



TRABAJO FIN DE GRADO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.  
**ACTUALIZACIÓN SOBRE LAS BASES FISIOPATOLÓGICAS Y TERAPÉUTICAS  
DE LA ARTRITIS PSORIÁSICA**

---

**FACULTAD DE FARMACIA**

***GRADO EN FARMACIA***

CURSO 2022/23

**AUTORA:** ANA CARDOSO ZAMORA

**TUTORA:** MARINA SÁNCHEZ HIDALGO





**Departamento de Farmacología**

**Facultad de Farmacia**

**Universidad de Sevilla**

**Trabajo Fin de Grado**

**Grado en Farmacia**

**ACTUALIZACIÓN SOBRE LAS BASES  
FISIOPATOLÓGICAS Y TERAPÉUTICAS DE LA  
ARTRITIS PSORIÁSICA**

**Ana Cardoso Zamora**

**Tutora: Marina Sánchez Hidalgo**

**Revisión bibliográfica**

## ABREVIATURAS

- A
  - **AINE:** Antiinflamatorios no esteroideos
  - **AxPsA:** Artritis psoriásica axial
- C
  - **CASPAR:** Criterios de clasificación para la artritis psoriásica
  - **CL13:** Células linfoides innatas de tipo 3
  - **CPA:** Células presentadoras de antígenos
- F
  - **FAMEb:** Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos
  - **FAMEc:** Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales
  - **FAMEsd:** Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos dirigidos
- G
  - **GRAPPA:** Grupo de investigación y evaluación de la psoriasis y la artritis psoriásica
- H
  - **HDL:** Lipoproteínas de alta densidad
  - **HLA:** Antígenos leucocitarios humanos
- I
  - **IBD:** Enfermedad inflamatoria intestinal
  - **IFN $\gamma$ :** Interferón gamma
  - **IL:** Interleucina
- J
  - **JAK:** Quinasas Janus
- L
  - **LDI:** Leeds Dactylitis Index (Índice para la Dactilitis de Leeds)
  - **LF:** Leflunomida
- **Linfocitos Th:** Linfocitos T-helper o colaboradores
- M
  - **MCP-1:** Proteína quimiotáctica de monocitos 1
  - **M-CSF:** Factor estimulante de colonias de macrófagos
  - **MRI:** Resonancia magnética
  - **MTX:** Metotrexato
- N
  - **NF- $\kappa$ B:** Factor nuclear  $\kappa$ B
  - **NK:** Células natural killer
- P
  - **PA:** Artritis periférica
  - **PsA:** Artritis psoriásica
  - **PDE-4:** Fosfodiesterasa 4
- R
  - **RA:** Artritis reumatoide
  - **RAM:** Reacciones adversas medicamentosas
  - **RANKL:** Ligando de los receptores activadores de NF- $\kappa$ B
  - **RORY:** Receptor nuclear huérfano gamma relacionado con el receptor del ácido retinoico
- S
  - **SNP:** Polimorfismo de un solo nucleótido
  - **SSZ:** Sulfasalazina
  - **STAT:** Proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción
- T
  - **TGF:** Factor de crecimiento transformante
  - **TNF:** Factor de necrosis tumoral
- U
  - **US:** Ultrasonidos
- W
  - **WNT:** Contracción de Wingless e Int

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	4
2. INTRODUCCIÓN.....	5
2.1 DEFINICIÓN .....	5
2.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	5
2.3 SINTOMATOLOGÍA.....	6
2.3.1 DOMINIOS DE GRAPPA .....	6
2.3.2 CONDICIONES RELACIONADAS .....	11
2.3.3 COMORBILIDADES.....	11
2.4 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN. CRITERIOS CASPAR.....	12
2.5 DIAGNÓSTICO .....	13
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	14
4. METODOLOGÍA .....	14
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	15
5.1. FISIOPATOGENIA.....	15
5.2 TRATAMIENTO .....	22
5.2.1 OBJETIVO .....	22
5.2.2 RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO .....	22
5.2.3. PRINCIPALES FÁRMACOS USADOS EN CLÍNICA .....	23
6. CONCLUSIONES.....	33
7. BIBLIOGRAFÍA.....	34

### **1. RESUMEN**

La artritis psoriásica (PsA) es una enfermedad inflamatoria de carácter autoinmune asociada normalmente a psoriasis. Debido a su heterogeneidad en cuanto a tejidos y rutas patogénicas implicadas, el conocimiento sobre el origen y desarrollo de esta enfermedad sigue siendo limitado.

El objetivo de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica actualizada sobre las rutas fisiopatológicas y las terapias de esta enfermedad. La información recopilada de artículos científicos, bases de datos y libros de los últimos años ha puesto de relieve que la profundización en la fisiopatología de esta dolencia ha llevado a los científicos a encontrar múltiples dianas terapéuticas (Eje IL-17/IL-23, TNF, JAK, PDE-4) y potenciales fármacos dirigidos hacia estas. Además de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los corticoides y fármacos antirreumáticos clásicos como el Metotrexato, se han desarrollado otros fármacos dirigidos de naturaleza sintética y biológica para tratar la PsA como Tofacitinib e Infliximab respectivamente. A pesar de la experiencia que se tiene con los fármacos clásicos, las nuevas terapias prometen una

mejor eficacia y seguridad; no obstante, no están exentas de efectos adversos, siendo uno de los más comunes las infecciones víricas. El objetivo de los científicos es optimizar la efectividad y seguridad de los fármacos dirigidos para su uso en PsA, así como desarrollar otros nuevos mediante la detección de nuevas dianas. Las publicaciones recientes recalcan la importancia de la individualización del tratamiento para conseguir que este sea efectivo y seguro, teniendo en cuenta las características del paciente además de su decisión personal a la hora de la elección de los fármacos.

**Palabras clave:** Artritis psoriásica, fisiopatogenia, tratamiento farmacológico.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1 DEFINICIÓN

La PsA es una enfermedad autoinmune en la cual se combina una afectación inflamatoria de carácter heterogéneo de la entesis, el esqueleto axial y las articulaciones periféricas con una serie de aspectos clínicos. Algunos de estos aspectos son: Psoriasis, psoriasis ungueal, enfermedades inflamatorias del intestino o uveítis aguda anterior (Cigolini et al., 2022). Esta dolencia se clasifica dentro de las espondiloartropatías (Sharip y Kunz, 2020), aunque tiene una estrecha relación con la psoriasis (Hackett y Coates, 2022).

### 2.2 EPIDEMIOLOGÍA

A nivel global, se estima que la artritis psoriásica afecta a aproximadamente entre un 0,1% y un 2% de la población y a uno de cada tres pacientes de psoriasis propiamente dicha (Hackett y Coates, 2022). La prevalencia varía de manera importante en diferentes localizaciones del mundo como puede observarse en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Comparación de los datos de prevalencia de diferentes localizaciones del mundo (Elaboración propia).

LUGAR	PREVALENCIA	REFERENCIA
Alemania	0,29%	(Reinhardt et al., 2021)
España	0,58%	(Pérez et al., 2020)
Países Nórdicos	1,5%	(Danielsen et al., 2018)
Italia	0,42%	(Prignano et al., 2018).
EEUU	0,18%	(Karmacharya et al., 2022)
Taiwan	0,08%	(Iskandar et al., 2022).

La disparidad de los datos epidemiológicos podría deberse al uso de diferentes criterios de elección de los sujetos participantes en los estudios, el infradiagnóstico existente en Asia (Iskandar et al., 2022) y las diferencias en los periodos de recopilación de los datos.

A pesar de esta heterogeneidad, todos estos estudios coinciden en que el rango de edad en el que los casos de PsA son más incidentes es el comprendido entre los 40 y los 59 años y en que no hay diferencias significativas entre sexos (Reinhardt et al., 2021; Pérez et al., 2020; Danielsen et al., 2018; Prignano et al., 2018; Karmacharya et al., 2022; Iskandar et al., 2022).

### **2.3 SINTOMATOLOGÍA**

Las principales manifestaciones clínicas de la PsA son el dolor y la rigidez, especialmente en reposo. También se caracteriza por tumefacción articular y una reducción de la motilidad (Conejo-Mir et al., 2018).

Según el Grupo de investigación y evaluación de la psoriasis y la PsA (GRAPPA), la PsA puede dividirse en 6 dominios clínicos que deben ser considerados a la hora de tratar al paciente. Estos dominios son: artritis periférica, enfermedad axial, entesitis, dactilitis, psoriasis y psoriasis ungueal (Coates et al., 2022).

Los síntomas que abarcan estos dominios pueden darse a la vez o de manera individual (P. J. Mease et al., 2021), siendo el primer caso el más común en un entorno realista y el que más complicaciones y peor calidad de vida acarrea (Ogdie et al., 2021).

También hay que tener en cuenta las comorbilidades y condiciones relacionadas con la PsA, que influyen de manera notable en la elección del tratamiento (Coates et al., 2022).

#### **2.3.1 DOMINIOS DE GRAPPA**

##### **a) Artritis periférica**

La artritis es una patología consistente en la inflamación de las articulaciones. Tanto a nivel periférico como a nivel axial, constituye uno de los signos clave de la PsA (Hackett y Coates, 2022).

La artritis periférica (PA) como dominio incluye dos formas clínicas: oligoarticular y poliarticular (Gladman et al., 2021). Hablamos de un patrón oligoarticular cuando se ven afectadas menos de cuatro articulaciones, y de un patrón poliarticular cuando las articulaciones afectadas son más de cinco (Chandran et al., 2018).

La gravedad de la PA no es directamente proporcional al número de articulaciones afectadas, pues la presencia de otros factores como entesitis y dactilitis puede ser determinante en el impacto de la PsA (Gladman et al., 2021).

Una peor afección articular está relacionada con una psoriasis en placas más severa (Mease et al., 2019). Además, el 20-30% de los pacientes con PA acaba padeciendo afección del esqueleto axial. Por otra parte, un pequeño porcentaje de estos pacientes puede llegar a padecer artritis mutilans la cual consiste en la deformación y destrucción de las articulaciones (Adebajo et al., 2016).

## **b) Enfermedad axial o afectación del esqueleto axial**

Se estima que los pacientes de artritis psoriásica axial (AxPsA) abarcan un porcentaje desde el 25 al 70%, aunque solo del 2 al 5% presentan exclusivamente este dominio (Poddubnyy et al., 2021). La mayor prevalencia recae sobre pacientes jóvenes de menos de 40 años sin diferencias significativas entre sexos (Gottlieb y Merola, 2021).

Esta dolencia se distingue por la inflamación y remodelación ósea de las articulaciones que conforman la columna vertebral, así como las articulaciones sacroilíacas. Los cambios estructurales más destacados pueden ser sacroilitis, espondilitis o la aparición de sindesmofitos (Poddubnyy et al., 2021). La Sacroilitis es el signo más común y es normalmente asimétrica (Gottlieb y Merola, 2021).

El dolor de espalda de carácter inflamatorio es el síntoma clásico de la AxPsA. Los pacientes presentan un dolor más acentuado en las horas de descanso y rigidez por las mañanas (Gottlieb y Merola, 2021; Poddubnyy et al., 2021). Existe un 20% de los pacientes de PsA que presentan una afección axial asintomática, por lo que su diagnóstico se lleva a cabo en base a la manifestación de otros cuadros clínicos como la entesitis (Gottlieb y Merola, 2021).

Un diagnóstico tardío se asocia con una importante pérdida de las capacidades funcionales y con una peor calidad de vida. Además, este dominio está especialmente relacionado con el desarrollo de uveítis o la enfermedad inflamatoria intestinal (Gottlieb y Merola, 2021).

## **c) Entesitis**

El término 'Entesis' hace referencia al lugar donde los tendones, los ligamentos y las cápsulas articulares se insertan en el hueso (Kaeley et al., 2018). Las entesis de naturaleza fibrocartilagosas son las que sufren con más frecuencia los procesos inflamatorios relacionados con las espondiloartropatías, grupo del que forma parte la PsA (Kaeley et al., 2018).

