

Tratamiento de la artritis psoriásica con ustekinumab en diferentes escenarios clínicos. Casos reales y revisión de la literatura

R.N. García Salinas, M.P. Girard Bosch, M.V. Martire, S.J. Magri, P. Arturi, A.S. Arturi

Especialidad de Reumatología y Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Italiano de La Plata.

Resumen

El tratamiento de la Artritis Psoriásica (APs) se basa en suprimir los signos y síntomas en todos los componentes de la enfermedad (articular, piel, entesis, compromiso axial). Dentro de las opciones terapéuticas contamos con los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), corticoides, drogas modificadoras de la enfermedad (DMARs) entre ellas el metotrexato y leflunomida, y los anti-TNF. Estas últimas han demostrado actualmente amplia eficacia a largo plazo y buen perfil de seguridad. Fueron el único mecanismo de acción para el tratamiento de la APs; sin embargo en el último año fue aprobado en varios países, ustekinumab, un inhibidor de la subunidad p40 de la IL12 y 23. Esta revisión presenta una serie de 6 casos clínicos donde hemos utilizado esta opción terapéutica en diferentes escenarios.

Palabras clave: artritis psoriásica, tratamiento, ustekinumab.

Abstract

The Psoriatic Arthritis (PsA) treatment is based on removing the signs and symptoms in all components of the disease (joint, skin, entheses, axial). Among the therapeutic options have nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), corticosteroids, disease-modifying drugs (DMARDs) including methotrexate and leflunomide, and TNF blocker, that demonstrated broad long-term efficacy and good safety profile; and were the only mechanism of action approved for PsA, however in the last year was approved in several countries, the first biological drug with a different mechanism of action, ustekinumab, an inhibitor of the p40 subunit of IL-12 and 23. This review presents a series of 6 clinical cases where we have used this therapeutic option in different scenarios.

Key words: psoriatic arthritis, treatment, ustekinumab.

Introducción

La Artritis Psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente a las articulaciones, forma parte del grupo de las espondiloartritis¹. La psoriasis afecta el 2-4% de la población y el 42% desarrollan enfermedad articular². La prevalencia se estima en 74 casos cada 100 mil habitantes, la incidencia de 6,26; (IC 95: 4,2-8,3) casos por 100 mil personas/años. La APs afecta a ambos sexos por igual siendo su incidencia mayor entre los 30 y 50 años³. La enfermedad cutánea precede a las manifestaciones articulares (75%) pero entre un 10 y 15% pueden aparecer en forma conjunta o iniciarse con el compromiso articular. La psoriasis cutánea puede preceder hasta 10 años el desarrollo de APs⁴.

Los criterios clasificatorios del grupo CASPAR son los utilizados, su sensibilidad y especificidad oscila el 90%, y son útiles para el diagnóstico temprano. Estos incluyen

psoriasis o historia familiar, dactilitis, negatividad para el factor reumatoideo, distrofia ungueal y neoformación ósea en radiografías. Es necesaria la evaluación por un reumatólogo con experiencia y la suma de 3 puntos es indicativa de APs⁵. La severidad de la APs radica también en un incremento en la mortalidad respecto de la población general. El aumento de la mortalidad se asocia a elevada actividad de la enfermedad y a la presencia de compromiso erosivo^{6,7}.

Con respecto al tratamiento de la forma periférica, los AINEs son la primera línea. Los DMARDs son aceptados universalmente, pero con escasa evidencia científica de su eficacia. Sin embargo, las nuevas guías de EULAR y las guías del grupo GRAPPA recomiendan los DMARDs con cautela, basados en estudios observacionales, su bajo costo y acceso universal^{8,9}.

No hay duda de que los agentes anti-TNF han sido

Correspondencia

E-mail: gsalinasrodrigo@gmail.com

una bisagra, dada su excelente eficacia en controlar los síntomas, la enfermedad cutánea y la progresión radiológica, impactando positivamente en la calidad de vida¹⁰. Hay aprobados cinco anti-TNF: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab e infliximab; y hasta hace poco tiempo, no existía un fármaco con un mecanismo de acción diferente, teniendo que optar, en casos de falla o eventos adversos, por mecanismos de acción no aprobados¹¹. Sin embargo, en 2015 se ha aprobado para su uso el Ustekinumab (UST) en APs. Este novedoso mecanismo de acción se basa en el rol patogénico que presentan la interleuquina (IL) 12 y 23 en la inducción y mantenimiento de la respuesta TH1 y TH17, respectivamente, induciendo la formación de IL17. UST es un anticuerpo monoclonal humano (IgG1k) dirigido contra la subunidad p40 que comparten la IL12 y 23. Este fármaco tiene un camino ya recorrido en el tratamiento de la psoriasis en placas desde 2008^{12,13}.

