

ARTRITIS PSORIÁSICA: QUÉ HAY DE NUEVO

Revisión de tema

Edgar Cardona Amariles

Laura Catalina Libreros Foronda

Tomás Felipe Restrepo Palacio

Clara María Cruz Vásquez

La psoriasis es una de las enfermedades cutáneas más frecuentes, pues afecta al 2-3% de la población mundial. Es autoinmune, específica de órgano, crónica y recurrente, desencadenada por factores externos en individuos con predisposición genética. La artritis psoriasisica está definida como una artritis inflamatoria asociada con psoriasis y usualmente con factor reumatoideo negativo, por lo que se clasifica como enfermedad dentro de las espondiloartropatías seronegativas. En su inmunopatogenesis se ha descrito una falla en la regulación de la respuesta inmune frente a antígenos aun no identificados. Tiene diversas presentaciones clínicas e influye desfavorablemente en la calidad de vida de los pacientes. La comprensión de sus fundamentos inmunopatogénicos ha permitido poner en práctica nuevas estrategias de tratamiento como la terapia biológica.

HISTORIA

La palabra Psoriasis proviene del griego *psora*, que significa comezón o prurito. La primera descripción de la enfermedad se remonta a 1798 por el Dr. Robert Willan quien a su vez atribuía su descubrimiento a Galeno, acreditación que no es clara debido a que en su tiempo las entidades descamativas de la piel eran frecuentemente asociadas con la Lepra, enfermedad ampliamente conocida en el mundo antiguo.

En 1860, Pierre Bazin comienza a emplear el término Artritis Psoriásica para describir a algunos pacientes del hospital San Luis de París, a pesar de esto recibió varias denominaciones a lo largo de la historia, hasta el año 2006 en el que Raffaele Scarpa y el grupo italiano del estudio de la Psoriasis propone la denominación “enfermedad psoriasica” debido al compromiso heterogéneo de la Psoriasis.

En 1940, con el descubrimiento del Factor Reumatoide sérico (prueba de Rose Walter) se permitió la separación de las poliartiris seronegativas, entre ellas la Artritis Psoriásica, de la Artritis Reumática. En los años sesenta El grupo de Verna Wright realizó varios estudios que sentaron las bases de la epidemiología, signos, síntomas y etiología genética de la enfermedad, facilitando el camino para la clasificación de las enfermedades reumáticas que son usadas en la práctica actual.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios se han centrado en la evaluación de la incidencia y prevalencia, 3,0 y 23,1 casos por cada 100.000 respectivamente sin una diferenciación característica de raza o sexo. En un estudio realizado por la Clínica Mayo, en un período de 30 años, se siguieron pacientes con Psoriasis demostrando una frecuencia que variaba entre 1 y 39% de incidencia de Artritis Psoriásica. El amplio rango se debió a los diferentes escenarios de presentación de la enfermedad y sus características dermatológicas y reumáticas y al tiempo de evolución. Se describió un inicio de presentación entre los 30 y 55 años, un 30% desarrolló primero Psoriasis y luego Artritis Psoriásica en un tiempo de aproximadamente 12 meses de diferencia.

FISIOPATOLOGÍA

Enfermedad de etiología desconocida en la cual están involucrados varios genes del complejo mayor de histocompatibilidad y la producción de citoquinas proinflamatorias por parte de los linfocitos TCD8+. Se ha intentado describir una posible causa en

enfermedades de origen infeccioso y el microtrauma por estrés biomecánico en pacientes susceptibles genéticamente sin éxito hasta el momento.

Independiente de su etiología se ha observado una expansión clonal de los linfocitos TCD8+ en la piel y articulaciones y el aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa las interleuquinas 1, 2 y 10, acompañado de la expresión de moléculas de adhesión tipo 1 que perpetúan la migración linfocitaria y la inflamación, erosionando y degradando el cartílago por el aumento de metaloproteinasas, aumentando el número de osteoclastos y estimulando la angiogénesis dando el patrón característico de tortuosidad de la vasculatura sinovial, lo cual demuestra la diferencia histopatológica con la Artritis reumatoide.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Múltiples clasificaciones se han creado a través de los años, hasta que en 2006 se publicaron los criterios de clasificación de para Artritis Psoriásica del grupo de estudio CASPAR, con una especificidad del 98%.