Se estima que la entesitis afecta a un 35-50% de los pacientes con PsA. Al ser común en los pacientes con PsA y rara en otras formas de artritis, este proceso inflamatorio puede ser clave para diferenciarla de otras patologías (Merola et al., 2018).

El principal síntoma es el dolor en la zona, pero también puede haber signos visibles como hinchazón y rojez en los sitios de inserción, aunque a veces son difíciles de detectar debido a que la entesis no está vascularizada (Bagel y Schwartzman, 2018).

Las zonas más afectadas suelen ser los talones, más concretamente los lugares de inserción del tendón de Aquiles y de la fascia plantar (**Figura 1**) (López-Medina et al., 2021).



**Figura 1.** Entesitis en el tendón de Aquiles (Bagel y Schwartzman, 2018).

La entesitis puede desencadenar la formación de nuevo hueso llegando a provocar una importante pérdida de flexibilidad en las articulaciones o en los discos intervertebrales (Araujo y Schett, 2020).

Esta patología es un marcador de la gravedad de la enfermedad. Además, genera un mayor dolor y cansancio, disminuyendo de manera considerable la calidad de vida de las personas que la sufren (Mease, 2021).

#### **d) Dactilitis**

La dactilitis, al igual que la entesitis, es considerada un sello de identidad de la PsA. Según Kaeley et al. (2018), la dactilitis puede definirse como ‘una hinchazón uniforme de forma que los tejidos blandos entre las articulaciones metacarpofalángica e interfalángica proximal, interfalángica proximal y distal, y/o interfalángica distal y el penacho digital están difusamente hinchados hasta el punto de que la propia inflamación articular ya no puede reconocerse de forma independiente’.

A esta patología se la conoce vulgarmente como ‘dedos en forma de salchicha’ ya que se manifiesta produciendo una hinchazón en el dedo afectado que lo diferencia del resto pudiendo incluso limitar su capacidad de flexión (**Figura 2**) (Bagel y Schwartzman, 2018).

La dactilitis puede ser aguda, acompañada de dolor; o crónica, asintomática (Kaeley et al., 2018).

Este dominio se da entre el 16% y el 49% de los pacientes con PsA, normalmente en etapas tempranas de la enfermedad y puede ser el único indicio de enfermedad durante un tiempo. (Kaeley et al., 2018).

La dactilitis también puede aparecer en pacientes de gota, sífilis o tuberculosis. Sin embargo, el fenotipo que se relaciona con la PsA puede diferenciarse debido a que se caracteriza por el predominio de la afección de múltiples dedos del lado derecho del cuerpo, generalmente los de los pies más que los de las manos (Dubash et al., 2022; Kaeley et al., 2018).

Al igual que la entesitis, la dactilitis también es un marcador de la gravedad de PsA, ya que se ha demostrado que hay un mayor daño articular en los dedos afectados (Kaeley et al., 2018).





**Figura 2.** Dactilitis en dedos de las manos y de los pies (Kaeley et al., 2018).

### e) Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad cutánea de carácter inflamatorio. Las formas moderadas-graves llevan a considerar a esta dolencia como una enfermedad sistémica y se asocian a comorbilidades como la PsA (Conejo-Mir et al., 2018).

Se estima que el porcentaje occidentales afectados por psoriasis oscila entre un 2 y 4%. En España, la prevalencia es de un 2,3% (Conejo-Mir et al., 2018).

El cuadro clínico más común en adultos es la psoriasis en placas (**Figura 3**), la cual se caracteriza por la aparición placas eritematosas y escamosas muy definidas y de color blanquecino. Estas características lesiones aparecen normalmente en codos, rodillas, cuero cabelludo y en la zona lumbar. Sin embargo, pueden extenderse llegando a abarcar un gran porcentaje de la superficie corporal. (Conejo-Mir et al., 2018).



**Figura 3.** Psoriasis en placas en las zonas lumbar y ventral (Adebajo et al., 2016).

Esta enfermedad puede estar desencadenada por traumatismos, infecciones bacterianas estreptocócicas, estrés o ciertos medicamentos como betabloqueantes o AINE (Conejo-Mir et al., 2018).

Se estima que uno de cada 3 pacientes de psoriasis desarrollará PsA a lo largo de su vida (van Hal et al., 2022). Los factores de riesgo de sufrir PsA en pacientes con psoriasis más destacados son la afectación ungueal, el cuero cabelludo y el pliegue interglúteo (Conejo-Mir et al., 2018).

La psoriasis precede a la PsA en la gran mayoría de los casos, no obstante, en el 15% de los casos puede aparecer simultáneamente o puede aparecer después (Conejo-Mir et al., 2018).

Según un estudio alemán, los pacientes diagnosticados con psoriasis en una edad más temprana tienen un mayor riesgo de desarrollar PsA durante los primeros 5 años tras el diagnóstico. Además, se vio que el tiempo medio de latencia entre el diagnóstico de psoriasis y PsA concomitante es de 2,3 años (Reinhardt et al., 2021).

Tanto la psoriasis como la PsA tienen un gran impacto sobre la calidad de vida, pero mientras los pacientes de psoriasis remarcan el cansancio, picor y dolor, los pacientes de PsA y psoriasis concomitante suman el deterioro funcional y un dolor mucho más severo (Kasiem et al., 2022).

#### f) Psoriasis ungueal

Se estima que los pacientes de PsA que cursan con psoriasis ungueal abarcan un porcentaje desde el 41 al 93% (Mease et al., 2021). La distrofia ungueal relacionada con la psoriasis es el cuadro clínico de la psoriasis que se asocia de manera más significativa con la PsA (Conejo-mir et al., 2018).

La presencia de psoriasis ungueal podría servir como indicador de una entesitis y una PsA temprana. Esto se debe a que la matriz de la uña se une directamente al sistema musculoesquelético, concretamente a la entesis que se encuentra fusionada con el tendón que cruza las articulaciones interfalángicas distales, por lo que una alteración en la entesis podría verse perfectamente reflejada en la uña (Kaeley et al., 2021).

La psoriasis ungueal puede tener diferentes presentaciones clínicas dependiendo de si se afecta la matriz, el lecho o ambos (**Figura 4**). Normalmente las uñas de las manos suelen verse más afectadas que las de los pies (Conejo-Mir et al., 2018).

La afección de la matriz ungueal puede manifestarse en forma de uñas piqueteadas, engrosadas y quebradizas. Por otro lado, cuando es el lecho ungueal el que está afectado, es característica la aparición de ‘manchas de aceite’, las cuales consisten en una decoloración distal por afectación del hiponiquio (Conejo-Mir et al., 2018). Otras manifestaciones pueden ser la traquioniquia, hemorragias en astilla e hiperqueratosis subungueal (Lee y Lipner, 2022).



**Figura 4.** Diferentes fenotipos de psoriasis ungueal según la zona afectada (Kaeley et al., 2021).

Cabe destacar que estudios recientes han demostrado que la presencia de onicólisis psoriásica podría ser una manifestación de una PsA severa (Cigolini et al., 2022).

### **2.3.2 CONDICIONES RELACIONADAS**

Según la última actualización de la guía de GRAPPA, hay 3 condiciones relacionadas con la PsA que hay que tener en cuenta a la hora de instaurar un tratamiento. Estas son: Enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa y uveítis anterior (Coates et al., 2022).

Tanto la Enfermedad de Crohn como la Colitis ulcerosa se engloban dentro de la denominada Enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), la cual es una patología crónica y de carácter autoinmune del sistema gastrointestinal. Esta dolencia es muy común en todo el mundo, llegando a afectar a dos millones y medio de personas en Europa. La relación entre el IBD y la PsA se da en base a factores inmunológicos, genéticos y la disbiosis intestinal (Sun et al., 2022).

La uveítis relacionada con la PsA suele ser de carácter anterior, es decir, afecta al iris y al cuerpo ciliar. Esta aparece en un 7-18% de los pacientes de PsA y normalmente es bilateral, tiene un comienzo insidioso y es recurrente en un porcentaje importante de pacientes (De Vicente et al., 2023). Los síntomas más comunes son dolor ocular, fotofobia y visión borrosa (Hysa et al., 2021). La aparición de la uveítis en los pacientes de PsA parece tener relación con factores genéticos, concretamente con el gen HLA-B27, con el grado de complicación de la enfermedad y otras patologías oculares previas (De Vicente et al., 2023).

### **2.3.3 COMORBILIDADES**

Tomando como referencia la guía de GRAPPA, encontramos varias comorbilidades especialmente asociadas con la PsA que hay que tener en cuenta a la hora de tratar al paciente. Las comorbilidades citadas son: Enfermedad cardiovascular, obesidad, síndrome metabólico, hígado graso y alteraciones psicológicas como depresión y ansiedad. También encontramos infecciones crónicas como Hepatitis B, hepatitis C, VIH, tuberculosis e infecciones fúngicas. Además, la guía también menciona melanomas, linfomas, osteoporosis y fibromialgia (Coates et al., 2022).

La presencia de una inflamación sistémica aumenta la tensión arterial y baja los niveles de HDL. Esto explica por qué los pacientes de PsA tienen una mayor prevalencia de hipertensión y dislipidemia que la población general. La prevalencia del resto de componentes del síndrome metabólico también es mayor en estos pacientes (24-58%). Como consecuencia, los eventos cardiovasculares son más frecuentes que en la población general (Toussirot et al., 2022).

La alteración del perfil lipídico, la presencia de diabetes o la obesidad pueden ser desencadenantes de una disfunción del hígado. A causa de la presencia tan arraigada de las comorbilidades de carácter cardiometabólico en los pacientes de PsA, el daño hepático también es más prevalente

en estas personas (Barbarroja et al., 2022). La guía de GRAPPA destaca la enfermedad del hígado graso no alcohólico (Coates et al., 2022).

La salud mental también puede verse comprometida en una enfermedad tan invasiva como la PsA. En publicaciones recientes, se ha puesto de manifiesto que más de un tercio de los pacientes con enfermedades autoinmunes sufren ansiedad, depresión y tendencias suicidas. Estudios actuales abalan que la depresión podría tener determinadas bases inmunológicas que influirían en la alta prevalencia en personas con enfermedades autoinmunes (Zafiriou et al., 2021).

La inflamación sistémica de la que hemos hablado anteriormente también podría tomar partido en la aparición de los tipos de cáncer más relacionados con la PsA: el linfoma, el melanoma y el cáncer de tiroides. Otros factores de riesgo como el tabaco o la obesidad también contribuirían (Eun et al., 2023).

#### **2.4 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN. CRITERIOS CASPAR**

El propósito de los criterios de clasificación consiste en definir grupos homogéneos de pacientes con el fin de facilitar la investigación clínica (Adebajo et al., 2016).

A principios de siglo coexistían múltiples criterios de clasificación de la PsA. Por esta razón, un grupo de reumatólogos respaldados por la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) decidieron hacer un estudio multitudinario para comparar la precisión de los criterios existentes y elaborar unos nuevos criterios con los datos observados (**Tabla 2**) (Taylor et al., 2006).

**Tabla 2.** Criterios CASPAR (Adaptada de Taylor et al., 2006).

<b>CRITERIOS CASPAR</b>
Para cumplir los criterios CASPAR, el paciente debe presentar enfermedad inflamatoria articular (Espinal, periférica o entesítica) con 3 o más puntos de las siguientes categorías: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Evidencia de psoriasis, historial de psoriasis o historial familiar de la misma</li><li>2. Distrofia ungueal psoriásica</li><li>3. Factor reumatoide negativo</li><li>4. Dactilitis</li><li>5. Evidencia radiológica de neoformación ósea yuxtaarticular</li></ol>
Especificidad: 98,7% Sensibilidad 91,4% La psoriasis adquiere un valor de dos puntos y el resto de categorías un punto.

En un principio, estos criterios fueron pensados para aplicarse en pacientes con la enfermedad establecida, pero estudios recientes han demostrado que también funcionan en pacientes con enfermedad temprana (Ocampo y Gladman, 2019).

Aunque los criterios CASPAR estén validados y sean los más usados, no son criterios de diagnóstico o ‘estándares de oro’. En reumatología el diagnóstico clínico final se establece a través de una examinación por parte de un profesional (Geng et al., 2022).

