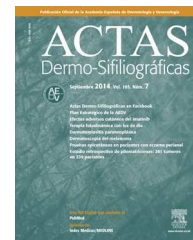




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



NOVEDADES EN DERMATOLOGÍA

Actualización en artritis psoriásica



A. López-Ferrer^{a,*} y A. Laiz-Alonso^b

^a Servicio de Dermatología, Hospital de la Sant Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital de la Sant Creu i Sant Pau. Barcelona, España

Recibido el 7 de mayo de 2013; aceptado el 12 de octubre de 2013

Disponible en Internet el 25 de marzo de 2014

PALABRAS CLAVE

Psoriasis;
Artritis psoriásica;
Multidisciplinar;
Tratamiento

KEYWORDS

Psoriasis;
Psoriatic arthritis;
Multidisciplinary
focus;
Treatment

Resumen En los últimos años se ha ampliado el conocimiento de aspectos clínicos y patogénicos de la artritis psoriásica, que justifican la presente revisión. Se han identificado vías comunes de activación de la respuesta inflamatoria relacionada con la inmunidad innata, como el eje IL12/IL23 y numerosos genes determinantes de la susceptibilidad a ambas enfermedades, y diferencias en el fenotipo. El desarrollo de biomarcadores de diagnóstico precoz, pronósticos y predictivos de la destrucción osteoarticular y la respuesta al tratamiento son también de interés creciente. Recientemente se han descrito también diferencias importantes en la respuesta sobre el proceso de neoformación ósea entre FAME y biológicos. Asimismo, se ha puesto de manifiesto la necesidad de disponer de métodos de cribado fiables, en especial para identificar precozmente las formas oligoarticulares, y establecer criterios de derivación prácticos que permitan ofrecer una atención especializada, principalmente en el contexto de unidades interdisciplinarias de nueva creación.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Psoriatic Arthritis: An Update

Abstract Advances in our understanding of the pathogenesis of psoriatic arthritis and clinical aspects of the disease justify the present review. Studies have identified common inflammatory pathways related to the innate immune response, such as the IL-12/IL-23 axis, along with numerous genes that affect susceptibility to both diseases and influence phenotypic development. Interest has grown in biomarkers that can be used for early diagnosis or prognosis or to predict joint destruction and the response to treatment. Recent reports describe important differences between the effects of disease-modifying antirheumatic drugs and biologics on the process of new bone formation. Other issues that have been discussed include the need for reliable screening methods, particularly for early detection of oligoarticular arthritis, and for protocols to guide referral to specialists, especially in newly created multidisciplinary practices.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alopezferrer@gmail.com (A. López-Ferrer).

La artritis psoriásica (APs) es una artritis inflamatoria, progresiva y con frecuencia destructiva, que se asocia a la psoriasis. Su diagnóstico puede ser difícil, ya que puede adoptar formas muy diversas, frecuentemente indistinguibles de otras artropatías como la osteoartritis o la gota.

Puede observarse una artritis severa en ausencia de psoriasis y artritis muy leves pueden estar presentes en psoriasis moderadas y severas. Por tanto, un alto grado de sospecha, una planificación del cribado entre los pacientes con psoriasis y una evaluación conjunta dermatólogo-reumatólogo son esenciales para llegar al diagnóstico.

El reconocimiento temprano de la enfermedad y un tratamiento bien dirigido desde el inicio pueden prevenir las complicaciones a largo plazo, las destrucciones articulares y la dependencia del paciente. La llegada de los fármacos biológicos ha equipado a los especialistas encargados de tratar esta patología con las armas necesarias para tratarla, por lo que ahora se hace más necesario aunar esfuerzos de cooperación para mejorar el diagnóstico precoz.

Novedades en la fisiopatología de la artritis psoriásica

Vías fisiopatológicas comunes de la piel y las articulaciones

La APs es una enfermedad musculoesquelética que ocurre en asociación con la psoriasis. Si bien existen algunos genes comunes de susceptibilidad en ambas entidades, también hay múltiples diferencias genéticas. El fenotipo psoriásico parece mediado por el alelo de susceptibilidad *HLA-C*06*, dando lugar a un patrón clínico en el que predomina la afectación cutánea, con escasa y a la vez tardía afectación articular, mientras que los alelos *HLA-B*, sobre todo el *HLA-B27* y el *HLA-B38* suelen relacionarse con un patrón clínico de afectación articular, con una presentación simultánea a la clínica cutánea¹. Los distintos patrones epidemiológicos de presentación de la psoriasis y la APs sugieren la existencia de mecanismos comunes y propios formando un entramado complejo que implica a factores genéticos y adquiridos². La mayoría de las vías inflamatorias se han descrito en la psoriasis y a partir de estas se han planteado modelos de inflamación en la articulación. De este modo, la presencia de factores externos sobre la epidermis daría lugar a la activación de células dendríticas que migrarían al ganglio linfático regional y actuarían presentando antígenos a linfocitos T *naive* que serían activados a Th1 y Th17 a través de la producción local de IL12/IL23³. La expresión de moléculas CCR4, CCR6 y CXCR3 en la superficie de estos linfocitos permitiría su salida del endotelio vascular de nuevo hacia la epidermis, donde desempeñarían su función efectora produciendo más interleucinas inflamatorias y quimiocinas con capacidad reclutadora de otras células inflamatorias. Recientemente se han descrito mutaciones en el gen *CARD14* que dan lugar a proteínas presentes en las capas más externas de la epidermis, con capacidad de activar de forma constitutiva al factor nuclear kappa-B (NF-κB), induciendo la producción de quimiocinas como la IL8⁴. En la articulación se produce también un aumento del número de linfocitos, que desencadenan la respuesta inflamatoria local e inducen fenómenos de osteoclastogénesis. Esto se

produce a través del ligando del receptor activador de NF-κB (RANKL), citocina activadora de RANK, presente en el osteoclasto (OC)⁵.