Categoría	Puntos
Psoriasis actual	2
Historia personal de Psoriasis	1
Historia familiar de Psoriasis	1
Distrofia ungueal	1
Factor reumatoideo negativo	1
Compromiso articular evidenciado en rayos X	1

CASPAR (Classification criteria of Psoriatic Arthritis) – Specificity 98,7% Sensitivity 91,4%

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se pueden dividir en manifestaciones musculoesqueléticas, extraarticulares y comorbilidades.

- Musculoesqueléticas:
 - *Articulares*: Existen tres patrones, el oligoarticular, con compromiso de 4 o menos articulaciones, el poliarticular, con más de 5 (más frecuente en pacientes con historia de enfermedad psoriásica de larga data), la enfermedad periférica (que es la más común) y la enfermedad axial con o sin compromiso periférico que debe incluir sacroileítis confirmada radiológicamente. Éstos patrones pueden cambiar y progresar con el tiempo lo que dificulta la evaluación y seguimiento.
 - *Artritis Psoriásica periférica*: Se relaciona con el número de articulaciones involucradas y el tiempo de exposición a agentes proinflamatorios endógenos. Se ve compromiso asimétrico de la articulación de la rodilla en un 40% con líquido sinovial con altos contenidos de leucocitos. La artritis mutilans es común en pacientes con compromiso erosivo de las falanges.
El aumento de la VSG, el compromiso de más de 5 articulaciones y la presencia de marcadores genéticos de alteración del complejo mayor de histocompatibilidad son marcadores de severidad.
 - *Artritis Psoriásica Axial*: Asociada con compromiso sintomático o asintomático del sacro o compromiso de la columna vertebral que debe ser diferenciado de otras espóndiloartritis por medio de radiografías
 - *Entesitis y tenosinovitis*: Caracterizadas por dolor y pérdida de los arcos de movimiento, deben ser evaluadas con resonancia magnética, los

episodios pueden ser recurrentes y pueden ser la púnica manifestación de la Artritis Psoriásica.

- *Dactilitis*: La inflamación difusa de los dedos puede aparecer hasta en un 53% de los casos.
- *Edema distal de extremidades*: Es una manifestación no específica, usualmente deja fóvea, debe diferenciarse del linfedema que es doloroso al tacto.

- Manifestaciones Extraarticulares y comorbilidades:

- La más común es la iridoclitis que se presenta hasta en un 25% de los casos, tiene una adecuada respuesta a los corticoesteroides tópicos pero tiene una alta tasa de recurrencia.
- La Artritis Psoriásica se puede asociar comúnmente con manifestaciones del síndrome de SAPHO (Sinovitis, Acné, Pustulosis, Hiperostosis y Osteítis) hasta en un 3%.

LABORATORIO

No existen pruebas diagnósticas específicas para la Artritis Psoriásica pero los reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular, la PCR y el fibrinógeno están aumentados hasta en un 50% de los casos, y representan un factor de mal pronóstico.

Con una frecuencia menor se puede observar hiperuricemia, anemia, hipergammaglobulinemia e hipoalbuminemia.

IMÁGENES

En los rayos x la predilección por las articulaciones interfalángicas, el compromiso asimétrico de manos y pies, las calcificaciones paravertebrales del tejido blando, el compromiso severo de las vertebrales cervicales y la articulación sacroileal entre otros, son marcadores confiables de Artritis Psoriásica axial y periférica. La ecografía también ha sido ampliamente utilizada y ha demostrado alta sensibilidad (incluso mayor que la Resonancia magnética) para el diagnóstico del compromiso de tejidos blandos en paciente con espondiloartropatías pero debido a su baja especificidad debe siempre estar acompañado de radiografías.

La resonancia magnética es útil en el diagnóstico de la sacroileítis al igual que la Cinitografía ósea, pero la segunda tiene poca especificidad.

La tomografía axial computarizada no ha demostrado ser efectiva en la demostración de la sinovitis.