En los últimos años se ha estudiado la combinación de los criterios CASPAR con el uso de ultrasonidos. Los resultados de estos estudios demostraron una mejora en la especificidad y la sensibilidad de los criterios (Geng et al., 2022).

## **2.5 DIAGNÓSTICO**

La determinación del diagnóstico a los 6 meses del primer síntoma puede acarrear daños irreversibles en las articulaciones, llegando incluso a manifestarse una artritis mutilans (Kaeley et al., 2018). Además, estos pacientes estarían sometidos a un mayor riesgo de sufrir más y peores comorbilidades (Ocampo y Gladman, 2019). Por esta razón, una gran cantidad de publicaciones sobre PsA hacen referencia a la importancia de un diagnóstico temprano.

El 85% de los pacientes de psoriasis desarrolla PsA durante los 10 años siguientes (Merola et al., 2018). Debido a esto, la responsabilidad de detectar los signos tempranos de PsA como artritis, entesitis o psoriasis ungueal recaería sobre los dermatólogos.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y tiene el objetivo de diferenciar la PsA de otro tipo de artritis. Este consiste en una anamnesis, análisis de sangre y exploración física (Fisterra, 2022).

El diagnóstico mediante anamnesis consiste en cuestionarios específicos como el ‘Psoriasis Epidemiology Screening Tool’ (PEST), el ‘Psoriatic arthritis screening and evaluation’ questionnaire (PASE) y el ‘Toronto Psoriatic Arthritis Screening Questionnaire’ (ToPAS) que se realizan durante las consultas al dermatólogo para hacer una criba (Bagel y Schwartzman, 2018).

El análisis de sangre debe incluir recuento plaquetario, ácido úrico, creatina, sedimento urinario, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anticuerpos antipéptido citrulinado, HLA-B27, VSG y proteína C reactiva (Fisterra, 2022).

El diagnóstico clínico de la dactilitis consiste en la detección de hinchazón en el dedo afectado además de la incapacidad para flexionarlo (Kaeley et al., 2018). Por otro lado, la identificación de la entesitis consiste en palpar determinados sitios de inserción de las entesis en busca de dolor, rojez o sensibilidad (Mease, 2021). Este tipo de diagnóstico no es específico, además de no informar sobre el grado de cronicidad y daño de las estructuras. Para establecer un diagnóstico más temprano y observar los tejidos directamente, la mejor opción son las técnicas de diagnóstico por imagen (Kaeley, 2021).

Las técnicas de diagnóstico por imagen como radiografía, ultrasonidos (US) y la resonancia magnética (MRI) son aptas para evaluar tanto la dactilitis como la entesitis. Sin embargo, se considera que los US es la técnica más adecuada debido a que muestra las anormalidades

vasculares, muestra imágenes en tiempo real de los tendones y articulaciones en varios ángulos y no implica radiaciones ionizantes (Bagel y Schwartzman, 2018; Smerilli et al., 2021).

La radiografía, por el contrario, no muestra tejidos blandos ni pequeñas erosiones, por lo que no sirve para evaluar dactilitis; Aunque sí para detectar la entesitis establecida (Bagel y Schwartzman, 2018; Smerilli et al., 2021).

A pesar de que los US son la mejor técnica para evaluar la PsA periférica, así como la entesitis y la dactilitis, la MRI es la más efectiva en cuanto a la modalidad axial de la PsA (Pascu et al., 2023). Sin embargo, sus elevados costes y el tiempo requerido hacen que no sea adecuada para la clínica (Kaeley, 2021; Bagel y Scharzman, 2018; Smerilli et al., 2021).

Otra técnica de diagnóstico propuesta recientemente para pacientes atípicos podría ser la biopsia sinovial, mas esta técnica está en desarrollo y se necesitan más estudios para ser validada (Pascu et al., 2023).

### **3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

El surgimiento de numerosos estudios sobre los fármacos biológicos y las rutas fisiopatológicas de esta enfermedad en un corto periodo de tiempo es justificación suficiente para realizar una revisión bibliográfica de este calibre. Hay gran cantidad de publicaciones centradas en espondiloartropatías así como en *psoriasis vulgaris* que incluyen en algunos de sus apartados cuestiones de artritis psoriásica, sin embargo no son tantos los que se enfocan exclusivamente en esta dolencia, destacándose la mezcla de información en numerosos artículos. Por esta razón, una revisión actualizada y exclusiva sobre la artritis psoriásica es de gran utilidad.

Los objetivos de esta revisión bibliográfica son los siguientes:

1. Poner de manifiesto las últimas actualizaciones en el estudio de las bases fisiopatológicas de la artritis psoriásica.
2. Investigar las terapias actuales disponibles para tratar la artritis psoriásica profundizando en su mecanismo de acción, así como plasmar sus ventajas y limitaciones.

### **4. METODOLOGÍA**

Para la realización de esta revisión bibliográfica, la mayor parte de la información se ha extraído de artículos científicos disponibles en la base de datos PubMed.

#### **Criterios de selección:**

- Fecha de publicación entre 2018 y 2023. Se han incluido algunos artículos anteriores cuya información sigue vigente hoy en día.
- Cuartiles Q1 y Q2
- Texto completo y gratuito

**Criterios de exclusión:** Excluimos aquellos artículos que excedían más de 5 años de su publicación o cuyo acceso resultaba ser restringido.

**Palabras clave:** Artritis psoriásica, prevalencia, criterios CASPAR, espondiloartropatías, enfermedad psoriásica, enfermedad axial, artritis periférica, dactilitis, entesitis, psoriasis ungueal, diagnóstico, técnicas de imagen, fisiopatogenia, vía IL-17/IL-23, vía JAK, terapia dirigida, FAMEb, FAMEc, Apremilast, AINE, enfermedad inflamatoria, HLA-B27, bases genéticas, respuesta inmune innata y adaptativa, disbiosis intestinal, comorbilidades enfermedad psoriásica, uveítis, Enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa.

También se ha extraído información de algunos libros citados en la bibliografía, de la base de datos Fisterra, de la base de datos Botplus y de la página web de la Asociación Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

## **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **5.1. FISIOPATOGENIA**

El proceso fisiopatológico de la artritis psoriásica consta de gran complejidad debido a las múltiples vías patogénicas y los tejidos implicados, además de la variedad de manifestaciones clínicas que se pueden dar en esta dolencia como se ha visto en apartados anteriores. Los estudios actuales han puesto de manifiesto una importante predisposición genética que, en la presencia de determinados factores ambientales, activarían el sistema inmune desencadenando el comienzo de la enfermedad (Azuaga et al., 2023).

#### **a) Factores genéticos**

La PsA se hereda en un 80-100% de los casos, dando a entender que esta enfermedad tiene un importante componente genético (Rahmati et al., 2020).

Actualmente hay una gran evidencia de que el principal responsable de la determinación genética de la PsA, además de determinar su heterogeneidad en cuanto a manifestaciones clínicas, es el sistema HLA de clase I (Winchester y FitzGerald, 2020).

Los alelos que codifican a los antígenos leucocitarios humanos (HLA) conforman una región genética del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) (Rahmati et al., 2020). Las moléculas HLA se encargan del ensamblaje y posterior presentación de distintos tipos de péptidos a los linfocitos T. Teniendo claro su rol, los científicos han estudiado las preferencias de estas moléculas por diferentes clases de péptidos llegando a la conclusión de que las moléculas HLA asociadas con una mayor susceptibilidad de PsA tendían a ensamblar péptidos con un aminoácido con una carga positiva; Por el contrario, aquellas moléculas que mostraban una predilección por péptidos con cargas negativas, estaban asociadas con un carácter protector frente a la enfermedad (Winchester y FitzGerald, 2020).

En la **Tabla 3** pueden observarse los alelos HLA más destacados en la bibliografía revisada y su asociación con diferentes formas de la PsA.

Estudios recientes demostraron que la heterogeneidad del riesgo entre PsA y psoriasis radicaría en el ácido glutámico de la posición 45 de HLA-B, el cual está presente en los alelos HLA-B relacionados con la PsA (Azuaga et al., 2023).

**Tabla 3.** Asociación de genotipo HLA y fenotipos de PsA (Elaboración propia) (Azuaga et al., 2023; Rahmati et al., 2020).

GENOTIPO	FENOTIPO DE PSA ASOCIADO
<i>HLA-Cw*06:02</i>	Comienzo más temprano de psoriasis cutánea. Mayor intervalo de tiempo hasta el desarrollo de afectación articular. Menor daño periférico.
<i>HLA-B*27:05</i>	Espondilitis, sacroilitis simétrica, entesitis y dactilitis. La enfermedad más severa se asocia con la homocigosidad.
<i>HLA B*27:05 y HLA-B*39:01</i>	Menor intervalo de tiempo entre la aparición de síntomas cutáneos y periféricos
<i>HLA-B*08:01</i>	Más artritis periférica, deformación de las articulaciones, anquilosis y sacroilitis asimétrica
<i>HLA-C*06:02 y HLA-B*44:02/03</i>	Artritis más leve

Existen otros genes asociados con la PsA dejando de lado el CMH. Algunos de estos son: genes SNP en los receptores de la interleucina 23 (*IL-23R*), en la proteína A20 regulada por el factor de necrosis tumoral (*TNFAIP3*) y en la tirosín fosfatasa 22 de tipo no receptor (*PTPN22*). Las variaciones en los genes *TNFAIP3* y *TNIP1* asociadas con la PsA podrían conducir a un aumento de la respuesta inflamatoria, ya que, en condiciones normales, estos genes codifican proteínas que intervienen en la vía del factor nuclear  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) disminuyendo la expresión de moléculas implicadas en el proceso inflamatorio. También se mencionan variaciones en genes involucrados en la vía IL-23/IL-17, otros asociados con la activación y diferenciación de los linfocitos CD8 y genes IL-13 (Azuaga et al., 2023).

#### **b) Factores ambientales**

La bibliografía más reciente destaca 4 factores ambientales importantes que parecen intervenir en el desarrollo de la PsA: Disbiosis, estrés biomecánico, obesidad e infecciones víricas (Azuaga et al., 2023; Rahmati et al., 2020).

La disbiosis consiste en la alteración de la microbiota de las barreras naturales del cuerpo. Un cambio en la microbiota provoca alteraciones en la permeabilidad de estas barreras, dando lugar a una activación del sistema inmune y la secreción consecuente de múltiples citoquinas



proinflamatorias. Estos sucesos generan un debilitamiento de las uniones entre las células epiteliales que derivan en un aumento de la permeabilidad de la piel o del epitelio intestinal, permitiendo la entrada de microbios (Azuaga et al., 2023).

En los pacientes de PsA, las células linfoides innatas de tipo 3 (CLI3), que normalmente mantienen la homeostasis en el intestino delgado, elevan los niveles de IL-17A e IL-22, estableciendo la inflamación y alterando la barrera intestinal. Además, está demostrado que, en las espondiloartropatías, la disbiosis puede aumentar la permeabilidad del epitelio de manera que los linfocitos Th9 migran a las articulaciones (Azuaga et al., 2023). Las migraciones extraintestinales también pueden darse a los ojos, hecho que ha sido probado en modelos murinos y que asocia la disbiosis con la uveítis, una condición relacionada con la PsA y con los alelos HLA-B27 (Hysa et al., 2021).

El estrés biomecánico consiste en el establecimiento de unos niveles de fuerza o tensión patológicos sobre los tendones y los ligamentos que provocan una reparación de los tejidos por parte de una vía mediada por el sistema inmune (Azuaga et al., 2023). La entesis se encarga de disipar el estrés mediante la producción de citoquinas que se dirigen al tejido sinovial causando una respuesta inflamatoria en la articulación (Kaeley et al., 2018). Algunos autores coinciden en que este estrés puede ser el mecanismo detonante para el desarrollo de la entesitis y posteriormente de PsA (Bagel & Schwartzman, 2018). Además, estudios recientes han demostrado que la estimulación mecánica de células mesenquimales induce la liberación de quimiocinas que reclutan monocitos que se diferencian posteriormente en osteoclastos (Azuaga et al., 2023). Hay suficiente evidencia de que la carga biomecánica es un factor decisivo entre la autoinmunidad sistémica y la inflamación de las articulaciones.

