



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Artículo especial

Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento y uso de terapias sistémicas biológicas y no biológicas en artritis psoriásica

Juan Carlos Torre Alonso^a, Petra Díaz del Campo Fontecha^b, Raquel Almodóvar^c, Juan D. Cañete^d, Carlos Montilla Morales^e, Mireia Moreno^f, Chamaida Plasencia-Rodríguez^g, Julio Ramírez García^h y Rubén Queiro^{i,*}

^a Unidad de Reumatología, Hospital Monte Naranco y Universidad de Oviedo, Oviedo, España

^b Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología, Madrid, España

^c Unidad de Reumatología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

^d Unidad de Artritis, Servicio de Reumatología, Hospital Clínic, Barcelona, España

^e Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^f Servicio de Reumatología, Parc Taulí Hospital Universitari, Sabadell, Barcelona, España

^g Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, Madrid, España

^h Unidad de Artritis, Servicio de Reumatología, IDIBAPS y Hospital Clínic, Barcelona, España

ⁱ Sección de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de julio de 2017

Aceptado el 21 de agosto de 2017

On-line el 28 de octubre de 2017

Palabras clave:

Artritis psoriásica

Tratamiento artritis psoriásica

Recomendaciones

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos

Terapia biológica

Sociedad Española de Reumatología

R E S U M E N

Objetivo: La primera finalidad de este documento de recomendaciones es proporcionar al clínico la mejor evidencia disponible y, en su defecto, la mejor opinión consensuada por los panelistas para un uso racional y fundado de las diversas opciones de tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos y biológicos en artropatía psoriásica (APs). El presente documento también incide sobre aspectos importantes en el manejo de la APs, como el diagnóstico precoz, los objetivos terapéuticos, las comorbilidades y la optimización del tratamiento.

Métodos: Las recomendaciones se consensuaron a través de un panel de 8 reumatólogos expertos, previamente seleccionados por la Sociedad Española de Reumatología (SER) mediante una convocatoria abierta. Las fases del trabajo fueron: identificación de las áreas claves para la actualización del consenso anterior, análisis y síntesis de la evidencia científica (sistema modificado de Oxford, CEBM, 2009) y formulación de recomendaciones a partir de esta evidencia y de técnicas de consenso.

Resultados: Se emiten un total de 17 recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con APs. Seis de ellas de carácter general, que abarcan desde la trascendencia del diagnóstico y tratamiento precoz hasta la importancia de las comorbilidades. El resto, las 11 específicas, se centran en las indicaciones de los FAME y la terapia biológica en las diferentes formas clínicas de la enfermedad. Así mismo, se abordan las situaciones de fracaso a un primer biológico y se incluyen los algoritmos de tratamientos y una tabla con las diferentes terapias biológicas.

Conclusiones: Se presenta la actualización de las recomendaciones de la SER para el tratamiento de la APs con FAME y terapia biológica.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rubenque7@yahoo.es (R. Queiro).

Keywords:

Psoriatic arthritis
Treatment of psoriatic arthritis
Recommendations
Disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs)
Biologic therapy
Spanish Society of Rheumatology

Recommendations of the Spanish Society of Rheumatology on treatment and use of systemic biological and non-biological therapies in psoriatic arthritis

A B S T R A C T

Objective: The main purpose of this recommendation statement is to provide clinicians with the best available evidence and the best opinion agreed upon by the panelists for a rational use of synthetic disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biologicals in psoriatic arthritis (PsA) patients. The present document also focuses on important aspects in the management of PsA, such as early diagnosis, therapeutic objectives, comorbidities and optimization of treatment.

Methods: The recommendations were agreed by consensus by a panel of 8 expert rheumatologists, previously selected by the Spanish Society of Rheumatology (SER) through an open call. The phases of the work were: identification of key areas for updating the previous consensus, analysis and synthesis of scientific evidence (modified Oxford system, Centre for Evidence-based Medicine, 2009) and formulation of recommendations based on this evidence and by consensus techniques.

Results: Seventeen recommendations were issued for the treatment of PsA patients. Six of them were of general nature, ranging from the early diagnosis and treatment to the importance of assessing comorbidities. The other 11 were focused on the indications for DMARDs and biological therapy in the distinct clinical forms of the disease. Likewise, the situation of failure of the first biological is addressed and treatment algorithms and a table with the different biological therapies are also included.