Se presentarán una serie de casos clínicos, a través de los cuales se revisará la evidencia actual de UST en APs.

Caso 1: Masculino, 57 años, artritis periférica oligoarticular de menos de 1 año con erosiones en interfalángicas distales en radiografías, psoriasis de 5 años, hermano con colitis ulcerosa, sin compromiso axial. La psoriasis no respondió al tratamiento local ni a metotrexato 25 mg (PASI 13,4, DLQI 12) y el compromiso articular sólo respondía a prednisona 7,5 mg por día, pero no al metotrexato (DAS28 5,67). Como comorbilidades presentaba hipotiroidismo e hipertensión arterial. Ante la falla al metotrexato, durante 8 meses, tanto cutánea como articular se decidió iniciar UST 90 mg, a los 6 meses presentó: PASI 4,3, DLQI 6 y DAS28 3,78.

Caso 2: Mujer, 45 años, con compromiso poliarticular, erosivo y psoriasis leve de 13 años, obesidad y diabetes. Luego de haber recibido combinación de metotrexato 25 mg parenteral con leflunomida 20 mg por más de un año, se inició etanercept, con falla secundaria al año. Luego recibió infliximab cuatro meses presentando nuevamente falla secundaria y se optó por adalimumab. Este tampoco alcanzó respuesta, observándose los siguientes parámetros: DAS28 5,8, HAQ 1,2 y PASI 6,2; reactantes de fase aguda: ERS 56 mm/1hr y PCR 18 mg/l. Luego de la falla a 3 anti-TNF se optó por tocilizumab, no presentó buena respuesta. Finalmente se inició UST 45 mg. Respuesta a los 6 meses: DAS 28 3,64, HAQ 0,5 y PASI 2,3.

Caso 3: Femenina, 42 años con APs poliarticular, erosiva, de 14 años de evolución y psoriasis moderada de 13 años. Luego de haber recibido metotrexato 25 mg tres años, se inicia infliximab. Ante la falla secundaria, se rota

por etanercept por siete meses y por nueva falla secundaria recibe adalimumab. Este último con falla primaria y los siguientes parámetros: DAS28 6,13, HAQ 2 y PASI 12; reactantes de fase aguda: ERS 80 mm/1hr y PCR 26 mg/L. Se inició UST 45 mg. Presentó buena respuesta en piel a los 3 meses con PASI de 3,2, respuesta articular parcial DAS28 4,43. Se evaluó a los 6 y 12 meses presentando DAS28: 2,22.

Caso 4: Hombre, 37 años, madre con psoriasis, debutó con dactilitis mano derecha y pie, dolor en talón que correspondía a entesitis, confirmada por ecografía (señal power doppler positiva), asociado a inflamación de rodilla sin daño radiológico, de 2 años de evolución, no presentaba síntomas axiales. No respondió a AINEs, escasa respuesta a la infiltración y al metotrexato durante un período de 4 meses. Al decidir iniciar tratamiento biológico, presentó una PPD de 20 mm, por lo cual se optó por iniciar UST 45 mg, con profilaxis con isoniacida (Tuberculosis latente). A los 3 meses presentó mejoría de la dactilitis y la artritis, a los 6 meses se constató ausencia de señal power doppler en entesis aquiliana con ausencia de dolor.

Caso 5: Femenina de 28 años, psoriasis leve (PASI 3,4) de 6 años, con artritis periférica que comprometía manos y pies de 3 años de evolución (DAS28 5,61 y HAQ 0,75), erosiones y proliferación ósea radiológica. Presentaba compromiso axial clínico con rigidez matinal mayor a 60 minutos, BASDAI de 5,2, edema de medula ósea en hueso ilíaco y sacro en MRI asociado a erosiones, HLA B27 positivo y hermano con antecedentes de uveítis. Falló a dos cursos de AINEs por 3 meses asociado a metotrexato 15 mg, debido al compromiso axial activo se inició Infliximab. Durante el tratamiento presentó reactivación de tuberculosis pulmonar, se suspendió tratamiento y luego del tratamiento de la tuberculosis se decidió iniciar UST 45 mg. A los 6 meses presentaba PASI 1,2, DAS28 3,2 y, BASDAI 1,5.