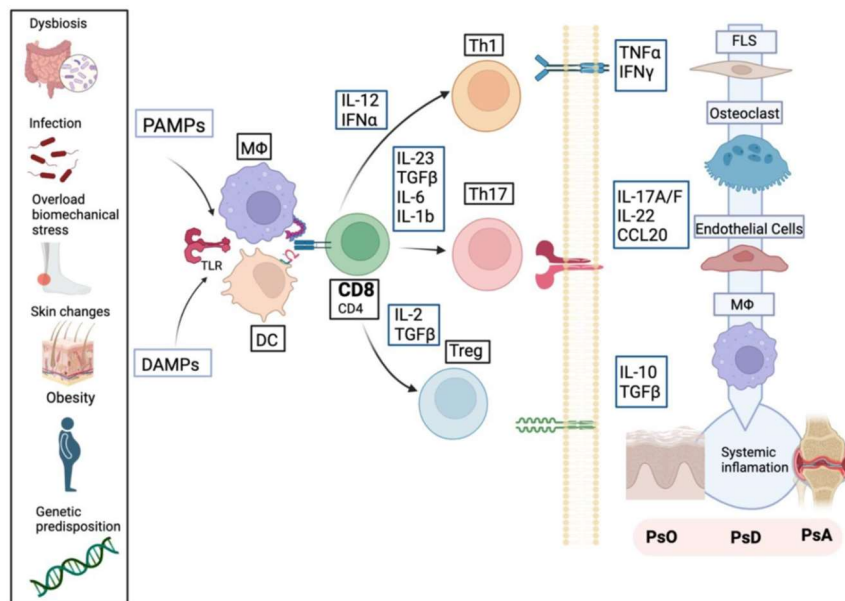
Una de las causas de estrés biomecánico podría ser la obesidad, ya que el propio peso de la persona causaría daño en la entesis dando lugar a la inflamación anteriormente mencionada. Además, las personas obesas presentan un tejido adiposo muy activo, lo que se traduce en una alta tasa de liberación de citoquinas proinflamatorias y adipoquinas. Existen múltiples estudios que abalan el potencial de la obesidad para activar las vías inflamatorias que subyacen tras la fisiopatología de la PsA como la angiogénesis o la activación de macrófagos proinflamatorios (Azuaga et al., 2023).

Por último, las infecciones virales también son consideradas como detonantes de enfermedades autoinmunes. Está demostrado que una infección faríngea puede aumentar el riesgo de desarrollar PsA (Azuaga et al., 2023).

Estudios recientes han demostrado que la epigenética también tiene un papel importante a la hora de distinguir la PsA de la psoriasis. Sin embargo, al contar con muestras muy pequeñas de población, no se han conseguido grandes logros con estos resultados en el campo clínico (Azuaga et al., 2023).

### c) Factores inmunológicos

La complejidad del proceso patológico de la PsA reside en la participación de múltiples factores genéticos y ambientales susceptibles de desencadenar una respuesta inmune que, además, se ve influenciada por cuantiosas vías. La variedad de tejidos implicados, manifestaciones clínicas y respuestas a los tratamientos también hacen de este estudio una cuestión poco sencilla (**Figura 5**).



**Figura 5.** Simplificación del proceso fisiopatológico en la PsA (Azuaga et al., 2023). PAMPs: Patrones moleculares asociados a patógenos. DAMPs: Patrones moleculares asociados al daño. DC: Célula dendrítica. M $\phi$ : Macrófago. FLS: Fibroblastos sinoviales.

Los factores genéticos y ambientales predisponentes activan a las células presentadoras de antígenos (CPA), (monocitos, células dendríticas y macrófagos) interaccionando localmente con sus receptores de tipo Toll tipo 2. Estas células presentarán antígenos a través del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) a los linfocitos T, en su mayoría del tipo citotóxicos o CD8. La activación de la respuesta inmune innata y adaptativa desencadenará una cascada de citoquinas inflamatorias que tienen un papel determinante en el proceso fisiopatológico (Azuaga et al., 2023).

En primer lugar, se activa la respuesta inmune innata. Las CPA liberan interleucina (IL)-1, IL-6, Factor de necrosis tumoral Alpha (TNF $\alpha$ ), IL-17 y IL-23. Además, las CLI3, las células natural-killer (NK) y los linfocitos T invariables asociados a la mucosa también forman parte del proceso fisiopatológico (Azuaga et al., 2023).

Seguidamente, en los propios tejidos o en los nódulos linfáticos, las CPA activan a los linfocitos T mediante el proceso mencionado anteriormente (Azuaga et al., 2023).

En la diferenciación de los linfocitos Th17 influyen IL-6 y el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ ) (Azuaga et al., 2023). Estos mediadores inducen la expresión de un factor de transcripción llamado 'Receptor nuclear huérfano gamma relacionado con el receptor del ácido retinoico' (ROR $\gamma$ ), que estimula la producción de IL-17A, además de IL-22, TNF $\alpha$  e IL-21 (Fragoulis & Siebert, 2022), lo que desencadena la proliferación de más linfocitos Th17 (Azuaga et al., 2023).

ROR $\gamma$  es el más estudiado de la familia ROR debido a su estrecha relación con las enfermedades inflamatorias. Presenta dos isoformas: ROR $\gamma$  propiamente dicha y ROR $\gamma$ t. ROR $\gamma$ t se expresa exclusivamente en el timo y en subpoblaciones de células inmunitarias. Se encarga del desarrollo de las células CLI3, la diferenciación de los linfocitos Th17 y las funciones de los linfocitos T $\gamma\delta$ . Por otro lado, ROR $\gamma$  se expresa en el hígado y el páncreas regulando el ciclo circadiano y la expresión génica (Zou et al., 2022). Debido a la importancia de ROR $\gamma$ t en el desarrollo del timo observada en ratones, no se tiene en cuenta este receptor como posible diana en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes (Kumar et al., 2021).

IL-17A es la citoquina con más repercusión en la patogenia de la PsA. Su liberación por parte de los linfocitos Th17, los linfocitos T $\gamma\delta$ , los linfocitos  $\alpha\beta$  y los mastocitos, desencadena una cascada de citoquinas proinflamatorias, péptidos antimicrobianos y quimiocinas por parte de las células sobre las que actúa (fibroblastos, osteoclastos, queratinocitos...), promoviendo la inflamación y la remodelación ósea típica de los cuadros clínicos de esta enfermedad (Blauvelt & Chiricozzi, 2018).

Cabe destacar que esta citoquina es un candidato sólido que relaciona la psoriasis y la PsA con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Toussirot et al., 2022).

IL-23 es un mediador muy importante en la diferenciación de los linfocitos Th17. Además, estimula a las CLI3, los linfocitos T $\gamma\delta$  y los linfocitos  $\alpha\beta$  para que produzcan IL-17, IL-22, TNF $\alpha$  e Interferón gamma (IFN $\gamma$ ). De esta manera, se perpetúa el bucle de citoquinas inflamatorias haciendo esta inflamación persistente. Otra de las funciones que desempeña IL-23 en el proceso patogénico es el de la formación de hueso, ya que induce la fosforilación de proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción de tipo 3 (STAT3) en los osteoblastos de las entesis. Esta fosforilación activa a las STAT3, las cuales promueven la proliferación los osteoblastos, lo que se traduce por la formación de nuevo tejido óseo (Azuaga et al., 2023).

IFN $\gamma$  es una citoquina producida por linfocitos T, macrófagos o NK, entre otras. Al liberarse, se une a sus receptores de naturaleza heterodimérica presentes células como macrófagos o células dendríticas. La interacción ligando-receptor activa a las JAK1 y JAK2 las cuales fosforilan y activan seguidamente a las STAT1. Las STAT1 promueven la transcripción de genes estimulados

por IFN $\gamma$  que, entre otros factores, codifican más IFN $\gamma$  generándose una retroalimentación positiva de la cascada inflamatoria (Verweyen y Schulert, 2021).

El eje IL-23/IL-17A tiene un rol central en la patogénesis de la PsA, ya que la evidencia sugiere que este podría ser un posible detonante de la enfermedad (Gottlieb & Merola, 2021).

En modelos murinos de PsA, se probó que los linfocitos T de las entesis expresaban IL-23R y respondían ante IL-23 liberando toda la cascada de IL-17, IL-22, etc. De igual manera, esto se probó en humanos en tejido entésico espinal (Fragoulis & Siebert, 2022). A través de estos estudios, los científicos concuerdan en el importante papel que tiene la IL-23 en el desarrollo de la entesitis.

En el modelo del eje IL-23/IL-17A se propone que IL23 tiene un papel regulador y el resto de las citoquinas un papel efector, pero la realidad es que hay muchas vías de señalización ocurriendo simultáneamente (Fragoulis & Siebert, 2022).

Además, IL-17 también puede ser producida de manera independiente a IL-23, como por ejemplo por las CLI3, o cuando se produce para regular la permeabilidad del intestino. Se concluye entonces que los efectos de esta vía son diferentes dependiendo de la localización o la situación (Fragoulis & Siebert, 2022).

En modelos animales se ha comprobado que la inhibición de IL-23 sólo reprime la artritis antes de su comienzo, mientras que la represión de IL-17A reprime una artritis ya establecida. Según estos resultados se concluye que el rol de IL-23 se desarrollaría principalmente en el inicio de la patología, pero no en el mantenimiento de la actividad (Fragoulis & Siebert, 2022).

El papel del eje IL-23/IL-17A en el esqueleto axial no está claro por la dificultad de extracción de las muestras para hacer análisis inmunohistoquímicos, pero el funcionamiento de los tratamientos abala su importancia en esta localización también (Mease & Van Den Bosch, 2021).

Como se ha mencionado anteriormente, hay múltiples vías de señalización implicadas que ocurren de manera simultánea. Cabe destacar la importancia de otras citoquinas en el proceso patológico.

IL-22 disminuye la diferenciación de queratinocitos provocando hiperqueratosis. IL-12 e IFN $\alpha$  estimulan la respuesta de los linfocitos Th1, los cuales liberan TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  e IL-2. Además, TNF $\alpha$ , junto con IL-17 e IL-23 actúan sobre la vía de NF- $\kappa$ B aumentando la síntesis de citoquinas proinflamatorias (Azuaga et al., 2023).

TNF $\alpha$  es otra citoquina proinflamatoria producida por los linfocitos Th1. Se encarga de activar a macrófagos y células dendríticas para que generen otras citoquinas inflamatorias como TNF, las cuales inducen la inflamación en las articulaciones y en la piel (Azuaga et al., 2023).

TNF $\alpha$  es la principal implicada en la resorción ósea. Esta citoquina aumenta el número de células precursoras de osteoclastos circulantes. Sin embargo, son las quimiocinas como la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), la cual se encuentra elevada en el tejido sinovial de los pacientes de PsA, las que provocan la migración de estos precursores a las articulaciones. También atraen a linfocitos T. Una vez en las articulaciones, el ligando de los receptores activadores de NF- $\kappa$ B (RANKL) y el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) actúan sobre las células precursoras provocando su diferenciación en osteoclastos y favoreciendo por tanto la resorción ósea (Lin et al., 2022).

Se ha demostrado que tiene un rol auxiliar en la patogénesis de la PsA, ya que promueve la inflamación de manera sinérgica con IL-17A y mediante la maduración de las células dendríticas. El rol central recaería en IL-17A, ya que su inhibición da muy buenos resultados en los tratamientos sin contar con inhibidores de TNF (Blauvelt & Chiricozzi, 2018).

Esta citoquina, junto con IL-6 están implicadas en las vías inflamatorias relacionadas con la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la resistencia a la insulina; Las cuales son comorbilidades relacionadas con la PsA (Toussiro et al., 2022).