TRATAMIENTO

El tratamiento efectivo se logra cuando se controlan factores como el dolor, la fatiga, la depresión, se inhibe el daño estructural de las articulaciones y se disminuye el impacto en la calidad de vida.

Debido a que la mayoría de pacientes desarrollan primero los síntomas cutáneos de la psoriasis es importante crear conciencia en los especialistas para detectar a tiempo las manifestaciones musculoesqueléticas.

Aunque no existe evidencia de que el inicio de la terapia lleve a una mejoría del pronóstico en los pacientes que no han desarrollado artritis, estudios como el GRAPPA han demostrado que el comienzo temprano en pacientes sintomáticos lleva a mejores resultados radiológicos especialmente en pacientes con más factores de riesgo de tener un curso severo de la enfermedad.

Farmacoterapia:

Los pacientes con cursos leves de la enfermedad se benefician del tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos corticoesteroides en bajas dosis.

Modificadores del curso de la enfermedad:

El Metotrexate es una de las drogas de efecto sistémico más usadas en el tratamiento de artritis, pero no se cuenta en el momento con suficientes estudios prospectivos para determinar su eficacia en el manejo de la Artritis psoriásica. A pesar de su hepatotoxicidad documentada, el Metotrexate usado en combinación con inhibidores del factor de necrosis tumoral ha demostrado mejoría en algunos casos de esta enfermedad. Otros medicamentos como la sulfasalazina, que han sido estudiados con más frecuencia que el metotrexate, se asocian frecuentemente con intolerancia y síntomas gastrointestinales.

En Europa está aprobado el uso de Leflunamida, un antagonista de las pirimidinas.

La Ciclosporina, que conlleva a mejoría marcada de los síntomas en los pacientes con lesiones cutáneas, no ha mostrado efectividad contra los síntomas musculo esqueléticos y presenta un alto riesgo en pacientes hipertensos o con nefropatías.

	Artritis Periférica	Compromiso de Piel y Unas	Compromiso Axial	Dactilitis	Entesitis
AINES	X		X		
Esteroides intraarticulares	X				
Agentes tópicos		X			
Fisioterapia			X		
DMARD	X	X			
Agentes biológicos	X	X	X	X	X

DMARD: Disease modifying antirheumatic drugs; Leflunamida, Metotrexate, Ciclosporina, Sulfasalazina

Tratamiento con Biológicos:

Gran variedad de terapias están disponibles para el tratamiento sistémico de la psoriasis y de la artritis psoriasica. La introducción de la terapia biológica en el manejo de la artritis psoriasica ha logrado disminuir los efectos adversos de los medicamentos utilizados anteriormente, con resultados prometedores hacia el futuro.

Los agentes biológicos aparecen como una alternativa terapéutica efectiva y con mejor perfil de seguridad que los agentes inmunosupresores tradicionales, ya que involucran una parte específica del sistema inmune.

La FDA ha aprobado el uso de Etanercept e Infliximab para el manejo de la psoriasis y de Adalimumab para el manejo de la artropatía psoriasica.

Indicaciones:

Intolerancia o falla a los tratamientos sistémicos

Contraindicaciones para el tratamiento sistémico

Impacto severo en la calidad de vida

Contraindicaciones:

Embarazo o lactancia

Infección activa: Úlcera de miembros inferiores, infección respiratoria crónica o recurrente, cateterismo vesical intermitente

Tuberculosis latente

Malignidad o estados pre malignos excepto: Cáncer de piel no melanoma adecuadamente tratado o malignidad diagnosticada y tratada hace más de 10 años

Enfermedad desmielinizante

Falla cardiaca clase III o IV (NYHA)

Tipo de agentes biológicos:

Proteínas humanas recombinantes: Son replicas de las proteínas humanas con actividad fisiológica, que interactuando con receptores celulares inducen efectos terapéuticos.

Anticuerpos monoclonales

Proteínas de fusión: Moléculas que combinan porciones de diferentes proteínas conformando moléculas semejantes a anticuerpos. Son compuestos de productos humanos y tienen poca inmunogenicidad.

