

Conceptos actuales del diagnóstico y tratamiento de la artritis psoriásica

Current concepts of diagnosis and treatment of psoriatic arthritis

Juan Camilo Santacruz^{1a*}, Marta Juliana Mantilla^{2a}, Gustavo Rodríguez-Salas^{3a}, Igor Rueda^{4a}, Ana María Santos^{5a}, Sandra Pulido^{6b}, Ángel Arzuaga^{7b}, Eduardo Tuta Quintero^{8a}, John Londoño^{9a}

RESUMEN

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad autoinmune sistémica asociada a la psoriasis, conocida ahora dentro de un único espectro llamado enfermedad psoriásica, y otras comorbilidades como lo son enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, inflamación intestinal subclínica, trastornos del estado de ánimo, mayor riesgo de infecciones crónicas y fibromialgia. El compromiso articular en esta enfermedad es de presentación heterogénea, incluyendo tanto las articulaciones periféricas como axiales, acompañadas de otras manifestaciones clínicas como lo son la presencia de entesitis, dactilitis y el compromiso ungueal. Gracias a los avances en el entendimiento de su fisiopatología se ha logrado desarrollar en los últimos años un arsenal terapéutico suficiente para controlar la mayoría de sus dominios clínicos. En la actualidad se han identificado varias vías inmunoinflamatorias definidas principalmente por la participación de varias citocinas como los son la interleucina (IL)-17, IL-23 y el factor de

necrosis tumoral alfa (TNF- α). Sin embargo, aún se describen respuestas clínicas heterogéneas posterior al bloqueo farmacológico específico de cada una de estas vías, por lo que es necesario conocer las características de cada uno de estos medicamentos en cuanto a la eficacia que tienen a corto y a largo plazo, su perfil de seguridad y sus efectos sobre las distintas comorbilidades. Es por ello la importancia de actualizar los conceptos relacionados con la APs, su presentación clínica, métodos diagnósticos y diferencias entre los tratamientos disponibles para abordarla desde un punto de vista holístico.

Palabras clave: Artritis psoriásica, manifestaciones clínicas, fisiopatología, tratamiento.

SUMMARY

Psoriatic arthritis (PsA) is a systemic autoimmune disease associated with psoriasis (now known within a single spectrum called psoriatic disease) and other comorbidities such as cardiovascular disease, metabolic syndrome, subclinical intestinal inflammation, mood disorders, increased risk of chronic infections and fibromyalgia. Joint involvement

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.19>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2367-2016>¹
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5901-3613>²
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5599-0465>³
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5858-7594>⁴
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1973-8043>⁵
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3687-380X>⁶
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8021-0080>⁷
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7243-2238>⁸
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1074-644X>⁹

Recibido: 25 de marzo 2023
Aceptado: 20 de junio 2023

^aGrupo de Investigación Espondiloartropatías, Universidad de La Sabana. Chía, Colombia.

^bDepartamento de Reumatología, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

Autor de correspondencia: Juan Camilo Santacruz – E-mail: santa89@hotmail.com

Tel: +57 3115929737

Dirección: Facultad de Medicina edificio H Km 7 autopista Norte. Campus

in this disease is heterogeneous, including both peripheral and axial joints, accompanied by other clinical manifestations such as the presence of enthesitis, dactylitis, and nail involvement. Thanks to advances in the understanding of its pathophysiology, a sufficient therapeutic arsenal has been developed in recent years to control most of its clinical domains. At present, various immunoinflammatory pathways have been identified, mainly defined by the participation of various cytokines such as IL-17, IL-23, and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). However, heterogeneous clinical responses are still described after the specific pharmacological blockade of each of these pathways, so it is necessary to know the characteristics of each of these drugs in terms of their short- and long-term efficacy, their profile of safety, and their effects on the different comorbidities. That is why it is important to update the concepts related to PsA, its clinical presentation, diagnostic methods, and differences between the available treatments to approach it from a holistic point of view.

Keywords: *Psoriatic arthritis, clinical manifestations, pathophysiology, treatment.*

INTRODUCCIÓN

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria asociada a la psoriasis que inicialmente se consideró una variante de la artritis reumatoide (AR), pero que posteriormente surgió como una entidad clínica diferenciada (1,2). Se estima que más del 10 % de los pacientes con psoriasis y hasta el 15 % de la población general tienen factor reumatoide (FR) presente en su suero, por lo que actualmente se denomina una artritis “generalmente seronegativa” (3,4). La APs presenta compromiso de la piel y las articulaciones, sin embargo, la entesis es en la actualidad el punto de partida para el entendimiento de la enfermedad. Además, las comorbilidades asociadas y sus efectos sobre la mortalidad son indispensables para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas (5).

La enfermedad comprende seis dominios clínicos de compromiso articular: artritis periférica, artritis axial, dactilitis, entesitis, psoriasis y compromiso ungueal, y dos dominios de condiciones extraarticulares como lo son la uveítis y la enfermedad inflamatoria intestinal (6). La APs se asocia con la enfermedad cardiovascular, inflamación intestinal subclínica,

osteoporosis, síndrome metabólico, hígado graso, trastornos del estado de ánimo (incluida la depresión y ansiedad), infecciones crónicas (hepatitis B y C, virus de inmunodeficiencia adquirida, tuberculosis e infecciones por hongos), malignidad (cáncer de piel no melanoma y linfomas) y fibromialgia (7,8). En la APs, el compromiso articular inflamatorio y las lesiones cutáneas pueden aparecer de forma simultánea en un 15 % y preceder a las manifestaciones cutáneas en el 13 % al 15 % de los casos (9). Se ha demostrado que el diagnóstico tardío de la APs, contribuye al desarrollo de erosiones articulares periféricas y a una peor función física a largo del tiempo (10). Hasta hace 20 años, no había alternativas de tratamiento eficaces para la APs, sin embargo, en la última década ha habido una revolución de nuevos tratamientos que ha permitido un mejor control de la enfermedad (11). El objetivo de este artículo es realizar una actualización de la APs.

Epidemiología

La APs afecta por igual a hombres y mujeres entre los 40 y 50 años, presentando una incidencia de 6 por 100 000 personas al año junto con una prevalencia de 1 a 2 por cada 1 000 habitantes en todo el mundo (12,13). Un metaanálisis de 2019 describió una prevalencia combinada del 20 % de APs en pacientes con psoriasis y del 25 % entre pacientes con psoriasis moderada a grave (14). Otro estudio multicéntrico europeo de 1 560 pacientes con psoriasis, estimó que el 31 % de los pacientes tendrían APs después de 30 años y el riesgo de desarrollar APs no disminuye con el tiempo (15). En la mayoría de los pacientes con APs, la psoriasis precede a la aparición de la artritis con una mediana de tiempo de siete a ocho años (16). Algunos estudios han sugerido que la APs ocurre con más frecuencia entre los pacientes con psoriasis severa, de hecho, tener más de tres áreas corporales comprometidas por la psoriasis se asocia con un aumento del riesgo de 2,24 veces de desarrollar APs (17).

Dependiendo de los criterios utilizados, del 25 % al 70 % de los pacientes con APs pueden experimentar compromiso axial, que se caracteriza por inflamación y cambios estructurales inflamatorios de la columna vertebral y/o las articulaciones sacroilíacas (18).

