

Artritis psoriásica: La elección del fármaco antirreumático biológico en la Ley Ricarte Soto

SEBASTIÁN IBÁÑEZ^{1,2}, FRANCISCA VALENZUELA^{1,2},
OMAR VALENZUELA^{1,2}

Choosing biological agents for the treatment of psoriatic arthritis

The financial coverage granted by law in Chile for patients with psoriatic arthritis who require biological treatment is of paramount importance and a great advance. However physicians must be knowledgeable about the advantages and limitations of this therapy. The challenge of clinicians is to choose the drug with the greater odds of achieving therapeutic success, with less adverse events and lower costs for our health system. This article aims to help doctors to select the best biological treatment for a specific patient, trying to optimize its effectiveness, minimizing adverse effects, always looking for an efficient use of resources.
(Rev Med Chile 2020; 148: 657-664)

Key words: Arthritis, Psoriatic; Biological Therapy; Spondylitis, Ankylosing.

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad heterogénea, con múltiples y variadas manifestaciones, tanto musculoesqueléticas como dermatológicas¹.

La prevalencia estimada en Sudamérica, a partir de un estudio argentino, es 0,074%^{2,3}. Si extrapolamos esta estimación a la población chilena proyectada por el Instituto Nacional de Estadísticas para el 2019 (19.107.216)⁴, los chilenos que sufren de APs serían cerca de 14.000. El promedio de edad de los pacientes incluidos en los estudios de prevalencia ha sido 50 años y el 51% eran mujeres³.

La APs puede ser progresiva y destructiva⁵, y los fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) tradicionales tiene un efecto muy limitado en el control de la enfermedad. Las terapias biológicas han significado un cambio importante en el tratamiento de la APs y han demostrado ser altamente efectivas para la mayoría de las posibles manifestaciones de esta¹. Los medicamentos biológicos son aquellos cuya sustancia proteica activa es producida por un organismo vivo y se extrae,

purifica y modifica mediante procesos tecnológicos avanzados. Se diferencian de los medicamentos químicos sintéticos en que, al ser obtenidos de un organismo vivo, presentan estructuras y funciones más complejas, así como un mayor peso molecular. En estudios de la vida real cerca de 60% de los pacientes con APs son tratados con biológicos durante el curso de su enfermedad⁶.

Hasta julio de 2019, el alto costo de los tratamientos biológicos impidió que muchos pacientes, con gran carga de enfermedad y con indicación de estas terapias, pudieran acceder a ellas⁷. Con el reciente inicio de la aplicación del protocolo para el “tratamiento con golimumab o etanercept o adalimumab o secukinumab en personas con artritis psoriásica moderada a grave refractaria a tratamiento habitual”, de acuerdo a la ley 20.850⁵, conocida como Ley Ricarte Soto (LRS)⁸, el escenario ha cambiado. Ahora, los reumatólogos podemos elegir entre las cuatro alternativas de tratamiento que otorga el protocolo, el mejor biológico de primera línea para cada paciente.

Golimumab, etanercept y adalimumab son

¹Departamento de Reumatología, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

²Departamento de Reumatología, Hospital Padre Hurtado. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 16 de septiembre de 2019, aceptado el 17 de enero de 2020.

Correspondencia a:
Dr. Sebastián Ibáñez
Clínica Alemana de Santiago,
Av. Manquehue Norte 1410, piso
7º, Vitacura
Código Postal 7650567.
Santiago, Chile.
Sibanez@alemana.cl

inhibidores del TNF, pero su mecanismo de acción no es idéntico, y tampoco sus efectos, en distintos aspectos de la enfermedad⁹. Secukinumab tiene otro mecanismo de acción, siendo un inhibidor de la interleuquina 17.

El objetivo de este artículo es entregar una propuesta que oriente al clínico (reumatólogos, internistas, dermatólogos u otro especialista que, por la ausencia de reumatólogos en su ciudad, deba asumir la responsabilidad de estos pacientes), de acuerdo con las características de cada paciente y la evidencia disponible, a optar por la terapia con mayor posibilidad de éxito.

