

Artritis psoriásica: Importancia de su inmunopatogénesis en las opciones terapéuticas

Elivette Zambrana-Flores, MD, FACR

Reumatóloga Pediátrica
Fellow, American College of Rheumatology
Ex Presidenta Asociación de Reumatólogos de Puerto Rico
Board Certified en Reumatología Pediátrica y Pедиатría
Hospital HIMA San Pablo, Caguas y Bayamón
787.653.2224 / 787.620.4307



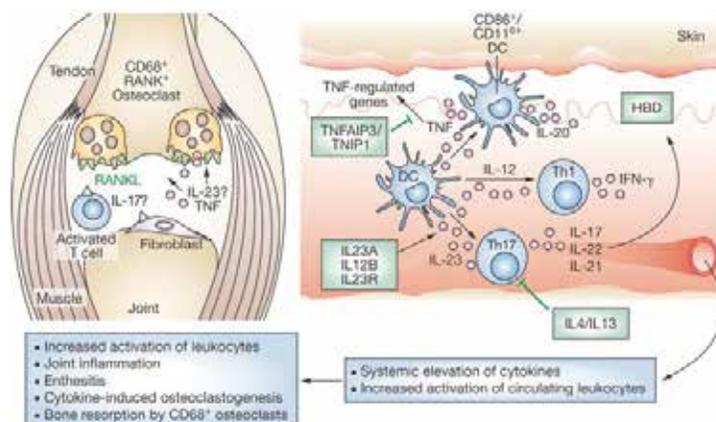
Aspectos generales

La artritis psoriásica es una artropatía crónica inflamatoria que afecta a un 30% de los pacientes que padecen de psoriasis de piel o de uñas. Se considera una de las espondiloartritis seronegativas. 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 podrían desarrollar cambios erosivos articulares. Los pacientes cuya piel esta 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. Es importante mantener un peso adecuado, ya que esto puede desempeñar un papel clave en el manejo y tratamiento de esta enfermedad. Las personas con obesidad tienen un 60% más de probabilidades de no responder a los medicamentos biológicos que las que no tienen obesidad.

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 tanto directo como indirecto en el desarrollo de la artritis. Esto se ha evidenciado con la elevación de las citoquinas sistémicas y con la activación aumentada de leucocitos circulantes. Factores o variantes genéticas predisponen a los pacientes a desarrollar psoriasis alterando potencialmente la acción de las proteínas, desregulando así los caminos proinflamatorios de las células, en especial los linfocitos T colaboradores (*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 a las células epiteliales a producir proteínas antimicrobiales, y las respuestas anormales pueden ser un factor en el desarrollo de condiciones autoinmunes.

El polimorfismo en interleucina (IL)23R 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 de tratamiento 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 glucocorticoesteroides, ya sea en inyecciones locales o por ingesta sistémica;
- Los medicamentos modificadores de enfermedad (*DMARD*) como metotrexato, leflunomida, sulfasalazina y ciclosporina A. En pacientes con compromiso periférico recalcitrante, pueden usarse uno o más *DMARDs* a la vez, así como en quienes no responden a *NSAIDs* y que no pueden tratarse con inhibidores de TNF- α ;
- Los inhibidores de TNF- α han revolucionado las opciones terapéuticas al demostrar que inducen la remisión y reducen la progresión radiográfica. Son la clase de tratamiento más efectiva y se recomiendan en casos severos y refractarios. Se asocian a un 30-

40% de fallo terapéutico tanto en estudios clínicos randomizados 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*®).

Sobre estos productos detallamos algunos resultados de estudios de investigación clínica randomizados, doble ciego y controlados con placebo (todos en varios cientos o en miles de pacientes):

Etanercept. Se demostró, a las 12 semanas, un ACR20 en el 73% de pacientes tratados y en el 13% de pacientes con placebo. Un estudio abierto de 2 años demostró un beneficio sostenido del tratamiento e inhibición de la progresión radiográfica.