Caso 6: Masculino de 65 años de edad, psoriasis severa (PASI 17,2 y DLQI 20), artritis con compromiso erosivo de manos y pies (DAS28 6,55 y HAQ 1,25), de 7 años de evolución, hipertensión arterial, antecedentes de ACV, obesidad (IMC 35,5), dislipemia, y esteatosis hepática. Durante el tratamiento con metotrexato presentó un aumento en diez veces las transaminasas, por lo cual se suspendió. Si bien las enzimas mostraron disminución, no se normalizaron, por lo cual inició tratamiento con etanercept. Presentó respuesta articular parcial (DAS28 4,8 y HAQ 1); pero escasa respuesta en piel (PASI 15,1). Por ese motivo, se decidió iniciar UST 90 mg, con la siguiente respuesta a los 6 meses de tratamiento: DAS28 3,18, HAQ 0,5, PASI 2,40 y DLQI 6.

Discusión

Ustekinumab es un novedoso mecanismo de acción para el tratamiento de la APs con amplia experiencia en psoriasis en placa¹⁴. Si bien la evidencia es basta sobre efectividad y seguridad, la experiencia en la práctica clínica aún es escasa. La presente serie de casos de nuestra consulta intenta ilustrar el impacto clínico y funcional de este tratamiento en la vida real.

En todos los casos, ante el compromiso periférico se optó por DMARs, preferentemente metotrexato; en las recomendaciones de EULAR estos presentan un nivel de evidencia 1b y grado de recomendación B. Las guías de GRAPPA consideran el uso de DMARs por aspectos de costos y acceso, a diferencia de los anti-TNF que poseen mejor evidencia en la literatura. La falta de ensayos clínicos controlados y randomizados es la principal causa de dicha discusión^{8,9}. Un ejemplo es el estudio MIPA, el cual no logró los objetivos de eficacia; y en el estudio TICOPA, el metotrexato demostró alcanzar la actividad mínima de la enfermedad en el 22% de los pacientes^{15,16}.

En la actualización 2015 de EULAR, se recomienda que cuando no se alcanza el objetivo terapéutico con DMARs (3 y 6 meses) se debe iniciar un biológico, siendo de elección los anti-TNF. Sin embargo, consideran a UST un tratamiento de elección en los casos donde los anti-TNF no sean apropiados como primera línea de biológicos. No obstante, la actualización de las guías de GRAPPA consideran los anti-TNF en la primera línea de tratamiento junto a los DMARs y UST tiene lugar ante la falla de DMARs clásicos o anti-TNF, en compromiso periférico^{8,9}.

El primer caso contempla al UST en falla a metotrexato tanto para psoriasis como en APs. Los datos en psoriasis se sustentan en los estudios fase III, PHOENIX 1 y 2, que reclutaron alrededor de 2000 pacientes con psoriasis de moderada a severa, logrando una respuesta PASI 75 en más del 70%, en la semana 28, de los tratados en las ramas de UST 45 y 90 mg^{17,18}. El estudio ACCEPT demostró que UST es superior a etanercept, con respuesta PASI 75 en alrededor del 70% y 56,8% respectivamente, en la semana 12¹⁹. Los datos en psoriasis se completan con el estudio PEARL, en población coreana y taiwanesa con similares resultados²⁰. Los datos de psoriasis en placa no sólo justifican el uso de UST en el primer caso clínico como droga de inicio, sino también en el caso 2 y 3 donde es utilizado en falla a anti-TNF y es de apreciar que en el caso 5 no se observa respuesta al etanercept, pero sí al UST.