Sólo del 2 % al 5 % de los pacientes con APs tienen compromiso exclusivamente axial y la mayoría de los pacientes con enfermedad axial también tienen compromiso periférico (19). El síntoma típico de la APs axial es el dolor lumbar inflamatorio, aunque también se debe tener en cuenta el dolor no inflamatorio localizado en otras partes de la columna. La presencia del dolor lumbar inflamatorio se informa con menos frecuencia en la APs axial con respecto a los pacientes con espondilitis anquilosante (EA) y en algunos casos puede ser clínicamente asintomático (20,21).

Los pacientes con APs axial tienen más probabilidades de ser (antígeno leucocitario humano) HLA-B27 positivos que los pacientes sin compromiso axial (43,7 % frente a 19,1 %). Sin embargo, la positividad del HLA-B27 no es tan común en pacientes con APs axial con respecto a los pacientes con EA, pero a pesar de esto, sigue siendo un marcador de mal pronóstico para ambas enfermedades. Característicamente los pacientes HLA-B27 tienen un inicio más temprano de la artritis, onicólisis ungueal más severa, dolor lumbar inflamatorio, enfermedad inflamatoria intestinal y una mayor progresión radiográfica (22,23).

Fisiopatología

La inflamación de la membrana sinovial, caracterizada por un aumento de la vascularización y la infiltración de células inmunitarias, es un elemento fundamental para el desarrollo de la APs (24). La activación y la angiogénesis disfuncional son eventos tempranos que facilitan la infiltración celular a los tejidos sinoviales. La presencia de vasos sanguíneos inmaduros sugiere que muchos de ellos permanecen en un estado de preparación para la activación con una menor capacidad de apoptosis. Adicionalmente tienen una mayor expresión sinovial de varios factores de crecimiento angiogénicos como el receptor 1 del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR1), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), TNF α , angiopoyetina 1 y 2 y factor de crecimiento transformante beta (TFG- β) (25).

La membrana sinovial psoriásica es hipóxica y presenta alteraciones en la función mitocondrial,

daño oxidativo y aumento de enzimas glucolíticas, dando como resultado la activación de células T, macrófagos, fibroblastos similares a sinoviocitos y células dendríticas (26,27). Las células dendríticas plasmocitoides juegan un papel central en la activación y coordinación de la respuesta inflamatoria, activando distintas subpoblaciones de células T con la consecuente secreción de citocinas proinflamatorias. La proporción de células dendríticas mieloides/plasmocitoides es significativamente mayor en el líquido sinovial de los pacientes con APs, lo que indica un predominio de células dendríticas inmaduras, que permanecen sensibles a los ligandos del receptor tipo Toll (28). Este fenotipo inmaduro tiene una mayor expresión del Toll-like receptor 2 que podría perpetuar aún más la enfermedad al permitir mayores respuestas T helper 1 y favorecer que las células respondan más fácilmente al microambiente sinovial alterado (29).

La secreción abundante de citocinas proinflamatorias por parte de los macrófagos M1 es una característica llamativa de la APs, entre ellas las metaloproteinasas y óxido nítrico sintasa inducible (27-29). El análisis histológico muestra que los macrófagos son un tipo de célula prominente en el sinovio de la APs (30). Las células linfoides innatas tipo 3 están enriquecidas en el líquido sinovial en la APs, mostrando una mayor expresión de NK-p44 y CCR6, y producen potentemente IL-17A (31). Aunque se sabe poco sobre las células T invariantes asociadas a mucosas (MAIT) en la APs, un estudio que utilizó un modelo animal mostró que la transferencia de las células MAIT indujo la inflamación y recaída de la enfermedad. Adicionalmente se ha demostrado que las células MAIT CD8-positivas están presentes en el líquido sinovial y sirven como fuente alternativa de IL-17A en el sitio de la inflamación (32). Otras células como las (natural killer) NK y los mastocitos también son productoras de citocinas proinflamatorias potentes como la IL-17A (33).

La capa de revestimiento de la membrana sinovial consta de macrófagos y sinoviocitos similares a fibroblastos, que son fundamentales para la progresión de la enfermedad e impulsan activamente la destrucción articular (33-35). Los sinoviocitos similares a fibroblastos se caracterizan por una mayor proliferación, resistencia a la apoptosis, producción de citocinas

proinflamatorias y enzimas capaces de degradar la matriz extracelular (34). Además, la cadherina 11, una proteína clave involucrada en la dinámica del citoesqueleto de los sinoviocitos similares a fibroblastos, se sobre expresa en el sinovio en la APs (35).

El papel exacto de las células B en la APs no está claro, pero se cree que pueden tener una participación en la fisiopatología por sus funciones como célula presentadora de antígenos a las células T (30-35). La IL-23, TNF α , IL-17 e IL-22 parecen ser citocinas clave en la inflamación y activación de células localizadas en las articulaciones y la entesis. Estas células secretan principalmente enzimas

que degradan la matriz extracelular y RANKL, lo que da como resultado la degradación del cartílago, la erosión ósea y el daño articular (36). La IL-22 está implicada como una citocina proinflamatoria en el sitio de la erosión ósea. Sin embargo, también promueve la función de los osteoblastos al aumentar la expresión de los factores proosteogénicos como Wnt-10b, Wnt-3a, y la proteína morfogenética ósea 4 (34-37). Por lo cual, la IL-22 podría contribuir a la compleja yuxtaposición de erosión y neoformación ósea en la enfermedad (37). A continuación, se presenta un diagrama que resume los aspectos más importantes de la fisiopatología de la APs (Figura 1).

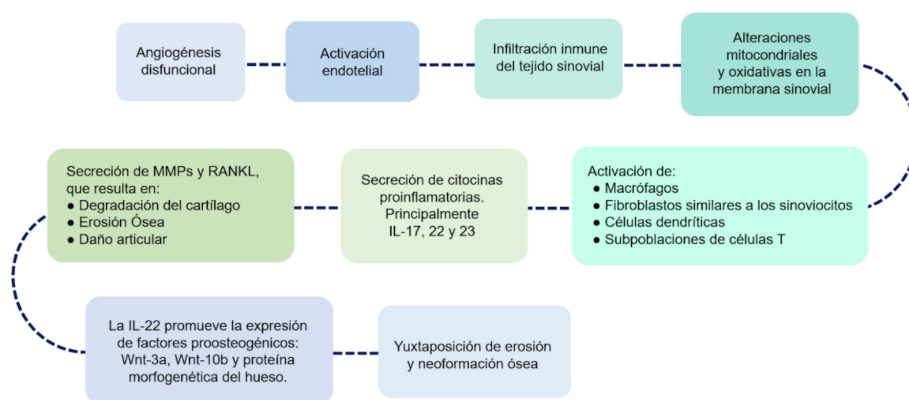


Figura 1. Resumen de los aspectos más importantes de la fisiopatología de la artritis psoriásica

Notas: IL: interleucina; MMPs: Metaloproteinasas de matriz; RANKL: ligando del receptor activador para el factor nuclear K β . Fuente: Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. Lancet. 2018;391(10136):2273-2284.

Factores genéticos y ambientales de predisposición

La APs se caracteriza por tener genotipos complejos y un componente genético más fuerte y distinto al de la psoriasis (38). Los estudios de APs en gemelos y familias en poblaciones europeas han informado una mayor concordancia en gemelos monocigotos (80 %-100 %) que en gemelos dicigotos (39). Un estudio islandés calculó un riesgo relativo (RR) de 40 para desarrollar APs en familiares de primer grado, en contraste con un RR de 8 para psoriasis (40,41). El HLA-C*06 está presente con menor frecuencia en pacientes con APs que en aquellos con psoriasis únicamente, y se asocia con una aparición más tardía de la enfermedad (42). Se han identificado loci no

HLA asociados con APs, incluidos *TNFAIP3* y el receptor de IL23 (43). Otros estudios han descrito una asociación entre la APs y el locus del gen de la IL-13 en el cromosoma 5q31 (44).