¿Quiénes se pueden beneficiar?

De acuerdo con lo estipulado en el protocolo, los pacientes, tanto si están o no ya usando terapia biológica, deben cumplir alguno de los siguientes requisitos⁸:

1. APs con compromiso de predominio periférico que se mantiene activa, definida por un puntaje en el índice de actividad de la enfermedad para APs clínico (cDAPSA) mayor a 13 a pesar del uso de 3 FARME no biológicos, que incluyan metotrexato (MTX), sulfasalazina (SSZ) o leflunomida (LFN), por un período de 6 meses a dosis máximas (uso secuencial o conjunto, en que la combinación haya sido usada por al menos 3 meses), o que hayan presentado intolerancia a estos y con la opinión favorable del reumatólogo tratante.
2. APs con compromiso de predominio axial deben cumplir conjuntamente:
 - a. Tener compromiso axial certificado por radiografía de columna o sacroilíacas, o por resonancia nuclear magnética en que el radiólogo informe cambios compatibles con compromiso axial. Los exámenes imagenológicos deben ser adjuntados con su informe en la solicitud.
 - b. Mantener alta actividad de la enfermedad (ASDAS-VHS > 2,1) a pesar del uso de 2 antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en forma secuencial, en dosis máxima tolerada durante 4 semanas.

No obstante, es importante aclarar que los pacientes con formas periféricas o axiales pueden presentar también afectación de piel y uñas, en-

tesitis, dactilitis y, en algunos casos, compromiso oftalmológico, intestinal o ambos. Estas manifestaciones no están consideradas en el protocolo de la LRS y, sin embargo, en los estudios controlados y de pacientes de la vida real han sido aspectos importantes en el momento de evaluar la eficacia, adherencia y seguridad de estas nuevas terapias.

Por esta razón, no basta que el reumatólogo esté convencido que el paciente requiere un tratamiento biológico y que cumpla los requisitos que el protocolo exige. El verdadero desafío es que, considerando las otras variables mencionadas anteriormente, el clínico pueda elegir el fármaco con mayor probabilidad de éxito terapéutico (índices objetivos de respuesta a tratamiento, clínicos y radiológicos, además de aspectos subjetivos del paciente) y evitar someter a los pacientes a tratamientos ineficaces y, en consecuencia, a costos y efectos adversos innecesarios y posible daño establecido por prolongación de la actividad de la enfermedad.

Nos parece de importancia mencionar, además, que el protocolo incluye como requisito el presentar imágenes con informes realizados por radiólogos. Es nuestra opinión que el médico a cargo del paciente debe revisar en forma crítica estas imágenes, pues su interpretación puede ser un desafío incluso para radiólogos entrenados¹⁰.

Finalmente, enfrentados a la elección del biológico, es ineludible considerar otros aspectos propios del paciente, como son: presencia de comorbilidades, terapia concomitante, nivel de educación y capacidad de entender el uso adecuado de este tipo de fármacos y, no menos importante, sus preferencias.

Considerando todos los aspectos mencionados, proponemos, luego de una extensa revisión literaria, los siguientes 8 pasos para enfrentar el proceso de postulación y selección del biológico de primera línea (Tabla 1).

1. Evaluar primero la presencia de compromiso axial

Al revisar los criterios de inclusión del protocolo de la ley 20.850 para APs, podemos ver que el proceso resulta más expedito si el paciente presenta compromiso axial, pues solo debe presentar falla a 2 AINE. En cambio, los pacientes con compromiso periférico deben, para poder cumplir los criterios establecidos por la ley, fallar primero

Tabla 1. Pasos para elegir el primer biológico en pacientes con artritis psoriásica que se beneficiarán de la Ley 20.850