Infliximab. Se evaluaron pacientes resistentes a los *DMARDs*. El estudio *IMPACT I*, a las 16 semanas demostró un ACR20 en un 65% de los tratados y solo en un 10% en el grupo placebo. En el grupo tratado ACR50 fue del 46% y ACR70 en el 29%. El grupo placebo fue muy inferior. En la semana 50 hay una mejoría sostenida en la incidencia de las 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 significativamente la actividad en artritis psoriásica, incluyendo manifestaciones de dactilitis, entesopatía y psoriasis asociada. Al año se demostró que se mantiene un alto grado de eficacia clínica y buena tolerancia en artritis psoriásica.

Adalimumab. En el estudio fase III *ADEPT* en artritis psoriásica de moderada a severa con respuesta inadecuada a *NSAIDs*, los pacientes recibieron por vía subcutánea 40 mg de adalimumab o placebo cada dos semanas durante 24 semanas. En la semana 12 el ACR20 fue del 58% en los tratados y del 14% en los con placebo, lo que se mantuvo a la semana 24.

Golimumab. El estudio fase III *GO-REVEAL* con duración de 24 semanas en pacientes que recibieron dosis subcutáneas de golimumab 50 mg, 100 mg y placebo cada 4 semanas hasta la semana 20. En la semana

14, el ACR20 de los pacientes que recibieron golimumab fue del 48% y del 9% en los con placebo. La eficacia se mantuvo a la semana 24 y la tolerancia fue buena. La extensión de este estudio a 5 años demuestra una eficacia clínica y radiográfica continua, también en la entesitis, la dactilitis, la función, la productividad y la calidad de vida.

Certolizumab pegol. El estudio *RAPID* se hizo con certolizumab pegol 400 mg cada 2 semanas durante el primer mes y luego 200 mg cada 2 semanas o 400 mg una vez al mes. En la semana 24 se obtuvo un ACR20 del 59% en quienes recibieron el medicamento y del 14% del grupo placebo. Se demostró una mayor reducción tanto de la progresión radiográfica como en las manifestaciones de la piel al comparar con placebo, lo que se sostuvo a la semana 52. Ocurrieron efectos adversos en el 62% de los que recibieron el fármaco y el 68% del grupo placebo, y efectos adversos serios en 7% versus 4% respectivamente. Eventos adversos fueron diarrea (3.6% en los tratados y 2.9% en el grupo placebo), cefalea (3.6% y 1.5%), nasofaringitis (8.7% y 7.4%) e infección del tracto respiratorio superior (7.8% y 5.1%).

Ustekinumab. Los estudios *MITI* y *PSUMMIT II* en pacientes con artritis psoriásica activa que tenían por lo menos 5 articulaciones afectadas con dolor e inflamación. *PSUMMIT II* también incluyó a pacientes con exposición previa a 1 a 5 inhibidores de TNF- α . Después de 2 dosis iniciales en las semanas 0 y 4, los pacientes reciben una inyección cada 12 semanas. *PSUMMIT I*, en la semana 24 obtuvo un ACR 20 del 42% y del 50% en pacientes recibiendo dosis de 45 y 90 mg, respectivamente. En la semana 52, estos resultados se sostuvieron. Los eventos adversos en la semana 16 fueron idénticos entre grupos de pacientes. No se reportaron infecciones oportunistas, como tuberculosis (se debe descartar TB antes del tratamiento). Tampoco se reportaron neoplasias ni muertes.

Agentes con más reciente aprobación

Brodalumab (*Siliq*®). Los estudios *AMVISION-1* y *AMVISION-2* mostraron un ACR20 en la semana 16 en ambos grupos de tratamiento (45.8% y 47.9% para 140 mg y 210 mg, respectivamente) versus placebo (20.9%). Se observaron resultados similares en la semana 24. Alcanzaron ACR50/70 proporciones ma-

yores de pacientes. Las tasas de eventos adversos fueron similares a las 16 semanas entre los grupos placebo y de tratamientos con 140 mg y 210 mg (54.4%, 51.6% y 54.5%, respectivamente).