Conclusions: We present the update of SER recommendations for the treatment of PsA with DMARDs and biologicals.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad heterogénea debido a la diversidad de fenotipos músculo-esqueléticos que presenta (artritis periférica, enfermedad axial, entesitis, dactilitis), así como a las manifestaciones extraarticulares, particularmente piel y uñas, pero también de otros órganos (uveítis, enfermedad intestinal inflamatoria)^{1,2}. Aunque la psoriasis cutánea y la APs comparten ciertos procesos fisiopatológicos, como la angiogénesis y el aumento de expresión de citocinas proinflamatorias, presentan diferencias como la desigual eficacia de ciertos fármacos en la piel y la articulación^{3,4}.

Los fármacos sintéticos modificadores de la enfermedad convencionales (FAME-c) que se utilizan fueron ensayados primero en artritis reumatoide (AR) y, en general, cuentan con una limitada evidencia sobre su eficacia en APs^{5,6}. Por otro lado, la incorporación de las terapias biológicas inhibitoras del TNF-alfa (i-TNF) ha supuesto una mejora fundamental en el manejo de esta enfermedad. No obstante, hay un porcentaje considerable de pacientes con APs en los que estas terapias están contraindicadas, pierden su eficacia o desarrollan efectos adversos.

Afortunadamente, la APs ha pasado de ser una enfermedad cuyos tratamientos venían derivados de la AR a ser una enfermedad prioritaria para la investigación y desarrollo de nuevas dianas terapéuticas. Las terapias biológicas dirigidas a modular la vía IL23/IL17 (ustekinumab, secukinumab), así como los fármacos sintéticos modificadores de la enfermedad con una diana específica (FAME-e) (apremilast), son ya una realidad para nuestros pacientes⁷. Aunque todos ellos han demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de la APs, por la ausencia de ensayos clínicos en los que se comparen directamente (estudios «head to head») o de experiencia clínica recogida en registros, no existen claras recomendaciones sobre en qué orden, etapa o dominio de la enfermedad deberían ser administrados los diferentes fármacos disponibles⁸.

También resulta muy relevante, en el manejo de la APs, definir bien el objetivo a alcanzar con la terapia, así como utilizar determinadas estrategias de tratamiento (control estricto).

Por todo lo anterior, es preciso establecer unas recomendaciones basadas en la evidencia más reciente y en la opinión de expertos

sobre el tratamiento de la APs. Recientemente, EULAR⁹ y GRAPPA¹⁰ han revisado sus recomendaciones de 2011 y 2009, respectivamente. Aquí presentamos la actualización de las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología (SER)¹¹, que intenta ser un instrumento útil para que los reumatólogos españoles optimicen el manejo terapéutico de la APs. El presente documento no solo recoge los principales aspectos del control y del tratamiento con fármacos biológicos, sino que también incide sobre aspectos importantes en el manejo de la APs, como el diagnóstico precoz, los objetivos terapéuticos, el uso de FAME sintéticos, las comorbilidades y la optimización del tratamiento. No obstante, el foco principal de las recomendaciones se sitúa sobre las estrategias terapéuticas con FAME sintéticos y biológicos. En ningún caso estas recomendaciones pretenden constituirse en un protocolo estricto de manejo y tratamiento de la enfermedad, sino servir de base para incrementar la calidad en la asistencia de los pacientes con APs y ayudar a la toma de decisiones terapéuticas.

Material y métodos

En este proyecto se ha utilizado una síntesis cualitativa de la evidencia científica y técnicas de consenso («juicio razonado» y «Delphi modificado») que recogen el acuerdo de expertos en base a su experiencia clínica y a la evidencia científica.

Fases del proceso

En el desarrollo del documento de Recomendaciones se han seguido una serie de pasos que se describen a continuación:

Creación del grupo de trabajo. La elaboración del documento se inició con la constitución de un panel de expertos elegidos mediante una convocatoria abierta a todos los socios de la SER. La Comisión de Guías de Práctica Clínica (GPC) y Recomendaciones de la SER valoró el currículum vitae de los solicitantes de acuerdo con criterios objetivos de aportación al conocimiento de la APS, principalmente, por la participación en publicaciones en revistas de impacto en los últimos 5 años. El panel de expertos quedó constituido por 8 reumatólogos miembros de la SER. La coordinación de los aspectos clínicos y metodológicos fue realizada por uno de estos

Tabla 1
Recomendaciones SER sobre el tratamiento y uso de terapias biológicas en la artritis psoriásica. Recomendaciones generales