Pasos	Recomendación
1. Evaluar la presencia de compromiso axial	Se pesquisan los pacientes más graves y el proceso de preparación para la postulación es más sencillo
2. Evaluar el compromiso periférico	Secukinumab y adalimumab poseen evidencia de inhibición de la progresión radiográfica periférica. En entesitis y dactilitis la evidencia es más robusta para secukinumab
3. Evaluar el compromiso de piel	Secukinumab tiene la evidencia más robusta de beneficio
4. Evaluar la presencia de compromiso inflamatorio intestinal	Adalimumab es el con mayor utilidad demostrada
5. Evaluar la presencia de compromiso inflamatorio ocular	Adalimumab es el con mayor utilidad demostrada
6. Comorbilidades	Los bloqueadores de TNF- α disminuyen la incidencia de eventos cardiovasculares y de diabetes mellitus 2, pero se deben evitar ante riesgo o antecedente de enfermedad desmielinizante En caso de tuberculosis latente se puede considerar el uso de secukinumab
7. Costos	Evaluar costos asociados a la implementación en cada centro, es posible que los que se administran cada 4 semanas se asocien con menos costos Etanercept es el con mayores costos asociados por paciente respondedor
8. Preferencias del paciente	Frecuencia de administración

al uso de 3 FARME no biológicos, los que sabemos, por la evidencia actual, tienen una efectividad muy limitada en APs.

En el único estudio controlado con suficiente poder, MTX no alcanzó el objetivo primario de respuesta articular medido por ACR 20 (una mejoría de 20% en cuanto a distintos parámetros basales), DAS 28 (índice de actividad de enfermedad utilizado principalmente en artritis reumatoide) y el criterio de respuesta de APs (PsARC)¹¹. Sin embargo, se debe considerar que algunas limitaciones metodológicas pueden haber influido en los resultados, como el ajuste de dosis y el proceso de reclutamiento de los pacientes¹². Otros estudios, observacionales, han evidenciado mejoría, aunque no de la magnitud de los biológicos¹³. SSZ ha demostrado tener beneficio, pero solo algo mejor que placebo¹⁴. LFN es el que tiene mejor evidencia de los FARME no biológicos, pero es el menos utilizado¹⁵. La combinación de estos medicamentos no tiene utilidad articular claramente demostrada¹⁶. Un estudio en 11 pacientes resistentes a MTX mostró que la adición de LFN mejoró la respuesta, aunque ninguno alcanzó remisión ni niveles de buena respuesta según los criterios EULAR¹⁷. Otro estudio solo evidenció

mayor respuesta en los puntajes de piel con la combinación de MTX y LFN¹⁸.

Otra razón para evaluar primero la presencia o no de compromiso axial es que identificamos un grupo de pacientes más graves, pues el compromiso axial se asocia con mayor área de psoriasis en piel, más compromiso ungueal, más entesitis, más articulaciones periféricas dolorosas, menor probabilidad de lograr índices de actividad de enfermedad bajos, peores índices de calidad de vida y función física, menor productividad laboral y, finalmente, mayor incidencia de ansiedad y depresión¹⁹.

Si bien puede resultar más sencillo postular a los pacientes con compromiso axial, no contamos con una definición consensuada de compromiso axial en artritis psoriásica²⁰. Este puede ser muy distinto al que se observa en la espondilitis anquilosante. La falta de consenso determina incluso que algunos estudios solo utilicen la opinión del reumatólogo para definir si existe compromiso axial. Por la falta de una buena definición, los datos que tenemos acerca de la utilidad de los distintos biológicos en el compromiso axial de la APs se extrapolan de estudios de espondiloartritis axial, donde no se observan diferencias significativas

entre ellos, no existiendo estudios comparativos directos de calidad²¹.

Cabe destacar el estudio MAXIMISE, primer estudio con distribución aleatoria controlado que evaluó la eficacia de una terapia biológica en pacientes con compromiso axial por APs²². Los resultados, hasta el momento, solo han sido presentados en forma de póster y presentación oral, y mostraron que secukinumab, en dosis de 300 y 150 mg, resultó en mejorías significativas (ASAS20) a la semana 12 de tratamiento. Cabe destacar que en este estudio tampoco se utilizaron criterios radiológicos para definir los casos, solo se consideró la opinión del clínico.

