

## Tratamientos no biológicos en la artritis psoriásica

R. Queiro

Médico Adjunto de Reumatología. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias. España.

### Introducción

Aunque no existen criterios universalmente válidos para definir la artritis psoriásica (AP), el consenso más aceptado la define como una artropatía inflamatoria crónica con manifestaciones axiales y periféricas asociada a psoriasis, habitualmente negativa para factor reumatoide. La psoriasis afecta al 1-2% de la población general, de los cuales entre un 7 y un 40%, según las series, desarrolla AP<sup>1</sup>.

Contra la creencia inicial de que la AP era una forma benigna de artritis, los estudios epidemiológicos de las últimas 2 décadas indican claramente que una proporción sustancial de estos enfermos tiene inflamación persistente, desarrolla daño articular progresivo y discapacidad, y tiene mermada su expectativa de vida, con ratios de mortalidad estandarizada de 1,62 sobre la población general<sup>1</sup>. A diferencia de la artritis reumatoide (AR), donde existe una serie de variables ligadas claramente a un pronóstico adverso, en la AP apenas hay estudios prospectivos que hayan abordado esta cuestión. Si bien una serie de factores clínicos e inmunogenéticos parecen ir ligados a la progresión de la enfermedad, probablemente el factor clínico aislado más estrechamente asociado a daño estructural (erosiones y deformidad) sea una forma de comienzo poliarticular<sup>1,2</sup>.

Los AINE, la educación del paciente, las dosis bajas de corticoides y las terapias fisicorehabilitadoras siguen siendo una parte importante del tratamiento de estos pacientes; no obstante, se estima que sólo de un 11 a un 12% de los pacientes entran en remisión sin la ayuda de fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FAME)<sup>3</sup>. Por tanto, esta revisión hará referencia fundamentalmente a la eficacia y seguridad de los FAME más extensamente estudiados en AP, como la sulfasalazina, el metotrexato, la ciclosporina A, la leflunomida y la combinación o la comparación entre ellos. La tabla 1 resume los principales ensayos controlados con FAME llevados a cabo en AP<sup>4</sup>.

### Sulfasalazina

Hasta la fecha se han llevado a cabo 6 ensayos doble ciego, aleatorizados, confrontados con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de la sulfasalazina (SSZ) en el tratamiento de la AP (tabla 1). Por razones de brevedad, sólo se repasarán los resultados de 3 de los 6 ensayos, fundamentalmente los de mayor calidad metodológica.

En 1994, Dougados et al<sup>5</sup> presentaron los resultados de un ensayo multicéntrico, doble ciego, confrontado con placebo, de 6 meses de duración, en el que se incluyó a 134 pacientes con espondilitis anquilosante (EA), 136 con AP y 81 con artritis reactiva (ARe). El grupo placebo lo formaron 172 pacientes mientras que 179 individuos en total formaron la rama activa de tratamiento con SSZ (dosis: 3 g/día). La eficacia del tratamiento se valoró tanto en la población por intención de tratar como en los sujetos que completaron todo el estudio. Las 4 variables de desenlace principal fueron: el dolor medido por una escala visual analógica (EVA), la rigidez matutina, la valoración global del paciente y la valoración global del médico. En el análisis por intención de tratar, sólo hubo diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo SSZ ( $n = 179$ ), en la valoración global del paciente ( $p = 0,007$ ), y una tendencia a favor de la SSZ en las variables dolor y la valoración global del médico, respecto a la rama placebo ( $n = 172$ ). En el grupo de pacientes que completaron el ensayo, la SSZ ( $n = 126$ ) fue estadísticamente superior al placebo ( $n = 137$ ) en las variables de dolor, valoración global del paciente y valoración global del médico. Cuando se valoró la respuesta de eficacia en el subgrupo que sólo manifestaba clínica axial, la SSZ fue superior que el placebo en la mejoría del dolor y la rigidez matutina, pero no en el índice articular de espondilitis, el test de Schober, la distancia dedo-suelo o la expansión torácica. El grupo con AP que tomó SSZ respondió mejor al dolor que los grupos con EA y ARe ( $p < 0,001$ ); asimismo, los pacientes con poliartritis respondieron mejor en la variable dolor que los pacientes con afectación axial u oligoarticular ( $p = 0,002$ ). Veintiocho pacientes de la rama SSZ abandonaron el ensayo por reacción adversa al fármaco (RAF) frente a 9 del grupo placebo ( $p = 0,002$ ). Los autores concluyen con la afirmación que SSZ fue