Recomendaciones generales	GR	GA \geq 4
<i>Recomendación 1.</i> La artritis psoriásica es una enfermedad musculoesquelética inflamatoria crónica cuyo diagnóstico, tratamiento y control evolutivo debería ser realizado por el reumatólogo	D	100%
<i>Recomendación 2.</i> La artritis psoriásica tiene una presentación clínica muy heterogénea y unas comorbilidades asociadas que, en ocasiones, precisan de un manejo multidisciplinar. El manejo coordinado con el dermatólogo es importante, sobre todo en aquellos pacientes con psoriasis moderada-grave	D	100%
<i>Recomendación 3.</i> El objetivo terapéutico de la artritis psoriásica es controlar la inflamación y preservar la capacidad funcional de los pacientes, alcanzando la remisión clínica o mínima/baja actividad de la enfermedad según los diferentes índices validados	D	100%
<i>Recomendación 4.</i> Establecer un objetivo terapéutico y realizar una monitorización clínica estrecha son cruciales para alcanzar un control óptimo de la actividad clínica y una respuesta terapéutica adecuada. Una vez conseguido el objetivo terapéutico, un seguimiento trimestral parece razonable	D	100%
<i>Recomendación 5.</i> El perfil de riesgo cardiovascular se debe tener en cuenta tanto en la evaluación como en el manejo terapéutico de estos pacientes	D	100%
<i>Recomendación 6.</i> La decisión terapéutica más adecuada dependerá del criterio del especialista y se realizará de forma consensuada con el paciente. Esta decisión se tomará basada principalmente en la evidencia científica y las características del paciente y de su enfermedad	D	100%

GA: grado de acuerdo; GR: grado de recomendación; SER: Sociedad Española de Reumatología.

reumatólogos, como investigador principal (IP), y por una especialista en metodología, técnico de la Unidad de Investigación (UI) de la SER.

Identificación de las áreas claves para la actualización del consenso anterior. Todos los miembros del grupo de trabajo participaron para estructurar el documento y establecer los contenidos y aspectos claves. Se optó por la actualización de las recomendaciones provenientes tanto del Consenso anterior como de la última versión de la ESPOGUIA 2015¹². Primero se identificaron las preguntas clínicas que podrían tener más impacto en la utilización de terapia biológica en la APs. Después se fijaron aquellos contenidos y resultados que no precisaban responder a la formulación de pregunta de investigación. Se definió también la metodología a seguir en el proceso de elaboración de las recomendaciones.

Búsqueda bibliográfica. Las preguntas clínicas se reformularon en 7 preguntas con formato PICO. Para responder a las preguntas se diseñó una estrategia de búsqueda y se realizó una revisión de la evidencia científica de estudios publicados hasta febrero de 2016. Se utilizaron las bases de datos: PubMed (MEDLINE), EMBASE, y Cochrane Library (Wiley Online). Se completó el proceso con una búsqueda manual de referencias, pósteres y resúmenes de congresos que consideraron de interés los revisores y expertos. Las estrategias de búsquedas bibliográficas, de las 7 revisiones sistemáticas (RS), pueden consultarse en el material suplementario que estará detallado en un anexo metodológico en la página web de la SER.

Análisis y síntesis de la evidencia científica. Varios reumatólogos, del grupo de trabajo de revisores de la evidencia de la SER, se encargaron de revisar sistemáticamente la evidencia científica disponible. Tras la lectura crítica del texto completo de los estudios seleccionados para cada revisión, elaboraron un resumen mediante el uso de un formulario homogeneizado incluyendo tablas y texto para describir la metodología, resultados y calidad de cada estudio. Se detallaron los motivos de exclusión de los artículos no incluidos en la selección. Se evaluó el nivel global de la evidencia científica utilizando la modificación de los niveles de evidencia del Centro Oxford de Medicina basada en la Evidencia (CEBM) (<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009>).

Formulación de recomendaciones. Finalizada la lectura crítica, el IP y los componentes del grupo de expertos procedieron a la formulación de recomendaciones específicas basadas en la evidencia científica. Esta formulación se ha basado en la «evaluación formal» o «juicio razonado», resumiendo previamente la evidencia para cada una de las preguntas clínicas. Se tuvo en cuenta, también, la calidad, cantidad y consistencia de la evidencia científica, la generalidad de los resultados, su aplicabilidad y su impacto clínico. Para la

formulación de las recomendaciones se utilizaron dos rondas de consenso; primero, en una reunión presencial, con el sistema de consenso de «juicio razonado», todos los expertos redactaron y discutieron las recomendaciones y se discutieron en presencia del metodólogo; después, mediante un cuestionario Delphi, se consensuó el grado de acuerdo de los expertos con la redacción de cada una de las recomendaciones usando una escala Likert del 1 al 5 (1: absolutamente en desacuerdo; 2: moderadamente en desacuerdo; 3: ni acuerdo ni desacuerdo; 4: moderadamente de acuerdo; 5: absolutamente de acuerdo). Se definió alto grado de consenso en la redacción cuando el porcentaje de panelistas que otorgaron valores \geq 4 en la escala de Likert fue superior al 75%. El nivel de evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones se establecieron en base al sistema modificado de Oxford 2009.