En cuanto a los procesos de angiogénesis, son importantes en la patogenia tanto de la artritis como de la psoriasis. Así, TNFalfa, IL8, IL18 e IL17 inducen la producción de VEGF, Ang1 y Ang2 con capacidad para inducir la formación de neovasos en la piel o en la sinovial. En este sentido, las terapias anti-TNF han demostrado ser eficaces como inhibidoras de este proceso en ambos dominios^{6,7}.

Las IL12, IL23 e IL17 han demostrado su papel en la patogenia de la artritis y la psoriasis, tal como demuestran los ensayos clínicos realizados con sus correspondientes fármacos inhibidores: ustekinumab, ixekizumab y brodalumab^{3,8,9}.

Genética: asociaciones genotipo-fenotipo

En los últimos años el avance en el conocimiento de los genes implicados en la patogenia de la psoriasis y la APs ha sido posible a través de estudios *Genome Wide Association Scan* (GWAS), identificando mutaciones en genes implicados en la barrera epidérmica (*LCE3*, *GJB2*, *DEFB4*), genes de la respuesta inmune innata (*TNFAIP3*, *TNIP1*, *NFKBIA*, *TYK2*, *FXBXL19*) y adquirida (*TRAF3IP2*, *IL23A*, *IL23R*, *IL4*, *IL13*)¹⁰. Recientemente se han descrito 15 nuevos genes de susceptibilidad utilizando 10.588 casos de pacientes con psoriasis y 22.806 controles. Algunos de los nuevos genes identificados son comunes a otras enfermedades autoinmunes e incluyen genes implicados en la regulación de la función de la célula T (como *RUNX3*, *TAGAP* y *STAT3*). Otros genes participan en la inmunidad innata, incluyendo genes de respuesta antiviral mediadas por interferón (*DDX58*), activación de macrófagos (*ZC3H12C*) y activación del NF-κB (*CARD14* y *CARM1*)¹¹. También se ha propuesto un modelo predictivo del riesgo de presentar psoriasis utilizando 10 loci de susceptibilidad, que determinan el 11,6% de la variabilidad genética¹².

En el caso de la psoriasis pustulosa, la mutación homocigota en *IL36RN*, que codifica el antagonista del receptor de la IL36, da lugar a un antagonista inactivo que no puede unirse de forma eficaz a su receptor, induciendo un aumento en la secreción de citocinas proinflamatorias¹³.

Los estudios de correlación de genotipo-fenotipo han permitido identificar la asociación entre mutaciones en *LCE3D* y fenotipos más graves de psoriasis, la correlación entre la afectación ungueal e *IL1RN* y la presencia de APs con mutaciones en el locus *IFIH1*¹⁴.

La búsqueda de genes de susceptibilidad específicos de la APs ha confirmado la asociación de *HLA-C*, *IL22B*, *IL23R* y *TRAF3IP2* con APs; la de los genes *IL28RA*, *TNIP1*, *IL23A* y *RNF114* asociados a la psoriasis; y los nuevos loci que se asocian tanto a la psoriasis como a la APs (1p22, 5p13, 8q22, 14q12)¹⁵. Utilizando estudios GWAS se ha podido determinar una señal específica para APs en la región *HLA-B/MICA* (Elder et al. resultados no publicados). Se han propuesto como genes predisponentes para desencadenar APs en individuos con psoriasis *HLA-B27*, *HLA-B38/39*, *TRAF3IP2*, *IL13* y algunos alelos de *MICA*, entre otros¹³.

Por lo que se refiere a la interacción de factores ambientales, se ha hallado una relación negativa entre el hábito tabáquico y el desarrollo de psoriasis o APs¹⁶.

Los estudios de farmacogenética son importantes para determinar la capacidad de respuesta a un fármaco de un individuo con un genotipo determinado. En este sentido, se han detectado polimorfismos asociados a la respuesta a metotrexato (MTX), FAME y diversos biológicos, lo que puede permitir optimizar su terapéutica.

Biomarcadores de diagnóstico y pronóstico de la artritis psoriásica

Un biomarcador es una característica que puede ser medida objetivamente y evaluada como indicador de un proceso biológico normal, un proceso patológico o la respuesta biológica a un tratamiento. En el caso de la psoriasis existe un interés creciente en determinar biomarcadores pronósticos (gravedad, grado de desarrollo de APs, grado de afectación articular en la APs y desarrollo de enfermedad cardiovascular), biomarcadores predictivos (respuesta a tratamiento) y farmacodinámicos¹⁷. La identificación de biomarcadores para la APs es importante para poder detectar de forma temprana a los pacientes con afectación articular y evitar su progresión. La proteína C reactiva (PCR) es un biomarcador soluble de inflamación y de riesgo cardiovascular, que se encuentra elevada en pacientes con psoriasis, APs y obesos. El uso de etanercept disminuye la PCR de forma significativa en pacientes con psoriasis con peso normal sin APs asociada¹⁸. Otros marcadores solubles de APs son la IL6, que se ha encontrado elevada en pacientes con APs independientemente de los niveles de la PCR o de la velocidad de sedimentación globular¹⁹, y la *cartilage oligomeric matrix protein* (COMP) como marcador de destrucción del cartílago articular²⁰. Entre los marcadores de erosión ósea, se ha demostrado la implicación de RANKL y M-CSF en la APs²¹. La expresión de DC-STAMP en precursores de OC predice la evolución hacia APs en pacientes con psoriasis²². Además, la combinación de los factores solubles hsPCR, osteoprotegerina (OPG), MMP-3 y el ratio CII/C2C es útil para predecir qué pacientes tienen más riesgo de desarrollar APs²³. En cuanto al síndrome metabólico, se ha encontrado asociado con más frecuencia en pacientes con APs, siendo la adiponectina el marcador con mayor relevancia¹⁶.

Remodelación ósea en la artritis psoriásica

La artritis reumatoide (AR) representa el modelo de los efectos locales y sistémicos de la inflamación articular en el tejido esquelético. Las 3 formas descritas son: pérdida ósea afectando al hueso subcondral y hueso de los márgenes articulares, osteopenia periarticular adyacente a las articulaciones inflamadas y osteoporosis generalizada implicando al esqueleto axial. Aunque todas ellas tienen varios factores en común, existen diferentes mecanismos implicados en su patogénesis, con lo cual, las estrategias para prevenir dichas pérdidas también serán diferentes²⁴.