Correspondencia: Dr. R. Queiro Silva.  
Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Central de Asturias.  
Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo. Asturias. España.  
Correo electrónico: ruquei@mixmap.com

**Tabla 1. Ensayos clínicos controlados con fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FAME) en artritis psoriásica**

Fármaco	Dosis	Seguimiento	N.º de pacientes	Diseño	Resultados
Metotrexato (i.v.)	1-3 mg/kg	80 días	21	Cruzado	Mejoría en el contaje articular, VSG, movimiento frente a placebo ( $p < 0,01$ )
Azatioprina	3 mg/kg/día	26 semanas	6	Cruzado	Mejoría intragrupo con azatioprina ( $p < 0,01$ ), pero no con placebo
Metotrexato (v.o.)	7,5-15 mg/semana	12 semanas	37	Intergrupo	Sólo mejoró la valoración global del médico respecto a placebo ( $p < 0,001$ )
D-penicilamina	750 mg/día	16 semanas	11	Intergrupo	Efecto no significativo sobre placebo
Auranofina	3 mg/día	24 semanas	238	Intergrupo	Mejoría en la valoración del médico ( $p = 0,031$ ) y en la escala de actividades ocupacionales ( $p = 0,005$ )
Oro v.o. frente a oro i.m.	3 mg/día 50 mg i.m.	24 semanas	82	Intragrupo	Mejoría con oro i.m. en dolor, índice de Ritchie y VSG ( $p < 0,05$ ), pero no con oro oral o placebo
Sulfasalazina	2 g/día	24 semanas	30	Intragrupo	Mejoría con sulfasalazina en rigidez matinal, dolor, VSG e índice articular ( $p < 0,05$ )
Sulfasalazina	2 g/día	24 semanas	39	Intragrupo	Mejoría con sulfasalazina y placebo en dolor e índice articular. Mejoría de la VSG sólo con sulfasalazina ( $p = 0,004$ )
Sulfasalazina	3 g/día	8 semanas	24	Intergrupo	Sulfasalazina redujo la rigidez matinal, la valoración global del paciente y el médico, respecto a placebo ( $p < 0,01$ )
Sulfasalazina	3 g/día	24 semanas	136	Intergrupo	Sulfasalazina redujo el dolor respecto a placebo ( $p < 0,001$ )
Sulfasalazina	2 g/día	36 semanas	221	Intergrupo	Sulfasalazina mejor que placebo en un índice compuesto ( $p = 0,05$ )
Sulfasalazina	2 g/día	24 semanas	117	Intergrupo	Mejoría con sulfasalazina sólo en dolor ( $p = 0,01$ )
Sulfasalazina frente a CyA	2 g/día 3 mg/kg/día	24 semanas	99	Intergrupo	CyA superior a sulfasalazina y placebo en dolor ( $p < 0,05$ )

VSG: velocidad de sedimentación globular; CyA: ciclosporina A; i.v.: intravenoso; i.m.: intramuscular; v.o.: vía oral.

un fármaco eficaz y seguro para tratar estas espondiloartropatías, especialmente en el grupo con AP.

El siguiente ensayo multicéntrico de 36 semanas de duración, doble ciego, aleatorizado y confrontado con placebo, firmado por Clegg et al<sup>6</sup>, en 1996, estudió la eficacia y la seguridad de la SSZ (2 g/día) en 221 pacientes con AP, de los cuales 109 se aleatorizaron para SSZ y 112 para placebo. Las variables de desenlace se agruparon en torno a unos criterios que definieron la población en estudio como respondedores o no respondedores. La respuesta terapéutica se definió como la mejoría en, al menos, 2 de 4 medidas, una de las cuales tenía que ser un índice de articulaciones dolorosas o tumefactas, sin apreciar empeoramiento en ninguna de las 4. En el análisis por intención de tratar, y según la definición previa de respuesta terapéutica, se consideró respondedor al 57,8% de los sujetos en la rama SSZ frente al 44,6% de los del grupo placebo ( $p = 0,05$ ); sin embargo, en el subanálisis de cada variable principal (valora-

ción global del médico, valoración global del paciente, índice de articulaciones dolorosas, índice de articulaciones tumefactas) no se hallaron diferencias significativas entre la SSZ y el placebo. Se apreció una tendencia a favor de SSZ en la reducción de la superficie corporal afectada por psoriasis ( $p = 0,07$ ) y una caída significativa de la velocidad de sedimentación globular (VSG) ( $p < 0,0001$ ), con respecto al grupo placebo. Catorce pacientes de la rama SSZ dejaron el estudio por RAF frente a 6 del grupo placebo. Los autores concluyen que SSZ es segura y puede ser más eficaz que placebo en el tratamiento de la AP.