En conclusión, ante un paciente con APs que pensamos podría beneficiarse de la ley, recomendamos solicitar radiografía o resonancia nuclear magnética de, al menos, las articulaciones sacroilíacas y confirmar de esta forma la presencia de compromiso axial de la enfermedad. Si el paciente presenta compromiso axial, el proceso de preparación y potulación será más simple y menos exigente. Por otro lado, no hay mayor diferencia de efectividad entre los cuatro biológicos disponibles, y el clínico deberá considerar otras variables.

2. Compromiso periférico

El protocolo de la LRS para APs exige que evaluemos el compromiso periférico según el puntaje DAPSA clínico²³. Este puntaje evalúa las articulaciones dolorosas y tumefactas, además de la valoración subjetiva de la actividad de la enfermedad y del dolor por parte del paciente. En estudios de comparación indirecta, que han evaluado respuesta según criterio ACR, no se observan diferencias significativas entre las 4 opciones disponibles en la ley²⁴. Sin embargo, el compromiso periférico en pacientes con APs no se limita solo a articulaciones tumefactas, también puede existir entesitis y dactilitis, aspectos que el protocolo no considera ni evalúa.

Secukinumab y adalimumab han intentado diferenciarse. Dos estudios de comparación indirecta muestran mejores resultados con secukinumab en uno y adalimumab en el otro. Ambos presentan distinta metodología de comparación y financiamiento^{25,26}. De mayor relevancia es que ambos han demostrado inhibición de la progresión radiográfica, en el caso de adalimumab independiente de

la actividad clínica del paciente²⁷, y en el caso de secukinumab, curiosamente, con un mayor efecto con la dosis de 150 mg sin carga²⁸.

Si el compromiso clínico que predomina es la entesitis o la dactilitis, la evidencia actual es más robusta para secukinumab, y dentro de los bloqueadores de TNF- α hay más estudios con golimumab y adalimumab que con etanercept, pero al comparar los datos disponibles es difícil establecer diferencias claras²⁹. Así, en paciente con compromiso periférico, secukinumab y adalimumab aventajan al resto, al haber demostrado inhibición de la progresión radiográfica. En presencia de entesitis o dactilitis, secukinumab tiene la evidencia más robusta, aunque sin clara ventaja sobre los bloqueadores de TNF- α .

3. Compromiso de piel

Etanercept muestra las menores tasas de respuesta en cuanto al compromiso dermatológico medido por el puntaje PASI (cerca de 20% para PASI 75). Las otras tres alternativas han demostrado tasas de respuesta similares, cercanas a 60% a las 24 semanas, según el puntaje PASI 75²⁴. Con secukinumab, comparado con las otras 3 alternativas, se ha realizado más investigación en cuanto al compromiso dérmico, siendo mayores las tasas de respuesta con la dosis de 300 mg que con 150 mg, aunque ambas dosis son, como era de esperar, superiores a etanercept³⁰.

En conclusión, en pacientes con compromiso de piel moderado a grave, se debe considerar que secukinumab es el que tiene más estudios que demuestran su eficacia.

4. Compromiso intestinal

Si el paciente sufre de una enfermedad inflamatoria intestinal (EII), en el contexto de una espondiloartritis con compromiso articular y psoriasis, además, adalimumab tiene una clara ventaja. Es el único con aprobación internacional para su uso en enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU), con extensa evidencia que avala su utilidad^{31,32}.

Golimumab tiene aprobación para ser usado en CU³³, pero, además, existen reportes de utilidad en EC^{34,35}. Etanercept no tiene eficacia demostrada en EII³⁶.

El caso de secukinumab es más complejo. Por su mecanismo de acción se esperaba un buen efecto en EII, sin embargo, no demostró beneficio en los estudios de desarrollo³⁷. Incluso, existió preocupación de que pudiera aumentar la incidencia de EII en los pacientes que lo iniciaban, pero un análisis retrospectivo de 7.355 pacientes reveló que los casos incidentes fueron poco comunes³⁸. Aun así, algunos grupos recomiendan precaución y vigilancia ante su uso³⁹.

En suma, ante presencia de compromiso inflamatorio intestinal, debemos considerar que adalimumab aventaja al resto de las alternativas como primera opción.