En el intestino, también se ha descrito que existe una disbiosis microbiana que puede desencadenar una inflamación en el íleo colon y estimular a las células T helper 17 para que liberen IL-23 y así contribuir con el proceso inflamatorio (45). En un estudio longitudinal se reportó un traumatismo local antes del desarrollo de APs en el 24,6 % de los pacientes siendo uno de los principales desencadenantes de la enfermedad junto con las infecciones, la obesidad y el tabaquismo (46).

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con APs presentan dolor y rigidez en las articulaciones comprometidas, pero tienden a ser menos sensibles a la exploración física y pueden presentar una deformidad significativa sin un grado importante de dolor (47). La APs puede afectar las articulaciones periféricas, axiales o ambas. Los pacientes pueden debutar con poliartritis o con menos frecuencia oligoartritis (30 %-50 %), aunque pueden presentarse otros patrones de compromiso articular como la artritis distal o mutilante (48).

Un estudio prospectivo demostró que mientras el 47 % de los pacientes presentaban oligoartritis en su valoración inicial, el 39 % progresaba a enfermedad poliarticular durante el período de seguimiento (49). El compromiso de la articulación interfalángica distal de forma asilada ocurre en menos del 20 % de los casos y puede estar asociada al compromiso axial, mientras que la artritis mutilante puede ocurrir con cualquiera de los patrones clínicos, aunque también es más probable que ocurra en pacientes con evidencia radiográfica de daño estructural en el esqueleto axial (50,51).

El compromiso axial de la APs se desarrolla a una edad más avanzada, tiende a ser menos sintomática a diferencia de la EA y presenta características radiográficas distintas. Se han estudiado otros loci diferentes al HLA-B27 como el HLA-B38 y el HLA-B08, este último se ha asociado con una sacroileitis asimétrica y un compromiso imagenológico sacroilíaco de menor severidad (52). La fatiga es otro elemento importante de la enfermedad y se produce en el 22 % de los pacientes con APs y se ha identificado como un síntoma que se asocia con su desarrollo (53). Cerca del 50 % de los pacientes con APs presenta una verdadera rigidez matinal que dura más de 30 minutos y al examen físico se puede apreciar dolor a la palpación articular, hipersensibilidad en la línea articular y derrames de distribución asimétrica (54). Algunos pacientes presentan más de un patrón clínico y algunos pueden cambiarlo con el paso del tiempo. Otras características importantes de la APs incluyen tenosinovitis, entesitis y dactilitis. La tenosinovitis de los tendones flexores de las manos, el extensor carpi ulnaris y los tendones tibial posterior y peroneo largo de los pies

están frecuentemente afectados. La entesitis se identifica en el 35 % de los casos y la dactilitis en el 50 %, siendo esta última relacionada con un mayor daño radiográfico (55,56).

Manifestaciones extraarticulares

Lesiones ungueales: estas lesiones ocurren en el 80 % al 90 % de los pacientes con APs e incluyen los pits ungueales, onicólisis, hiperqueratosis del lecho ungueal y las hemorragias en astilla. Otras lesiones que se pueden observar son: leuconiquia, manchas rojas en la lúnula y el desmoronamiento de la placa ungueal (57).

Compromiso ocular: La inflamación ocular, incluidas la uveítis y la conjuntivitis, ocurre en algunos pacientes con APs. En un estudio, se notificó conjuntivitis en cerca del 20 % de los pacientes y uveítis en el 7 % (58). La uveítis tiende a presentarse más de forma bilateral a diferencia de la EA que es más unilateral, se localiza posterior al cristalino, inicio más insidioso y común en las mujeres, puede ocurrir cuando hay compromiso exclusivamente periférico y tiende a presentar un curso más crónico (59).

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII): Los pacientes con APs tienen un riesgo 1-4 veces mayor de EII en comparación con la población general y tiende a ser más común en pacientes con enfermedad más severa y cuando hay presencia de compromiso axial (60,61).

Hallazgos de laboratorio e imágenes diagnósticas

Los reactantes de fase aguda se encuentran elevados en pacientes con APs en alrededor del 40 % de los casos. Se puede observar una velocidad de sedimentación globular elevada y leucocitosis en alrededor de un tercio de los pacientes, lo que refleja una respuesta inflamatoria inespecífica (62). El FR se encuentra presente en el 2 % al 10 % de los pacientes con APs y se pueden encontrar otras alteraciones como la positividad de los anticuerpos antinucleares, aunque generalmente en títulos bajos, reflejando la naturaleza inmunológica de la enfermedad (63). Los anticuerpos contra el péptido citrulinado cíclico (anti-CCP), se han encontrado en el 8 % al 16 % de los pacientes con APs y con mayor

frecuencia en pacientes con enfermedad erosiva y/o poliarticular, aunque pueden estar presentes en pacientes con psoriasis grave sin evidencia de artritis (63). En la APs se pueden desarrollar cambios radiográficos característicos como lo son las erosiones y la neoformación ósea en una misma línea de tiempo (63,64). Otros cambios radiológicos que se destacan incluyen la lisis de las falanges distales (acroosteolisis), la periostitis esponjosa, las erosiones activas que llevan a dar la imagen de “lapiz en copa” y la anquilosis (64).

La resonancia magnética nuclear (RMN) puede ser más sensible que la radiografía convencional para detectar inflamación articular, periarticular y de tejidos blandos (65). Se pueden detectar signos de inflamación por RNM como sinovitis, tenosinovitis y edema de médula ósea (EMO) que evidencian la presencia de un proceso inflamatorio, aunque ninguno de estos hallazgos es específico de la enfermedad (66). En las primeras etapas, la RNM de muñecas y manos detecta EMO diafisario y/o entesitis en más del 70 % de los pacientes con APs, mientras que estas características están ausentes en pacientes con AR (67). El grupo de trabajo de RNM de medidas de resultado en reumatología (OMERACT) ha desarrollado la puntuación de imagen de resonancia magnética de artritis psoriásica (PsAMRIS) para evaluar los cambios inflamatorios y destructivos en las manos de pacientes con APs. Este índice es el sistema de evaluación más validado disponible, y tiene una buena fiabilidad intra e inter observador (68). Se ha establecido que el EMO es una lesión precursora de la erosión e influye decisivamente en el daño estructural posterior, teniendo grandes implicaciones pronósticas (69).

El ultrasonido es una herramienta sensible, específica y confiable para evaluar cambios estructurales e inflamatorios de APs como sinovitis y entesitis. Adicionalmente es de utilidad para diferenciar la APs y la AR estableciendo la presencia de inflamación peritendinosa del compartimento extensor que es más característica de la APs (70). En cuanto a los cambios radiológicos referentes a la APs axial y la EA, en algunos casos pueden ser indistinguibles, aunque en la APs los sindesmofitos tienden a ser más voluminosos, asimétricos y gruesos (69,70). En algunos casos, el compromiso temprano de la columna cervical, incluida la fusión de

las articulaciones facetarias, puede ocurrir en ausencia de sacroileítis o lesiones en otras partes de la columna vertebral (71).