El mismo grupo llevó a cabo un ensayo multicéntrico, doble ciego y aleatorizado frente a placebo, con SSZ (2 g/día) en 264 sujetos con EA, 221 con AP y 134 con ARE<sup>7</sup>. La peculiaridad del estudio fue que la población se dividió entre 187 pacientes con clínica axial (97 SSZ frente a 90 placebo) y 432 con afección periférica (212 SSZ frente a 220 placebo). Nuevamente, la variable de

análisis primaria fue la respuesta terapéutica (respondedores/no respondedores). Las categorías que se asignaron a la anterior variable fueron: valoración general por el paciente, valoración general por el evaluador, rigidez matinal, dolor de espalda, índice de articulaciones dolorosas e índice de articulaciones tumefactas. Se consideró que eran respondedores los sujetos que mostraban mejoras en al menos 2 de 4 medidas, una de las cuales debía ser un índice articular si la afección era periférica, o la rigidez matinal o el dolor lumbar era axial, sin apreciar empeoramiento en ninguna de las 4 variables. En los pacientes con afección axial se estimó que eran respondedores el 40,2% de la rama SSZ frente al 43,3% de la rama placebo (NS), mientras que entre los afectados por clínica periférica, respondió el 59% de los que recibieron SSZ frente a un 42,7% de los que recibieron placebo ( $p = 0,0007$ ). Tras diversos ajustes, un modelo de regresión logística mostró que la *odds ratio* (OR) de alcanzar una respuesta terapéutica con SSZ era de 2,21 en comparación con placebo. También se demostró un efecto ahorrador de otras medicaciones en los que tomaron SSZ (el 30 frente al 17%;  $p = 0,004$ ). Las tasas de abandono por RAF fueron similares entre los pacientes con afección axial (21%) y periférica (29%). El estudio concluyó que en pacientes con espondiloartropatías, la SSZ era un fármaco eficaz y seguro para tratar las manifestaciones periféricas de estas entidades.

## Metotrexato

Para muchos autores, el metotrexato (MTX) sigue siendo el FAME de elección en el tratamiento de la AP, aunque muy pocos estudios de diseño correcto han evaluado su eficacia y seguridad en este aspecto. De hecho, hasta la fecha sólo se han publicado 2 ensayos controlados, doble ciego, frente a placebo, que evaluasen la eficacia de MTX en la AP.

El primero de esos estudios, fechado en 1964, estudió la eficacia y seguridad de una serie de 3 dosis intravenosas de 1 a 3 mg/kg de MTX en 21 personas con AP a intervalos de 10 días<sup>8</sup>. Se obtuvo una significativa reducción en el número de articulaciones dolorosas e hinchadas a costa de una alta tasa de efectos adversos, principalmente hematológicos, gastrointestinales y hepáticos, que hicieron que este fármaco cayera en el olvido hasta los años ochenta del pasado siglo.

En 1984, Willkens et al<sup>9</sup> publicaron los resultados de un ensayo aleatorizado, doble ciego, frente a placebo, de 12 semanas de duración, con dosis orales semanales de MTX (7,5-15 mg), en 37 pacientes con AP activa refractarios a terapia sintomática convencional. Los resultados del ensayo se midieron en función del número de articulaciones dolorosas, articulaciones tumefactas, valoración general por el médico y por el paciente, sobre una escala semicuantitativa (1 = asintomático, 2 =

leve, 3 = moderado, 4 = grave, 5 = muy grave). Dieciséis pacientes entraron en la rama activa con MTX y 21 en la rama placebo. La única variable que favoreció estadísticamente al MTX fue la valoración global de actividad por parte del médico ( $p = 0,001$ ). El área cutánea afectada por psoriasis mejoró en el grupo MTX respecto al placebo ( $p = 0,039$ ), pero no hubo diferencias en los cambios de la VSG. Aunque el estudio no apoya el uso de MTX en AP, el pequeño número de pacientes incluidos y la corta duración de éste, le restan fiabilidad a la hora de generalizar sus resultados.