La OPG es una citocina fundamental en la diferenciación del OC, el cual es clave en la erosión de la AR. Los diferentes estudios realizados para valorar la implicación de la OPG en la erosión en la AR mostraron células precursoras de OC en áreas óseas invadidas por *pannus*. Además la OPG se encontró también en los fibroblastos de la sinovia y en las células T

activadas derivadas del tejido sinovial. Dichas células sinoviales pueden contribuir directamente a la expansión de los precursores de OC y a la formación y activación del OC en los lugares de erosión ósea en la AR²⁵.

En la APs, el seguimiento radiológico mostró que el control aparente de la inflamación articular con fármacos como la sulfasalazina o el MTX no previene la destrucción ósea, siendo esta, por tanto, la secuela de una inflamación no controlada²⁶. Por el contrario, estudios con fármacos anti-TNF, como el IMPACT con infliximab o el realizado por Mease et al. con etanercept, han demostrado un beneficio sostenido en el control de la enfermedad, incluida la progresión radiológica^{27,28}. Todo ello unido al estudio de predictores de pérdida ósea, como la afectación axial²⁹ o una inflamación importante en el momento del diagnóstico, evidenciaría el beneficio de un abordaje terapéutico más agresivo desde el inicio^{30,31}. El reciente trabajo de Finzel et al. tiene el objetivo de conocer el comportamiento de las erosiones y los osteofitos, en 41 pacientes con APs tratados con MTX versus anti-TNF utilizando valoraciones con microtomografía computarizada al inicio y al año. Los resultados mostraron que los osteofitos progresaron en ambos grupos, pese a que la actividad de la enfermedad y las erosiones se controlaron. Esta es la primera evidencia de que la formación patológica de hueso no se afecta con los tratamientos antirreumáticos³².

Cribado y diagnóstico

Prevalencia de artritis psoriásica en pacientes con psoriasis

A través de estudios de cohortes se ha podido determinar que el fenotipo psoriásico está determinado por el gen de susceptibilidad clásico *HLA-C*06*, que confiere una forma de enfermedad cutánea más penetrante con menor afectación articular, mientras el haplotipo *HLA-B*27* induce una afectación articular simultánea a la cutánea, con una penetrancia equivalente entre la forma cutánea y la articular³³. La implicación clínica de estos datos resulta en la presencia de 2 poblaciones de pacientes con artritis; por un lado, una población con afectación articular precoz, que generalmente es controlada por el reumatólogo, y, por otro, una población de pacientes con predominio de afectación cutánea con afectación articular tardía, y que suelen ser controlados inicialmente por el dermatólogo. Por este motivo, es importante que el dermatólogo sea capaz de realizar un diagnóstico precoz de la afectación articular en pacientes con clínica cutánea con el fin de reducir la morbilidad a largo plazo de estos pacientes. Según Haroon et al.³⁴ hasta un 29% de los pacientes visitados por dermatólogos presentan APs no diagnosticada. Además, esto se ve empeorado por la escasa sensibilidad de los métodos de cribado existentes en la actualidad (PEST, PASE y ToPAS), especialmente para la detección de formas oligoarticulares. En este sentido, el desarrollo de la encuesta EARP puede ser de utilidad en las consultas dermatológicas dado que solo cuenta con 10 preguntas y ha mostrado mayor sensibilidad que las anteriores³⁵.

Cribado y criterios de derivación de la artritis psoriásica

Dado que en un 84% de los pacientes con APs la psoriasis aparece antes que la clínica articular, con una media de 12 años de antelación, es importante que el dermatólogo pueda aplicar métodos de cribado a los pacientes con psoriasis con el fin de detectar precozmente a los pacientes que inicien afectación articular. Las encuestas de cribado ofrecen una elevada especificidad pero una baja sensibilidad y son poco útiles más allá de las formas poliarticulares. En cambio, son de utilidad en pacientes con psoriasis grave y mayor riesgo de artritis. En el estudio CONTEST se ha realizado una comparación de los test PEST/ToPAS/PASE con los criterios CASPAR con el fin de evaluar su capacidad de detección de la patología articular psoriásica. Según este estudio, los métodos PEST y ToPAS parecen ser ligeramente superiores al PASE, pero las diferencias halladas no son estadísticamente significativas³⁶.

Otro marcador que ha sido considerado como método de detección de la APs es el grado de severidad de la psoriasis, ya que los individuos con mayor afectación cutánea son los que presentan posteriormente afectación articular, si bien hay que tener en cuenta que el grado de afectación cutánea no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad articular³⁷. Otras consideraciones fenotípicas a tener en cuenta son la presencia de distrofia ungueal, lesiones en el cuero cabelludo o psoriasis invertida³⁸.

En cualquier caso, la sospecha de APs debe implicar la derivación al reumatólogo para la confirmación del diagnóstico.

Diagnóstico y tratamiento de la artritis psoriásica temprana

La progresión de la enfermedad es más marcada en pacientes con enfermedad de más de 2 años desde la fecha del diagnóstico³⁹. Por lo tanto, el diagnóstico de la APs temprana es fundamental. Diferentes estudios demuestran que los criterios clasificatorios CASPAR son más sensibles y específicos que los de Moll y Wright para el diagnóstico de la APs. Estos criterios permiten la clasificación de la enfermedad pese a la presencia de FR y ausencia de psoriasis, si los hallazgos típicos están presentes. Aunque su sensibilidad es menor que para la APs establecida, los criterios CASPAR son válidos como criterios de inclusión en estudios de APs temprana⁴⁰⁻⁴³. Pese a todo, algunos pacientes, con entesitis periférica como única manifestación clínica pueden representar un grupo de APs no definido en ninguno de los criterios de clasificación de las espondiloartropatías y pobremente reconocido en los estudios de APs⁴⁴.