Recientemente han se han encontrado evidencias de la implicación de las vías WNT en el desarrollo de la PsA, especialmente de la vía mediada por WNT5A. Estas vías tienen un rol muy importante en la regulación de la proliferación y migración celular, así como en la inflamación. La activación de la vía de WTN5A estimula la activación de queratinocitos y la secreción de citoquinas proinflamatorias. Además, regula la producción de MCP-1, la citoquina que recluta a los precursores de osteoclastos circulantes. La interferencia sobre WNT5A inhibe selectivamente la producción de MCP-1 en los osteoclastos derivados de monocitos en los pacientes de PsA. La disminución del reclutamiento de estos precursores a través de WNT5A puede ser un mecanismo a tener en cuenta a la hora de desarrollar nuevas terapias dirigidas. Este mecanismo sería diferente al bloqueo directo de la osteoclastogénesis mediante los inhibidores de TNF (Lin et al., 2022).

Otro de los descubrimientos recientes es la posible participación de la vía IL-36 en la patogénesis de la PsA. Al unirse a su receptor, IL-36 induce la activación de NF $\kappa$ B y ciertas quinasas dando lugar a respuestas inflamatorias en queratinocitos, fibroblastos, macrófagos y algunos linfocitos T. Además, induce la expresión de IL-12, IL-23 y TNF $\alpha$  entre otras citoquinas. También promueve la proliferación de linfocitos T potenciando la respuesta inflamatoria. En estudios recientes se han encontrado altos niveles de enzimas activadoras de esta citoquina en el tejido sinovial. También se ha comprobado que el tejido es sensible a la estimulación con IL-36 $\alpha$ , la cual provoca una activación pronunciada de NF $\kappa$ B y el aumento de los niveles de TNF $\alpha$ , es decir, se genera una respuesta inflamatoria. A pesar de estos avances, se necesitan más estudios para corroborar la participación de esta vía en PsA, pero actualmente se piensa en el uso de terapias

dirigidas para la artritis psoriásica, ya que estas han sido exitosas en la psoriasis pustulosa (Iznardo y Puig, 2021).

## **5.2 TRATAMIENTO**

De las guías internacionales de recomendaciones sobre el tratamiento de la PsA, la guía de GRAPPA de 2021 es la más actualizada (Coates et al., 2022). Por esta razón, será la utilizada como base para plantear las cuestiones con respecto al tratamiento de la enfermedad en esta revisión bibliográfica.

### **5.2.1 OBJETIVO**

En la guía de GRAPPA se destacan 3 objetivos fundamentales en los pacientes de PsA:

1. Conseguir la remisión de la enfermedad o mantenerla bajo control y a la mínima actividad.
2. Conseguir que el daño estructural sea el mínimo posible para mantener una buena calidad de vida.
3. Conseguir que las complicaciones derivadas del tratamiento o de la propia enfermedad se eviten, o bien, se reduzcan al mínimo.

### **5.2.2 RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO**

Cabe destacar que, aunque en las guías internacionales se recomienda el tratamiento según cada dominio, en la práctica clínica hay que considerar todos los que el paciente presenta. Además, las comorbilidades y las condiciones relacionadas también deben de ser consideradas a la hora de elegir el tratamiento correcto. Por otro lado, las decisiones terapéuticas deben ser individualizadas, teniendo en cuenta en todo momento las preferencias de los pacientes sobre cómo lidiar con su enfermedad tras informarle correctamente (Coates et al., 2022).

El esquema propuesto por esta guía requiere una reevaluación constante de la eficacia, la tolerabilidad y el ajuste del tratamiento, ya que, siempre que sea posible, el tratamiento debe ser individualizado según los dominios u otras condiciones que manifieste el paciente. El tratamiento debe ser conducido por el dominio que más impacto tenga en la enfermedad y sobre el que los fármacos tengan una probada eficacia (Coates et al., 2022).

En la **Tabla 4** se han resumido las recomendaciones para el tratamiento de PsA usando como base las recomendaciones de GRAPPA.

**Tabla 4.** Resumen del tratamiento para la PsA (Adaptado de Coates et al., 2022).

Indicación	Recomendado	Recomendado con condiciones	No recomendado con condiciones	No recomendado	Sin evidencia suficiente
Artritis periférica (FAME naïve)	FAMEc (excepto Ciclosporina), iTNF, iIL-12/23, iIL-17, iIL-23, iJAK, iPDE4	AINES, Corticoides	-	-	
Artritis periférica (Respuesta inadecuada FAME)	iTNF, iIL-12/23, iIL-17, iIL-23, iJAK, iPDE4	FAMEc, AINES, corticoides, CTLA4-Ig	-	-	
Artritis periférica (Con experiencia con FAMEb)	iTNF, iIL-23, iIL-17, iJAK	AINES, corticoides, CTLA4-Ig, iIL-12/23, iPDE4	-	-	
AxPsA (FAMEb naïve)	AINES, fisioterapia, iTNF, iIL-17, iJAK	Inyecciones con corticoides, bifosfonatos	iPDE4	FAMEc	iIL-12/23, iIL-23
Entesitis	iTNF, iIL-12/23, iIL-17, iIL-23, iJAK, iPDE4	AINES, fisioterapia, Metotrexato, CTLA4-Ig, corticoides inyectados	-	-	Otros FAMEc
Dactilitis	iTNF, iIL-12/23, iIL-17, iIL-23, iJAK, iPDE4	AINES, Metotrexato, CTLA4-Ig, corticoides inyectados	Otros FAMEc	-	
Psoriasis en placas	Terapias tópicas, fototerapia, FAMEc, iTNF, iIL-12/23, iIL-17, iIL-23, iJAK, iPDE4	Acitretina	-	-	
Psoriasis ungueal	iTNF, iIL-12/23, iIL-17, iIL-23, iPDE4	Corticoides tópicos, Tacrolimus con o sin Calcipotriol, laser pulsado, FAMEc, Acitretina, iJAK	-	-	Ciclosporina tópica, Tazaroteno, Fumarato, UVA y UVB, Alitretinoína
IBD: CD	iTNF (Excepto Etanercept) iIL-12/23	iIL-23, iJAK, Metotrexato	-	iIL-17	Etanercept
IBD: UC	iTNF (Excepto Etanercept) iIL-12/23	iIL-23, iJAK, Metotrexato	-	iIL-17	Etanercept, iPDE4
Uveítis	-	iTNF (Excepto Etanercept, Ciclosporina, Metotrexato)	Etanercept	-	Otros FAMEc, iIL-17, iIL-12/23

### 5.2.3. PRINCIPALES FÁRMACOS USADOS EN CLÍNICA

#### 1-. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

Los AINE deben ser utilizados como primera opción para aliviar los síntomas musculoesqueléticos. Sin embargo, no son efectivos para tratar los síntomas cutáneos.

En el caso de afección axial, el tratamiento con AINE dura unas doce semanas siempre que hayan mostrado eficacia antes de un mes. En PA, los AINE normalmente se combinan con Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad clásicos (FAMEc) si no se han controlado los síntomas en un mes (Gossec et al., 2020), ya que no se recomienda su uso a largo plazo por aparición de posibles efectos adversos (Bindu et al., 2020). En el caso de entesitis, se recomiendan en primera línea a pesar de que no haya muchos datos que abalen su eficacia. Esto se debe a que son económicos y seguros (Gossec et al., 2020).

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de las Ciclooxygenasas 1 y 2 (COX-1 y COX-2), las cuales se encargan de catalizar la biosíntesis de eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y lipoxinas). Estos mediadores tienen un papel regulador en el proceso inflamatorio y en la respuesta inmune (Bindu et al., 2020).

Los AINE pueden causar daño cardiovascular, hepático, renal, digestivo y pulmonar. Teniendo en cuenta estos posibles efectos adversos, es de vital importancia elegir el AINE adecuado para cada paciente según sus comorbilidades o riesgos. Por ejemplo, en el caso de sufrir una úlcera péptica se recomienda el uso de los COXIB, que no son gastrolesivos. Por el contrario, este subgrupo no se recomienda si el paciente posee riesgo cardiovascular. En el caso de problemas cardiovasculares, Naproxeno es el que ha demostrado menos complicaciones (Bindu et al., 2020). En el caso de hepatopatías podría verse restringido el uso de estos fármacos (Barbarroja et al., 2022).

## **2-. CORTICOIDES**

Los corticoides son fármacos con actividad antiinflamatoria e inmunosupresora. El mecanismo de acción que se aprovecha para tratar la PsA es la inhibición de la producción de citoquinas inducidas por el NF- $\kappa$ B. Las inyecciones intraarticulares con corticoides son consideradas de primera línea en el caso de PA y AxPsA. El tratamiento local con corticoides se combina con AINE orales obteniéndose una mejor respuesta en el caso de los ataques agudos. Por otro lado, los glucocorticoides sistémicos no están recomendados en AxPsA y en las guías se pone de manifiesto que deben utilizarse el menor tiempo posible y a la dosis mínima eficaz debido a los múltiples efectos secundarios, entre ellos, cardiovasculares y hepáticos (Coates et al., 2022; Gossec et al., 2020).

## **3-. FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD**

### **3.1-. CLÁSICOS (FAMEc)**

Los FAMEc se usan como primera línea en el tratamiento de la PA en aquellos pacientes que sean FAMEc naive. Se requiere la monitorización de estos fármacos cada 12-24 semanas y una escalada en las dosis (Coates et al., 2022).

Estos fármacos no se recomiendan en AxPsA por datos limitados sobre su eficacia en otras espondiloartropatías (Poddubnyy et al., 2021).

En el caso de psoriasis ungueal, los FAMEc tienen poca eficacia, por lo que en la publicación de Kaeley et., al (2021) se considera que su uso sería inapropiado en ausencia de enfermedad cutánea.



Son los FAME más baratos, sin embargo, son los que menos persistencia tienen en la terapia y mayores ratios de abandono presentan (Cigolini et al., 2022).

### ***Metotrexato***

El Metotrexato (MTX) es un inmunosupresor y antineoplásico perteneciente al grupo de los análogos del ácido fólico. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa, la cual tiene un papel importante en la síntesis de bases nitrogenadas (Fisterra, 2022).

Es el único de los FAMEc recomendado en el tratamiento de la dactilitis y en el de la psoriasis cutánea, ya que no hay suficiente de la eficacia de la efectividad del resto en estos dominios (Coates et al., 2022).

Su recomendación en entesitis se ve limitada por la falta de evidencia en su eficacia, aunque en estudios recientes se sugiere que es similar a la de Etanercept. También se recomienda de manera condicional para el tratamiento de la psoriasis ungueal entre las terapias sistémicas posibles. Además, se prescribe a menudo para el tratamiento de la uveítis (Coates et al., 2022).

Sus efectos adversos más destacados son: Mielosupresión, efectos gastrointestinales, hepatotoxicidad, fototoxicidad, efectos respiratorios, efectos nerviosos, nefrotoxicidad, efectos cardiovasculares y efectos genitourinarios (Fisterra, 2022).

Debe evitarse su uso en el síndrome del hígado graso y en el caso de Hepatitis B o C concomitante. A su vez, hay que tener cuidado a la hora de prescribirlo a un paciente con obesidad (Coates et al., 2022). También está contraindicado en el caso de insuficiencia renal grave, discrasias sanguíneas, síndromes de inmunodeficiencia y en el embarazo y la lactancia (Fisterra, 2022).

Estudios recientes han concluido que el tratamiento con MTX (25 mg/semana) junto con ácido fólico no muestra hepatotoxicidad, en contraste con estudios anteriores. A pesar de esto, sí que se ha visto que los pacientes de PsA pueden ser más susceptibles a daño hepático que los pacientes de artritis reumatoide. Los autores no pudieron determinar si la causa de estas complicaciones era el MTX como tal u otras causas, ya que, por ejemplo, la cascada de citoquinas se dirige al hígado promoviendo alteraciones (Barbarroja et al., 2022).

Otro estudio confirmó que las reacciones adversas medicamentosas (RAM) gastrointestinales asociadas al MTX se aliviaban cambiando el suplemento de ácido fólico por uno de ácido folínico (Cigolini et al., 2022).

Al ser de estrecho margen terapéutico, debe ser sometido a monitorización continua. Además, para disminuir las RAM nefrotóxicas, se recomienda la toma de bicarbonato sódico para alcalinizar la orina y favorecer la excreción del MTX (Fisterra, 2022).

Está contraindicado su uso en embarazadas y lactantes (Fisterra, 2022).