Estrategias terapéuticas:

1. Reducción de las células T efectores
2. Inhibición de la activación y migración de las células T
3. Desviación inmune
4. Bloqueo de la actividad de citoquinas inflamatorias

Bloqueo de la actividad de citoquinas inflamatorias: Inhibidores del factor de necrosis tumoral

Etanercept, Infliximab y Adalimumab

El factor de necrosis tumoral alfa, es una citoquina proinflamatoria con importante concentración en piel y articulaciones. Las células de la piel y los leucocitos activados secretan factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), el cual se une a los receptores para realizar su acción biológica. Juega un papel importante en la activación de los leucocitos como también en su reclutamiento, migración y en la secreción de más citoquinas que aumentan la cascada inflamatoria.

ETANERCEPT

Es una proteína dimérica de fusión, producida por el receptor del factor de necrosis tumoral alfa y el fragmento constante de la inmunoglobulina G 1 humana.

Su mecanismo de acción es la unión competitiva con el factor de necrosis tumoral alfa, evitando su interacción con los queratinocitos, células endoteliales y células inflamatorias.

Actualmente está aprobado por la FDA para el manejo de la artritis psoriasica y la psoriasis en placas moderada a severa.

La dosis recomendada en psoriasis es de 50 mg subcutáneos dos veces a la semana, separada por 3 días durante las primeras 12 semanas de tratamiento y luego 25 mg subcutáneos dos veces a la semana.

La aplicación de Etanercept subcutáneo es bien tolerado, con escasas reacciones adversas, excepto la reacción en el sitio de aplicación, que va desde eritema, prurito, dolor y edema, con una duración de 3 a 5 días y generalmente en las primeras 4 semanas del tratamiento. Este efecto no requiere suspensión del tratamiento.

Se han reportado pocos casos de reactivación de tuberculosis, aumento en la actividad de esclerosis múltiple y presencia de ANAS positivos, sin manifestaciones clínicas. Se han reportado algunos casos de enfermedades desmielinizantes en pacientes manejados con Etanercept.

Se debe vigilar cuidadosamente la posibilidad de infecciones activas o de signos de sepsis y suspender la medicación si estas suceden.

INFLIXIMAB

Es un anticuerpo monoclonal, cuyo blanco es el factor de necrosis tumoral alfa. Está compuesto por una porción de inmunoglobulina G 1 humana y regiones variables murinas.

Su mecanismo de acción es conjugarse con gran afinidad tanto en las formas solubles, como en las formas transmembrana del factor de necrosis tumoral alfa.

Aprobado por la FDA para el uso en psoriasis y artropatía psoriasica.

Se recomienda una dosis de 3 a 5 mg/kg IV en las semanas 0, 2 y 6 y luego cada 8 semanas.

Se presentan comúnmente reacciones adversas como nauseas, dolor abdominal y de espalda, artralgias, fatiga y cefalea, sin que esto sea contraindicación para la continuación del tratamiento.

Puede presentarse empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes con clase funcional III o IV, por lo cual no se recomienda su uso en este tipo de población.

Se debe tener en cuenta el desarrollo de anticuerpos dirigidos contra el medicamento en el 14 a 24% de los pacientes, por lo que se recomienda su uso con dosis bajas de Metotrexate.

Se han reportado casos de tuberculosis pulmonar y extra pulmonar, al igual que otras infecciones oportunistas, por lo que se recomienda el monitoreo con PPD, rayos X de tórax y seguimiento estricto de síntomas pulmonares o sistémicos que puedan advertir sobre dichas complicaciones.

ADALIMUMAB

Es un anticuerpo monoclonal totalmente humano (inmunoglobulina G 1) que se une con alta afinidad y especificidad al factor de necrosis tumoral alfa y lo neutraliza, disminuyendo la actividad biológica de las citoquinas y produciendo un efecto benéfico en las manifestaciones cutáneas y articulares de la psoriasis.

Actualmente su uso está aprobado para la artritis psoriasica y se encuentra en estudios clínicos fase III para su uso en el tratamiento de psoriasis.

Se recomienda dosis inicial de 80 mg SC la primera semana, luego 40 mg SC cada 14 días.

