reacción en el lugar de la inyección como los eventos adversos más comunes Reich. Los eventos adversos graves fueron poco frecuentes y se mantuvieron con una baja incidencia después de casi 3 años de tratamiento con tildrakizumab(7,11).

Risankizumab

Risankizumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado, se dirige específicamente contra la subunidad p19 de IL-23, un objetivo terapéutico clave en la psoriasis(3). Estudios clínicos han demostrado su eficacia en el tratamiento de esta enfermedad(13). En un ensayo de fase II, se observó que risankizumab fue más efectivo que ustekinumab, otro fármaco comúnmente utilizado en la psoriasis, con tasas más altas de mejoría en la gravedad de la enfermedad, medida por el índice PASI(13).

Los ensayos de fase III, UltIMMA-1 y -2, confirmaron estos resultados, mostrando una alta eficacia de risankizumab en términos de PGA y PASI en comparación con el placebo y adalimumab. Un estudio comparativo directo con secukinumab en el ensayo ECLIPSE demostró la superioridad a largo plazo de risankizumab en la mejora de PASI 90 en la semana 48(10).

Estos resultados respaldan el papel de risankizumab como una opción terapéutica efectiva y segura para pacientes con psoriasis moderada a grave(8,13). Los eventos adversos más comunes observados en los ensayos clínicos fueron generalmente leves o moderados y consistentes con los perfiles de seguridad conocidos para este tipo de medicamentos(3,8).

CONCLUSIÓN.

Los inhibidores de la interleucina 23 (IL-23), incluidos ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab y risankizumab, han surgido como opciones terapéuticas seguras y eficaces para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave. Estos medicamentos han demostrado consistentemente altas tasas de mejoría en el Índice de Área y Severidad de la Psoriasis (PASI) en diversos estudios clínicos. Además, han mostrado ser superiores o al menos equivalentes a otros

tratamientos biológicos, como etanercept y adalimumab, en términos de eficacia.

En cuanto a la seguridad, estos inhibidores de la IL-23 han sido bien tolerados en general, con eventos adversos comunes como infecciones del tracto respiratorio superior, eritema en el lugar de la inyección y dolor de cabeza. Las infecciones graves han sido poco frecuentes, y no se han identificado problemas de seguridad adicionales en el seguimiento a largo plazo, lo que sugiere un perfil de seguridad favorable para su uso continuado en el tratamiento de la psoriasis.

Los inhibidores de la IL-23 representan una importante adición al arsenal terapéutico disponible para el manejo de la psoriasis en placas, ofreciendo a los pacientes opciones efectivas y seguras para controlar esta enfermedad dermatológica crónica.

REFERENCIAS.

1. Huang X, Shentu H, He Y, Lai H, Xu C, Chen M, et al. Efficacy and safety of IL-23 inhibitors in the treatment of psoriatic arthritis: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *Immunol Res* [Internet]. 2023;71(4):505-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10425519/>
2. Hu P, Wang M, Gao H, Zheng A, Li J, Mu D, et al. The Role of Helper T Cells in Psoriasis. *Front Immunol* [Internet]. 15 de diciembre de 2021;12:788940. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8714744/>
3. Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2021;22(2):173-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7727454/>
4. Gönülal M, Balcı DD, Öztürk A, Doğan S. Effectiveness and safety of ustekinumab for the treatment of psoriasis; six years of clinical experience. *Journal of Dermatological Treatment* [Internet]. 31 de diciembre de 2023;34(1):2241941. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09546634.2023.2241941>
5. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 17 de mayo de 2008;371(9625):1665-74.
6. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1371-83.
7. Hadas E, Bozek A, Cudak A, Ciuk A, Jarzab J. Examples of adverse effects after biological therapy. *Postepy Dermatol Alergol* [Internet]. octubre de 2020;37(5):712-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7675069/>

8. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* marzo de 2017;76(3):405-17.
9. Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, Prinz JC, Wasfi Y, Li S, et al. A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 9 de julio de 2015;373(2):136-44.
10. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 7 de septiembre de 2019;394(10201):831-9.
11. Reich K, Warren RB, Iversen L, Puig L, Pau-Charles I, Igarashi A, et al. Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 148 weeks. *Br J Dermatol.* marzo de 2020;182(3):605-17.
12. Zhu X, Zheng M, Song M, Shen YK, Chan D, Szapary PO, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). *J Drugs Dermatol.* febrero de 2013;12(2):166-74.
13. Papp K, Thaçi D, Reich K, Riedl E, Langley RG, Krueger JG, et al. Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* octubre de 2015;173(4):930-9.
14. Diotallevi F, Paolinelli M, Radi G, Offidani A. Latest combination therapies in psoriasis: Narrative review of the literature. *Dermatol Ther [Internet].* octubre de 2022;35(10):e15759. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9786636/>