Enfocándonos en la APs, el uso de UST ya sea en pacientes con falla a metotrexato o naive se observan principalmente en el estudio PSUMMIT 1, que evaluó la eficacia y seguridad en 615 pacientes con APs, que

debían cumplir con los siguientes criterios: al menos 5 articulaciones inflamadas y dolorosas, PCR ≥ 3 mg/l e historia activa o pasada de psoriasis. El objetivo primario fue la respuesta ACR20 en la semana 24, la cual se logró en los pacientes que recibieron UST 45 y 90 mg al compararlo con placebo (42,4%, 49,5% y 22,8% respectivamente). En este estudio se evaluaron objetivos secundarios: ACR50 y ACR70, PASI75, DAS28-PCR, BASDAI, HAQ-DI, SF-36 y DLQI²¹. Los resultados muestran que UST es una opción razonable en primera línea de tratamiento biológico, sobre todo en aquellos pacientes con un componente de psoriasis en placa. Revisando el caso 6, podemos ver que si bien el etanercept resolvió, en parte, el compromiso articular, no tuvo impacto sobre la psoriasis; en este caso se eligió ustekinumab como una opción para cubrir ambos aspectos, sustentados por el estudio ACCEPT¹⁹.

En los casos 2 y 3 podemos observar en ellos falla a múltiples anti-TNF. El registro danés DANBIO observó que de 1422 pacientes con APs en tratamiento con anti-TNF, 548 tuvieron que cambiar, siendo la supervivencia del anti-TNF de 2.2 años, la supervivencia del segundo y tercer anti-TNF era de 1.3 y 1.1 años, respectivamente, las características principales de la población que cambiaba fueron: sexo femenino, alta actividad, elevado HAQ, y fatiga²². Recientemente, el mismo grupo mostró que la supervivencia del segundo anti-TNF era de 64 meses y el tercero cae abruptamente a los 14 meses²³. El registro NOR-DMAR realizó un análisis en pacientes que cambian de un anti-TNF a otro, versus pacientes que no (n95 vs 344), encontraron que la supervivencia del segundo anti-TNF sólo llegó a 3 años en el 36% de estos pacientes, y con respecto a parámetros clínicos la proporción de pacientes que alcanzaban ACR50 y remisión por DAS28 era menor en ellos (ACR50: 22,5% vs 40% DAS28r: 2,2% vs 54,1%)²⁴. Esto pone en evidencia que un mecanismo de acción distinto es necesario, ya que hasta hace poco tiempo, al no contar con esta posibilidad se optaba por drogas con mecanismos de acción licenciadas para la artritis reumatoidea que sólo tenían algún sustento bibliográfico, ya sea con estudios clínicos en proceso o reportes de casos, entre ellas rituximab, abatacept y tocilizumab, tal es el ejemplo del caso 2, en el cual utilizamos tocilizumab con mala respuesta²⁵.

UST ha demostrado eficacia en pacientes con falla a anti-TNF. El estudio PSUMMIT 2 incluyó 312 pacientes, de los cuales 180 habían fallado a anti-TNF. La respuesta ACR20 fue: 43,7% y 43,8% con 45 y 90 mg, respectivamente, y ambas dosis lograron una respuesta significativamente mayor que el placebo. Cuando observamos los pacientes que habían fallado previamente al anti-TNF, las diferencias también fueron significativas (36,7% y 34,5% con 45 mg

y 90 mg – 14,5% placebo). En este estudio, las respuestas PASI 75 alcanzadas fueron de alrededor de 60% para el grupo de UST²⁶. Actualmente EULAR y GRAPPA recomiendan el uso de UST como una opción ante la falla a anti-TNF, aunque las guías EULAR también lo recomiendan como primera línea de tratamiento biológico frente a la imposibilidad de utilizarlo^{8,9} (Figura 1).

Al momento de la decisión terapéutica, otros componentes entran en juego; entesitis y dactilitis son parámetros claves en esta patología debido a su impacto funcional y en la calidad de vida. En el caso 4 podemos ver un paciente donde sus síntomas principales son dactilitis y entesitis. Retomando las guías de EULAR y GRAPPA, las primeras recomiendan en estos casos iniciar un biológico ante la falla a AINEs e infiltraciones locales; los anti-TNF son de preferencia⁸. Sin embargo, GRAPPA recomienda frente a este tipo de compromiso también al UST⁹. En los estudios PSUMMIT 1 y 2, entre el 36,5 y

49,3% de los pacientes presentaban una o más dactilitis, con un promedio de score de dactilitis de 5,25. En ambos estudios a la semana 24, más del 40% de los pacientes ya no presentaban dactilitis. En el SUMMIT 2, donde la población era más severa, 106 pacientes presentaron más de un 90% de mejoría en el score de dactilitis a las 52 semanas. Alrededor del 75% de los pacientes en ambos estudios presentaban entesitis, con un score de MASES entre 4 y 6 puntos, y en la semana 24, el 40% de los pacientes no presentaban entesitis^{21,26}.