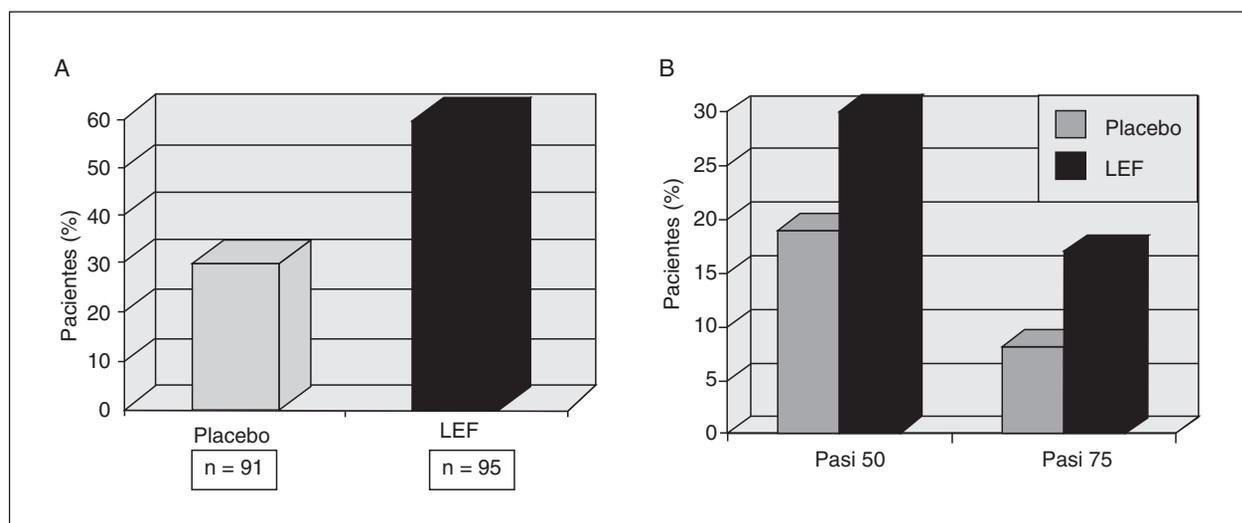
Dos estudios adicionales merecen consideración, puesto que aunque de naturaleza abierta y no controlada, evaluaron 2 aspectos interesantes sobre la seguridad del MTX: la hepatotoxicidad y el riesgo de neumonitis. El estudio de Espinoza et al<sup>10</sup> valoró 11 casos de toxicidad hepática de una serie de 40 pacientes (dosis media semanal de 11,2 mg) seguidos una media de 34 meses. Se practicaron 11 biopsias hepáticas en 7 pacientes, y sólo se halló un caso de cirrosis que no presentó evolución de sus lesiones a pesar de seguir con MTX. Se concluyó que las biopsias hepáticas de repetición no son necesarias en estos pacientes. En España, Belzunegui et al<sup>11</sup> analizaron el riesgo de neumonitis inducida por MTX (dosis media semanal de 8,46 mg) en un estudio transversal de 27 pacientes con AP, tratados por un período promedio de 52 meses. Tras emplear pruebas adecuadas de función pulmonar y TC de alta resolución, no se detectó fibrosis pulmonar en ningún caso, ni siquiera en el grupo considerado de alto riesgo.

No se ha podido demostrar un efecto modificador de estructura con MTX. Abu-Shakra et al<sup>12</sup> analizaron la progresión radiológica en pacientes con AP tratados con MTX, con el empleo del método de Steinbrocker, en un estudio abierto no controlado, de 24 meses de duración. La serie inicial fue de 38 pacientes, aunque la final la conformaron 23 personas. Al finalizar el estudio la puntuación de daño radiológico había empeorado en el 63% del grupo MTX y en el 47% del grupo control (NS); no obstante, al ser pacientes con AP de larga evolución no fue posible discernir el papel potencial del MTX en personas con AP temprana.