Diagnóstico

Los criterios más utilizados para clasificar a los pacientes con APs son los propuestos en el 2006 basados en el estudio de clasificación internacional de artritis psoriásica (CASPAR), siendo de gran utilidad en estudios clínicos y para su aplicación diagnóstica logrando una sensibilidad cercana al 100 % y una especificidad del 99 % (72-74). Se han desarrollado herramientas de detección para ayudar al diagnóstico de APs. Los más utilizados son el Toronto PsA Screen (ToPAS), la Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) y el Psoriasis Arthritis Screening and Evaluation Questionnaire (PASE). A pesar de que estas herramientas de detección han demostrado una buena sensibilidad y especificidad durante su desarrollo, ha sido difícil su reproducibilidad en el mundo real (75,76).

Tratamiento

Aunque las guías *Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (GRAPPA) utilizan un enfoque basado en los dominios de la enfermedad, la mayoría de los pacientes tienen compromiso en varios dominios lo que hace que el enfoque terapéutico sea dinámico. En los pacientes que presentan artritis leve, compromiso axial, entesitis y dactilitis se considera el inicio de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) a dosis antiinflamatoria máxima como primera línea de tratamiento (por ejemplo; naproxeno 500 mg vía oral cada 12 horas, ibuprofeno 800 mg vía oral cada 8 horas), aunque no existen estudios comparativos para establecer si hay alguna diferencia entre ellos (77). En pacientes con mono u oligoartritis, se puede considerar la administración de glucocorticoides intraarticulares, aunque se debe evitar su aplicación en zonas donde se presentan placas de psoriasis activas (78).

La elección de un modificador de la enfermedad convencional o biológico dependerá de la severidad de la enfermedad, la presencia

de erosiones al momento del diagnóstico, la discapacidad funcional que se ha establecido por el curso de la enfermedad y las comorbilidades asociadas (79). Dentro de los modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (FARMEsc) de primera línea se considera el metotrexate (MTX) a una dosis inicial de 15mg vía oral semanal con titulación ascendente hasta 25 mg semanal (preferiblemente con la transición a la vía subcutánea). El estudio aleatorizado más grande realizado con MTX fue el MIPA que no logró demostrar que fuera superior al placebo, sin embargo, la dosis máxima empleada en el estudio fue sólo de 15 mg semanales y los pacientes incluidos tenían una baja carga de compromiso articular y altas tasas de abandono, contribuyendo a reducir la fuerza del estudio (80). A pesar de esto las observaciones en la práctica clínica junto con la opinión de expertos de las guías *European League Against Rheumatism* (EULAR) y GRAPPA siguen considerando al MTX como FARMEsc de primera elección, aunque se debe tener precaución en pacientes obesos y/o diabetes mellitus tipo 2, dado el mayor riesgo de fibrosis hepática y está contraindicado en pacientes con hígado graso (81). Leflunomide (20 mg al día por vía oral) se puede utilizar como FARMEsc alternativo cuando hay inflamación articular persistente a pesar de 3 meses de terapia con MTX o en los pacientes que sean intolerantes a este mientras presenten una baja carga de psoriasis (82). Anteriormente se consideraba evitar el uso de glucocorticoides en pacientes con APs dado que se asociaban a un mayor riesgo de eritrodermia o psoriasis pustulosa y podrían interferir con la acción de otros medicamentos (83). En la actualidad este concepto ha cambiado dado que la ocurrencia de los brotes asociados a la administración de glucocorticoides sistémicos parece ser bajo, logran un rápido efecto antiinflamatorio y sirven de terapia puente mientras actúa el FARMEsc elegido. Se prefiere utilizar una dosis de prednisolona no mayor a 7,5 mg día teniendo la precaución de realizar un retiro gradual y utilizarlo por un tiempo corto (3 meses) dados sus efectos adversos a largo plazo (84).

De acuerdo con las recomendaciones EULAR y GRAPPA los anti-TNF son la primera opción después de los FARMEsc. Sin embargo,

GRAPPA incluye a los inhibidores de la IL-12/23 e IL-17 como opciones de primera línea después de los FARMEsc. Los cinco inhibidores de TNF originales (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab) están disponibles para su uso en pacientes con APs en Estados Unidos, la Unión Europea y en muchos otros países con una eficacia similar. Sin embargo, en un estudio danés se demostró que golimumab tiene una tasa ligeramente mayor de supervivencia seguido de los inhibidores de IL-17 como secukinumab e ixekizumab. En este estudio tofacitinib e infliximab tuvieron la menor tasa de supervivencia con respecto a los otros fármacos incluidos en el análisis (85).

En la Figura 2 se presenta un diagrama con el orden jerárquico sugerido según los niveles de evidencia, y la Tabla 1 que describe las fortalezas y debilidades de cada medicamento aprobado para el tratamiento de la APs.

Dentro de los inhibidores de la IL-17 aprobados para la APs se encuentran secukinumab e ixekizumab. Dentro de los estudios más representativos de secukinumab se encuentra el EXCEED, que se realizó con una metodología de grupos paralelos, doble ciego, de fase 3b, con control activo, multicéntrico (168 centros en 26 países), donde se inscribieron pacientes menores de 18 años con APs activa. Dentro de los resultados del estudio secukinumab no alcanzó la significancia estadística de superioridad frente a adalimumab en la variable principal de respuesta ACR20 en la semana 52. Sin embargo, secukinumab se asoció con una tasa de retención del tratamiento más alta que adalimumab (86). De hecho, un estudio del mundo real sustenta datos de eficacia, retención y seguridad, en el registro español BIOBADASER para pacientes con APs y espondiloartritis axial (axSpA), tratados con secukinumab sin terapia biológica previa con un anti-TNF. En este estudio se analizaron 639 pacientes con las dos enfermedades en mención logrando mejoría en la actividad de la enfermedad para ambas después de 1 año de tratamiento, manteniéndola o incluso mejorándola después de 2 y 3 años, lo que indica que es eficaz tanto en pacientes sin tratamiento previo como en pacientes que no responden inicialmente a un anti-TNF. Las tasas de retención fueron mayores cuando se utilizó secukinumab como terapia

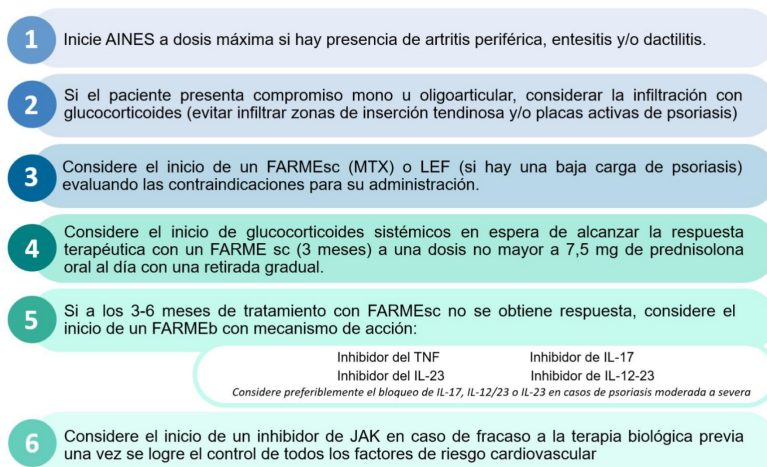


Figura 2. Orden de tratamiento sugerido según los niveles de evidencia.

Notas: AINES: antiinflamatorios no esteroideos; FARMEB: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos; FARMEsc: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales; JAK: janus quinasa, LEF: leflunomide, MTX: metotrexate.

biológica de primera línea, aunque también fueron adecuadas en la segunda y tercera línea de tratamiento (87).