Asimismo, el compromiso axial es un factor determinante en la decisión terapéutica de la APs, siempre considerando la falla a los AINEs, los anti-TNF son la recomendación universalmente aceptada con un alto nivel de evidencia. En el caso 5 nos encontramos una paciente con compromiso axial activo, que presentó una infección en el transcurso del tratamiento; más adelante profundizaremos en el aspecto seguridad, pero la decisión

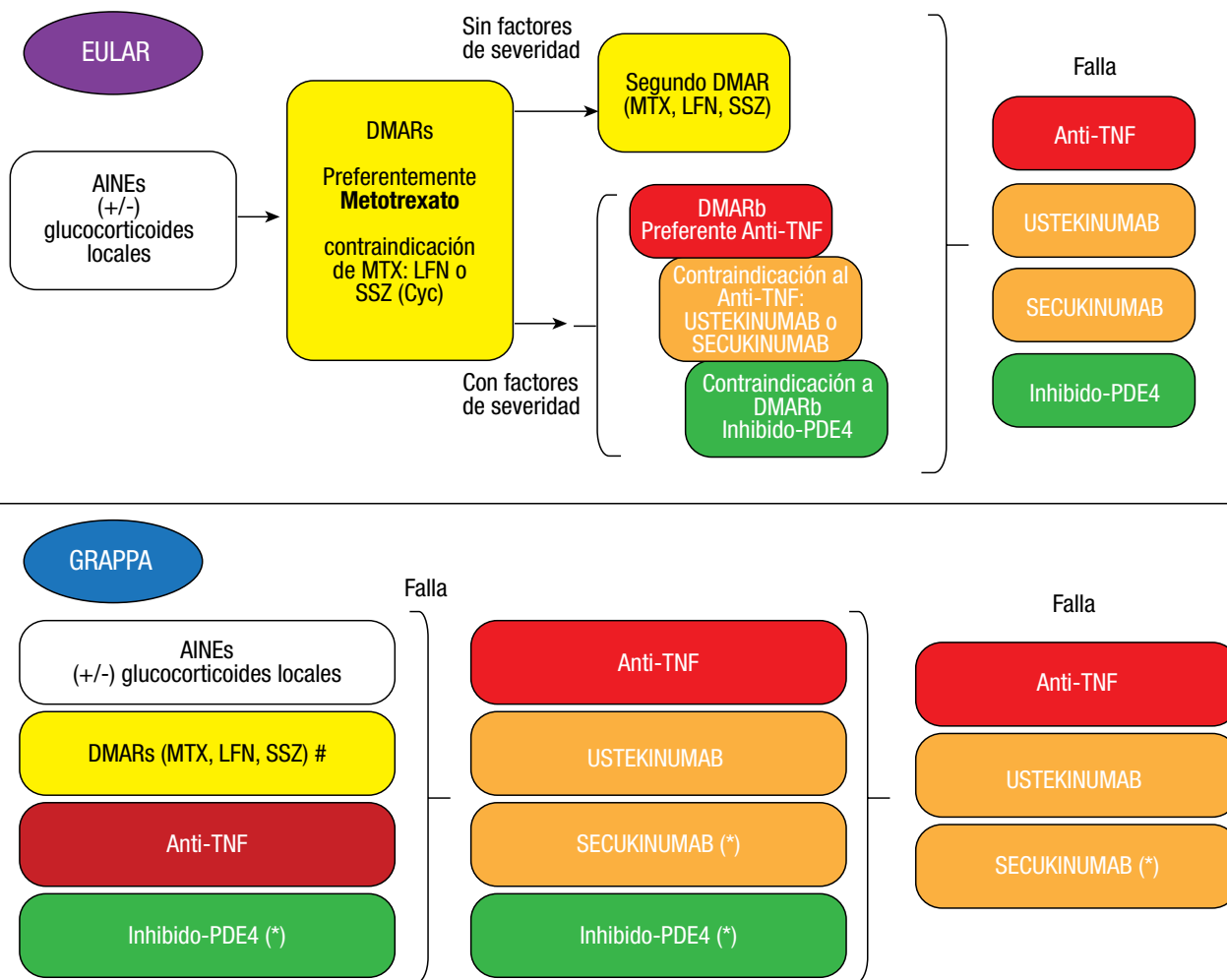


Figura 1. Guías EULAR y GRAPPA.

