

Riesgos y beneficios de espesolimab en el tratamiento de la psoriasis pustulosa generalizada

Risks and benefits of espesolimab for the treatment of generalized pustular psoriasis

Iván David Lozada Martínez ¹✉ , Yessica Patricia Filorio Campos ² , Julio Cesar Arce ³ ,
Rafael González ⁴ 

Filiación y grado académico

¹ Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

² Universidad Autónoma del Estado de México, Ciudad de México, México.

³ Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia.

⁴ Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.

Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron de manera equitativa a la concepción, exploración y realización de este trabajo.

Fuentes de financiamiento

La investigación fue realizada con recursos propios.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 15-01-2023

Aceptado: 06-03-2023

Publicado en línea: 24-05-2023

Citar como

Lozada ID, Filorio YP, Arce JC, González R. Riesgos y beneficios de espesolimab en el tratamiento de la psoriasis pustulosa generalizada. Rev Peru Cienc Salud. 2023; 5(2): 157-8. doi: <https://doi.org/10.37711/rpcs.2023.5.1.407>

Correspondencia

Ivan David Lozada Martínez
Dirección: Colombia.
E-mail: ilozada@unab.edu.co

Sr. Editor. La psoriasis pustulosa generalizada (PPG) es una enfermedad inmunomediada seria, variante infrecuente de la psoriasis, caracterizada por la aparición de lesiones pustulosas en toda la topografía corporal, las cuales tienen un curso tórpido y difícil de resolver ⁽¹⁾. Actualmente, se desconocen muchos aspectos respecto a su patogenia y fisiopatología, por lo que es una línea de investigación de interés en dermatología e inmunogenética ^(1,2).

La interleucina 36 (IL-36), miembro de la superfamilia de IL-1, ha sido mencionada como un actor fundamental en el eje desencadenante de reacciones inflamatorias en esta condición, debido a que algunos estudios han encontrado un desbalance en sus niveles, con tendencia al alza ^(3,4). En años recientes, se empezaron a diseñar fármacos dirigidos a contrarrestar estas proteínas, lo que dio lugar a la era de los inhibidores del receptor de IL-36 ^(2,4). El espesolimab, un anticuerpo antirreceptor de IL-36, demostró a lo largo del 2021 su potencial para resolver de manera rápida y eficaz las lesiones pustulosas ^(5,6). No obstante, también se observaron eventos adversos que ponen en jaque su seguridad ^(5,6), siendo necesario discutir su potencial uso.

A inicios del 2021, Mrowietz et al. ⁽⁶⁾ publicaron los resultados de un ensayo multicéntrico controlado aleatorizado fase IIa, el cual evaluó la eficacia y seguridad de espesolimab en 59 pacientes con pustulosis palmoplantar, divididos en 3 grupos (placebo, n = 21; 300 mg, n = 19; 900 mg), a los cuales se les administró el fármaco o placebo cada 4 semanas, por un total de 12 semanas ⁽⁶⁾. El desenlace de eficacia fue evaluado a través del índice PPP ASI50 (*Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index 50*), determinado por una reducción de $\geq 50\%$ del puntaje basal a la semana 16. Los autores evidenciaron que a la semana 16 el 31,6 % de ambos grupos intervención lograron una reducción significativa del índice, en comparación al 23,8 % del grupo placebo, pero sin lograr la meta (diferencia de riesgo [DR] 0,078; IC 95 %, -0,190 – 0,338). Este estudio encontró una tolerancia adecuada, sin reporte de eventos adversos; esto permitió concluir a los autores que, aunque espesolimab lograra mejorar el índice de severidad de la enfermedad, no fue lo esperado y pudo existir el sesgo de que coincidiera la resolución de las lesiones, de acuerdo a la historia natural de la enfermedad en algunos pacientes ⁽⁶⁾.

Por otro lado, a finales del mismo año, Bachelez et al. ⁽⁵⁾ publicaron también un ensayo fase II que evaluó el perfil de seguridad y eficacia de espesolimab en PPG, pero esta vez conformado por solo dos grupos (900 mg, n = 35 vs. placebo, n = 18). Estos podían recibir una dosis a los 8 días, o como tratamiento de rescate posterior a los 8 días, realizándose seguimiento hasta la semana 12. Se estableció como meta primaria conseguir una reducción significativa en el puntaje GPPGA (*Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment*), oscilando esta entre 0 (sin lesiones) y 4 (lesiones severas). Al inicio del estudio, el porcentaje de pacientes que tenían puntaje de 3 y 4 en los grupos de espesolimab y placebo tenían, era 46 % vs. 39 %; y 37 % vs. 33 %, respectivamente ⁽⁵⁾. Al finalizar la primera semana, el 54 % de los pacientes del grupo intervención tuvo un puntaje de GGPGA de 0, en comparación al 6 % del grupo control (p < 0,001).