Su uso asociado a la Leflunomida está relacionado con hepatotoxicidad, por lo que esta combinación está totalmente contraindicada en hepatopatías (Barbarroja et al., 2022).

Las presentaciones actualizadas a fecha de Febrero de 2023 son: intramuscular, subcutánea, intravenosa y oral. Las presentaciones subcutáneas son las más caras, rondando los 100€; Mientras que los comprimidos orales son los más baratos, rondando los 2 o 3€. (Fisterra, 2022).

### ***Sulfasalazina***

La Sulfasalazina (SSZ) es un antiinflamatorio perteneciente al grupo de los aminosalicilatos. Es un profármaco formado por la combinación de ácido aminosalicílico (5-ASA) y sulfapiridina, que actúa como transportador para liberar el 5-ASA en el colon. Este fármaco inhibe la quimiotaxis leucocitaria inhibiendo la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas entre otros factores inflamatorios (Fisterra, 2021).

Sus efectos adversos más frecuentes son RAM digestivas, mareos, RAM hematológicas e hipersensibilidad (Fisterra, 2021)

Puede usarse en embarazadas, pero siempre tomando suplementos de ácido fólico, ya que la SSZ inhibe su absorción y metabolismo. También puede usarse en la lactancia (Fisterra, 2021).

Se administra vía oral y su presentación disponible cuesta unos 5€ (Fisterra, 2021).

### ***Leflunomida***

Es un profármaco cuyo metabolito activo inhibe a la enzima dihidroorotato deshidrogenasa humana (DHODH), ejerciendo así una actividad antiproliferativa, inmunosupresora y antiinflamatoria. Se administra vía oral, siendo la posología habitual en adultos con PsA 20 mg/día (Fisterra, 2018).

El efecto terapéutico tarda hasta 1 mes y medio en aparecer (Fisterra, 2018).

Cabe destacar sus RAM hepáticas, además de las gastrointestinales, hipertensión e infecciones respiratorias (Fisterra, 2018).

Es hepatotóxica debido a que induce el estrés mitocondrial y del retículo endoplasmático, además de alterar el metabolismo promoviendo fibrosis hepática. Una dosis mayor a 20 mg/día está asociada con una mayor incidencia de daño hepático. Por estas razones se deben monitorizar las transaminasas del paciente y no es aconsejable la dosis de refuerzo para acortar su tiempo de latencia antes de actuar (Barbarroja et al., 2022). También se aconseja un control de la presión arterial (Fisterra, 2018).

Debe evitarse su uso en caso de enfermedad del hígado graso y en hepatitis B o C, además, se debe utilizar con precaución en personas obesas (Coates et al., 2022). Está contraindicada en el embarazo al ser teratogénica, además, los dispositivos intrauterinos deben usarse con cuidado durante el tratamiento debido a un mayor riesgo de infección (Fisterra, 2018).

Durante el tratamiento debe suprimirse el consumo de alcohol y no se recomienda la vacunación con vacunas vivas atenuadas debido a que aumenta el riesgo de infección (Fisterra, 2018).

En España es considerado un medicamento de diagnóstico hospitalario que necesita visado. Solo existen presentaciones orales y son más caras que los dos FAMEc anteriores, el precio medio es de unos 50€ (Fisterra, 2018).

### **3.2-. DIRIGIDOS SINTÉTICOS (FAMEds)**

#### **3.2.1-. Inhibidores de las JAK**

Las Janus-quinasas (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) constituyen una familia de tirosín quinasas asociadas a receptores de citoquinas. Su función consiste en activar a las proteínas STAT, las cuales se encargan de transducir las señales y activar la transcripción de distintos genes proinflamatorios (Crispino y Ciccía, 2021).

El tratamiento con los inhibidores de las JAK, por lo tanto, disminuye la tasa de transcripción de estos genes inhibiendo las señales de transducción producidas por las distintas citoquinas (Crispino y Ciccía, 2021).

En la guía de GRAPPA, se recomienda el uso de iJAK en primera línea en pacientes que sean FAMEc naive o en aquellos que presenten una respuesta inadecuada a FAMEc o FAMEb en PA. Según la evidencia actual, estos fármacos se recomiendan de igual manera que los iTNF y los iIL-17. También han demostrado eficacia en el tratamiento de AxPsA, entesitis, dactilitis y psoriasis ungueal (Coates et al., 2022).

En noviembre de 2022, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una nota de seguridad sobre los iJAK en los que se ponía de manifiesto que estos aumentaban el riesgo de cáncer, eventos cardiovasculares, infecciones graves y tromboembolismo. En esta nota se hacía referencia a que los pacientes mayores de 65 años, fumadores o con riesgo cardiovascular importante solo deberían tratarse con iJAK en caso de que no hubiera otras alternativas y a dosis menores. También se recomendaba hacer un examen dermatológico periódico a todos los tratados con estos fármacos (AEMPS, 2022).

***Tofacitinib*** es un inhibidor selectivo de la JAK1 y la JAK3 (Azuaga et al., 2023). Se ha demostrado que es efectivo reduciendo el dolor durante al menos 6 meses desde el comienzo del

tratamiento, además de tener buena retención y un buen perfil de seguridad. Sin embargo, a día de hoy no se han observado mejoras en las lesiones cutáneas (Cigolini et al., 2022).

Está indicado en PsA y está disponible en forma de comprimidos y solución oral. En adultos, la dosis recomendada para los pacientes de PsA es de 5 mg/12h. Para las personas de entre 2 y 18 años se recomienda la solución oral, que está indicada para pacientes con artritis juvenil que no hayan respondido a FAMEc. No es apto para embarazadas y lactantes (Botplus, 2023).

Entre sus efectos adversos más destacados encontramos efectos dislipidémicos sobre todo en altos índices de masa corporal (IMC) debido a su lipofilia (Cigolini et al., 2022) y la aparición de infecciones oportunistas durante el tratamiento, sobre todo por herpes zóster y neumonía (Botplus, 2023).

**Upadacitinib** es un inhibidor de JAK1. Fue aprobado su uso en PsA en 2021 en una dosis de 15 mg/día (Azuaga et al., 2023). Tanto la dosis de 15 mg como la de 30 mg probaron un buen control de la enfermedad, sin embargo, la dosis de 30 mg generó más efectos adversos, siendo el más común las infecciones del tracto respiratorio superior (Cigolini et al., 2022).

Los iJAK que están siendo investigados actualmente para el tratamiento de la PsA son: **Filgotinib**, **Brepocitinib** y **Deucravacitinib**. Todos ellos están demostrando reacciones adversas más leves que los fármacos ya comercializados (Crispino y Ciccía, 2022; Azuaga et al., 2023).

### **3.2.2.- Inhibidores de PDE-4 (Apremilast)**

El Apremilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4). Al inhibir la PDE-4, se consigue un incremento del AMP cíclico (AMPc) intracelular que cesa la síntesis de citoquinas proinflamatorias y estimula la síntesis de citoquinas antiinflamatorias (Azuaga et al., 2023).

Se ha demostrado su eficacia en los dominios musculoesqueléticos y psicológicos (Cigolini et al., 2022), además de ser muy efectivo en el tratamiento de psoriasis en placas y psoriasis ungueal (Azuaga et al., 2023). Para los pacientes de afección periférica con una respuesta inadecuada a FAMEc, hay una evidencia de calidad moderada sobre la efectividad de este fármaco, aun así, se encuentra entre los más recomendados en la guía de GRAPPA (Coates et al., 2022).

La posología de 30 mg dos veces al día demostró ser más efectiva en pacientes con formas leves de la enfermedad (Cigolini et al., 2022).

Sus reacciones adversas más comunes son: diarrea, náuseas, dolor de cabeza e infecciones del tracto respiratorio superior (Azuaga et al., 2023). Por esto mismo, la guía de GRAPPA recomienda especial precaución en los pacientes tratados con Apremilast con alguna enfermedad infecciosa concomitante (Coates et al., 2022).

Los tratamientos con Apremilast suponen un ahorro a sanidad con respecto a los tratamientos con fármacos biológicos (Cigolini et al., 2022).

### 3.3-. DIRIGIDOS BIOLÓGICOS (FAMEb)

#### 3.3.1-. Inhibidores TNF

En la **Tabla 5** se resumen las principales características de los iTNF que se usan actualmente en el tratamiento de la PsA.

**Tabla 5.** Datos generales de los iTNF (Elaboración propia).

iTNF	Naturaleza	Mecanismo de acción	Vía adm	Posología	Referencias
<i>Etanercept</i>	Proteína humana recombinante asociada a IgG	Bloqueo del TNF soluble	S.c	25 mg dos veces a la semana o 50 mg a la semana	(Azuaga et al., 2023; Botplus, 2023;
<i>Infliximab</i>	Anticuerpos monoclonales	Bloqueo del TNF soluble y antagonismo de receptores TNF $\alpha$ transmembrana	I.v	5 mg/kg durante dos horas en la semana 0, 2 y 6. Luego cada 8 semanas.	Gottlieb y Merola, 2021)
<i>Adalimumab</i>			S.c	40 mg en semanas alternas.	
<i>Golimumab</i>			S.c	50 mg una vez al mes (Efecto a las 3-4 dosis)	
<i>Certolizumab pegol</i>			S.c	400 mg semanales durante las semanas 0, 2 y 4 (2 inyecciones de 200 mg).	
	Fragmento Fab' de Ac humanizado recombinante conjugado con PEG				

Los iTNF se recomiendan como tratamiento de primera línea en todos los dominios de PsA (Azuaga et al., 2023). En PA, los iTNF han demostrado ser más eficaces que los FAMEc en pacientes con una enfermedad temprana, aun así, su uso depende de la consideración de la relación beneficio/riesgo entre el doctor y el paciente. También pueden combinarse con MTX. En el caso de una respuesta inadecuada a FAMEc, de igual manera se recomiendan estos fármacos (Coates et al., 2022).

En los pacientes de IBD, los iTNF están recomendados como tratamiento de primera línea excepto Etanercept, ya que no ha mostrado eficacia (Coates et al., 2022).

Por otro lado, Etanercept está contraindicado en caso de uveítis ya que potencia esta patología (Coates et al., 2022). Adalimumab es el más usado en uveítis, aunque en casos de no respuesta al tratamiento se puede usar Certolizumab o Golimumab (De Vicente et al., 2022).

Los principales efectos secundarios de este grupo son la reactivación de tuberculosis latente, el aumento del riesgo de infecciones y el aumento de riesgo de cáncer. Recientemente ha surgido la enfermedad desmielinizante como posible efecto secundario poco frecuente, por lo que los iTNF no se recomiendan a personas con un historial de enfermedades neurológicas. No obstante, el

tratamiento con estos fármacos se considera bastante seguro a corto y largo plazo (Azuaga et al., 2023).

A pesar de los buenos resultados de los iTNF, se ha comprobado que la desescalada de dosis con estos fármacos en pacientes con la enfermedad ya estabilizada derivaba en recaídas (Cigolini et al., 2022).

Etanercept es menos efectivo en el tratamiento de los síntomas cutáneos, así como en las condiciones relacionadas mencionadas anteriormente (Gottlieb y Merola, 2021).

Infliximab, Adalimumab, Golimumab y Certolizumab pegol son más inmunogénicos que Etanercept y más efectivos. Estas diferencias se deben a que tienen distintos mecanismos de acción (Azuaga et al., 2023).

Hay datos que indican que estos fármacos provocan aumento de peso en los pacientes, pero otros muestran mejoras en el síndrome metabólico y la diabetes (Toussirot et al., 2022). Además, en modelos murinos se ha demostrado que tienen un efecto hepatoprotector, ya que disminuyen la inflamación del hígado, su fibrosis y necrosis (Barbarroja et al., 2022).

Recientemente han surgido estudios que abalan la efectividad de biosimilares de Etanercept y Adalimumab en el tratamiento de PsA manteniendo las mismas RAM que los originales (Cigolini et al., 2022). El uso de los biosimilares abarataría los costes de manera importante.

Otro estudio reciente demostró la eficacia de la combinación de MTX/Golimumab para el tratamiento de la dactilitis (Cigolini et al., 2022). Probablemente veremos esta recomendación en actualizaciones futuras de las guías internacionales.