Apremilast (*Otezla*®). El estudio PALACE-1 se hizo en 24 semanas con dosis de 20 mg o 30 mg 2 veces al día o placebo. 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 a algún tipo de terapia previamente (76% de los pacientes no habían utilizado biológicos y más de dos tercios estaban tomando antiinflamatorios). En la semana 16, se obtuvo un ACR20 en 31.3%/40.0% de los pacientes recibiendo 20 mg/30mg y de 19.4% en el grupo placebo. Los efectos secundarios más comunes fueron diarrea y náuseas que remitieron después de varias semanas de tratamiento. Se reportaron pocos efectos secundarios graves. Los estudios PALACE 2, 3 y 4 comprobaron su efectividad y su seguridad.

Ixekizumab (*Taltz*®). Obtuvo su aprobación en base a los estudios SPIRIT-P2 y SPIRIT-H2H para evaluar su efecto en artritis psoriásica en cohortes de fracaso con tratamiento de TNF- α -i. Los grupos recibieron tratamiento (y placebo) durante 24 semanas cada 4 semanas y cada 2 semanas. La mejoría fue significativa a las 24 semanas en comparación con placebo. Se vio un ACR20 del 33.8% en el grupo de cada 4 semanas y del 28.5% en el grupo cada 2 semanas. Esto demuestra que los resultados han sido clínicamente significativos y no solo estadísticamente significativos. Las proporciones de pacientes que cumplieron con la respuesta ACR20 y ACR50 fueron mayores en ambos grupos de tratamiento en comparación con placebo. SPIRIT-H2H demostró la eficacia de ixekizumab (39.7%) para mejorar los síntomas en pacientes con PsA y psoriasis en comparación con adalimumab (20.2%) considerando como criterio ACR50 y el *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI, método para cuantificar la gravedad y el alcance de la enfermedad mediante el examen de las manifestaciones clínicas de la psoriasis).

Tofacitinib (*Xeljanz*®). Es el primer medicamento inhibidor de la quinasa Janus (JAK) aprobado para artritis psoriásica. El estudio OPAL BROADEN de 12 meses

tuvo varias ramas: con tofacitinib oral de 5 mg/2 veces al día, con tofacitinib oral de 10 mg/2 veces al día, con adalimumab subcutáneos 40 mg una vez cada 2 semanas, placebo con un cambio ciego a la dosis de 5 mg de tofacitinib a los 3 meses o placebo con un cambio ciego a la dosis de 10 mg de tofacitinib a los 3 meses. La eficacia de tofacitinib fue superior a la del placebo en el mes 3 en pacientes con artritis psoriásica que previamente habían tenido una respuesta inadecuada a los FARME sintéticos convencionales. Los eventos adversos fueron más frecuentes con tofacitinib que con placebo.

Secukinumab (*Cosentix*®). Este anticuerpo monoclonal humano se dirige selectivamente a la IL17A. El estudio FUTURE se realizó en pacientes que recibieron por vía subcutánea secukinumab 300 mg, 150 mg y 75 mg o placebo. A la semana 24, se obtuvo ACR 20 en el 54% de los pacientes con 300 mg, en el 51% en los que recibieron 150 mg y en el 29% en los de 75 mg. Su perfil de seguridad parece favorable y los beneficios se mantuvieron a largo plazo (hasta 5 años). En el ensayo EXCEED, cabeza a cabeza, secukinumab no alcanzó una superioridad significativa con respecto a adalimumab.

Guselkumab (*Tremfya*®). Es el primer tratamiento para la artritis psoriásica aprobado por la FDA dirigido específicamente a la interleucina-23. En el estudio COSMOS alcanzaron ACR20 en el 44.4% a la semana 24 (con placebo: 19.8%). La respuesta ACR20 en el grupo de guselkumab fue del 58% en la semana 48, y más del 80% de los respondedores de la semana 24 mantuvieron la respuesta en la semana 48. Hasta la semana 24, se produjeron efectos adversos graves en un 3.7% de los tratados (3.1% con placebo) e infecciones en 0.5% (0% con placebo). El perfil de seguridad se mantuvo hasta la semana 56, sin muertes ni infecciones oportunistas. Su acción es comparable a los otros tratamientos, ofreciendo mejor respuesta que la mayoría para los síntomas de la piel. En particular es efectivo en la inflamación articular sacroilíaca, incluyendo columna y pelvis.

