

Artritis psoriásica:

Nuevos conocimientos sobre su inmunopatogénesis proveen nuevas opciones terapéuticas

Elivette Zambrana-Flores, MD, FACP

Reumatóloga Pediátrica
Board Certified en Reumatología Pediátrica y Pediatría
Centro de Subespecialistas Pediátricos
HIMA San Pablo Caguas y Bayamón
787.653.2224 / 787.620.4307



Aspectos generales

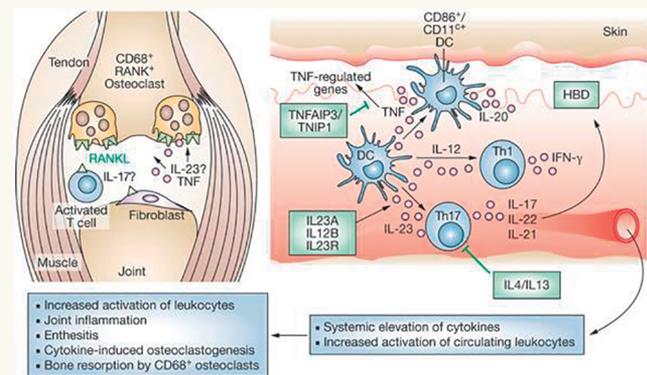
La artritis psoriásica es una artropatía crónica inflamatoria que afecta a un 30% de pacientes que padecen de psoriasis de la piel o de las uñas. Es una espondiloartritis seronegativa que se caracteriza por la presencia de artritis, entesitis, dactilitis e inflamación axial. En los primeros 2 años desde su inicio, hasta un 47% de los pacientes puede desarrollar cambios erosivos articulares. Los pacientes cuya piel está extensamente afectada son más propensos a desarrollar artritis psoriásica. Por otro lado, del 14 al 25% de los pacientes con artritis psoriásica no desarrollan compromiso cutáneo.

Patogénesis

En la inmunopatogénesis de la artritis psoriásica los leucocitos comprometidos y las citoquinas que estos producen se originan tanto en la piel como en el sinovio de las articulaciones, por lo que podrían tener un rol directo o indirecto en el desarrollo de la artritis. Esto se ha evidenciado con la elevación de citoquinas sistémicas y la activación aumentada de leucocitos circulantes. Factores o variantes genéticos predisponen a los pacientes a desarrollar psoriasis alterando potencialmente la acción de las proteínas que influyen y desregulan los caminos proinflamatorios de las células, en especial linfocitos T colaboradores (*T-Helper*) *TH1* y *TH17*.

Las células *TH17* juegan un rol importante en la patogénesis de la artritis psoriásica. Suelen proveer un rol antimicrobiano en la barrera epitelio/mucosa estimulando las células epiteliales a producir proteínas antimicrobiales. Las mismas producen las interleucinas *IL-17A*, *IL-17F*, *IL-21* e *IL-22*. Respuestas anormales pueden ser un factor en el desarrollo de condiciones autoinmunes.

El polimorfismo en *IL23R* y en *TRAF3IP2* (una molécula relacionada con *IL17R*) ha asociado el eje *IL23/IL17* a la patología de la artritis psoriásica. Este eje se vincula a respuestas mediadas por osteoclastos, queratinocitos y neutrófilos.



Tratamiento

Entre las opciones para la artritis psoriásica están:

- En primera línea, los antiinflamatorios no esteroideos (*NSAIDs*) que se utilizan solo para aliviar síntomas pues no afectan el curso de la enfermedad;
- Los glucocorticosteroides en inyecciones locales o por ingesta sistémica;
- Los medicamentos modificadores de enfermedad (*DMARD*), entre los que están metotrexato, leflunomida, sulfasalazina y ciclosporina A. Los pacientes con compromiso periférico recalcitrante pueden ser tratados con uno o más *DMARDs* a la vez, como los pacientes que no responden a *NSAIDs* y que no pueden ser tratados con inhibidores de *TNF-α* (factor de necrosis tumoral alfa); y
- Los inhibidores de *TNF-α* han revolucionado las opciones terapéuticas en reumatología, demostrando que inducen remisión y que, a su vez, reducen la

progresión radiográfica. Son la clase de tratamiento más efectiva y se recomiendan en casos severos y refractarios. Se asocian al 30-40% de fallo terapéutico tanto en estudios clínicos randomizados, así como en estudios longitudinales basados en registro. Entre los inhibidores de TNF- α aprobados por la FDA están etanercept (*Enbrel*®), infliximab (*Remicade*®), adalimumab (*Humira*®), golimumab (*Simponi*®), certolizumab pegol (*Cimzia*®) y ustekinumab (*Stelara*®).