5. Compromiso ocular

De forma similar a lo que ocurre en EII, cuando un paciente presenta compromiso ocular inflamatorio tipo uveítis en el contexto de una espondiloartritis, adalimumab es el biológico con mayor evidencia de utilidad, seguido de golimumab. Etanercept ha demostrado poca o nula utilidad en diferentes estudios, y secukinumab, en su presentación subcutánea, tampoco evidenció utilidad, aunque sí de forma intravenosa⁴⁰.

Por lo tanto, en caso de paciente con uveítis, adalimumab parece ser la mejor opción.

6. Comorbilidades

Los pacientes que sufren de APs tienen más riesgo de eventos cardiovasculares, sufren más de obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus 2 e hígado graso⁴¹.

Se ha observado que el uso de bloqueadores de TNF- α se asocia con reducción de los eventos cardiovasculares y con menor riesgo de incidencia de diabetes mellitus 2 en este grupo de paciente⁴.

Es interesante que ante un reporte de mayor mortalidad en pacientes con falla cardíaca que usaron infliximab 10 mg/kg, se recomendó no usar bloqueadores de TNF- α en pacientes con falla cardíaca, pero esa dosis no es utilizada comúnmente en reumatología y no se ha demostrado mayor mortalidad con dosis menores ni con otros bloqueadores de TNF- α ⁴².

Si bien aún no hay buenos estudios en cuanto a la disminución del riesgo cardiovascular con

secukinumab, al menos no parece aumentarlo⁴².

Si los bloqueadores de TNF- α causan directamente la desmielinización, de curso progresivo o monofásico, o desencadenan una predisposición preexistente, sigue siendo controvertido. Se sugiere precaución en pacientes con antecedentes personales o familiares de enfermedad desmielinizante, como esclerosis múltiple⁴³. En estos casos sería preferible utilizar secukinumab, que posee reportes de seguridad en este contexto⁴⁴.

La incidencia de tuberculosis en Chile en el año 2017 fue de 15,6 casos por cada 100.000 habitantes. Es menor que la incidencia en la región, pero no se ha logrado disminuir en varios años⁴⁵. El riesgo de nueva infección o de reactivación de tuberculosis latente aumenta con el uso de bloqueadores de TNF- α , pero no con los bloqueadores de IL-17 como secukinumab. Un análisis de seguridad que incluyó a un alto número de pacientes no mostró casos de reactivación de tuberculosis latente⁴⁶.

En resumen, los bloqueadores de TNF- α disminuyen la incidencia de eventos cardiovasculares y de diabetes mellitus 2, pero se deben evitar ante riesgo o antecedente de enfermedad desmielinizante. En caso de que el paciente sufra de tuberculosis latente, se puede considerar el uso de secukinumab, aunque de todas maneras el uso de quimioprofilaxis se debe regir a las normas nacionales de control y eliminación de la tuberculosis⁴⁷.

7. Costos

En el contexto de la LRS, el costo del medicamento no será una preocupación para el paciente o el centro de salud donde se atienda, pero sí para el sistema de salud en general. Los estudios de impacto económico son difíciles de analizar y dependen del sistema de financiamiento de la salud en el que se realicen, pero, tomando en consideración los estudios disponibles, los costos por paciente que alcanza respuesta parecen ser mayores con etanercept, principalmente al analizar respuesta articular más profunda (ACR 70). En cuanto al compromiso en piel, no hay duda de que etanercept es el menos costo efectivo⁴⁸. La integración de medicamentos biosimilares podría eventualmente bajar los costos, pero se deben considerar varios aspectos, como la intercambialidad y la extrapolación de indicaciones⁴⁹.

Hay costos de implementación que también se deben considerar. El centro de salud que se encargue de otorgar el medicamento debe disponer de capacidad para guardarlo refrigerado, con personal de farmacia capacitado para su correcto manejo. Se exigen controles clínicos con exámenes cada 3 meses y, aunque no está especificado en el protocolo, es necesario que personal de enfermería eduque al paciente en el correcto uso del medicamento. La vigilancia de efectos adversos también consumirá recursos. Por estas consideraciones, técnicas y económicas, es posible que un centro de salud decida no acreditarse como prestador de la ley.