Al final del estudio, el grupo intervención reportó que el 43 % de sus integrantes tuvo un puntaje de 0 o 1 (n = 15/35), en comparación al grupo placebo, donde solo el 11 % consiguieron esta meta (n = 2/18). Ahora bien, lo cautivador de este estudio es el perfil de seguridad observado. Se presenció reacción adversa a la droga en 2 pacientes del grupo intervención. En este mismo grupo, el 17 % desarrolló algún tipo de infección, y el 47 % a lo largo del estudio. Al evaluar la presencia de anticuerpos antespeseolimab, se detectó que el 46 % (n = 23/50) de los que al menos habían recibido una dosis, los habían desarrollado ⁽⁵⁾. Entonces, frente a estos resultados tan controversiales, surge el interrogante: ¿vale la pena utilizar espesolimab?

Por un lado, se encontró que efectivamente se obtuvieron resultados significativos en cuanto a la reducción del puntaje de GPPGA, tanto a la primera semana como a la última; sin embargo, por otro lado, se encontró el desarrollo de anticuerpos que pudieran explicar la aparición de las reacciones adversas, las cuales no culminaron en muerte. Recientemente, Baum et al. ⁽⁴⁾ publicaron el ensayo más reciente sobre la utilidad de espesolimab, donde estudiaron la regulación al alza o baja de vías de señalización involucradas en el proceso de inflamación de la PPG, las cuales incluían a la IL-36 ⁽⁴⁾. Los autores compararon el perfil molecular del tejido de piel lesionado y no lesionado, contrastando la regulación entre pacientes con PPG (n = 7) o pustulosis palmoplantar (n = 8) vs. personas sanas (n = 16). Estas muestras fueron tomadas pre y postratamiento, evaluando secuenciación de ácido ribonucleico (RNA), histopatología e

inmunohistoquímica. Se evidenció variación en 1287 transcripciones, con tendencia al alza en vías de señalización ligadas a la IL-36, en pacientes con PPG o pustulosis palmoplantar no tratados. En contraste, aquellos pacientes que padecían de algunas de estas condiciones y que recibieron tratamiento tuvieron una regulación a la baja en la expresión de proteínas proinflamatorias, señalización de inflamación innata, mediadores neutrofilicos y otros biomarcadores o grupos celulares de la piel asociados al proceso inflamatorio ⁽⁴⁾. Entonces, existe plausibilidad biológica entre las bases moleculares que dieron pie a la fabricación de este fármaco y los desenlaces clínicos obtenidos en los ensayos, aunque aún no se han descrito posibles causas de los eventos adversos.

Es necesario esperar los resultados de estos ensayos en fases más avanzadas, que permitan conseguir respuestas a los interrogantes actuales sobre el balance riesgo-beneficio, dando prioridad a la seguridad del paciente. Los estudios realizados han tenido una muestra limitada que compromete la validez, tanto interna como externa, de los resultados obtenidos ^(4,5). Por el momento, parece ser que no es prudente utilizar espesolimab, teniendo en cuenta los riesgos; más aún, en pacientes con comorbilidades donde los eventos adversos pueden ser más severos.

REFERENCIAS

1. Samotij D, Szczech J, Reich A. Generalized Pustular Psoriasis: Divergence of Innate and Adaptive Immunity. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [Consultado 2022 Jul 12]; 22(16): 9048. doi: 10.3390/ijms22169048
2. Mações CO, Lé AM, Torres T. Generalized pustular psoriasis: the new era of treatment with IL-36 receptor inhibitors. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2022 [Consultado 2022 Jul 12]; 33(7): 2911-2918. doi: 10.1080/09546634.2022.2089335
3. Hwang J, Rick J, Hsiao J, Shi VY. A review of IL-36: an emerging therapeutic target for inflammatory dermatoses. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2022 [Consultado 2022 Jul 12]; 33(6): 2711-2722. doi: 10.1080/09546634.2022.2067819
4. Baum P, Visvanathan S, Garcet S, Roy J, Schmid R, Bossert S, et al. Pustular psoriasis: Molecular pathways and effects of spesolimab in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2022 [Consultado 2022 Jul 12]; 149(4): 1402-1412. doi: 10.1016/j.jaci.2021.09.035
5. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, Burden AD, Tsai TF, Morita A, et al. Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 [Consultado 2022 Jul 12]; 385(26): 2431-2440. doi: 10.1056/NEJMoa2111563
6. Mrowietz U, Burden AD, Pinter A, Reich K, Schäkel K, Baum P, et al. Spesolimab, an Anti-Interleukin-36 Receptor Antibody, in Patients with Palmoplantar Pustulosis: Results of a Phase IIa, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2021 [Consultado 2022 Jul 12]; 11(2): 571-585. doi: 10.1007/s13555-021-00504-0