Dentro de las reacciones adversas se incluyen infecciones, reacción en el sitio de inyección, ANAS positivos, reacciones de hipersensibilidad, esclerosis múltiple, parestesias y linfomas.

Se debe evaluar la posibilidad de tuberculosis latente antes de iniciar tratamiento, similar a las recomendaciones con otros bloqueadores del TNF alfa.

No se ha evidenciado toxicidad acumulativa con el uso del medicamento para el tratamiento de la artritis psoriasica.

	Dosis	Efecto Terapéutico	Efectos Adversos
ETANERCEPT	<i>Dosis Inicial:</i> 50 mg SC 2 veces por semana durante 12 semanas <i>Mantenimiento:</i> 25 mg SC 2 veces por semana	Eficacia: +++ Remisión: ++ Seguridad: +++ Mejoría de la calidad de vida: +++	Reacciones locales Reactivación TB Enf. Desmielinizantes Sepsis
INFLIXIMAB	<i>Dosis inicial:</i> 3 – 5 mg/kg IV en las semanas 0,2 y 6 <i>Mantenimiento:</i> Cada 6 – 8 semanas	Eficacia: ++++ Remisión: ++ Seguridad: ++ Mejoría de la calidad de vida: +++	Nauseas Fatiga Artralgias Reactivación TB ANAS positivos
ADALIMUMAB	<i>Dosis inicial:</i> 80 mg SC la primera semana <i>Mantenimiento:</i> 40 mg SC cada 14 días	Eficacia: +++ Remisión: +++ Seguridad: +++ Mejoría de la calidad de vida: +++	Reacciones locales Reactivación TB Alteraciones hematológicas

Leve: ++ Moderada: +++ Alta: ++++

CONCLUSIÓN

El desarrollo de la terapia biológica ha marcado una pauta importante en la intervención terapéutica de las enfermedades inflamatorias de la piel. Esta herramienta podrá facilitar el tratamiento de los pacientes con psoriasis y artritis psoriasica.

Su uso se convierte entonces en un desafío, que requiere del entendimiento integral del mecanismo de acción del medicamento, la fisiopatología de la enfermedad y de la selección adecuada del paciente con el fin de ofrecer la mejor alternativa desde el punto de vista de costo efectividad.

Las nuevas terapias, apoyadas con el nuevo y mejor entendimiento de la enfermedad contribuyen a los avances actuales en el manejo de la enfermedad, todo esto buscando el beneficio de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

Philip J Mease, Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. BMJ supplement 2010.

Fabrizio Cantini, Laura Niccoli, Carlotta Nannini, Olga Kaloudi, Michele Bertoni and Emanuele Cassara. Psoriatic arthritis: a systematic review. International Journal of Rheumatic Diseases 2010; 13: 300–317

Carolina Giraldo Sierra, Margarita María Velásquez Lopera. Psoriasis: revisión del tema con énfasis en la inmunopatogénesis. IATREIA 2009 / VOL 22/No. 3.

Elli Kruithof, Dominique Baeten, Leen De Rycke, Bernard Vandooren, Dirk Foell,

Johannes Roth, Juan D Cañete, Annemieke M Boots, Eric M Veys¹ and Filip De Keyser. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. Arthritis Research & Therapy Vol 7 No 3.

J.M. Berthelot. Psoriatic arthritis as a mountain. *Reumatismo*, 2003; 55(1):6-15.

Antonio Iglesias Gamarra, Edgar Peñaranda, Paul Hernando, Luis Espinoza, Rafael Valle, José Félix Restrepo, Federico Rondón H. Historia de la Artritis Psoriática. Primera parte. Desde Alibert hasta V. Wright. Revista Colombiana de Reumatología. VOL. 17 No . 1, Marzo 2010, pp. 22-3.

C.H. Smith, A.V. Anstey, J.N.W.N. Barker, A.D. Burden, R.J.G. Chalmers, D.A. Chandler, A.Y. Finlay, C.E.M. Griffiths, K. Jackson, N.J. McHugh, K.E. McKenna, N.J. Reynolds and A.D. Ormerod (Chair of Guideline Group). British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. BJD British Journal of Dermatology. 25 August 2009.