## Ciclosporina A

Hasta la fecha no se han publicado ensayos controlados, doble ciego, que valoren la eficacia de la ciclosporina A (CyA) en AP. La mayor parte de la evidencia para el uso de este fármaco en personas con AP procede de estudios abiertos, de los cuales sólo 3 son prospectivos y controlados. De estos 3, sólo 1 reúne suficiente número de pacientes para su comentario.

En 2001, Salvarani et al<sup>13</sup> presentaron un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado, de 24 semanas de duración, para comparar la eficacia y tolerancia de CyA (3



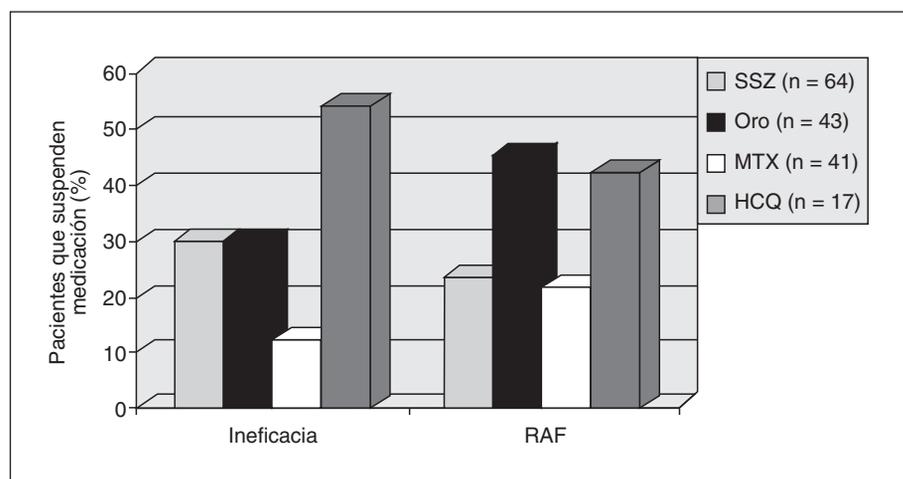
**Figura 1.** Resultados del Treatment of Psoriatic Arthritis Study (TOPAS): a) porcentaje de respondedores según el Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC),  $p < 0,0001$  a favor de la leflunomida (LEF) (véase texto para mayor explicación); b) respuestas PASI (Psoriasis Area and Severity Index) en 92 pacientes tratados con LEF frente a 90 con placebo,  $p < 0,05$  a favor de LEF en ambas comparaciones. Pasi 50: 50% de mejoría en índice de PASI; Pasi 75: 75% de mejoría en índice de PASI.

mg/kg/día), SSZ (2 g/día) y terapia sintomática (AINE, analgésicos, prednisona  $\leq 5$  mg/día). Treinta y seis personas se aleatorizaron para recibir CyA, 32 SSZ y 31 terapia sintomática. La variable de desenlace fue el porcentaje de pacientes respondedores sobre la base de 2 conjuntos de criterios: las tasas de respuesta ACR 20, 50 y 70; y las respuestas ASAS 20, 50 y 70. En el análisis por intención de tratar, CyA fue superior a SSZ y terapia sintomática ( $p < 0,05$ ) en la variable dolor. En la mayoría de parámetros de desenlace secundarios, la CyA fue superior a la terapia sintomática, y superior a SSZ en las puntuaciones del AIMS ( $p = 0,04$ ) y en la valoración general del evaluador ( $p = 0,03$ ). La CyA actuó más rápidamente que la SSZ para mejorar los parámetros de evaluación primarios y secundarios. También la CyA fue superior a la SSZ y a la terapia sintomática en las mejoras del Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ( $p = 0,01$  y  $0,0001$ , respectivamente). La CyA fue superior a la SSZ y a la terapia sintomática en los índices de respuesta ACR 50 y 70; sin embargo, las respuestas ASAS no fueron significativamente diferentes entre las 3 ramas de tratamiento. Este estudio demuestra que la CyA y la SSZ son superiores al tratamiento sintomático en el abordaje de la sinovitis periférica, pero no superan a éste en el tratamiento de la afectación axial. La RAF por CyA más frecuentemente observada en este estudio fue una leve disfunción renal reversible que se normalizó al reducir la dosis de CyA. Sólo un estudio prospectivo de 2 años de duración ha evaluado la capacidad de CyA para frenar el daño radiológico en personas con AP. En él se estimó que la CyA era capaz de controlar el daño radiológico en el 60% de los pacientes, y que la normalización de los valores del receptor soluble de la interleucina (IL) 2 era predictor de buena respuesta radiológica.