En pacientes FAMEb naive, se demostró que la persistencia de Golimumab en el tratamiento era superior a la de Infliximab (Cigolini et al., 2022).

Ninguno de estos fármacos puede usarse en embarazadas ni lactantes (Botplus, 2023).

### **3.3.2.- Inhibidores IL-12/ IL-23 (Ustekinumab)**

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal que se utiliza en el tratamiento de psoriasis cutánea y ungueal, PA, entesitis y dactilitis (Azuaga et al., 2023). Es el único inhibidor de IL-12/IL-23 aprobado para el tratamiento de psoriasis y PsA (Fragoulis y Siebert, 2022). Además, también es efectivo en el tratamiento de IBD (Coates et al., 2022). La evidencia de efectividad de este fármaco para el tratamiento de PA, no es de tanta calidad como la de otros fármacos que si se recomiendan para este dominio, pero se utiliza de igual manera (Coates et al., 2022). Por otro lado, los estudios llevados a cabo para evaluar su eficacia en espondilitis anquilosante no han dado resultado (Gottlieb y Merola, 2021), sin embargo, datos recientes sugieren que Ustekinumab

podría ser efectivo en AxPsA (Coates et al., 2022). Se considera un fármaco con un buen perfil de seguridad (Cigolini et al., 2022).

Se administra vía subcutánea y la posología usada en adultos con PsA es de 45 mg iniciales seguidos de otros 45 mg a las 4 semanas. A partir del mes se administran 45 mg cada 12 semanas (Botplus, 2023).

Las reacciones adversas más frecuentes son: diarreas y vómitos, dolor de garganta, prurito, mialgia e infecciones del tracto respiratorio superior (Botplus, 2023).

### **3.3.3.- Inhibidores IL-23**

Los fármacos que comprenden este grupo pueden utilizarse en PA cuando hay una respuesta inadecuada a los FAMEc. En AxPsA no han demostrado eficacia, hecho que pudiera deberse a que IL-23 está más implicada en el inicio de la enfermedad que en el mantenimiento de esta (Azuaga et al., 2023). Guselkumab y Risankumab son efectivos para la dactilitis y Tildrakizumab ha presentado recientemente resultados positivos en la disminución del LDI en estudios de fase II. También se recomiendan en el tratamiento de entesitis. Además, los iIL-23, junto con los iIL-12/23 y los iIL-17 han demostrado mejor eficacia en el tratamiento de psoriasis en placas que los iTNF. Los nuevos estudios ofrecen resultados prometedores de iIL-23 en el tratamiento de las dos formas de IBD. También son efectivos en psoriasis ungueal (Coates et al., 2022).

**Guselkumab** es un anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento de la PsA. Los estudios recientes sugieren que este fármaco reduce los niveles de IL-23/IL-17 a valores normales después de 24 semana de tratamiento, siendo estos resultados incluso mejores que los obtenidos con Ustekinumab (Fragoulis y Siebert, 2022). Se administra vía subcutánea y la posología habitual en adultos es de 100 mg en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas. Sus RAM más frecuentes son infecciones del tracto respiratorio superior y reacciones en el lugar de inyección (Botplus, 2023).

**Risankizumab** es otro anticuerpo monoclonal que ha sido aprobado para el tratamiento de PsA (Fragoulis y Siebert, 2022). **Tildrakizumab** es otro inhibidor de IL-23 que está en desarrollo para su uso en PsA, pero los resultados obtenidos en los estudios en fase II son prometedores (Azuaga et al., 2023).

Todos los componentes de este grupo han demostrado un buen perfil de seguridad, aunque debido a su poca experiencia de uso comparada con otros fármacos, debe haber un seguimiento (Azuaga et al., 2023).

### **3.3.4-. Inhibidores IL-17**

Este grupo de fármacos está indicado en todos los dominios de la PsA exceptuando los casos en los que hay IBD concomitante, ya que se ha demostrado que podría empeorar esta condición (Azuaga et al., 2023).

La inhibición de IL-17 consigue disminuir la inflamación sistémica que desencadena las comorbilidades cardiometabólicas. En estudios animales se ha demostrado que estos fármacos mejoran la sensibilidad a la insulina. Está demostrado que los iIL-17 no causan subida de peso ni empeoran los síntomas cardiometabólicos (von Stebut et al., 2020).

**Secukinumab** es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe de manera selectiva la IL-17A y se utiliza en el tratamiento de la PsA. Este fármaco ha demostrado eficacia en PA, espondilitis, dactilitis, entesitis y psoriasis cutánea y ungueal. Estudios recientes han puesto de manifiesto su superioridad en el tratamiento de afecciones cutáneas con respecto a iTNF, pero presentan una eficacia similar en cuanto a afecciones musculoesqueléticas (Azuaga et al., 2023).

Se administra vía subcutánea y la posología utilizada en adultos es de 150 mg/semana las 5 primeras semanas y luego 150 mg/mes. Aquellos pacientes con una psoriasis cutánea más grave o que no hayan respondido a iTNF se les trata con el doble de dosis (300 mg/semana) las 5 primeras semanas y luego la misma dosis una vez al mes (Botplus, 2023).

Se ha demostrado la eficacia y seguridad de estas dos posologías además del beneficio de la escalada de la dosis cuando los síntomas no están bien controlados (Cigoloni et al., 2022).

Este fármaco ha demostrado poca incidencia de inmunogenicidad (Cigolini et al., 2022), siendo sus RAM más frecuentes infecciones del tracto respiratorio superior (Botplus, 2023).

**Ixekizumab** es otro anticuerpo monoclonal que inhibe selectivamente a la IL-17A. También se ha demostrado su eficacia superior en el dominio cutáneo con respecto a iTNF (Azuaga et al., 2023). Se administra vía subcutánea y la posología consiste en 160 mg en la semana 0, seguido de 80 mg cada 4 semanas (Botplus, 2023). Sus RAM más frecuentes son reacción en el sitio de inyección y nasofaringitis (Gottlieb y Merola, 2021).

**Bimekizumab** también es un anticuerpo monoclonal, pero inhibe a IL-17A e IL-17F. Se ha demostrado que sus RAM son similares a los otros miembros de su grupo (Azuaga et al., 2023). La posología recomendada es de 2 inyecciones subcutáneas de 160 mg cada 4 semanas hasta la semana 16 y a partir de entonces, cada 8 semanas (Botplus, 2023).

La respuesta al tratamiento depende de factores externos como pueden ser el sexo, otras comorbilidades, la etnia o el sistema de salud. En caso de respuesta inadecuada a los FAMEc, la



terapia dirigida seleccionada se considerará entre el médico y el paciente valorando los riesgos y los beneficios (Coates et al., 2022).

## 6. CONCLUSIONES

A partir de la información que se ha recopilado en esta revisión sistemática, se puede concluir que:

1. El proceso fisiopatológico de la PsA consta de gran complejidad a causa de las múltiples vías implicadas y los potenciales tejidos afectados. Se trata de una enfermedad muy heterogénea en todos sus campos. Aún con los avances actuales hay muchísimos factores desconocidos.
2. De entre los posibles factores implicados en el proceso patología de la PsA, es de vital importancia indagar en los factores genéticos, ambientales e inmunológicos con el objeto de prevenir y/o tratar dicha enfermedad.
3. Las vías patogénicas implicadas en la PsA más importantes hasta la fecha son: el eje IL-17/IL-23, la vía TNF, la vía de las JAK y la vía PDE-4. Por esta razón, los principales fármacos dirigidos encuentran su diana en estas vías.
4. El objetivo del tratamiento de la PsA es mejorar la calidad de vida manteniendo los síntomas y el dolor bajo control, prevenir el daño estructural y mantener las capacidades funcionales. Básicamente se busca mantener la enfermedad al mínimo de actividad.
5. Las últimas guías internacionales ponen de manifiesto la importancia de tener en cuenta las comorbilidades y condiciones del paciente a la hora de elegir el tratamiento más apropiado. Se destaca la importancia de un tratamiento individualizado.
6. Hay disponible un gran arsenal terapéutico para el tratamiento de la PsA en el que destacan los AINE, Corticoides, FAMEc, FAMEsb y FAMEb. La elección de uno u otro tratamiento se hace según los dominios que presente el paciente, así como las comorbilidades y condiciones relacionadas que padezca, prescribiéndole aquellos fármacos a los que mejor respondan y toleren.
7. Las terapias dirigidas (iIL-17, iIL-12/23, iIL-23, iTNF, iJAK, iPDE-4) han mostrado mejores resultados a la hora de la remisión de los síntomas en comparación con los fármacos clásicos, sin embargo, los fármacos clásicos son mejor conocidos y más económicos.
8. Las principales RAM de las terapias dirigidas se basan en la reactivación de infecciones víricas como Hepatitis o Herpes Zóster, así como en la aparición de infecciones del tracto respiratorio superior. Aun así, se considera que estas terapias son seguras.
9. El objetivo de los nuevos fármacos biológicos es conseguir buena efectividad y disminuir el riesgo de infecciones típico de los fármacos biológicos comercializados actualmente.

10. El surgimiento de biosimilares con gran efectividad probada y RAM equivalentes a las de sus originales supone una oportunidad de abaratar los costes.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

Adebajo, A., Boehncke, W.-H., Gladman, D. y Mease, P. *Psoriatic Arthritis and Psoriasis*.

Primera edición. Suiza: Springer International Publishing Switzerland; 2016.

Amin M, Lee EB, Tsai TF, Wu JJ. Psoriasis and Co-morbidity. *Acta Dermato-Venereologica* [Internet]. 2020 Ene 30;100.

Araujo EG, Schett G. Enthesitis in psoriatic arthritis (Part 1): Pathophysiology. *Rheumatology* (United Kingdom). 2020;59:110-4.

Azuaga AB, Ramírez J, Cañete JD. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2023.

Bagel J, Schwartzman S. Enthesitis and Dactylitis in Psoriatic Disease: A Guide for Dermatologists. Vol. 19, *American Journal of Clinical Dermatology*. Springer International Publishing; 2018. p. 839-52.

Barbarroja N, Ruiz-Ponce M, Cuesta-López L, Pérez-Sánchez C, López-Pedraza C, Arias-de la Rosa I, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory arthritis: Relationship with cardiovascular risk. *Frontiers in Immunology*. 2022 Sep 23;13

Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical Pharmacology*. 2020 ;180(1):114147.

Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. Vol. 55, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Humana Press Inc.; 2018. p. 379-90.

Botplus. Adalimumab [En línea]. [Consultado en Mayo de 2023]. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/FichaPAH/1005>

Botplus. Bimekizumab [En línea]. [Consultado en Mayo de 2023]. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/FichaPAH/5321>

Botplus. Certolizumab pegol [En línea]. [Consultado en Mayo de 2023]. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/FichaPAH/2449>

Botplus. Etanercept [En línea]. [Consultado en Mayo de 2023]. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/FichaPAH/4947>

Botplus. Golimumab [En línea]. [Consultado en Mayo de 2023]. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/FichaPAH/2448>

Botplus. Guselkumab [En línea]. [Consultado en Mayo de 2023]. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/FichaPAH/5179>

Botplus. Infliximab [En línea]. [Consultado en Mayo de 2023]. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/FichaPAH/4906>

Botplus. Ixekizumab [En línea]. [Consultado en Mayo de 2023]. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/FichaPAH/4044>

Botplus. Secukinumab [En línea]. [Consultado en Mayo de 2023]. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/FichaPAH/3708>

Botplus. Tofacitinib [En línea]. [Consultado en Mayo de 2023]. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/FichaPAH/4057>

Botplus. Ustekinumab [En línea]. [Consultado en Mayo de 2023]. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/FichaPAH/2225>

Chandran V, Stecher L, Farewell V, Gladman DD. Patterns of peripheral joint involvement in psoriatic arthritis—Symmetric, ray and/or row? *Semin Arthritis Rheum.* 1 de diciembre de 2018;48(3):430-5.

Cigolini C, Fattorini F, Gentileschi S, Terenzi R, Carli L. Psoriatic arthritis: one year in review 2022. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2022 Jul 29;1611–9.