Además, existe una baja incidencia informada de reactivación de tuberculosis entre pacientes con psoriasis y APs tratados con secukinumab y tuberculosis latente, incluso en pacientes que no han recibido quimioprofilaxis (88). También se ha probado en poblaciones con enfermedad más activa, en pacientes con índices de masa corporal más alto (mayor de 30 kg/m²) y con mayor prevalencia de dactilitis y entesitis, logrando resultados en respuestas ACR 20, 50, 70, PASI 90, 100 y MDA (minimal disease activity) junto con la mejoría en los índices de valoración para entesitis y dactilitis (89).

El estudio más representativo de ixekizumab es el SPIRIT-H2H cuyo objetivo fue comparar la eficacia y seguridad de ixekizumab frente a adalimumab en pacientes sin tratamiento previo con FARMEsc, APs y enfermedad cutánea sin respuesta a un FARMEsc. Los resultados fueron que ixekizumab fue superior a adalimumab en el logro de la mejoría simultánea de la enfermedad articular y cutánea (ACR 50 y PASI 100) en pacientes con APs y respuestas inadecuadas a un FARMEsc con un buen perfil de seguridad (90). Un estudio evaluó el aclaramiento simultáneo de la piel y las uñas en pacientes con psoriasis

moderada-severa y APs en cinco estudios directos que compararon ixekizumab con otras terapias biológicas, logrando tasas más altas de aclaramiento completo simultáneo de la piel y las uñas comparado con etanercept, guselkumab, ustekinumab, y adalimumab, demostrando también su eficacia en varios dominios de la enfermedad (91).

Inhibidores de IL-23

La eficacia guselkumab, un nuevo inhibidor de la subunidad p19 de la interleucina 23, ha sido aprobado para el tratamiento de la APs demostrándose recientemente en dos estudios fase 3 (DISCOVER-1 y -2) y en pacientes con respuesta inadecuada a un anti-TNF (COSMOS). Los dos primeros estudios lograron el objetivo primario de ACR20 en la semana 24 en todos los pacientes por grupo de tratamiento (guselkumab subcutáneo 100 mg cada 4 semanas; guselkumab subcutáneo 100 mg en las semanas 0, 4, luego cada 8 semanas) en pacientes sin tratamiento biológico y con uso previo de uno o dos anti-TNF, demostrando también un perfil de seguridad favorable (92,93).

En el estudio COSMOS una mayor proporción de pacientes que recibieron guselkumab (44,4 %) frente al placebo (19,8 %) lograron una mayor

CONCEPTOS ACTUALES DE LA ARTRITIS PSORIÁSICA

Tabla 1. Fortalezas y debilidades de cada medicamento aprobado para el tratamiento de la artritis psoriásica

Medicamento	Fortalezas	Debilidades	Contraindicaciones	Referencia
Anti-TNF	Beneficios bien documentados en estudios clínicos y metanálisis	Respuestas más bajas en el dominio de la piel	1. Infección activa 2. Tuberculosis latente no tratada 3. Enfermedad desmielinizante (p.ej., esclerosis múltiple, neuritis óptica) 4. Insuficiencia cardíaca NYHA III/IV 5. Malignidad	77
Secukinumab	Buena respuesta clínica en la mayoría de los dominios de la enfermedad	Evidencia controvertida sobre el beneficio en uveítis y precaución para su inicio en EII activa	1. Infección activa 2. Reacción de hipersensibilidad grave 3. Precaución de inicio en pacientes con sífilis latente	86
Ixekizumab	Respuestas ungueales y en piel de forma simultánea	Ausencia de evidencia basada en estudios clínicos con respecto a la mejoría de APs axial y su posología dificulta la adherencia al tratamiento	1. Infección activa 2. Reacción de hipersensibilidad grave 3. Puede causar enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerativa, incluidas las exacerbaciones	90
Guselkumab	Consigue las respuestas más tempranas en el dominio de la psoriasis	Experiencia limitada en estudios del mundo real	1. Infección activa 2. Reacción de hipersensibilidad grave	93
Risankizumab	Experiencia previa para el tratamiento de psoriasis y conduce a una remisión más prolongada después de su retiro	Experiencia limitada en estudios del mundo real en APs	1. Infección activa 2. Reacción de hipersensibilidad grave	96
Ustekinumab	Tiene el perfil de seguridad más amplio para su uso en EII	Es necesario ajustar la dosis en pacientes con psoriasis de moderada a grave que pesen más de 100 kg	1. Infección activa 2. Reacción de hipersensibilidad grave 3. Malignidad 4. Terapia inmunosupresora prolongada	99
Tofacitinib	Estudio en curso para el tratamiento de APs axial (NCT04062695)	Se deben controlar los factores de riesgo cardiovascular antes de su inicio	1. Hipersensibilidad 2. Insuficiencia hepática severa 3. Embarazo 4. Lactancia materna	100
Upadatecinib	Ha mostrado superioridad sobre un anti-TNF a diferencia de otros tratamientos	Se debe tener precaución en pacientes con alto riesgo de tromboembolismo y su inicio se relaciona con tasas más altas de neoplasias malignas (excluido el cáncer de piel no melanoma)	1. Infección activa 2. Reactivación de infecciones virales (herpes zoster) 3. Mayor tasa de eventos adversos cardiovasculares y trombosis	102

respuesta ACR20 en la semana 24 y 58 % a la semana 48. También se alcanzaron respuestas para cada objetivo secundario (cambio en HAQ-DI, ACR50, cambio en SF-36 PCS y PASI100) (94). Rizankizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo inmunoglobulina G1 selectivo dirigido contra la IL-23, el cual ha logrado respuestas ACR 20 con una diferencia porcentual del 20 % al 25 % frente al placebo, en pacientes con falla a un FARMEsc y modificadores de la enfermedad biológicos (FARMEb). También logró resultados favorables para criterios de valoración secundarios como psoriasis, psoriasis ungueal, MDA, resolución de entesitis y dactilitis (95,96). Tildrakizumab es otro inhibidor de IL-23p-19 aprobado para el tratamiento de la psoriasis grave y en evaluación para el tratamiento de la APs. En un estudio de fase 2b, los pacientes que recibieron tildrakizumab frente al placebo lograron tasas más altas de respuestas ACR 20, ACR50, DAS28-PCR <3.2, MDA y PASI 75/90/100 con respecto a los valores iniciales en la semana 24 hasta la semana 52. No se observó mejoría en dactilitis y entesitis; los resultados fueron mixtos para otros resultados (97).

Inhibidores de la IL-12/23

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido a la subunidad p40 compartida de IL-12 e IL-23, que interfiere con la unión del receptor a las células inmunitarias. Está disponible para el tratamiento de psoriasis como de APs y se administra por inyección subcutánea (45 mg inicialmente y luego a las cuatro semanas, para continuar posteriormente con la dosis de mantenimiento cada 12 semanas), aunque se usan dosis más altas en pacientes con psoriasis moderada a severa que pesan más de 100 kg. La eficacia y seguridad de ustekinumab para APs se ha demostrado en varios estudios aleatorizados (PSUMMIT 1 y 2), que incluyeron pacientes que tenían APs activa a pesar de haber recibido AINES, un FARMEsc o un anti-TNF, logrando el resultado primario de mejor respuesta ACR 20 frente al placebo en ambos estudios (PSUMMIT 1: 50 y 42 frente a 23 % del placebo; PSUMMIT 2: 44 frente al 20 %) en la semana 24 y manteniéndola hasta la semana 52. También se lograron respuestas en HAQ-DI y mejorías

estadísticamente significativas referentes a la psoriasis, dactilitis y entesitis (98,99).