En un estudio de Spadaro et al<sup>15</sup> se comparó la eficacia y seguridad de la CyA frente al MTX, seguramente los 2 fármacos más eficaces en el tratamiento de la AP. Este ensayo de un año de duración, diseño prospectivo, aleatorizado, controlado, asignó 17 pacientes a la rama de CyA (2,5-5 mg/kg/día) y 18 a la de MTX (7,5-15 mg/semana). Se evaluaron el número de articulaciones dolorosas y tumefactas, la rigidez matinal, la fuerza de prensión, la evaluación global por el médico y el paciente, y el PASI. Al final del año de terapia, un 41,2% del grupo CyA y un 27,8% del grupo MTX habían suspendido el tratamiento (NS). Los 2 fármacos resultaron igualmente eficaces en la mejoría de los parámetros de desenlace, aunque sólo el MTX produjo descensos significativos, tanto en la velocidad de sedimentación globular (VSG) como en la proteína C reactiva (PCR), mientras que la terapia con CyA no reflejó cambios en la VSG y sí en la PCR. La hipertensión arterial (HTA) y la disfunción renal representaron el 50% de las causas de abandono con CyA.

## Leflunomida

El estudio TOPAS ha sido el primer ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, que ha evaluado la eficacia y seguridad de la leflunomida (LEF) en el tratamiento de la AP<sup>16</sup>. En el análisis por intención de tratar se incluyó a 95 pacientes en el grupo LEF y a 91 en la rama placebo, aunque 58 pacientes con LEF y 41 con placebo terminaron las 24 semanas del ensayo. El criterio principal de desenlace fue el porcentaje de respondedores, según los criterios de Clegg (Psoriatic Arthritis Response Criteria [PsARC]).



**Figura 2.** Supervivencia de los fármacos antirreumáticos modificados de enfermedad (FAME) en pacientes con artritis psoriásica. HCQ: hidroxicloroquina; MTX: metotrexato; SSZ: sulfasalazina. (Tomada de Marguerie et al<sup>21</sup>).

Así, se comprobó que el 58,9% de los tratados con LEF y el 29,7% del grupo placebo fueron respondedores ( $p < 0,0001$ ). La LEF fue superior al placebo en todas las variables del PsARC. También resultó superior a placebo el porcentaje de respondedores según un ACR 20 modificado (el 36,3 frente al 20%;  $p = 0,0138$ ). Un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con LEF alcanzó respuestas PASI 50 (el 30,4 frente al 18,9%;  $p = 0,05$ ) y 75 (el 17,4 frente al 7,8%;  $p = 0,048$ ), en relación con el placebo. La LEF mejoró significativamente la función y la calidad de vida medida por el HAQ y el DLQI (un instrumento de calidad de vida en dermatopatías). Diez pacientes del grupo LEF y 2 del placebo se retiraron del ensayo por RAF. La RAF más frecuente en el grupo LEF fue la diarrea. El estudio TOPAS demuestra que la LEF fue un medicamento seguro y eficaz para tratar la AP y la psoriasis. En la figura 1 se resumen los resultados de este ensayo.

### Combinación de FAME en la artritis psoriásica

La posibilidad de combinar FAME para tratar casos de AP refractaria a monoterapias convencionales se ha investigado formalmente en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de un año de duración. Este estudio, de Fraser et al<sup>17</sup>, comparó la eficacia y la seguridad de la combinación MTX/CyA ( $n = 38$ ) frente a MTX/placebo ( $n = 34$ ), y se usó como variable principal de eficacia un índice de articulaciones dolorosas, según una gradación 0-3, en un análisis por intención de tratar. La combinación MTX/CyA resultó superior a la monoterapia en el descenso del número de articulaciones tumefactas, los valores de PCR y los del PASI. Mediante técnica ecográfica de alta resolución se apreció un descenso significativo ( $p < 0,05$ ) en el número de articulaciones con sinovitis en el grupo MTX/CyA (del 58 al 26%) comparado con

el grupo MTX/placebo (del 67 al 61%). La combinación MTX/CyA controla mejor los signos de inflamación en sujetos con AP parcialmente respondedores a MTX.