El uso de técnicas diagnósticas como la gammagrafía puede mejorar el diagnóstico de pacientes con APs temprana y afectación subclínica entesoarticular^{45,46}. La resonancia magnética es más sensible para tejidos blandos e inflamación ósea que la radiología convencional y puede ser relevante en el diagnóstico temprano de los cambios inflamatorios en el pie^{47,48}. Por último, la ecografía es una técnica útil en el diagnóstico y seguimiento de la entesitis, infradiagnosticada en algunos pacientes⁴⁹.

Para un adecuado tratamiento es necesario estadificar la enfermedad, establecer las manifestaciones principales y el grado de severidad⁵⁰. Una vez hecho esto, existen guías de tratamiento basadas en una revisión sistemática de la literatura y el consenso entre diferentes expertos⁵¹. Desde el punto de vista económico, tanto los tratamientos para el dolor como los fármacos no biológicos reducen los gastos generados por la enfermedad en este grupo de pacientes⁵². De igual modo, el uso de los anti-TNF en APs con respuesta inadecuada al tratamiento convencional ha mostrado resultados coste-efectivos aceptables⁵³, con una respuesta eficaz y sin efectos adversos significativos⁵⁴.

Evaluación y seguimiento de la artritis psoriásica

Para cada una de las manifestaciones clínicas de la APs se han desarrollado diferentes instrumentos de medida.

Estudios recientes muestran que, con una duración de la enfermedad equivalente, el daño articular periférico es mayor en la AR que en la APs. Sin embargo, los test de calidad de vida y funcionalidad muestran resultados similares en ambas enfermedades, hecho que se atribuye a la afectación cutánea en los pacientes con APs. Por tanto, la evaluación de esta no solo es necesaria en la práctica habitual, sino también en los ensayos clínicos dirigidos a la APs⁵⁵. Hay diferentes herramientas para medir la afectación cutánea de forma objetiva como el PASI o el SPI. El mNAPSI es una herramienta validada para la valoración de las uñas⁵⁶.

La dactilitis se puede medir a través del recuento simple del número de dedos afectados utilizando grados en una escala de 0-3, en función de la gravedad, tal como se hizo en el estudio IMPACT⁵⁷. Además de este, el LEEDS *Dactylitis Index* (LDI) es también un índice útil en ensayos clínicos⁵⁸.

Para la entesitis clínica, además de los índices utilizados en espondilitis (Mander, MASES, Modified Gladman, MAJOR/BERLIN, SPARCC), el LEEDS *Entesitis Index* (LEI), que incluye 6 localizaciones (epicóndilo, cóndilo femoral e inserción de Aquiles, de ambas extremidades), ha sido desarrollado para APs⁵⁹.

Para la valoración espinal se utilizan medidas validadas para la espondilitis anquilosante como el BASDAI, BASFI, BASRI, Smash. No obstante, se hallan en desarrollo nuevas medidas específicas, como el PASRI para radiología⁶⁰.

En cuanto a las medidas compuestas, se recomiendan como índices de respuesta: el PsACR (mide dolor en 68 articulaciones e inflamación en 66, con al menos 3 de los siguientes: reactantes de fase aguda, valoración del paciente, escala de dolor, valoración física o escala funcional)^{61,62}, el PsAJAI (utiliza las medidas anteriores, dándoles un peso diferente) y el MDA (mínima actividad de la enfermedad)⁶³. Como índices de actividad destacan el DAS28 (desarrollado para AR, se utiliza en ensayos de psoriasis con afectación poliarticular)^{64,65} y el PASDAS.

El DAS se ha utilizado en los estudios de infliximab y etanercept⁶⁵, aunque hay autores que no recomiendan su uso⁶⁶.

Entre los nuevos índices compuestos derivados de la base de datos GRACE, destaca el PASDAS (índice de actividad en la APs, que atribuye un peso a las variables de medida habitual)⁶⁷ y el AMDF (que incluye PASI, HAQ, PsAQoL, además de las medidas habituales).

En práctica clínica se recomienda utilizar: número de articulaciones dolorosas e inflamadas 68/66, valoración de la piel, valoración de dactilitis y entesitis, valoración de la columna si procede y valoraciones del paciente sobre función y calidad de vida.

Tratamiento: optimización de criterios, objetivos y resultados

Criterios y objetivos de tratamiento

Los objetivos en el tratamiento de la APs deberían estar encaminados a prevenir el dolor y la incapacidad y preservar la calidad de vida, todo ello mediante el uso de fármacos seguros e idealmente efectivos en todos los aspectos de la enfermedad.

La prevención del dolor va ligada a eliminar la actividad de la enfermedad, es decir al cumplimiento del «*treat to target*». Para ello disponemos de diferentes herramientas de medida como: índices de actividad compuestos (CPDAI, PAS-DAS, AMDF), criterios de imagen para ecografía y resonancia magnética, índices de mínima actividad de la enfermedad (MDA)⁶³ y de remisión.

Para prevenir la incapacidad hay que evitar la progresión de la enfermedad a nivel estructural, utilizando valoraciones radiológicas, y realizando un control estricto de los factores de riesgo a nivel cardiovascular (tabaco, dislipidemia...). Es básico en este aspecto el inicio de un tratamiento precoz de la enfermedad.

Para valorar el impacto sobre la calidad de vida, podemos utilizar cuestionarios como SF36, DLQI, EQ5D. También se puede medir el impacto laboral⁶⁸, la fatiga o la participación en el entorno social.

Además de las terapias farmacológicas disponibles, la pérdida de peso y el abandono del hábito tabáquico son tratamientos muy eficaces que dependen del paciente. En cuanto a las nuevas terapias, una posibilidad sería dividir las por su eficacia sobre la osteólisis (anti-TNF, anti-RANKL, MTX, ustekinumab, apremilast, anti-IL7, inhibidores de la Janus Kinasa [JAK]) o sobre la formación ósea (AINE, antagonistas de la vía Wnt, dado que la vía de señalización de Wnt está implicada en el proceso de formación ósea, antagonistas de BNP, anti-IL22).