El que biológicos que se administran 1 vez al mes, como golimumab y secukinumab, consuman menos recursos, no ha sido evaluado, pero se debe tomar en consideración.

8. Preferencias del paciente

Al momento de elegir un medicamento sobre otro en APs, los pacientes parecen valorar más aspectos como la vía y frecuencia de administración, y los costos. La eficacia y posibles efectos adversos no parecen pesar tanto en su decisión⁵⁰.

En el contexto de la LRS, la vía de administración no cambia entre las 4 opciones, y el costo del medicamento no será cubierto por el paciente. La frecuencia de administración puede ser un determinante para que el paciente prefiera secukinumab o golimumab sobre los otros.

En Chile, la promoción comercial de fármacos está dirigida principalmente al médico. En otros países, la publicidad se realiza mediante anuncios publicitarios en televisión, en el transporte público, en las redes sociales, dirigidos al paciente, donde el principal objetivo es la prescripción y no la educación⁵¹. El impacto de esta propaganda en las preferencias del paciente no está bien estudiado.

Discusión

La existencia de cobertura financiera para los pacientes con APs que requieren biológicos es de suma importancia y un gran avance con respecto a lo que estaba disponible previo a la entrada en vigencia de la ley 20.850.

Es necesario que los médicos entendamos sus

ventajas y limitaciones. No todos los pacientes que el médico crea que necesitan biológicos como parte de su tratamiento cumplirán los criterios establecidos por la ley. Un grupo de pacientes con enfermedad no controlada permanecerá sin apoyo financiero estatal para acceder a estos, optándose en ellos por terapias con menor evidencia de eficacia. Las múltiples variables que se consideran en la elección de un umbral para la elegibilidad de un paciente a recibir o no un biológico escapan a los objetivos de este artículo. Nuestro desafío como clínicos es la elección del fármaco con mayores posibilidades de lograr un éxito terapéutico, con menos eventos adversos y menores costos para nuestro sistema de salud.

El consumo de recursos, no cubiertos por la ley 20.850, no es un tema menor. Para los centros prestadores habrá un costo operacional importante dependiendo del número de pacientes que sean aceptados, el equipo médico deberá dedicar tiempo en las postulaciones y seguimientos, sin mencionar que los posibles efectos adversos de las terapias biológicas (infecciosas, neurológicas, dermatológicas, etc.) pueden aumentar la carga asistencial de centros ya sobrepasados, como ocurre en varios hospitales públicos.

Es por esto que el presente artículo pretende ayudar al médico a elegir el mejor biológico posible en el paciente individual, tratando de optimizar la eficacia, minimizar los efectos adversos y utilizando bien los recursos disponibles.

Referencias

1. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med*. 2017; 17 (1): 65-70.
2. Soriano ER, Rosa J, Velozo E, Schpilberg M, Imamura PM, Díaz J, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Buenos Aires, Argentina: a 6-year health management organization-based study. *Rheumatology*. 2011; 50 (4): 729-34.
3. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res*. 2016; 68 (9): 1320-31.
4. Demográficas y Vitales [Internet]. [cited 2019 Aug 20]. Available from: <https://www.ine.cl/estadisticas/demograficas-y-vitales>.
5. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)-an analysis of 220 patients. *Q J Med*. 1987; 62 (238): 127-41.