Exposición pública. El borrador de este documento de Recomendaciones SER fue sometido a un proceso de exposición pública por parte de socios miembros de la SER y de distintos grupos de interés (industria farmacéutica, otras sociedades científicas y asociaciones de pacientes), con objeto de recoger la valoración y su argumentación científica de la metodología y las recomendaciones.

Estructura

El documento recoge todas las recomendaciones formuladas subdivididas en dos apartados: principios generales y recomendaciones específicas. A partir de las recomendaciones se ha elaborado un algoritmo terapéutico que presenta de forma resumida la aproximación al tratamiento tras el diagnóstico de APs.

Resultados

El total de recomendaciones formuladas sobre el tratamiento y uso de terapias biológicas en APs es de 17 (tablas 1 y 2).

Recomendaciones generales

- *Recomendación 1.* La APs es una enfermedad musculoesquelética inflamatoria crónica cuyo diagnóstico, tratamiento y control evolutivo debería ser realizado por el reumatólogo.
- *Recomendación 2.* La APs tiene una presentación clínica muy heterogénea y unas comorbilidades asociadas que, en ocasiones, precisan de un manejo multidisciplinar. El manejo coordinado con el dermatólogo es importante, sobre todo en aquellos pacientes con psoriasis moderada-grave.
- *Recomendación 3.* El objetivo terapéutico de la APs es controlar la inflamación y preservar la capacidad funcional de los

Tabla 2

Recomendaciones SER sobre el tratamiento y uso de terapias biológicas en la artritis psoriásica. Recomendaciones específicas

Recomendaciones específicas	GR	NE	GA ≥ 4
<i>Recomendación 7.</i> Se recomienda una intervención farmacológica precoz con FAME-c en pacientes con artritis psoriásica, principalmente en aquellos con factores de mal pronóstico basales, con la finalidad de mejorar los signos y los síntomas, la capacidad funcional y la calidad de vida	D	4	100%
<i>Recomendación 8.</i> Se recomiendan los FAME-c (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina) como tratamiento de primera línea de la artritis psoriásica periférica activa	C	2b	100%
<i>Recomendación 9.</i> Se recomienda el metotrexato como primera elección, por sus efectos sobre la artritis y la psoriasis	D	4	100%
<i>Recomendación 10.</i> Se recomienda la utilización de apremilast para el tratamiento de artritis periférica, tras fracaso o intolerancia a FAME-c, cuando se considere que es más conveniente que la terapia biológica por el perfil del paciente	C	2b	100%
<i>Recomendación 11.</i> Se recomienda el uso de terapia biológica en pacientes con artritis psoriásica periférica refractarios al menos a un FAME-c	A	1b	100%
<i>Recomendación 12.</i> Se recomienda la utilización de terapia biológica, tanto en monoterapia como en combinación con FAME-c, para todas las manifestaciones periféricas de la artritis psoriásica. La terapia combinada con metotrexato puede aumentar la supervivencia de los fármacos monoclonales i-TNF, sobre todo los quiméricos	C	2b	100%
<i>Recomendación 13.</i> Se recomienda, en pacientes con artritis psoriásica periférica y fallo a un i-TNF, cambiar a otra terapia biológica, ya sea otro i-TNF o un fármaco con otro mecanismo de acción, como i-IL12/23 o i-IL17 o FAME-e (apremilast)	B	1b, 2b	100%
<i>Recomendación 14.</i> Se recomienda, en pacientes con artritis psoriásica y entesitis refractarios a AINE y tratamiento local, el uso de terapia biológica o FAME-e (apremilast)	C	2b	100%
<i>Recomendación 15.</i> Se recomienda, en pacientes con artritis psoriásica y dactilitis refractaria a AINE y tratamiento local con infiltraciones de corticoides, el uso de terapia biológica o FAME-e (apremilast)	C	2b	100%
<i>Recomendación 16.</i> Se recomienda, en pacientes con formas predominantemente axiales de artritis psoriásica refractarias a AINE, el uso de terapia biológica (i-TNF o i-IL17)	D	4	100%
<i>Recomendación 17.</i> No se recomienda el uso de FAME-c en formas axiales de artritis psoriásica	C	2b	100%

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; FAME-c: FAME sintéticos convencionales; FAME-e: FAME específico; GA: grado de acuerdo; GR: grado de recomendación; i-IL12, i-IL23 o i-IL17: inhibidor de la interleucina 12, 23 o 17; i-TNF: inhibidor del factor de necrosis tumoral; NE: nivel de evidencia; SER: Sociedad Española de Reumatología.

pacientes, alcanzando la remisión clínica o mínima/baja actividad de la enfermedad según los diferentes índices validados.