Inhibidores JAK

El Tofacitinib, un inhibidor oral de la janus quinasa (JAK), ha demostrado eficacia en el tratamiento de la APs en varios estudios aleatorizados, incluidos pacientes con una respuesta inadecuada a un FARMEsc y a un anti-TNF. Tofacitinib inhibe las vías de citocinas importantes en la APs y la psoriasis a través de sus efectos sobre JAK3 y JAK1. Los principales estudios publicados son el OPAL y el OPAL Beyond observando mejorías de más del 20 % con respecto al placebo en respuestas ACR 20 desde la segunda semana de tratamiento junto con mejoría en la función física a los 3 meses. Los efectos adversos con tofacitinib fueron similares a los observados en otros estudios en pacientes con AR y psoriasis (100,101). También se ha evaluado la eficacia y seguridad de upadacitinib, un inhibidor selectivo de JAK1, en el tratamiento de la APs frente a placebo en los estudios SELECT-PsA 1 y 2. El SELECT-PsA 1 también demostró que upadacitinib no era inferior a adalimumab en el tratamiento de la APs.

El criterio principal de valoración fue una respuesta ACR 20 en la semana 12, alcanzando el 70,6 % con 15 mg de upadacitinib, 78,5 % con 30 mg, 36,2 % con placebo y 65 % con adalimumab. Los resultados también fueron mejores para ambas dosis de upadacitinib frente al placebo en otros aspectos de la APs, incluidas las medidas objetivas de actividad de la psoriasis, el logro de MDA, la resolución de la entesitis, la función física, la fatiga, la calidad de vida, los síntomas de la psoriasis y la inhibición de la progresión radiográfica. Los eventos adversos más comunes en pacientes tratados con upadacitinib fueron infecciones, neoplasias malignas y eventos tromboembólicos. La dosis de 30mg fue superior mientras que la dosis de 15mg fue no inferior. Se produjeron alteraciones hepáticas en el 9,1 % de los pacientes que recibieron 15 mg y en el 12,3 % en el grupo de 30 mg, pero las transaminasas no superaron más de 3 veces el valor normal (102,103). Cabe resaltar que los inhibidores JAK no tienen impacto en el dominio de las uñas, pero logran mejorar los otros dominios de la enfermedad.

Enfermedad axial

Los estudios han demostrado que los inhibidores de la IL-17A son efectivos y seguros en el tratamiento de la espondiloartritis axial, y actualmente sólo hay 1 estudio controlado aleatorizado (MAXIMISE) que ha intentado abordar directamente a la población con APs axial. El estudio incluyó pacientes con APs axial, que se definieron según el juicio clínico del investigador y una puntuación de actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI) de > 4, que tuvieron una respuesta inadecuada a los AINE, el 63,1 % y el 66,3 % recibieron secukinumab 300 mg y 150 mg, respectivamente, logrando respuestas ASAS20 en la semana 12 en comparación con el 31,3 % del placebo. Se establecieron reducciones con respecto a las puntuaciones en la resonancia magnética mediante el puntaje de Berlín evaluando el EMO para toda la columna vertebral y las articulaciones sacroilíacas siendo estadísticamente significativas en la semana 12. Tanto las respuestas ASAS 20 y del puntaje de Berlín se mantuvieron hasta la semana 52 (104). Sin embargo, dada la gran evidencia de los anti-TNF en la EA siguen siendo considerados como una alternativa de tratamiento en los casos de APs axial sin gran compromiso de piel (105).

Inhibidores de la fosfodiesterasa-4

El apremilast está indicado en pacientes con APs que presenten artritis inflamatoria no erosiva y múltiples comorbilidades asociadas, particularmente en los que no desean infusiones o inyecciones con FARMES, aunque sólo una proporción tiene una adecuada respuesta al medicamento. Algunos pacientes requieren hasta cuatro meses de tratamiento para lograr una respuesta máxima del fármaco. La eficacia y seguridad del apremilast para el tratamiento de la APs se ha demostrado en varios estudios aleatorizados en los que se alcanzó la respuesta ACR20, en pacientes que recibieron 30 mg dos veces al día después de 16 semanas en cerca del 40 %. También parece tener beneficio en pacientes que presentan entesitis y dactilitis al inicio de la enfermedad (106-108).

CONCLUSIONES

La APs tiene un gran espectro de constelaciones clínicas que pueden presentarse de forma diferente y cambiar durante el seguimiento. Dado el mejor entendimiento de su fisiopatología y la participación de ciertas citocinas trascendentales en la inflamación como la IL-17, IL-22 e IL-23, se han logrado nuevos objetivos terapéuticos alcanzando un impacto en la mayoría de los dominios de la enfermedad. Adicionalmente los inhibidores de la producción de estas citocinas tienen mejores respuestas en el dominio de la piel y han ido reemplazando a los anti-TNF como primera línea de tratamiento posterior al fallo de un FARMES dado su mejor perfil de seguridad.

Los inhibidores de JAK también han logrado respuestas favorables en la mayoría de los dominios de la enfermedad, aunque se requieren más estudios en vida real para definir su seguridad. Es necesario definir criterios de clasificación propios del compromiso axial en la APs para esclarecer los objetivos de tratamiento, parece razonable hasta el momento utilizar el ASDAS-PCR para guiar el escalonamiento terapéutico. Una limitación de las guías actuales es la evaluación objetiva de cada uno de los dominios en cada valoración clínica, por lo que los índices de actividad como el DAPSA y MDA seguirán siendo de gran utilidad. Las comorbilidades tendrán de ahora en adelante una gran influencia en la elección del tratamiento por lo que siempre deberán ser tenidas en cuenta.

Conflicto de intereses: Los autores certifican que ninguno de los materiales del manuscrito (incluyendo tablas y figuras) ha sido publicado previamente, ni están incluidos en ningún otro documento.

Responsabilidades éticas: No se realizó ninguna investigación con animales o humanos. Se respeta el derecho a la privacidad y el consentimiento informado. Los autores declaran que no aparecen datos de pacientes en este documento.

Financiación: Este artículo no ha recibido financiación específica del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