Actualización del tratamiento de la artritis psoriásica

Los tratamientos actualmente aceptados para la APs en sus diferentes presentaciones son: AINE, esteroides intraarticulares, FAME y anti-TNF para la artritis periférica; tratamientos tópicos, psoralenos, FAME, anti-TNF y anti-p40, para la afectación cutánea y ungueal; AINE, fisioterapia y anti-TNF para la afectación axial, y para la dactilitis y entesitis, los anti-TNF²⁷.

En las recomendaciones EULAR para el manejo de la APs se indican los FAME en las fases I y II de la enfermedad y los anti-TNF para las fases III y IV⁶⁹.

La terapia tradicional está basada en AINE, corticoides y FAME (sulfasalazina, MTX, leflunomida, ciclosporina y antimaláricos)^{62,70-72}.

Las terapias biológicas que han mostrado resultados tanto en la ACR como en el PASI, han sido (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab e infliximab)^{57,73,74}.

Algunos de los fármacos que se han estudiado o que se están estudiando para la APs son: inhibidores de la IL1, como anakinra, que no ha demostrado ser efectivo; los inhibidores de la coestimulación entre linfocitos B y T, como alefacept o abatacept, que tienen baja actividad en piel y pobres resultados para pacientes con fallo a anti-TNF; las moléculas anti-células B, como rituximab, se reservan para situaciones especiales como los pacientes en los que coexiste un linfoma con la APs; los inhibidores de la fosfodiesterasa 4, como apremilast, con buenas respuestas en pacientes *naive* a MTX y que ha demostrado tener un alto perfil de seguridad; los inhibidores de la IL17, como brodalumab, secukinumab e ixekizumab han demostrado ser eficaces fundamentalmente en piel y en artritis y solo el 39% de los pacientes alcanzan un ACR 20; los inhibidores de la IL6, como el tozilizumab, no muestran buenos resultados en APs; los inhibidores de la IL12 e IL23, como el ustekinumab, obtienen buena respuesta en piel y un ACR 20 a las 12 semanas, en un 43% de los pacientes; y los inhibidores del JAK I y III, como el tofacitinib que está aprobado para el tratamiento de la AR y en estudio fase II en APs, con buenos resultados.

Existen diferentes fármacos que han demostrado ser eficaces en distintos dominios de la APs como la entesitis y la dactilitis, pero no se conoce su capacidad de actuación sobre el fenómeno de proliferación ósea, que parece ser clave en la patogenia de la misma.

Optimización terapéutica de la psoriasis y la artritis psoriásica

Recientemente se han escrito múltiples artículos en los que se muestran nuevas alternativas en el manejo de pacientes con psoriasis y/o APs, como algunos de los tratamientos combinados y los nuevos fármacos que se mencionan a continuación:

Fármacos antifactor de necrosis tumoral

La combinación de MTX con anti-TNF se ha propuesto como un buen método para conseguir una mejor respuesta en pacientes con psoriasis grave o moderada. En el estudio realizado con tratamiento simultáneo con MTX y etanercept versus etanercept y placebo⁷⁵, el PASI 75 alcanzado por los pacientes en tratamiento combinado fue significativamente superior al de los pacientes tratados con etanercept y placebo, tanto a la semana 12 como a la 24. El PASI 50 y 90 también fueron superiores en el grupo combinado en las semanas 12 y 24. Además, las mejoras obtenidas a la semana 12 se mantenían a la 24, momento en el que se redujo la dosis de etanercept. El perfil de seguridad y tolerancia fue aceptable en ambos grupos de tratamiento.

El tratamiento combinado de adalimumab con MTX tiene la capacidad de reducir la inmunogenicidad de este anti-TNF, obteniendo mejores resultados en combinación respecto a adalimumab en monoterapia^{75,76}.

En los casos de pacientes con psoriasis en tratamiento con infliximab en los que se detecta pérdida de respuesta existe también la posibilidad de realizar tratamiento combinado con fármacos sistémicos convencionales como MTX.

En el estudio realizado por Baranuskaitė et al. se comparó la eficacia del tratamiento con infliximab y MTX versus MTX solo, encontrando una mejoría de PASI 75 en el 97,1% de los pacientes a la semana 16 respecto al 54,3% de los pacientes tratados solo con MTX⁷⁷. En algunos casos, la adición de bajas dosis de MTX (< 7,5 mg semanales), se considera una buena opción para disminuir la formación de anticuerpos contra infliximab y mantener la eficacia clínica de forma más prolongada⁷⁸.

El uso de anti-TNF también se ha relacionado con su capacidad para disminuir eventos cardiovasculares en los pacientes con AR tratados con anti-TNF⁷⁹, así como con la disminución del número de infartos de miocardio en pacientes con psoriasis⁸⁰.

Ustekinumab

Ustekinumab ha demostrado recientemente su eficacia y seguridad en el tratamiento de la psoriasis palmoplantar en un estudio abierto, obteniendo un *physician global assessment* (PGA) de 0 o 1 en el 38% de los pacientes a la semana 16. De estos, 6 de 9 pacientes (60%) alcanzaron el objetivo primario con dosis de 90 mg, mientras que solo un paciente de 10 obtuvo dicho objetivo con la dosis de 45 mg⁸¹. La evaluación a las 24 semanas indica que se producen mejoras en el PGA en un 36% de los casos, en un 56% mejoró el DLQI y en un 33% mejoró el dolor.

El uso de ustekinumab en la APs ha sido evaluado en los ensayos PSUMMIT 1 y 2⁸². En el PSUMMIT 1 se trataron con ustekinumab pacientes que habían sido tratados previamente con FAME y en el PSUMMIT 2 pacientes que habían sido tratados con anti-TNF. Ustekinumab ha demostrado tener buenos resultados tanto en artritis como en psoriasis, aunque en el caso de la artritis la respuesta es más lenta que en los pacientes con psoriasis. En la evaluación de la respuesta a tratamiento de los pacientes con dactilitis y entesitis, ambas mejoran con el uso de ustekinumab 45 y 90 mg⁸³.