- *Recomendación 4.* Establecer un objetivo terapéutico y realizar una monitorización clínica estrecha son cruciales para alcanzar un control óptimo de la actividad clínica y una respuesta terapéutica adecuada. Una vez conseguido el objetivo terapéutico, un seguimiento trimestral parece razonable.
- *Recomendación 5.* El perfil de riesgo cardiovascular se debe tener en cuenta tanto en la evaluación como en el manejo terapéutico de estos pacientes.
- *Recomendación 6.* La decisión terapéutica más adecuada dependerá del criterio del especialista y se realizará de forma consensuada con el paciente. Esta decisión se tomará basada principalmente en la evidencia científica y las características del paciente y de su enfermedad.

La APs es una enfermedad con una presentación clínica muy heterogénea que incluye manifestaciones articulares y extraarticulares^{1,4}. El médico responsable de su diagnóstico y tratamiento debe ser el reumatólogo, puesto que es el especialista con mayor conocimiento y experiencia en el manejo clínico y terapéutico de esta enfermedad^{9,13,14}. Sin embargo, debido a la diversidad de su expresión clínica y a las comorbilidades asociadas, es importante realizar un manejo multidisciplinar del paciente^{15–17}.

El objetivo clínico al tratar pacientes con APs no está tan bien definido como en la AR^{18–22}. Independientemente del índice de actividad que se use para monitorizar la actividad clínica, la prioridad debe ser controlar la inflamación lo antes posible y mejorar la capacidad funcional y calidad de vida de los pacientes con APs^{23–25}. La remisión clínica puede ser difícil de alcanzar principalmente en APs de larga evolución^{26–28}. En este subgrupo puede ser suficiente obtener mínima/baja actividad de la enfermedad —conseguir 5 de los 7 criterios propuestos, que abarcan desde manifestaciones musculoesqueléticas y cutáneas hasta valoración del propio paciente—^{24,29,30}. Aunque no hay consenso sobre la mejor herramienta para monitorizar la actividad clínica, se recomienda el uso de índices validados y cuantificables que tengan en cuenta tanto parámetros de actividad inflamatoria (afectación articular [periférica y/o axial], dactilitis, entesitis y reactantes de fase aguda) como parámetros más subjetivos que repercuten en la función y calidad

de vida del paciente (dolor, fatiga, evaluación global del paciente, capacidad funcional y calidad de vida)^{22,23,31–34}.

Un ensayo clínico reciente ha demostrado mejores desenlaces cuando se realiza una monitorización estrecha (*control estricto*, cada 4 semanas) frente a la práctica clínica habitual (cada 12 semanas)³⁵. Aunque, actualmente, no está claro el mejor intervalo de monitorización de los pacientes, parece razonable realizar un control más estrecho (cada 4 semanas) tras el diagnóstico de la enfermedad o siempre que sea necesaria la evaluación de la respuesta a un tratamiento. Una vez alcanzado el objetivo terapéutico, se puede realizar una monitorización trimestral^{9,35}.

Se dispone, actualmente, de varias guías para el manejo de pacientes con APs que suponen una herramienta crucial para el abordaje terapéutico de estos enfermos^{9,36}. En práctica clínica, sin embargo, se recomienda tener en cuenta, a la hora de tomar decisiones terapéuticas, las comorbilidades asociadas a la enfermedad, así como la opinión del paciente, explicando el riesgo/beneficio de cada una de ellas, ya que esto puede favorecer una mayor adherencia y cumplimiento del tratamiento.

El abordaje del riesgo cardiovascular en los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas es importante desde que se conoce la conexión entre la inflamación, la disfunción del endotelio y el incremento de la aterogénesis³⁷. Asociado al papel de la inflamación se ha observado, en los pacientes con APs, un aumento de los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, dislipidemia, etc.) cuya consecuencia es una mayor prevalencia de eventos cardiovasculares³⁸. Otro aspecto significativo en el que tenemos que incidir es la prevención de la obesidad, ya que además de ser un factor de riesgo cardiovascular puede asociarse a una peor respuesta a los tratamientos inmunosupresores y a una mayor dificultad de alcanzar un estado de mínima actividad de la enfermedad³⁹.