Upacitinib (*Rinvoq*®). Este inhibidor de la quinasa de Janus se estudió en SELECT-PsA 1 en pacientes que recibieron 15 mg o 30 mg una vez al día, en otros con adalimumab 40 mg cada 2 semanas durante 56 semanas o con placebo hasta la semana 24 pasando después a upacitinib 15 mg o 30 mg hasta la semana 56. Las

respuestas ACR20/50/70, PASI75/90/100 y MDA se mantuvieron hasta la semana 56 y fueron generalmente numéricamente más altas que con adalimumab; la inhibición de la progresión radiográfica también se mantuvo. Los pacientes que cambiaron de placebo a upadacitinib mostraron mejoras comparables en la semana 56 como los pacientes originalmente asignados al azar a upadacitinib. Las tasas de eventos adversos graves fueron de 9.1 eventos/100 PY con upadacitinib 15 mg y 12.3 eventos/100 PY con upadacitinib 30 mg. Se notificaron dos muertes en cada uno de los grupos de upadacitinib. La eficacia en varios dominios de PsA se mantuvo con upadacitinib 15 mg y 30 mg hasta la semana 56, sin que se observaran nuevas señales de seguridad.

Abatacept (*Orencia*®). Este antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos previene la activación de células T inhibiendo al coestimulador CD28. En el estudio AS-TRAEA, los grupos recibieron abatacept subcutáneo 125 mg semanal o placebo. En la semana 24, el 39.4% de los que recibieron abatacept lograron una mejora mínima del 20% en la pérdida ACR. Un estudio fase II (Mease et al, 2011) demostró mejoras significativas en la respuesta ACR20 en la semana 169 en participantes tratados con abatacept intravenoso de 10 mg/kg (48%) y 30 mg/kg (42%) en comparación con placebo (19%). Abatacept puede ser menos eficaz para las personas con síntomas cutáneos de moderados a graves.

Terapias emergentes

Netakimab: funciona de manera similar a los inhibidores de IL-17, como ixekizumab. Un estudio reciente fase III mostró que netakimab aumentó rápidamente la calidad de vida, la productividad laboral y la función física de los participantes.

Deucravacitinib. Es un nuevo inhibidor de la tirosina quinasa 2 y funciona de manera similar a los inhibidores JAK. Los participantes en un estudio de fase II mostraron mejoría de los síntomas. El medicamento también parece ser tan seguro como los tratamientos similares. Los estudios de fase III están actualmente en curso.

Tildrakizumab (*Iluyma*). Este medicamento se dirige a la IL-23 y detiene la liberación de citoquinas inflamatorias, funcionando de manera similar al guselkumab. Un estudio de fase 2 indicó que tildrakizumab mejoró

significativamente la mayoría de los síntomas relacionados con las articulaciones y la piel, y causó pocos efectos secundarios. Los estudios de fase III están en curso.

Bimekizumab. Se encuentra en estudios fase III. Funciona bloqueando simultáneamente la IL-17A y la IL-17F, ambas citoquinas inflamatorias. Ha mostrado resultados prometedores como un tratamiento seguro y eficaz para la artritis psoriásica. En los estudios de fase I y fase II, el 93% de los participantes tuvieron respuestas positivas al fármaco.

Conclusión

La severidad de la enfermedad en pacientes con artritis psoriásica va desde síntomas leves hasta un curso destructivo. El enfoque de 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 en estudio. Estas pueden llevar a remisión de la enfermedad o a una disminución de 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. *Lancet*. Aug 2013. Vol 382 (9894): 780-789.
- Nogales KE, Brasington RD, Bowcock AM. New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic arthritis. *Nature Clinical Practice Rheumatology* (2009) 5: 83-91.
- Mease, PJ. 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):385-390.
- 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*. Oct 2005. Vol 52, Issue 10: 3279-3289.
- 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. *Arthritis Rheum*, 64(10):3156-67, Oct 2012.
- Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al; MPACT 2 Investigators. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:1150-1157.
- Blair HA. A Review in Psoriatic Arthritis Drugs. 2021; 81(4): 483-494.
- Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum* 2022 Mar;81(3):359-369.
- Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2021 Apr 1;384(13):1227-1239.
- Abatacept for the treatment of adults with psoriatic arthritis: patient selection and perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2018; 8: 31-39.