Inhibidores de la Janus Kinasa

Los inhibidores orales de la JAK, como el tofacitinib, han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la psoriasis grave en un ensayo clínico a doble ciego, controlado con placebo, en el que se evalúa la eficacia de tofacitinib a las 12 semanas, utilizando dosis de 2 mg, 5 mg y 15 mg 2 veces/día. Los resultados del estudio muestran cómo un 25% de los pacientes alcanzaron PASI 75 a las 12 semanas con una dosis de 2 mg, el 40% con 5 mg y el 67% con 15 mg. Entre los efectos adversos más frecuentes destaca la cefalea, que apareció con la misma frecuencia en las 3 dosis utilizadas. El uso de tofacitinib puede inducir anemia y neutropenia las primeras 4 semanas de tratamiento, aumento de LDL y HDL, aumento de CK muscular, así como riesgo de infecciones, tal como se ha visto en la fase 2 del estudio clínico⁸⁴.

Apremilast

Apremilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la psoriasis moderada y grave en un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo. En este estudio las dosis utilizadas fueron de 10, 20 y 30 mg 2 veces/día, obteniendo un PASI 75 a las 6 semanas del 6% en el grupo placebo, del 11% en

el grupo tratado con 10 mg, del 29% en el grupo con 20 mg y del 41% en el grupo con 30 mg, siendo significativas las diferencias obtenidas en los grupos tratados con 20 y 30 mg respecto al grupo tratado con placebo^{85,86}. Entre los efectos adversos destacaba la presencia de náuseas, diarrea y cefalea.

El uso de apremilast en la APs ha sido testado en un ensayo clínico frente a placebo con buenos resultados, obteniendo un ACR 20 en el 45,5% de los pacientes tratados con 20 mg 2 veces/día de apremilast, en el 35,8% de los tratados con 40 mg/día y en el 11,8% de los tratados con placebo⁸⁷.

Fármacos anti IL-17

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal contra IL17 que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la APs con buenos resultados en un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, en el cual el uso de secukinumab mostró un ACR 20 en el 39% de pacientes a la semana 6⁸⁸. Se trata de un fármaco bien tolerado y con baja tasa de efectos adversos. Actualmente existen otros inhibidores de IL17 que han demostrado ser eficaces en la psoriasis (ixekizumab y brodalumab), pero todavía no hay datos sobre su eficacia en APs.

Riesgo cardiovascular en la artritis psoriásica

La APs, al igual que la AR, es una enfermedad de alto riesgo cardiovascular, asociada a una mayor incidencia de aterosclerosis subclínica^{89,90} y a mortalidad cardiovascular⁹¹. Por ello, es importante detectar los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con APs utilizando tablas de riesgo adaptadas de la población general. De este modo, la estratificación de los pacientes según su riesgo cardiovascular permite actuar sobre ellos y disminuir el impacto que tiene en los pacientes con APs. En la población europea se pueden usar las tablas *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE)⁹², considerando que medidas adicionales no invasivas, como la ecografía de carótida, pueden de forma potencial ayudar a predecir el riesgo cardiovascular real de estos pacientes.

Experiencia en unidades multidisciplinarias para pacientes con artritis psoriásica

En un trabajo entre dermatólogos y reumatólogos publicado por Reich et al., mostraron cómo de 1.511 pacientes con psoriasis, 612 referían molestias articulares, y de ellos, 422 fueron remitidos para valoración por el reumatólogo, quien confirmó una APs en 312 casos. Dicha cifra representó el 20% de los pacientes diagnosticados de psoriasis⁹³.

El uso de herramientas para la confirmación diagnóstica ha demostrado mejorar la capacidad de detección de la afectación articular. Así, el examen físico (detectó un 10% de afectación periférica y un 10% de la axial) y el uso de técnicas de imagen como la ecografía articular y la radiología aumentaron el porcentaje hasta el 60%. Como conclusión, estos autores abogan por una participación conjunta en el diagnóstico y en la decisión terapéutica.

Conclusiones

La APs es un tipo de artritis inflamatoria progresiva que se asocia a la psoriasis y que con frecuencia causa deterioro funcional en los pacientes que la presentan. En los últimos años, se han publicado muchos artículos con relación a los mecanismos patogénéticos de la psoriasis y de la APs. Entre los mecanismos comunes destaca la participación del TNF α , y las IL12, IL23 e IL17, así como la formación de neovasos en la articulación. Además en la APs se produce también la activación de la osteoclastogénesis a través de la activación de RANK por RANKL. Así, la remodelación ósea es un fenómeno clave en la APs, en el que participa la OPG.

La detección precoz de síntomas articulares en pacientes con psoriasis es importante porque puede ser reversible si se inicia un tratamiento adecuado de forma precoz; recientemente se ha propuesto el uso de anti-TNF para revertir la remodelación ósea en la APs, objetivo que no se consigue con el uso de MTX o sulfasalazina.

La detección precoz de la APs y la derivación al reumatólogo son iniciativas básicas para prevenir retrasos en el inicio de tratamiento, y pueden tener utilidad en la práctica cotidiana herramientas de cribado como el EARP, si se validan en nuestro medio. La existencia de mecanismos patogénéticos comunes también facilita el abordaje común de la psoriasis y la APs, tal como demuestran los últimos ensayos clínicos realizados con fármacos anti-IL12/IL23.

La asociación de la APs y la psoriasis con un mayor riesgo cardiovascular implica el conocimiento y la búsqueda por parte de dermatólogos y reumatólogos de dichos factores de riesgo en los pacientes, con el fin de detectarlos y tratarlos de forma precoz.

El elevado porcentaje de pacientes con psoriasis que presentan formas iniciales de APs no conocidas por los dermatólogos hace importante el aprendizaje de la patología articular entre los profesionales dedicados al manejo de pacientes con psoriasis. Por este motivo, el trabajo conjunto de dermatólogos y reumatólogos que trabajan en unidades multidisciplinarias para el manejo de pacientes con psoriasis y/o APs permite optimizar esfuerzos, actuando como centros de excelencia, formación y referencia. De este modo, es posible hacer un diagnóstico precoz de la afectación articular, evitando secuelas a largo plazo y deterioro de la calidad de vida de los pacientes, así como optimizar el tratamiento de cada paciente una vez realizado el diagnóstico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.10.020>.