de iniciar UST también se fundamentó en la persistencia de la actividad axial. En PSUMMIT 2, alrededor del 25% de los pacientes presentaban compromiso axial, con un BASDAI promedio de 7, en la semana 24 la respuesta BASDAI 20 para la dosis de 45 y 90 mg respectivamente fue de 60% y 52,4% y la respuesta BASDAI 50 28% y 38,1%²⁶. UST es una opción para el compromiso axial, tal es así que actualmente se encuentran en marcha estudios en población con espondiloartritis axial.

En ambos estudios, UST fue también más eficaz que el placebo en dominios como el DAS28-PCR, HAQ-DI, SF-36 y DLQI^{21,26}. Kavanaugh y cols. demostraron la inhibición radiológica sostenida (score de Sharp van der Heijde modificado para APs) con ambas dosis de UST. El grupo placebo mostró un puntaje radiológico significativamente mayor (1,0±3,9) que UST 45 mg (0,4±2,1) y UST 90 mg (0,4±2,4)²⁷.

El perfil de seguridad es de relevancia a la hora de tener en cuenta la elección. En PSUMMIT 1, la tasa de eventos adversos (EA) fue 41,8% en el grupo de UST y 42% en placebo (semana 16); con frecuencias similares de infecciones y EA serios. Los EA más comunes fueron: nasofaringitis, infección respiratoria superior y cefalea. No hubo casos de tuberculosis, infecciones oportunistas, cáncer o muerte a la semana 52²². En el estudio PSUMMIT 2, el 61,8% de los pacientes con UST y el 54,8% de placebo presentaron EA, de los cuales el 27,1% y 24,0% tuvieron infecciones, el 0,5% y 4,8% respectivamente tuvieron EA serios y sólo el 1,9% discontinuaron. No hubo casos de tuberculosis a la semana 60²⁶. Volviendo a los casos, podemos, de esta forma, justificar por qué los pacientes que tenían tuberculosis o la desarrollaron durante el tratamiento con anti-TNF (Caso 4 y 5) fueron seleccionados para ser tratados con esta molécula. Tal vez los datos que aportan estos dos estudios clínicos no son suficientes o quizás no existen datos a largo plazo, pero debemos destacar que UST tiene datos de seguridad provenientes de su utilización en psoriasis en placa.

En un análisis de los datos de cuatro estudios clínicos de UST en psoriasis, Papp y cols. evaluaron la seguridad por un período extendido de 5 años. Se incluyeron 3117 pacientes (8998 pacientes/año), las tasas de eventos adversos a 5 años expresada en 100 pacientes/año para las dosis de 45 y 90 mg, respectivamente, fueron las siguientes: EA globales (242,6 y 225,3), EA serios (7,0 y 7,2), infecciones serias (0,98 y 1,19), carcinoma cutáneo no melanoma (0,64 y 0,44), otras neoplasias (0,59 y 0,61) y eventos cardiovasculares (0,56 y 0,36). Estas frecuencias se mantuvieron estables durante 5 años, no hubo casos de tuberculosis²⁸.

El registro PSOLAR, es una base de datos multicéntrica y prospectiva que reclutó 11.466 pacientes con psoriasis, de

los cuales 9154 recibían terapia biológica. Según su último reporte 2015, observaron las siguientes incidencias de infecciones serias (100 pacientes/año): UST 0,83, etanercept 1,47, adalimumab 1,97 e infliximab 2,49; con respecto a la población que no recibía biológico fue: sin MTX 1,05 y con MTX 1,28. En el análisis multivariado se observó que el uso de adalimumab o infliximab se asociaba a un riesgo mayor para infecciones serias respecto a la población sin biológico; esta diferencia no se observó con etanercept y UST. Los factores de riesgo para el desarrollo de infección seria. Las infecciones serias más frecuentes fueron neumonía y celulitis, este registro solo reportó 2 casos de tuberculosis asociado a anti-TNF²⁹. Por todo lo expresado la evidencia nos demuestra que, si bien faltan datos a largo plazo, el UST no se asociaría al desarrollo de tuberculosis y es una opción en pacientes que presentan riesgo.