Estos productos son materia de estudios de investigación clínica randomizados, doble ciego y controlados con placebo realizados en varios cientos de pacientes que detallamos a continuación:

- **Etanercept**, un estudio multicéntrico mostró a las 12 semanas un ACR20 del 73% en pacientes tratados y del 13% en placebo. Un estudio abierto de 2 años demostró un beneficio sostenido del tratamiento con inhibición de la progresión radiográfica;
- **Infliximab** se evalúa en estudios en pacientes resistentes a *DMARDs* (IMPACT E IMPACT II). IMPACT I demostró a las 16 semanas un ACR20 en el 65% del grupo tratado y en un 10% del grupo placebo. En el grupo tratado ACR50 fue del 46% y ACR70 del 29%. El grupo placebo mostró cifras inferiores. En la semana 50, hay una mejoría sostenida en la incidencia de manifestaciones articulares y dermatológicas. IMPACT II, un estudio más grande, confirma la eficacia y seguridad de IMPACT I y demostró que infliximab (5 mg/kg) por 24 semanas mejoró la artritis psoriásica y sus manifestaciones de dactilitis, entesopatía y psoriasis asociada. Al año se demostró que se mantiene un alto grado de eficacia clínica y buena tolerancia;
- **Adalimumab** se estudia en ADEPT, estudio fase 3 en artritis psoriásica de moderada a severa y con respuesta inadecuada a *NSAIDs*. Se usó adalimumab 40 mg o placebo por vía subcutánea cada 2 semanas por 24 semanas. En la semana 12 ACR20 fue del 58% en los pacientes tratados y del 14% en el grupo placebo, lo que fue similar en la semana 24;
- **Golimumab** se estudia en GO-REVEAL, un estudio fase 3 multicéntrico en pacientes con artritis psoriásica, que recibieron 50 mg o 100 mg cada 4 semanas hasta la semana 20. En la semana 14, el ACR20 de los pacientes tratados fue del 48% y del 9% en el grupo placebo. La eficacia se mantuvo a la semana 24 y la tolerancia fue buena. La extensión de este estudio a 5 años demuestra que golimumab provee una eficacia clínica y radiográfica continua, con eficacia en todos los componentes de artritis psoriásica como la entesitis, dactilitis, función, productividad de trabajo y calidad de vida;
- **Certolizumab pegol** (400 mg cada 2 semanas durante las primeras 4 semanas y luego 200 mg cada 2 semanas o 400 mg una vez al mes) se evalúa en RAPID, un estudio fase 3 multicéntrico. En la semana 24 se obtuvo un ACR 20 del 59% en pacientes tratados vs. un 14% en placebo. Se observó mayor reducción de la progresión radiográfica y de las manifestaciones de la piel al comparar con placebo. En la semana 52, esta mejora se sostuvo. Ocurrieron eventos adversos en el 62% de los pacientes (dosis combinada) vs. el 68% en el grupo placebo. Efectos adversos serios ocurrieron en el 7% de los pacientes tratados y en un 4% del grupo placebo. Los eventos adversos fueron: diarrea (3,6% en los tratados y 2,9% con placebo), cefalea (3,6% vs. 1,5%) nasofaringitis (8,7% vs. 7,4%) e infección del tracto respiratorio superior (7,8% vs. 5,1%);
- **Ustekinumab** se estudia en PSUMMIT I y PSUMMIT II que son 2 estudios multicéntricos fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa con 5 o más articulaciones afectadas, con dolor e inflamación. PSUMMIT II incluyó pacientes con exposición previa a uno a cinco inhibidores de TNF- α . PSUMMIT I a 24 semanas mostró ACR 20 del 42% y de 50% en pacientes recibiendo ustekinumab 45 y 90 mg respectivamente. En la semana 52, estos resultados se sostuvieron. Los eventos adversos en la semana 16 fueron idénticos entre los grupos de pacientes. No se reportaron infecciones oportunistas como tuberculosis (se debe descartar TB, previo al tratamiento). Tampoco se reportaron neoplasias ni muertes. Después de 2 dosis iniciales en las semanas 0 y 4, los pacientes reciben una inyección cada 12 semanas; y
- **Secukinumab** se estudia en FUTURE, un estudio fase 3. Los pacientes recibieron secukinumab 300 mg, 150 mg, 75 mg o placebo. A la semana 24, se obtuvo ACR 20 en el 54% de los pacientes con dosis de 300 mg, 51% recibiendo 150 mg, y del 29% recibiendo 75 mg. Su perfil de seguridad parece favorable.

Agentes emergentes

- **Brodalumab** es un anticuerpo monoclonal materia de un estudio que incluye al 51% de pacientes que habían utilizado previamente terapia biológica.