Bibliografía

1. Haroon M, Fitzgerald O. Pathogenetic overview of psoriatic disease. *J Rheumatol Suppl.* 2012;89:7–10.
2. Lories RJ, de Vlam K. Is psoriatic arthritis a result of abnormalities in acquired or innate immunity? *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:375–82.
3. Perera GK, di Meglio P, Nestle FO. Psoriasis. *Annu Rev Pathol.* 2012;7:385–422.
4. Jordan CT, Cao L, Roberson ED, Pierson KC, Yang CF, Joyce CE, et al. PSORS2 is due to mutations in CARD14. *Am J Hum Genet.* 2012;90:784–95.
5. Nograles KE, Brasington RD, Bowcock AM. New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2009;5:83–91.
6. Goedkoop AY, Kraan MC, Picavet DI, de Rie MA, Teunissen MB, Bos JD, et al. Deactivation of endothelium and reduction in angiogenesis in psoriatic skin and synovium by low dose infliximab therapy in combination with stable methotrexate therapy: A prospective single-centre study. *Arthritis Res Ther.* 2004;6:R326–34.
7. Cañete JD, Pablos JL, Sanmartí R, Mallofré C, Marsal S, Maymó J, et al. Antiangiogenic effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1636–41.
8. Papp KA, Leonardi C, Menter A, Ortonne JP, Krueger JG, Kricorian G, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med.* 2012;366:1181–9.
9. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, Cameron G, Li L, Edson-Heredia E, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2012;366:1190–9.
10. O’Rielly DD, Rahman P. Genetics of susceptibility and treatment response in psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:718–32.
11. Tsoi LC, Spain SL, Knight J, Ellinghaus E, Stuart PE, Capon F, et al. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat Genet.* 2012;44:1341–8.
12. Chen H, Poon A, Yeung C, Helms C, Pons J, Bowcock AM, et al. A genetic risk score combining ten psoriasis risk loci improves disease prediction. *PLoS One.* 2011;6:e19454.
13. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei XY, Fraitag S, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med.* 2011;365:620–8.
14. Julia A, Tortosa R, Hernanz JM, Cañete JD, Fonseca E, Ferrándiz C, et al. Risk variants for psoriasis vulgaris in a large case-control collection and association with clinical subphenotypes. *Hum Mol Genet.* 2012;21:4549–57.
15. Bowes J, Orozco G, Flynn E, Ho P, Brier R, Marzo-Ortega H, et al. Confirmation of TNIP1 and IL23A as susceptibility loci for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1641–4.
16. Eder L, Shanmugarajah S, Thavaneswaran A, Chandran V, Rosen CF, Cook RJ, et al. The association between smoking and the development of psoriatic arthritis among psoriasis patients. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:219–24.
17. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89–95.
18. Strober B, Teller C, Yamauchi P, Miller JL, Hooper M, Yang YC, et al. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol.* 2008;159:322–30.
19. Alenius GM, Eriksson C, Rantapää Dahlqvist S. Interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor alpha-markers of inflammation in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:120–3.
20. Skoumal M, Haberhauer G, Fink A, Steiner A, Klingler A, Varga F, et al. Increased serum levels of cartilage oligomeric matrix protein in patients with psoriasis vulgaris: A marker