Los casos 1 y 5 presentan antecedentes de patología cardiovascular, lo cual es común de observar en la APs, ya que son comorbilidades asociadas. Existe una estrecha relación de la psoriasis con: obesidad, diabetes, dislipemia, hipertensión arterial, infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) y enfermedad vascular periférica; lo cual, se debe a la conjunción de factores de riesgo clásicos y el estado proinflamatorio de la enfermedad³⁰. La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de estas patologías, un IMC mayor a 32 conlleva un riesgo relativo de 2,7 (IC: 2,12-3,4) y de 1,48 (IC: 1,2-1,8) para desarrollar psoriasis y APs respectivamente³¹. Con respecto al impacto de ésta en la actividad de la APs, un IMC entre 30 y 35 tiene hasta 5 veces más posibilidades de no alcanzar la mínima actividad de la enfermedad³².

Los eventos adversos cardiovasculares mayores (EACM) agrupan al IAM, ACV y muerte súbita, y son parámetros evaluados en los estudios³³. En los estudios PSUMMIT, la tasa de EACM fue de 0,66 en 100 pacientes/año y en los datos de seguimiento a 5 años de los estudios en psoriasis fue de 0,44 en 100 pacientes/año (fueron un total de 5 EACM, todos en pacientes con 3 o más factores de riesgo)^{21,26,28}. En un análisis sobre los estudios pivotaes de UST en psoriasis, las tasas de IAM o ACV fueron iguales o inferiores a las de la población estadounidense general (Framingham) y a las de la población con psoriasis del Reino Unido (GPRD), después del ajuste en función de los factores de riesgo basal seleccionados³³. En el registro PSOLAR, la tasas de EACM (expresados en 100 pacientes/año) en pacientes expuestos por más de tres meses de tratamiento a las siguientes drogas fue: infliximab y golimumab: 0,32, etanercept y adalimumab: 0,3 y ustekinumab: 0,25; análisis realizado sobre un total de 22.918 pacientes²⁹.

La heterogeneidad clínica de la APs (Figura 2)³⁴,

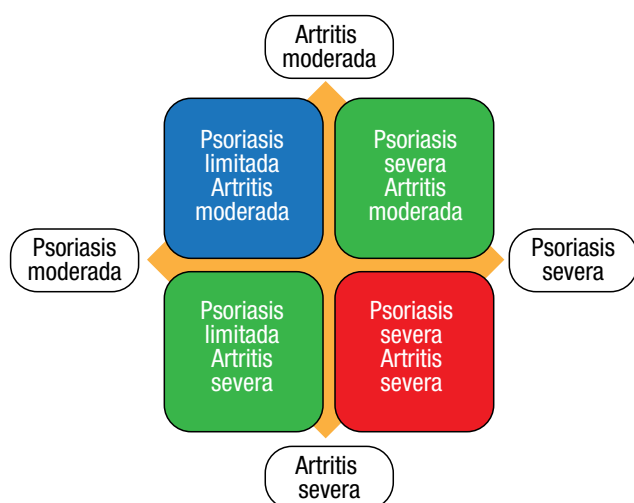


Figura 2.

nos trae en la consulta habitual pacientes con distintas características que son un desafío a la hora de tomar una conducta terapéutica. Hace unos pocos años, además de las DMARs, sólo contábamos con los anti-TNF, pero en algunos casos ante ineficacia o efectos adversos, se imponía la necesidad de nuevos mecanismos de acción. UST es una molécula efectiva para ser utilizada en primera línea o ante falla a anti-TNF con datos avalados por estudios clínicos. Tiene un excelente impacto en los componentes de artritis periférica, entesitis y dactilitis, como así también en enfermedad axial. Su perfil de seguridad está sustentado por la experiencia en el tratamiento de la psoriasis en placa, siendo una opción aceptable en aquellos pacientes con riesgo o antecedente de tuberculosis. Presenta una muy baja tasa de EACM y sus datos también se sustentan en registros multicéntricos de práctica diaria. Por lo mencionado, UST adquiere un rol importante en las guías de tratamiento actuales de EULAR y GRAPPA y, en nuestra experiencia, el uso de esta nueva molécula representó una excelente alternativa terapéutica en la práctica diaria. Cabe aclarar que en nuestro país se encuentra disponible Secukinumab, un inhibidor de la IL17, la cual no se encontraba disponible al realizar esta revisión.