En la semana 12, se obtuvo un ACR20 en el 37% de los pacientes recibiendo 140 mg y en un 39% de los pacientes recibiendo 280 mg de brodalumab una vez cada 2 semanas. En el grupo tratado con placebo, ACR20 fue del 18%. En la semana 24, se obtuvo un ACR20 en el 64% de los pacientes recibiendo 140 mg de brodalumab, y del 44% en los tratados con placebo. Se reportaron pocos eventos adversos graves como 2 pacientes con celulitis, uno en el grupo tratado con 280 mg y otro en el grupo placebo. Se reportó un paciente con dolor abdominal en el grupo tratado con 140 mg de brodalumab. No se reportaron infecciones oportunistas o muertes durante el estudio. El efecto completo puede no ocurrir antes de 12 semanas. Su perfil de seguridad es favorable.

- **Apremilast**, se estudia en PALACE-1, estudio fase 3 de grupos paralelos. Incluye a pacientes con artritis psoriásica activa (el 48% tenía más del 3% de la superficie corporal cubierta de placas psoriásicas) que recibieron *DMARDs* y biológicos. Por 24 semanas se administró 20 mg, 30 mg o placebo, 2 veces al día. En la semana 16, a los pacientes se les permitió salir del estudio si su enfermedad no era controlada. En la semana 24, los pacientes en el grupo placebo fueron randomizados nuevamente a uno de los grupos de apremilast. Todos los pacientes tenían artritis psoriásica por más de 6 meses y habían fallado en terapias previas. Si estaban tomando un *DMARD*, podían seguir haciéndolo durante el estudio. El 76% de los pacientes no habían utilizado biológicos. Más de dos tercios estaban tomando antiinflamatorios. En la semana 16, se obtuvo un ACR20 del 31,3% o del 40,0% en los pacientes recibiendo 20 mg o 30 mg, respectivamente. En el grupo placebo ACR20 fue del 19,4%. Entre los efectos secundarios más comunes, se reportaron diarrea y náuseas que, por lo general, remitieron después de varias semanas de tratamiento. Se reportaron pocos efectos secundarios graves. Se postula que el apremilast puede ser útil como terapia de primera línea en el pequeño número de pacientes que requieren la eficacia de un biológico, pero que son reacios a autoinyectarse o a recibir una infusión. Hasta que haya más datos de seguridad a largo plazo, apremilast debe ser reservado para pacientes en los que han fallado *DMARDs* o biológicos por falta de eficacia o toxicidad. Posiblemente no se tenga que monitorear tan seguido como con inhibidores del factor de necrosis tumoral.

Investigación

- **Ixekizumab** (*Taltz*®) actualmente está aprobado para el tratamiento de placas de psoriasis. Es un anticuerpo humanizado que se pega a la IL-17 y bloquea su acción. Su mecanismo es similar al de brodalumab. Se ha de estudiar para indicación en artritis psoriásica en el estudio SPIRIT-P1.
- **Tofacitinib** (*Xeljanz*®) está aprobado para artritis reumatoide. Es un inhibidor de la enzima JAK3 que interfiere con la vía JAK-STAT, que transmite información extracelular al núcleo celular influyendo en la transcripción del ADN. Su indicación para artritis psoriásica se estudia en el estudio OPAL BROADEN.

Conclusión

La severidad de la enfermedad en pacientes con artritis psoriásica va desde síntomas leves hasta un curso destructivo. El enfoque del tratamiento se debe adaptar a las manifestaciones clínicas de cada paciente, así como a sus comorbilidades. Un mayor conocimiento de la inmunopatogénesis ha dado como resultado el desarrollo de terapias biológicas, algunas ya disponibles y otras aún en estudio. Estos productos pueden llevar a remisión de la enfermedad o a una disminución en su actividad. 

Referencias

- McInnes IB, Kavanaugh A. PSUMMIT Study Group. 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. *The Lancet*, Vol 382, Issue9894, p780-789, Aug 2013 .
- Kristine E Nogales, Richard D Brasington and Anne M Bowcock. New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic arthritis. *Nature Clinical Practice Rheumatology* (2009) 5, 83-91
- Mease, P.J. A View to the Future: Advances in the PsA Treatment Armamentarium. *Medscape Rheumatology*, Nov 2013.
- Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial., *Lancet*, 2000 Jul 29; 356(9227):385-90.
- Mease PJ, Gladman D, Ruderman C. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial *Arthritis & Rheumatism*. Vol 52, Issue 10, pp 3279–3289, Oct 2005
- Goodman A. Brodalumab Making Progress in Psoriatic Arthritis *Medscape* June 21, 2013
- Schett G, Wollenhaupt J, Papp K. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*, 64(10): 3156-67, Oct 2012.
- Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al; for the IMPACT 2 Investigators. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:1150-1157.