- for unknown peripheral joint involvement? *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:1087–90.
21. Dalbeth N, Pool B, Smith T, Callon KE, Lobo M, Taylor WJ, et al. Circulating mediators of bone remodeling in psoriatic arthritis: Implications for disordered osteoclastogenesis and bone erosion. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R164.
 22. Chandran V. Soluble biomarkers may differentiate psoriasis from psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2012;89:65–6.
 23. Chandran V, Cook RJ, Edwin J, Shen H, Pellett FJ, Shanmugarajah S, et al. Soluble biomarkers differentiate patients with psoriatic arthritis from those with psoriasis without arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1399–405.
 24. Goldring SR, Gravalles EM. Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: Diagnosis and therapeutic implications. *Arthritis Res*. 2000;2:33–7.
 25. Gravalles EM, Manning C, Tsay A, Naito A, Pan C, Amento E, et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum*. 2000;43:250–8.
 26. Gladman DD, Stafford-Brady F, Chang CH, Lewandowski K, Russell ML. Longitudinal study of clinical and radiological progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1990;17:809–12.
 27. Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, Wassenberg S, Zhou B, Beutler A, et al. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): Results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1038–43.
 28. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2006;33:712–21.
 29. Taccari E, Spadaro A, Riccieri V. Correlations between peripheral and axial radiological changes in patients with psoriatic polyarthritis. *Rev Rhum Engl Ed*. 1996;63:17–23.
 30. Queiro-Silva R, Torre-Alonso JC, Tinture-Eguren T, Lopez-Lagunas I. A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:68–70.
 31. Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: Multivariate relative risk model. *J Rheumatol*. 1995;22:675–9.
 32. Finzel S, Kraus S, Schmidt S, Hueber A, Rech J, Engelke K, et al. Bone anabolic changes progress in psoriatic arthritis patients despite treatment with methotrexate or tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1176–81.
 33. Winchester R, Minevich G, Steshenko V, Kirby B, Kane D, Greenberg DA, et al. HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1134–44.
 34. Haroon M, Kirby B, Fitzgerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:736–40.
 35. Tinazzi I, Adami S, Zanolin EM, Caimmi C, Confente S, Girolomoni G, et al. The early psoriatic arthritis screening questionnaire: A simple and fast method for the identification of arthritis in patients with psoriasis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:2058–63.
 36. Coates LC, Aslam T, al Balushi F, Burden AD, Burden-The E, Caperon AR, et al. Comparison of three screening tools to detect psoriatic arthritis in patients with psoriasis (CONTEST study). *Br J Dermatol*. 2013;168:802–7.
 37. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:573.
 38. 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;61:233–9.
 39. Gladman DD, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2152–4.
 40. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665–73.
 41. Coates LC, Conaghan PG, Emery P, Green MJ, Ibrahim G, MacIver H, et al. Sensitivity and specificity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3150–5.
 42. Olivieri I, D'Angelo S, Padula A, Palazzi C. The challenge of early diagnosis of psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35:3–5.
 43. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;57:1560–3.
 44. Salvarani C, Cantini F, Olivieri I, Macchioni P, Niccoli L, Padula A, et al. Isolated peripheral enthesitis and/or dactylitis: A subset of psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1997;24:1106–10.
 45. Raza N, Hameed A, Ali MK. Detection of subclinical joint involvement in psoriasis with bone scintigraphy and its response to oral methotrexate. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33:70–3.
 46. Scarpa R, Cuocolo A, Peluso R, Atteno M, Gisonni P, Iervolino S, et al. Early psoriatic arthritis: The clinical spectrum. *J Rheumatol*. 2008;35:137–41.
 47. Offidani A, Cellini A, Valeri G, Giovagnoni A. Subclinical joint involvement in psoriasis: Magnetic resonance imaging and X-ray findings. *Acta Derm Venereol*. 1998;78:463–5.
 48. Erdem CZ, Tekin NS, Sarikaya S, Erdem LO, Gulec S. MR imaging features of foot involvement in patients with psoriasis. *Eur J Radiol*. 2008;67:521–5.
 49. Gisondi P, Tinazzi I, El-Dalati G, Gallo M, Biasi D, Barbara LM, et al. Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: A hospital-based case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:26–30.
 50. Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Padula A. Treatment strategies for early psoriatic arthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10:271–82.
 51. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1387–94.
 52. Zhu TY, Tam LS, Leung YY, Kwok LW, Wong KC, Yu T, et al. Socioeconomic burden of psoriatic arthritis in Hong Kong: Direct and indirect costs and the influence of disease pattern. *J Rheumatol*. 2010;37:1214–20.
 53. Olivieri I, de Portu S, Salvarani C, Cauli A, Lubrano E, Spadaro A, et al. The psoriatic arthritis cost evaluation study: A cost-of-illness study on tumour necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis patients with inadequate response to conventional therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1664–70.
 54. Scarpa R, Atteno M, Lubrano E, Provenzano G, D'Angelo S, Spadaro A, et al. The effectiveness and safety of TNF-alpha blockers in the treatment of early psoriatic arthritis: An Italian multi-centre longitudinal observational pilot study. *Clin Rheumatol*. 2011;30:1063–7.
 55. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28:1842–6.
 56. 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;34:123–9.
 57. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: Results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1150–7.
 58. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring dactylitis in clinical trials: Which is the best instrument to use? *J Rheumatol*. 2007;34:1302–6.

59. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:686–91.
60. Lubrano E, Marchesoni A, Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Scarpa R, et al. Psoriatic arthritis spondylitis radiology index: a modified index for radiologic assessment of axial involvement in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36:1006–11.
61. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:727–35.
62. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996;39:2013–20.
63. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: A proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:48–53.
64. Van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis.* 1990;49:916–20.
65. Fransen J, Antoni C, Mease PJ, Uter W, Kavanaugh A, Kalden JR, et al. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: Analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1373–8.
66. Leeb BF, Andel I, Sautner J, Fassel C, Nothnagl T, Rintelen B. The Disease Activity Score in 28 joints in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2007;57:256–60.
67. Helliwell PS, Fitzgerald O, Fransen J, Gladman DD, Kreuger GG, Callis-Duffin K, et al. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:986–91.
68. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:4–12.
69. 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;50:1939–50.
70. Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, Sensi F, Taccari E, Zoppini A. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: A one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13:589–93.
71. Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Reading JC, Clements PJ, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1984;27:376–81.
72. 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;356:385–90.
73. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: Safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2264–72.
74. Kristensen LE, Englund M, Neovius M, Askling J, Jacobsson LT, Petersson IF. Long-term work disability in patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumour necrosis factor: A population-based regional Swedish cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1675–9.
75. Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, Papp KA, Klekotka P, Creamer K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;167:649–57.
76. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, van den Bosch F, Wellborne F, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:702–9.
77. Baranaukaite A, Raffayová H, Kungurov NV, Kubanova A, Venalis A, Helmle L, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: The RESPOND study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:541–8.
78. Warren RB, Brown BC, Carmichael AJ, Griffiths CE. Long-term control of recalcitrant psoriasis with combination infliximab and methotrexate. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:415–6.
79. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P, et al. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:576–82.
80. Wu JJ, Poon KY, Channual JC, Shen AY. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012;148:1244–50.
81. Au SC, Goldminz AM, Kim N, Dumont N, Michelon M, Volf E, et al. Investigator-initiated, open-label trial of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe palmoplantar psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2013;24:179–87.
82. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet.* 2009;373:633–40.
83. 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;382:780–9.
84. Papp KA, Menter A, Strober B, Langley RG, Buonanno M, Wolk R, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a Phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Dermatol.* 2012;167:668–77.
85. Gottlieb AB, Strober B, Krueger JG, Rohane P, Zeldis JB, Hu CC, et al. An open-label, single-arm pilot study in patients with severe plaque-type psoriasis treated with an oral anti-inflammatory agent, apremilast. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:1529–38.
86. Papp K, Cather JC, Rosoph L, Sofen H, Langley RG, Matheson RT, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380:738–46.
87. Schett G, Wollenhaupt J, Papp K, Joos R, Rodrigues JF, Vessey AR, et al. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3156–67.
88. McInnes IB, Sieper J, Braun J, Emery P, van der Heijde D, Isaacs JD, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:863–9.
89. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, Dierssen T, Martin J, Gonzalez-Gay MA. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum.* 2007;57:1074–80.

90. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Filloo JA, Amigo-Diaz E, Testa A, Garcia-Porrúa C, et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum.* 2007;57:287–93, 92.
91. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1131–5.
92. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32:1769–818.
93. Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009;160:1040–7.