De la revisión sistemática en este campo, se infiere que los datos epidemiológicos son insuficientes para llegar a conclusiones definitivas sobre los efectos de los fármacos biológicos y FAME-c en eventos cardiovasculares en los pacientes con APs. Sin embargo, los i-TNF y metotrexato (MTX), actuando como inhibidores de la inflamación, pueden tener efectos cardioprotectores⁴⁰.

Por otra parte, la decisión terapéutica del especialista debe ser lo más costo-eficiente posible con el mayor beneficio clínico para

el paciente, sin que ello suponga una carga extra para el sistema nacional sanitario.

Recomendaciones específicas

Intervención precoz

• **Recomendación 7.** Se recomienda una intervención farmacológica precoz con FAME-c en pacientes con APs, principalmente en aquellos con factores de mal pronóstico basales, con la finalidad de mejorar los signos y los síntomas, la capacidad funcional y la calidad de vida (NE: 4, GR: D).

Aunque la evidencia científica es escasa y controvertida en este campo, se encontraron 6 estudios que responden de forma indirecta a esta pregunta. Entre los factores que influyen sobre la progresión de la lesión estructural articular destacan la mayor duración de la enfermedad^{41,42} y el retraso diagnóstico en pacientes con APs precoz⁴³.

Diversos estudios han evaluado la capacidad funcional tanto en APs precoz como en APs establecida^{35,43,44}. Se ha objetivado que el retraso diagnóstico, el hábito tabáquico, la edad avanzada, el sexo femenino y una historia previa de tratamientos i-TNF se asocian con una peor capacidad funcional^{41,43}.

En el registro sueco de APs precoz se encontró que una menor duración de los síntomas, un HAQ basal bajo y la enfermedad axial en varones fueron factores predictivos independientes de mínima actividad de la enfermedad⁴⁴. Los autores sugieren que el diagnóstico precoz en pacientes con afectación poliarticular puede ser importante para iniciar tratamiento específico de forma más anticipada⁴⁴. Por tanto, aunque no existen muchos estudios que incidan sobre este tema, podemos considerar como factores de mal pronóstico las formas poliarticulares con reactantes inflamatorios elevados, el retraso diagnóstico y terapéutico, la dactilitis, la presencia de erosiones basales y el hábito tabáquico.

En el estudio TICOPA se demostró que la intervención terapéutica precoz y el seguimiento clínico estrecho (cada 4 semanas) consiguieron mejores respuestas clínicas (medidas por ACR y MDA) que la práctica clínica habitual (cada 12 semanas) en una cohorte de APs precoz, aunque no encontraron diferencias en la progresión radiográfica a las 48 semanas³⁵, en gran medida por la poca progresión global de ambas cohortes. Por otra parte, un estudio abierto realizado en 35 pacientes con APs observó que un retraso de 3 meses en el inicio del tratamiento con MTX no tenía un impacto clínico relevante⁴⁵.

Artritis periférica

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y corticoides orales, usados a la dosis mínima necesaria durante el menor tiempo posible, pueden ser útiles como tratamiento sintomático de la APs periférica, sin que esto suponga un retraso en el inicio del tratamiento modificador de la enfermedad en aquellos pacientes en los que esté indicado. El uso de terapia local en forma de infiltraciones de corticoides se recomienda especialmente en el caso de entesitis y dactilitis, y también tiene utilidad en la artritis periférica mono-oligoarticular. El empleo de la ecografía puede ser de utilidad en la guía de estos procedimientos.

Fármacos antirreumáticos sintéticos modificadores de enfermedad (FAME).

Fármacos antirreumáticos sintéticos modificadores de enfermedad convencionales (FAME-c).

• **Recomendación 8.** Se recomiendan los FAME-c (MTX, leflunomida, sulfasalazina) como tratamiento de primera línea de la APs periférica activa (NE: 2 b, GR: C).

• **Recomendación 9.** Se recomienda el MTX como primera elección, por sus efectos sobre la artritis y la psoriasis (NE: 4, GR: D).