6. Kavanaugh A, Singh R, Karki C, Etzel CJ, Kremer JM, Greenberg JD, et al. Disease activity and biologic use in patients with psoriatic arthritis or rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2018; 37 (8): 2275-80.
7. Ibáñez S, Valenzuela O. Spondyloarthritis in Chile: Challenges and Opportunities. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2018 Jul 27;
8. Ricarte Soto - Ley 20.850 [Internet]. Ministerio de Salud - Gobierno de Chile. [cited 2019 Aug 25]. Available from: <https://www.minsal.cl/leyricarte/>
9. Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: past, present and future. *Int Immunol*. 2015; 27 (1): 55-62.
10. Campos-Correia D, Sudol-Szopiska I, Diana Afonso P. Are We Overcalling Sacroillitis on MRI? Differential diagnosis that every rheumatologist should know - Part II. *Acta Reumatol Port*. 2019; 44 (1): 42-56.
11. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2012; 51 (8): 1368-77.
12. Pincus T, Bergman MJ, Yazici Y. Limitations of clinical trials in chronic diseases: is the efficacy of methotrexate (MTX) underestimated in polyarticular psoriatic arthritis on the basis of limitations of clinical trials more than on limitations of MTX, as was seen in rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33 (5 Suppl 93): S82-93.
13. Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study. *J Rheumatol*. 2016; 43 (2): 356-61.
14. Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for psoriatic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (3): CD000212.
15. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2004; 50 (6): 1939-50.
16. Kang EJ, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: latest treatments and their place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015; 6 (4): 194-203.
17. Sakellariou GT, Sayegh FE, Anastasilakis AD, Kapetanios GA. Leflunomide addition in patients with articular manifestations of psoriatic arthritis resistant to methotrexate. *Rheumatol Int*. 2013; 33 (11): 2917-20.
18. Asiri A, Thavaneswaran A, Kalman-Lamb G, Chandran V, Gladman DD. The effectiveness of leflunomide in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014; 32 (5): 728-31.
19. Mease PJ, Palmer JB, Liu M, Kavanaugh A, Pandurengan R, Ritchlin CT, et al. Influence of Axial Involvement on Clinical Characteristics of Psoriatic Arthritis: Analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol*. 2018; 45 (10): 1389-96.
20. Feld J, Chandran V, Gladman DD. What Is Axial Psoriatic Arthritis? *J Rheumatol*. 2018; 45 (12): 1611-3.
21. Poddubnyy D, Sieper J. What is the best treatment target in axial spondyloarthritis: tumour necrosis factor α , interleukin 17, or both? *Rheumatol Oxf Engl*. 2017 Oct 12;
22. Baraliakos X, Coates LC, Gossec L, Jeka S, Varela AM, Schulz B, et al. Op0235 Secukinumab Improves Axial Manifestations in Patients with Psoriatic Arthritis and Inadequate Response to Nsaids: Primary Analysis of the Maximise Trial. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78 (Suppl 2): 195-6.
23. Smolen JS, Schoels M, Aletaha D. Disease activity and response assessment in psoriatic arthritis using the Disease Activity index for PSoriatic Arthritis (DAPSA). A brief review. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33 (5 Suppl 93): S48-50.
24. D'Angelo S, Tramontano G, Gilio M, Leccese P, Olivieri I. Review of the treatment of psoriatic arthritis with biological agents: choice of drug for initial therapy and switch therapy for non-responders. *Open Access Rheumatol Res Rev*. 2017; 9: 21-8.
25. Strand V, Betts KA, Mittal M, Song J, Skup M, Joshi A. Comparative Effectiveness of Adalimumab versus Secukinumab for the Treatment of Psoriatic Arthritis: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Rheumatol Ther*. 2017; 4 (2): 349-62.
26. Nash P, McInnes IB, Mease PJ, Thom H, Hunger M, Karabis A, et al. Secukinumab Versus Adalimumab for Psoriatic Arthritis: Comparative Effectiveness up to 48 Weeks Using a Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Rheumatol Ther*. 2018; 5 (1): 99-122.
27. Landewé R, Ritchlin CT, Aletaha D, Zhang Y, Ganz F, Hojnik M, et al. Inhibition of radiographic progression in psoriatic arthritis by adalimumab independent of the control of clinical disease activity. *Rheumatol Oxf Engl*. 2019; 58 (6): 1025-33.
28. Mease P, van der Heijde D, Landewé R, Mpfu S, Rahman P, Tahir H, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77 (6): 890-7.
29. Mourad A, Gniadecki R. Treatment of Dactylitis and Enthesitis in Psoriatic Arthritis with Biologic Agents: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2019 Mar 1;

30. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis-results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014; 371 (4): 326-38.
31. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World J Gastroenterol*. 2019; 25 (18): 2162-76.
32. Pouillon L, Bossuyt P, Vanderstukken J, Moulin D, Netter P, Danese S, et al. Management of patients with inflammatory bowel disease and spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017; 10 (12): 1363-74.
33. Flamant M, Paul S, Roblin X. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017; 17 (7): 879-86.
34. Russi L, Scharl M, Rogler G, Biedermann L. The Efficacy and Safety of Golimumab as Third- or Fourth-Line Anti-TNF Therapy in Patients with Refractory Crohn's Disease: A Case Series. *Inflamm Intest Dis*. 2017; 2 (2): 131-8.
35. Martineau C, Flourié B, Wils P, Vaysse T, Altwegg R, Buisson A, et al. Efficacy and safety of golimumab in Crohn's disease: a French national retrospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46 (11-12): 1077-84.
36. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2001; 121 (5): 1088-94.
37. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PDR, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2012; 61 (12): 1693-700.
38. Schreiber S, Colombel J-F, Feagan BG, Reich K, Deodhar AA, McInnes IB, et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78 (4): 473-9.
39. Fries W, Belvedere A, Cappello M, Orlando A, Trifirò G. Inflammatory Bowel Disease Onset During Secukinumab Treatment: Real Concern or Just an Expression of Dysregulated Immune Response? *Clin Drug Investig*. 2019 Jun 6;
40. Arepalli S, Rosenbaum JT. The use of biologics for uveitis associated with spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019; 31 (4): 349-54.
41. Ferguson LD, Siebert S, McInnes IB, Sattar N. Cardio-metabolic comorbidities in RA and PsA: lessons learned and future directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2019; 15 (8): 461-74.
42. Caiazza G, Fabbrocini G, Di Caprio R, Raimondo A, Scala E, Balato N, et al. Psoriasis, Cardiovascular Events, and Biologics: Lights and Shadows. *Front Immunol*. 2018; 9: 1668.
43. Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS Demyelination with TNF- α Blockers. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2017 [cited 2019 Aug 28]; 17 (4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5364240/>
44. Cortese A, Lucchetti R, Altobelli A, Conte A, Primavera M, Valesini G, et al. Secukinumab may be a valid treatment option in patients with CNS demyelination and concurrent ankylosing spondylitis: Report of two clinical cases. *Mult Scler Relat Disord*. 2019; 35: 193-5.
45. Escobar S. N, Escobar S. N. Situación epidemiológica de la tuberculosis en Chile en el escenario global 2018. *Rev Chil Enfermedades Respir*. 2019; 35 (1): 63-70.
46. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, Baraliakos X, Reich K, Blauvelt A, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther*. 2019; 21 (1): 111.
47. Información para Equipos de Salud Programa Nacional de Tuberculosis [Internet]. División de Prevención y Control de Enfermedades. [cited 2019 Sep 1]. Available from: <https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/programas-enfermedades-transmisibles/informacion-al-profesional-tuberculosis/>
48. Betts KA, Griffith J, Song Y, Mittal M, Joshi A, Wu EQ, et al. Network Meta-Analysis and Cost Per Responder of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin Inhibitors in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Ther*. 2016; 3 (2): 323-36.
49. Valenzuela O, Ibáñez S. Biosimilares, emergencia de nuevos productos biológicos. *Contacto Científico* [Internet]. 2014 [cited 2015 Jul 1]; 4 (2). Available from: <http://contactocientifico.alemana.cl/ojs/index.php/cc/article/view/167>
50. Xu Y, Sudharshan L, Hsu M-A, Koenig AS, Cappelleri JC, Liu WF, et al. Patient Preferences Associated with Therapies for Psoriatic Arthritis: A Conjoint Analysis. *Am Health Drug Benefits*. 2018; 11 (8): 408-17.
51. Applequist J, Ball JG. An Updated Analysis of Direct-to-Consumer Television Advertisements for Prescription Drugs. *Ann Fam Med*. 2018; 16 (3): 211-6.