REFERENCIAS

1. Brockbank J, Gladman D. Diagnosis and Management of Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2002;62(17):2447-2457.
2. Wright V MJ. Psoriatic arthritis. *Bull Rheum Dis*. 1971;21(5):627-632.
3. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC SR. Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. *Q J Med*. 1987;62(238):127-141.
4. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK MH. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol J Rheumatol*. 1986;13(3):586-592.
5. Shah K, Paris M, Mellars L, Changolkar A, Mease PJ. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2017;3(2):e000588.
6. Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): Updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(8):465-479.
7. Raychaudhuri SK, Mavarakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):490-495.
8. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates LC, Kavanaugh A, Tillett W, et al. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Prim*. 2021;7(1):59.
9. Tillett W, Charlton R, Nightingale A, Snowball J, Green A, Smith C, et al. Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort. *Rheumatology*. 2017;56(12):2109-2113.
10. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1045-1050.
11. Ocampo D V, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Research*. 2019;8:1665.
12. Gladman DD. Current concepts in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(4):361-366.
13. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM GS. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol*. 2000;27(5):1247-1250.
14. Alinaghi F, Calov M, Kristensen E, Gladman DD. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):251-265.
15. Christophers E, Barker J, Griffiths C, Daudén E, Milligan G, Molta C, et al. The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2010;24(5):548-554.
16. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: Focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(3):153-166.
17. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(2):233-239.
18. Feld J, Ye JY, Chandran V, Inman RD, Haroon N, Cook R, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis: The presence and progression of unilateral grade 2 sacroiliitis in a psoriatic arthritis cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(2):464-468.
19. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Taçi D, Behrens F, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(5):729-735.
20. Gladman DD. Axial disease in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9(6):455-460.
21. Poddubnyy D, Jadon DR, Van den Bosch F, Mease PJ, Gladman DD. Axial involvement in psoriatic arthritis: An update for rheumatologists. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(4):880-887.
22. Queiro R, Morante I, Cabezas I, Acasuso B. HLA-B27 and psoriatic disease: A modern view of an old relationship. *Rheumatology*. 2016;55(2):221-229.
23. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, Lindsay M, Korendowych E, Robinson G, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: Defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):701-707.
24. Veale D, Yanni G, Rogers S, Barnes L, Bresnihan B, Fitzgerald O. Reduced synovial membrane macrophage numbers, elam-1 expression, and lining layer hyperplasia in psoriatic arthritis as compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1993;36(7):893-900.
25. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391(10136):2273-2284.
26. Firuzi O, Spadaro A, Spadaro C, Riccieri V, Petrucci R, Marrosu G, et al. Protein oxidation markers in the serum and synovial fluid of psoriatic arthritis patients. *J Clin Lab Anal*. 2008;22(3):210-215.

27. Zong M, Lu T, Fan S, Zhang H, Gong R, Sun L, et al. Glucose-6-phosphate isomerase promotes the proliferation and inhibits the apoptosis in fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):100.
28. Lande R, Giacomini E, Serafini B, Rosicarelli B, Sebastiani GD, Minisola G, et al. Characterization and Recruitment of Plasmacytoid Dendritic Cells in Synovial Fluid and Tissue of Patients with Chronic Inflammatory Arthritis. *J Immunol.* 2004;173(4):2815-2824.
29. Candia L, Marquez J, Hernandez C, Zea AH, Espinoza LR. Toll-like receptor-2 expression is upregulated in antigen-presenting cells from patients with psoriatic arthritis: A pathogenic role for innate immunity? *J Rheumatol.* 2007;34(2):374-379.
30. Kurowska-Stolarska M, Alivernini S. Synovial tissue macrophages: Friend or foe? *RMD Open.* 2017;3(2):e000527.
31. Soare A, Weber S, Maul L, Rauber S, Gheorghiu AM, Lubber M, et al. Cutting Edge: Homeostasis of Innate Lymphoid Cells Is Imbalanced in Psoriatic Arthritis. *J Immunol.* 2018;200(4):1249-1254.
32. Gracey E, Qaiyum Z, Almaghlouth I, Lawson D, Karki S, Avvaru N, et al. IL-7 primes IL-17 in mucosal-associated invariant T (MAIT) cells, which contribute to the Th17-axis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(12):2124-2132.
33. Nigrovic PA, Lee DM. Mast cells in inflammatory arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(1):1-11.
34. Ospelt C. Synovial fibroblasts in 2017. *RMD Open.* 2017;3(2):e000471.
35. Vandooren B, Cantaert T, Borg M Ter, Noordenbos T, Kuhlman R, Gerlag D, et al. Tumor necrosis factor α drives cadherin 11 expressions in rheumatoid inflammation. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):3051-3062.
36. Seeling M, Hillenhoff U, David JP, Schett G, Tuckermann J, Lux A, et al. Inflammatory monocytes and Fc γ receptor IV on osteoclasts are critical for bone destruction during inflammatory arthritis in mice. *Proc Natl Acad Sci.* 2013;110(26):10729-10734.
37. Shaw AT, Gravallese EM. Mediators of inflammation and bone remodeling in rheumatic disease. *Semin Cell Dev Biol.* 2016;49:2-10.
38. Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC, Tejasvi T, Das S, Kang HM, et al. Genome-wide Association Analysis of Psoriatic Arthritis and Cutaneous Psoriasis Reveals Differences in Their Genetic Architecture. *Am J Hum Genet.* 2015;97(6):816-836.
39. Myers A, Kay LJ, Lynch SA, Walker DJ. Recurrence risk for psoriasis and psoriatic arthritis within sibships. *Rheumatology.* 2005;44(6):773-776.
40. Karason A, Love TJ, Gudbjornsson B. A strong heritability of psoriatic arthritis over four generations--the Reykjavik Psoriatic Arthritis Study. *Rheumatology.* 2009;48(11):1424-1428.
41. Chandran V, Schentag CT, Brockbank JE, Pellett FJ, Shanmugarajah S, Toloza SMA, et al. Familial aggregation of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):664-667.
42. Winchester R, Minevich G, Steshenko V, Kirby B, Kane D, Greenberg DA, et al. HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and the psoriasis phenotype. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1134-1144.
43. Hüffmeier U, Uebe S, Ekici AB, Bowes J, Giardina E, Korendowych E, et al. Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. *Nat Genet.* 2010;42(11):996-999.
44. Bowes J, Budu-Aggrey A, Huffmeier U, Uebe S, Steel K, Hebert HL, et al. Dense genotyping of immune-related susceptibility loci reveals new insights into the genetics of psoriatic arthritis. *Nat Commun.* 2015;6(1):6046.
45. Myers B, Brownstone N, Reddy V, Chan S, Thibodeaux Q, Truong A, et al. The gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(6):101494.
46. Goupille P, Soutif D VJ. Psoriatic arthritis precipitated by physical trauma. *J Rheumatol.* 1991;18(4):633.
47. Buskila D, Langevitz P, Gladman DD, Urowitz S, Smythe HA. Patients with rheumatoid arthritis are more tender than those with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1992;19(7):1115-1119.
48. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: State of the art review. *Clin Med (Northfield Il).* 2017;17(1):65-70.
49. Gladman DD, Ye JY, Chandran V, Lee K-A, Cook RJ. Oligoarticular vs Polyarticular Psoriatic Arthritis: A Longitudinal Study Showing Similar Characteristics. *J Rheumatol.* 2021;48(12):1824-1829.
50. Haddad A, Chandran V. Arthritis Mutilans. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(4):321.
51. Jadon DR, Shaddick G, Tillett W, Korendowych E, Robinson G, Waldron N, et al. Psoriatic Arthritis Mutilans: Characteristics and Natural Radiographic History. *J Rheumatol.* 2015;42(7):1169-1176.
52. M. H, R. W, J.T. G, E. H, O. F. Clinical and genetic associations of radiographic sacroiliitis and its different patterns in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(2):270-276.
53. Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee K-A, Chandran V, Cook R, et al. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(4):915-923.