En los pacientes con APs periférica, se recomienda el uso de FAME-c como primera opción terapéutica, entre los cuales el MTX debería ser el de elección, siendo la leflunomida y la sulfasalazina otras opciones válidas. Los ensayos clínicos de MTX, por diferentes circunstancias de carácter metodológico, no han conseguido mostrar datos concluyentes sobre su eficacia en APs⁴⁶. Sin embargo, la amplia experiencia en la práctica clínica habitual y los datos procedentes de estudios observacionales y registros sugieren que MTX es eficaz en APs. Así, en el registro noruego, la supervivencia de MTX a los 2 años fue del 65%⁴⁷ y en el estudio TICOPA³⁵ el 22% de los pacientes con MTX en monoterapia alcanzaron la mínima actividad de la enfermedad. Respecto al papel de los FAME-c en la inhibición del daño estructural, por el momento no hay suficiente evidencia⁴⁸, aunque quizás el MTX a dosis altas pueda tener algún efecto⁴⁹. Por todo lo expuesto, se aconseja la utilización de MTX como primera línea terapéutica en base a la amplia experiencia clínica, su eficacia, también, en dominios como la piel⁵⁰, su bajo coste y su acceso universal.

Fármacos antirreumáticos sintéticos modificadores de enfermedad con diana específica (FAME-e): apremilast.

• **Recomendación 10.** Se recomienda la utilización de apremilast para el tratamiento de artritis periférica, tras fracaso o intolerancia a FAME-c, cuando se considere que es más conveniente que la terapia biológica por el perfil del paciente (NE: 2 b, GR: C).

Apremilast es una pequeña molécula que inhibe a la fosfodiesterasa 4 (PDE-4). La inhibición de la PDE-4 provoca un aumento de los niveles intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) modulando la expresión de citocinas inflamatorias⁵¹. Los datos de eficacia de apremilast en artritis periférica, en base a resultados de los ensayos clínicos, parecen inferiores a la terapia biológica⁵²⁻⁵⁴. La ausencia de datos sobre progresión radiográfica, la falta de experiencia en su uso, y de estudios comparativos con FAME-c o biológicos, hace que actualmente haya dudas sobre su lugar en el algoritmo terapéutico de la APs periférica. Por otra parte, su perfil de seguridad es bueno apoyando su utilización en aquellos pacientes en los que, por la presencia de comorbilidades o antecedentes de infecciones severas, no se aconseja el uso de otras opciones terapéuticas⁵⁵. Además, puede favorecer la pérdida de peso (entre 5-10%), aspecto interesante en los pacientes con APs y sobrepeso/obesidad.

Terapias biológicas (i-TNF, anti-IL12/23, anti-IL17).

• **Recomendación 11.** Se recomienda el uso de terapia biológica en pacientes con APs periférica refractarios al menos a un FAME-c (NE: 1 b, GR: A).

En aquellos pacientes con APs periférica en los que los FAME hayan sido ineficaces, o hayan tenido que retirarse por intolerancia, estaría indicado el uso de la terapia biológica. En relación con los agentes i-TNF, diferentes ensayos clínicos han demostrado que son eficaces en todos los dominios de la APs. Se ha evidenciado, también, que poseen un efecto significativo sobre la inhibición del daño estructural^{48,56-58}. Disponemos, además, de 2 nuevos agentes con mecanismo de acción diferente, el ustekinumab (i-IL12/23)⁵⁹⁻⁶¹ y secukinumab (i-IL17)^{62,63}, los cuales han demostrado, recientemente, ser eficaces en controlar las manifestaciones de la APs y en la inhibición del daño radiográfico, por lo que son opciones igualmente válidas para los pacientes con APs y respuesta inadecuada a FAME, especialmente en aquellos casos con afectación cutánea grave.

A pesar de la ausencia de ensayos clínicos que comparen de manera directa la eficacia de las diversas moléculas disponibles, no parece que las diferencias entre ellas sean significativas. Todas son una buena opción de tratamiento en el caso de fracaso a FAME sintético. Sin embargo, basándonos en los años de experiencia en la práctica clínica y la que reflejan los distintos registros internacionales, el panel de expertos sugiere como primera opción los inhibidores de TNF, siendo los demás fármacos opciones igualmente válidas por lo que en último caso debe ser el criterio médico el que prevalezca.

En la [tabla 3](#) se representan las terapias biológicas con indicación actual para el tratamiento de la APs en nuestro país.

- **Recomendación 12.** Se recomienda la utilización de terapia biológica, tanto en monoterapia como en combinación con FAME-c, para todas las manifestaciones periféricas de la APs. La terapia combinada con MTX puede aumentar la supervivencia de los fármacos monoclonales i-TNF, sobre todo los quiméricos (NE: 2 b, GR: C).

Así como en la AR se ha demostrado la utilidad de la terapia biológica en combinación con FAME y la SER recomienda específicamente su uso⁶⁴, en APs hay más controversia. No existen comparaciones directas de eficacia y seguridad entre el tratamiento combinado de MTX y terapia biológica frente al tratamiento con terapia biológica en monoterapia en APs. Los datos procedentes de los ensayos clínicos no objetivan diferencias significativas en cuanto a desenlaces de eficacia (respuestas ACR) o de seguridad entre los pacientes en tratamiento combinado y pacientes con tratamiento biológico en monoterapia^{55,57,63–76}.