Crispino N, Ciccia F. JAK/STAT pathway and nociceptive cytokine signalling in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2021 May 21;39(3):668–75.

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.* 1 de agosto de 2022;18(8):465-79.

Conejo-Mir, J., Moreno, J., y Camacho, F. *Manual de Dermatología.* Segunda edición. Madrid: Grupo aula médica, S.L; 2018.

Danielsen K, Duvetorp A, Iversen L, Østergaard M, Seifert O, Steinar Tveit K, et al. Prevalence of psoriasis and psoriatic arthritis and patient perceptions of severity in Sweden, Norway and Denmark: Results from the nordic patient survey of psoriasis and psoriatic arthritis. *Acta Derm Venereol.* 1 de enero de 2018;99(1):18-25.

De Vicente Delmás A, Sanchez-Bilbao L, Calvo-Río V, Martínez-López D, Herrero-Morant A, Galíndez-Agirregoikoa E, et al. Uveitis in psoriatic arthritis: study of 406 patients in a single university center and literature review. Vol. 9, RMD open. NLM (Medline); 2023.

Dubash S, Alabas OA, Michelena X, Garcia-Montoya L, Wakefield RJ, Helliwell PS, et al. Dactylitis is an indicator of a more severe phenotype independently associated with greater SJC, CRP, ultrasound synovitis and erosive damage in DMARD-naive early psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1 de abril de 2022;81(4):490-5.

Eun Y, Hwang J, Seo GH, Ahn JK. Risk of cancer in Korean patients with psoriatic arthritis: a nationwide population-based cohort study. *RMD open* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2023 May 24];9(1):e002874.

Fisterra. Guía clínica de artritis psoriásica [En línea]. [Consultado en Mayo de 2023]. Disponible en: <https://www--fisterra--com.us.debiblio.com/guias-clinicas/artritis-psoriasica/>

Fisterra. Leflunomida [En línea]. [Consultado en Mayo de 2023]. Disponible en: <https://www--fisterra--com.us.debiblio.com/medicamentos/leflunomida/>

Fisterra. Metotrexato [En línea]. [Consultado en Mayo de 2023]. Disponible en: <https://www--fisterra--com.us.debiblio.com/medicamentos/metotrexato-inmunosupresor/#>

Fisterra. Sulfasalazina [En línea]. [Consultado en Mayo de 2023]. Disponible en: <https://www--fisterra--com.us.debiblio.com/medicamentos/sulfasalazina/>

Fragoulis GE, Siebert S. The role of IL-23 and the use of IL-23 inhibitors in psoriatic arthritis. *Musculoskeletal Care*. 1 de noviembre de 2022;20(S1):S12-21.

Geng Y, Song Z, Zhang X, Deng X, Wang Y, Zhang Z. Improved diagnostic performance of CASPAR criteria with integration of ultrasound. *Front Immunol*. 10 de octubre de 2022;13.

Gladman DD, Ye JY, Chandran V, Lee KA, Cook RJ. Oligoarticular vs Polyarticular Psoriatic Arthritis: A Longitudinal Study Showing Similar Characteristics. *Journal of Rheumatology*. 1 de diciembre de 2021;48(12):1824-9.

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*. 1 de junio de 2020;79(6):S700-12.

Gottlieb AB, Merola JF. Axial psoriatic arthritis: An update for dermatologists. Vol. 84, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc.; 2021. p. 92-101.

Hackett S, Coates LC. Outcome measures in psoriatic arthritis: Where next? Vol. 20, *Musculoskeletal Care*. John Wiley and Sons Ltd; 2022. p. S22-31.

Helliwell PS, Helliwell PS. Axial disease in psoriatic arthritis. Vol. 59, *Rheumatology (United Kingdom)*. Oxford University Press; 2020. p. 1193-5.

Hysa E, Cutolo CA, Gotelli E, Pacini G, Schenone C, Kreps EO, et al. Immunopathophysiology and clinical impact of uveitis in inflammatory rheumatic diseases: An update. Vol. 51, *European Journal of Clinical Investigation*. John Wiley and Sons Inc; 2021.

Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves [En línea]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2022 [Revisado en Mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/inhibidores-de-la-quinasa-janus-para-enfermedades-inflamatorias-cronicas-recomendaciones-para-minimizar-los-riesgos-de-reacciones-adversas-graves/>

Iskandar IYK, Chen TC, Chen LC, Lee MS, Yang YY, Wang TC, et al. Incidence, Prevalence, and Mortality of People with Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Taiwan: A Nationwide Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 2022;102.

Iznardo H, Puig L. Exploring the role of il-36 cytokines as a new target in psoriatic disease. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.

Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Dactylitis: A hallmark of psoriatic arthritis. Vol. 48, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. W.B. Saunders; 2018. p. 263-73.

Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. Vol. 48, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. W.B. Saunders; 2018. p. 35-43.

Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Rich P, Bakewell CJ. Nail psoriasis: Diagnosis, assessment, treatment options, and unmet clinical needs. Vol. 48, *Journal of Rheumatology*. *Journal of Rheumatology*; 2021. p. 1208-20.

Kaeley GS. Enthesitis in psoriatic arthritis (Part 2): Imaging. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2021;59:115-20.

Karmacharya P, Wright K, Achenbach SJ, Crowson CS, Ogdie A, Bekele D, et al. Time to transition from psoriasis to psoriatic arthritis: A population-based study. *Semin Arthritis Rheum*. 1 de febrero de 2022;52.

Kasiem FR, Kok MR, Luime JJ, Tchvetverikov I, Wervers K, Korswagen LA, et al. The burden of psoriasis in patients with early psoriatic arthritis. *Rheumatology (United Kingdom)*. 1 de abril de 2022;61(4):1570-8.

- Kumar R, Theiss AL, Venuprasad K. ROR $\gamma$ t protein modifications and IL-17-mediated inflammation. *Trends in Immunology*. 2021; 42(11):1037–50.
- Lee DK, Lipner SR. Optimal diagnosis and management of common nail disorders. Vol. 54, *Annals of Medicine*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 694-712.
- Li Y, Guo J, Cao Z, Wu J. Causal Association Between Inflammatory Bowel Disease and Psoriasis: A Two-Sample Bidirectional Mendelian Randomization Study. *Front Immunol*. 10 de junio de 2022;13.
- Lin SH, Ho JC, Li SC, Cheng YW, Hsu CY, Chou WY, et al. TNF- $\alpha$  Activating Osteoclasts in Patients with Psoriatic Arthritis Enhances the Recruitment of Osteoclast Precursors: A Plausible Role of WNT5A-MCP-1 in Osteoclast Engagement in Psoriatic Arthritis. *Int J Mol Sci*. 1 de enero de 2022;23(2).
- López-Medina C, Molto A, Sieper J, Duruöz T, Kiltz U, Elzorkany B, et al. Prevalence and distribution of peripheral musculoskeletal manifestations in spondyloarthritis including psoriatic arthritis: Results of the worldwide, cross-sectional ASAS-PerSpA study. *RMD Open*. 18 de enero de 2021;7(1).
- Mease P, Van Den Bosch F. IL-23 and axial disease: Do they come together? *Rheumatology (Bulgaria)*. 1 de octubre de 2021;60:IV28-33.
- Mease P. Enthesitis in psoriatic arthritis (part 3): Clinical assessment and management. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2021;59:I21-8.
- Mease PJ, Etzel CJ, Huster WJ, Muram TM, Armstrong AW, Lisse JR, et al. Understanding the association between skin involvement and joint activity in patients with psoriatic arthritis: Experience from the Corrona Registry. *RMD Open*. 1 de mayo de 2019;5(1).
- Mease PJ, Liu M, Rebello S, Hua W, McLean RR, Hur P, et al. Disease characteristics, quality of life, and work productivity by enthesitis site: Real-world data from the us corrona psoriatic arthritis/spondyloarthritis registry. *Journal of Rheumatology*. 1 de marzo de 2021;48(3):367-75.
- Mease PJ, Liu M, Rebello S, McLean RR, Dube B, Glynn M, et al. Association of nail psoriasis with disease activity measures and impact in psoriatic arthritis: Data from the corrona psoriatic arthritis/spondyloarthritis registry. *Journal of Rheumatology*. 1 de abril de 2021;48(4):520-6.
- Merola JF, Espinoza LR, Fleischmann R. Distinguishing rheumatoid arthritis from psoriatic arthritis. Vol. 4, *RMD Open*. BMJ Publishing Group; 2018.
- Ocampo D V, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Research*. 2019 Sep 20;8: 1665.

- Ogdie A, Hur P, Liu M, Rebello S, McLean RR, Dube B, et al. Effect of multidomain disease presentations on patients with psoriatic arthritis in the corona psoriatic arthritis/ Spondyloarthritis registry. *Journal of Rheumatology*. 1 de mayo de 2021;48(5):698-706.
- Pascu LS, Sârbu N, Brădeanu AV, Jicman D, Matei MN, Sârbu MI, et al. MRI Findings in Axial Psoriatic Spondylarthritis. Vol. 13, *Diagnostics*. MDPI; 2023.
- Pérez AR, Queiro R, Seoane-Mato D, Graell E, Chamizo E, Chaparro LC, et al. Higher prevalence of psoriatic arthritis in the adult population in Spain? A population-based cross-sectional study. *PLoS One*. 1 de junio de 2020;15(6).
- Poddubnyy D, Jadon DR, Van den Bosch F, Mease PJ, Gladman DD. Axial involvement in psoriatic arthritis: An update for rheumatologists. Vol. 51, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. W.B. Saunders; 2021. p. 880-7.
- Prignano F, Rogai V, Cavallucci E, Bitossi A, Hammen V, Cantini F. Epidemiology of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Italy—a Systematic Review. Vol. 20, *Current Rheumatology Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2018.
- Rahmati S, Tsoi L, O’Rielly D, Chandran V, Rahman P. Complexities in Genetics of Psoriatic Arthritis. Vol. 22, *Current Rheumatology Reports*. Springer; 2020.
- Reinhardt M, Garbe C, Petersen J, Augustin M, Kirsten N, Biermann MHC, et al. Epidemiology, Comorbidity and Risk Factors for Psoriatic Arthritis: A Health Insurance Claims Database Analysis. *Acta Derm Venereol*. 1 de octubre de 2021;101(10).
- Smerilli G, Di Matteo A, Cipolletta E, Grassi W, Filippucci E. Enthesitis in Psoriatic Arthritis, the Sonographic Perspective. 1926; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11926-021-01039-1>
- Sun Y, Li Y, Zhang J. The causal relationship between psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel diseases. *Sci Rep*. 1 de diciembre de 2022;12(1).
- 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*. agosto de 2006;54(8):2665-73.
- Toussiro E, Gallais-Sérézal I, Aubin F. The cardiometabolic conditions of psoriatic disease. Vol. 13, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
- Van Hal TW, Mulder MLM, Wenink MH, Pasch MC, van den Hoogen FHJ, van den Reek JMPA, et al. Discovery of Psoriatic Arthritis in Psoriasis Patients for Early Rheumatological Referral (DAPPER) Study: A Prospective Observational Cohort. *Acta Derm Venereol*. 2022;102.

Verweyen EL, Schulert GS. Interfering with interferons: targeting the JAK-STAT pathway in complications of systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA). *Rheumatology*. 2021 Aug 30;61(3):926–35.

Von Stebut E, Boehncke WH, Ghoreschi K, Gori T, Kaya Z, Thaci D, et al. IL-17A in Psoriasis and Beyond: Cardiovascular and Metabolic Implications. Vol. 10, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020.

Winchester R, FitzGerald O. The many faces of psoriatic arthritis: Their genetic determinism. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2020;59:14-9.

Zafiriou E, Daponte AI, Siokas V, Tsigalou C, Dardiotis E, Bogdanos DP. Depression and Obesity in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Is IL-17-Mediated Immune Dysregulation the Connecting Link? Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2021.

Zou H, Yang N, Zhang X, Chen HW. ROR $\gamma$  is a context-specific master regulator of cholesterol biosynthesis and an emerging therapeutic target in cancer and autoimmune diseases. *Biochemical Pharmacology*. 2022 ;196:114725.