54. Oriente P, Biondi-Oriente C, Scarpa R. Psoriatic arthritis. Clinical manifestations. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1994;8(2):277-294.
55. Polachek A, Li S, Chandran V, Gladman DD. Clinical Enthesitis in a Prospective Longitudinal Psoriatic Arthritis Cohort: Incidence, Prevalence, Characteristics, and Outcome. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(11):1685-1691.
56. Brockbank JE. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):188-190.
57. Cassell SE, Bieber JD, Rich P, Tutuncu ZN, Lee SJ, Kalunian KC, et al. The modified Nail Psoriasis Severity Index: Validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34(1):123-129.
58. Lambert JR, Wright V. Eye inflammation in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1976;35(4):354-356.
59. Paiva ES. Characterisation of uveitis in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(1):67-70.
60. Li W-Q, Han J-L, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1200-1205.
61. Sanchez-Bilbao L, Martinez-Lopez D, Palmou-Fontana N, Armesto S, González-Gay MA, Blanco R. AB0829 Inflammatory Bowel Disease in Psoriatic Arthritis. Study Of 306 Patients from A Single University Center. Prevalence, Clinical Features and Relationship to Biologic Therapy. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(Suppl 1):1719.2-1719.
62. Caso F, Tasso M, Chimenti MS, Navarini L, Perricone C, Girolimetto N, et al. Late-Onset and Elderly Psoriatic Arthritis: Clinical Aspects and Management. *Drugs Aging.* 2019;36(10):909-925.
63. Johnson SR. Autoantibodies in biological agent naive patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(5):770-772.
64. Siannis F. Clinical and radiological damage in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(4):478-481.
65. Offidani, Andreina Cellini, Gianluc A. Subclinical Joint Involvement in Psoriasis: Magnetic Resonance Imaging and X-ray Findings. *Acta Derm Venereol.* 1998;78(6):463-465.
66. Ghanem N, Uhl M, Pache G, Bley T, Walker UA, Langer M. MRI in psoriatic arthritis with hand and foot involvement. *Rheumatol Int.* 2007;27(4):387-393.
67. Narváez J, Narváez JA, de Albert M, Gómez-Vaquero C, Nolla JM. Can Magnetic Resonance Imaging of the Hand and Wrist Differentiate Between Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis in the Early Stages of the Disease? *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42(3):234-245.
68. Bøyesen P, McQueen FM, Gandjbakhch F, Lillegraven S, Coates L, Wiell C, et al. The OMERACT Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (PsAMRIS) Is Reliable and Sensitive to Change: Results from an OMERACT Workshop. *J Rheumatol.* 2011;38(9):2034-2038.
69. Tan YM, Østergaard M, Doyle A, Dalbeth N, Lobo M, Reeves Q, et al. MRI bone oedema scores are higher in the arthritis mutilans form of psoriatic arthritis and correlate with high radiographic scores for joint damage. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(1):R2.
70. Gutierrez M, Filippucci E, Salaffi F, Di Geso L, Grassi W. Differential diagnosis between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: The value of ultrasound findings at metacarpophalangeal joints level. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):1111-1114.
71. Helliwell PS. Axial disease in psoriatic arthritis. *Rheumatology.* 2020;59(6):1193-1195.
72. 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.
73. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;57(8):1560-1563.
74. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity and specificity of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis in a family medicine clinic setting. *J Rheumatol.* 2008;35(10):2069.
75. Irigorri N, Hazlewood G, Manns B, Danthurebandara V, Spackman E. Psoriatic arthritis screening: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology.* 2019;58(4):692-707.
76. Tom BDM, Chandran V, Farewell VT, Rosen CF, Gladman DD. Validation of the Toronto Psoriatic Arthritis Screen Version 2 (ToPAS 2). *J Rheumatol.* 2015;42(5):841-846.
77. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.39573>
78. Eder L, Chandran V, Ueng J, Bhella S, Lee K-A, Rahman P, et al. Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis. *Rheumatology.* 2010;49(7):1367-1373.
79. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):700-712.

80. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2012;51(8):1368-1377.
81. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, Ros A-M, Lindholm J, Kinnman N, et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol*. 2007;46(6):1111-1118.
82. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1939-1950.
83. Kay L, Walker D. Therapy for psoriatic arthritis: sometimes a conflict for psoriasis. *Rheumatology*. 1998;37(2):234-235.
84. Vincken NLA, Balak DMW, Knulst AC, Welsing PMJ, van Laar JM. Systemic glucocorticoid use and the occurrence of flares in psoriatic arthritis and psoriasis: A systematic review. *Rheumatology*. 2022. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/advance-article/doi/10.1093/rheumatology/keac129/6548158>
85. Egeberg A, Rosenø NAL, Aagaard D, Lørup EH, Nielsen M-L, Nymand L, et al. Drug survival of biologics and novel immunomodulators for rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, and psoriasis - A nationwide cohort study from the DANBIO and DERMBIO registries. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;53:151979.
86. McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, Kavanaugh A, Ritchlin C, Nash P, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): A double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2020;395(10235):1496-1505.
87. Moreno-Ramos MJ, Sanchez-Piedra C, Martínez-González O, Rodríguez-Lozano C, Pérez-García C, Freire M, et al. Real-World Effectiveness and Treatment Retention of Secukinumab in Patients with Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis: A Descriptive Observational Analysis of the Spanish BIOBADASER Registry. *Rheumatol Ther*. 2022;9(4):1031-1047.
88. Megna M, Patruno C, Bongiorno MR, Gambardella A, Guarneri C, Foti C, et al. Lack of reactivation of tuberculosis in patients with psoriasis treated with secukinumab in a real-world setting of latent tuberculosis infection. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(5):2629-2633.
89. Nguyen T, Churchill M, Levin R, Valenzuela G, Merola JF, Ogdie A, et al. Secukinumab in United States Biologic-Naïve Patients with Psoriatic Arthritis: Results From the Randomized, Placebo-Controlled CHOICE Study. *J Rheumatol*. 2022;49(8):894-902.
90. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Liu Leage S, Li L, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):123-131.
91. Elewski BE, Blauvelt A, Gallo G, Wolf E, McKean-Matthews M, Burge R, et al. Simultaneous Nail and Skin Clearance in Ixekizumab Head-to-Head Trials for Moderate-to-Severe Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(4):911-920.
92. Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke W-H, Kollmeier AP, Hsia EC, Subramanian RA, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNF α inhibitor treatment (DISCOVER-1): A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10230):1115-1125.
93. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL, et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10230):1126-1136.
94. Coates LC, Gossec L, Theander E, Bergmans P, Neuhold M, Karyekar CS, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who are inadequate responders to tumour necrosis factor inhibitors: Results through one year of a phase IIIb, randomised, controlled study (COSMOS). *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):359-369.
95. Kristensen LE, Keiserman M, Papp K, McCasland L, White D, Lu W, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 1 trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(2):225-231.
96. Östör A, Van den Bosch F, Papp K, Asnal C, Blanco R, Aelion J, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):351-358.
97. Mease PJ, Chohan S, Fructuoso FJG, Luggen ME, Rahman P, Raychaudhuri SP, et al. Efficacy and safety of tildrakizumab in patients with active psoriatic arthritis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose, 52-week phase IIB study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(9):1147-1157.
98. 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.

99. 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, m. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):990-999.
100. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1525-1536.
101. Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1537-1550.
102. McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, Merola JF, Liu Y, Kishimoto M, et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2021;384(13):1227-1239.
103. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, Papp K, Van den Bosch F, Tsuji S, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(3):312-320.
104. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, Jeka S, Mera-Varela A, D'Angelo S, et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: Results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(5):582-590.
105. Lubrano E, Scriffignano S, Perrotta FM. TNF-alpha inhibitors for the six treatment targets of psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(12):1303-1312.
106. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1020-1026.
107. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, Birbara CA, Jaworski J, Aelion J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: A phase III, randomised, controlled trial (PALACE3). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1065-1073.
108. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Longterm (52-week) Results of a Phase III Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol.* 2015;42(3):479-488.