Bibliografía

1. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:ii14-17.
2. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2):377-385.
3. Soriano ER, Javier Rosa, Edson Velozo, Schpilberg M, Imamura PM, Diaz J, et al. Incidence and prevalence of

psoriatic arthritis in Buenos Aires, Argentina: a 6-year health management organization-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Apr;50(4):729-34.

4. Gottlieb A, Kornan NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5):851-864.
5. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-2673.
6. Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum* 1998; 41(6):1103-10.
7. Ficco H, Citera G, Maldonado Cocco JA. relevance of psoriatic arthritis in psoriasis patients according to newer classification criteria. *Maldonado Clin Rheumatol*. 2014 Feb;33(2):243-6.
8. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2015;0:1-12.
9. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Acosta Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis: Treatment recommendations for psoriatic arthritis 2015. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jan 8. doi: 10.1002/art.39573. [Epub ahead of print].
10. Saad AA, Symmons DP, Noyce PR, Ashcroft DM. Risk and benefits of tumor necrosis factor alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Journal Rheumatol*. 2008;35(5):883-890.
11. Soriano ER, Rosa J. Update on the treatment of peripheral arthritis in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11(4):270-277.
12. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/ Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(6):1339-1350.
13. Felquer ML, Soriano ER. New treatment paradigms in psoriatic arthritis: an update on new therapeutics approved by the U.S. Food and Drug Administration. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(2):99-106.
14. Davari P, Leo MS, Kamangar F, Fazel N. Ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014;7:243-249.
15. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ, et al. A randomized placebo-

- bo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Aug;51(8):1368-77.
16. Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Dec 19;386(10012):2489-98.
 17. 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*. 2008;371(9625):1665-1674.
 18. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008;371(9625):1675-1684.
 19. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362(2):118-128.
 20. Tsai TF, Ho JC, Song M, Szapary P, Guzzo C, Shen YK, et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci*. 2011;63(3):154-163.
 21. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382(9894):780-789.
 22. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Andersen MD, Tarp U, Loft AG, et al. Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumor necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish Nationwide DANBIO Registry. *Arthritis Rheum*. 2013 May;65(5):1213-23.
 23. Kristensen L, Lie E, Jacobsson LT, Christensen R, Mease PJ, Bliddal H, et al. Effectiveness and Feasibility Associated with Switching to a Second or Third TNF Inhibitor in Patients with Psoriatic Arthritis: A Cohort Study from Southern Sweden. *J Rheumatol*. 2016 Jan;43(1):81-7.
 24. Fagerli KM1, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Kalstad S, Rødevand E, et al. Switching between TNF inhibitors in psoriatic arthritis: data from the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1840-4. *J Rheumatol* 2016;43;81-87.
 25. García Salinas R, Arturi P, Magri P, Girard Bosch MP, Arturi AS. Tocilizumab en artritis psoriásica ante la falla a los bloqueantes del factor de necrosis tumoral alfa: experiencia en dos casos. *Rev Arg Reumatol*. 2014;25(1): 24-28.
 26. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):990-999.
 27. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, Ritchlin C, Li S, Wang Y, et al. Maintenance of clinical efficacy and radiographic benefit through two years of ustekinumab therapy in patients with active psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled phase III trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Dec;67(12):1739-49.
 28. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, Lebwohl M, Szapary PO, Wasfi Y, et al. Longterm safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):844-854.
 29. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, et al. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2015 Sep;151(9):961-9.
 30. Menter A, Griffiths CE, Tebbey PW, Horn EJ, Sterry W. Exploring the association between cardiovascular and other disease-related risk factors in the psoriasis population: the need for increased understanding across the medical community. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Dec;24(12):1371-7.
 31. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med*. 2007 Aug 13-27;167(15):1670-5.
 32. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand JM, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug;71(8):1273-7.
 33. Reich K, Langley RG, Lebwohl M, Szapary P, Guzzo C, Yeilding N, et al. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies. *Br J Dermatol*. 2011 Apr;164(4):862-72.
 34. Gordon KB, Ruderman EM. The treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: an interdisciplinary approach. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Mar;54(3 Suppl 2):S85-91.