### Supervivencia de la terapia con FAME en la artritis psoriásica

El tiempo de supervivencia, por el análisis de las curvas de Kaplan-Meier, de los distintos FAME en AP es una forma subrogada de analizar la eficacia de estas terapias. Así, el estudio de Gómez-Vaquero et al<sup>18</sup> encontró unas tasas de supervivencia de 6 meses para el aurotiomalato sódico y SSZ, frente a los 16 meses del MTX; las RAF fueron las principales causas de abandono por oro y SSZ. Un estudio similar de Spadaro et al<sup>19</sup> confirmó que la curva de supervivencia de la CyA era netamente inferior a la de MTX, mientras que éste mostraba una menor tasa de retiradas por ineficacia respecto a sales de oro y antimaláricos. El estudio de Ujfalussy et al<sup>20</sup> demostró que, en comparación con AR, las curvas de supervivencia del oro y MTX son inferiores en sujetos con AP, asimismo las RAF fueron más frecuentes entre pacientes con AP. La figura 2, extraída del trabajo de Marguerie et al<sup>21</sup>, resume esta cuestión.

### Bibliografía

- Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998; 24:829-44.
- Queiro Silva R, Torre Alonso JC, Tinturé Eguren T, López Laguna I. A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:68-70.
- Kane D, Stafford L, Bresnihan B, Fitzgerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology.* 2003;42:1460-8.
- Pipitone N, Kingsley GH, Manzo A, Scott DL, Pitzalis C. Current concepts and new developments in treatment of psoriatic arthritis. *Rheumatology.* 2003;42:1138-48.

5. Dougados M, Van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Jhulin R, Veys E, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1995;38:618-27.
6. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:2013-20.
7. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2325-9.
8. Black RL, O'Brien WM, Van Scott EJ, Auerbach R, Eisen AZ, Bunim JJ. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis. *JAMA.* 1964;189:743-7.
9. Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Reading JC, Clements PJ, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1984;27:376-81.
10. Espinoza LR, Zakraoui L, Espinoza CG, Gutiérrez F, Jara LJ, Silveira LH, et al. Psoriatic arthritis: clinical response and side effects to methotrexate therapy. *J Rheumatol.* 1992;19:872-7.
11. Belzunegui J, Intxausti JJ, De Dios JR, López-Domínguez L, Queiro R, González C, et al. Absence of pulmonary fibrosis in patients with psoriatic arthritis treated with weekly low-dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:727-30.
12. Abu-Shakra M, Gladman DD, Thorne JC, Long J, Gough J, Farewell VT. Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome. *J Rheumatol.* 1995;22:241-5.
13. Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, Marchesoni A, Cutolo M, Ferracioli G, et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28:2274-82.
14. Macchioni P, Boiardi I, Cremonesi T, Battistel B, Casadei-Maldini M, Beltrandi E, et al. The relationship between serum-soluble interleukin-2 receptor and radiological evolution in psoriatic arthritis patients treated with cyclosporin-A. *Rheumatol Int.* 1998;18:27-33.
15. Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, Sensi F, Taccari E, Zoppini A. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13:589-93.
16. 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. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1939-50.
17. Fraser AD, Van Kuijk AW, Westhovens R, Karim Z, Wakefield R, Gerards AH, et al. A randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus cyclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004; [versión online] Nov 4, 10.1136/ard.2004.024463.
18. Gómez Vaquero C, Rodríguez Moreno J, Ros S, Marcos R, Fiter J, Roig Escofet D. Termination of disease-modifying drugs in psoriatic arthritis: study of 109 courses of treatment. *Br J Rheumatol.* 1996;35:564-7.
19. Spadaro A, Taccari E, Mohtadi B, Riccieri V, Sensi F, Zoppini A. Life-table analysis of cyclosporin A in psoriatic arthritis: comparison with other disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol.* 1997;15:609-14.
20. Ujfalussy I, Koo E, Sesztak M, Gergely P. Termination of disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis and in psoriatic arthritis. A comparative study of 270 cases. *Z Rheumatol.* 2003;62:155-60.
21. Marguerie L, Flipo RM, Grardel B, Beaurain D, Duquesnoy B, Delcambre B. Use of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine.* 2002;69:275-81.