Por lo tanto, no se pueden extraer conclusiones válidas de eficacia ni de seguridad para cada fármaco biológico combinado con MTX comparado con terapia biológica en monoterapia. En general, la combinación con MTX no mostró una mejoría clínica significativa⁶⁵. Sin embargo, la terapia combinada con MTX en algunos registros aporta mayor supervivencia del fármaco, especialmente en anticuerpos monoclonales, sobre todo con infliximab, por lo que se podría considerar su uso en esta circunstancia^{77–80}.

- **Recomendación 13.** Se recomienda, en pacientes con APs periférica y fallo a un i-TNF, cambiar a otra terapia biológica, ya sea otro i-TNF o un fármaco con otro mecanismo de acción, como i-IL12/23 o i-IL17 o FAME-e (apremilast) (NE: 1 b, 2 b; GR: B).

Los datos procedentes de los ensayos clínicos indican que la respuesta a un segundo agente i-TNF es buena, aunque inferior en general a la que se obtiene en pacientes no expuestos previamente a estos fármacos. Los registros muestran una ligera reducción de la supervivencia del segundo biológico en comparación con el primero, y claramente peor en el caso del tercero.

No existen estudios que comparen la utilidad de usar un segundo i-TNF frente a un cambio de diana terapéutica (IL12/23 o IL17), por lo que en la actualidad ambas opciones terapéuticas son igualmente válidas. Tanto en los estudios de ustekinumab como en los de secukinumab, al igual que ocurre con los fármacos i-TNF, se demuestra que la respuesta a dichos fármacos en los pacientes que no han sido expuestos previamente a biológicos es superior si se compara con la que se obtiene en los pacientes que ya han fallado a un i-TNF, por lo que la eficacia esperada siempre será mejor cuanto antes utilizemos el fármaco biológico, independientemente de cuál sea este^{63,81–90}. Apremilast también demostró mayores respuestas ACR20 en pacientes que no habían sido expuestos previamente a terapia biológica⁵³.

La [figura 1](#) representa un algoritmo para el manejo de la artritis periférica.

Entesitis

- **Recomendación 14.** Se recomienda, en pacientes con APs y entesitis refractarios a AINE y tratamiento local, el uso de terapia biológica o FAME-e (apremilast) (NE: 2 b, GR: C).

En aquellas formas de APs con afectación predominantemente entesítica se recomienda el uso en primer lugar de AINE, fisioterapia e infiltraciones locales perientésicas con corticoides, pese a que hasta la fecha no hay estudios aleatorizados y controlados con placebo que avalen su eficacia. No existe evidencia que apoye el uso de FAME-c en entesitis. No obstante, en los pacientes con APs y entesitis se podría valorar el uso de FAME-c siempre que haya artritis periférica asociada. Si a pesar del tratamiento anterior no se consigue una buena respuesta, el uso de terapia biológica o apremilast sería la opción correcta⁹¹. Los fármacos i-TNF⁹² y posteriormente ustekinumab^{59,60}, secukinumab^{63,82} y apremilast⁵⁴ han demostrado eficacia en el tratamiento de las entesitis, sin que existan datos que objetiven superioridad clara de un fármaco respecto al resto. Por este motivo, todos ellos serían una buena opción de tratamiento en caso de refractariedad a AINE y/o tratamientos locales. Sin embargo, basándonos en los años de experiencia en la práctica clínica y la que reflejan los distintos registros internacionales, el panel de expertos sugiere como primera opción los i-TNF, siendo los demás fármacos opciones igualmente válidas por lo que en último caso debe ser el criterio médico el que prevalezca.

La [figura 2](#) representa un algoritmo para el manejo de la entesitis.

Dactilitis

- **Recomendación 15.** Se recomienda, en pacientes con APs y dactilitis refractaria a AINE y tratamiento local con infiltraciones de corticoides, el uso de terapia biológica o FAME-e (apremilast) (NE: 2 b, GR: C).

En aquellas formas de APs con presencia de dactilitis se recomienda el uso, en primer lugar, de AINE e infiltraciones locales con corticoides, aunque por el momento no disponemos de estudios aleatorizados y controlados con placebo que avalen su eficacia. En los pacientes con APs y dactilitis se podría valorar el uso de FAME-c siempre que haya artritis periférica asociada. Los FAME-c tienen un tamaño de efecto en general pequeño en dactilitis puras⁹². Los fármacos i-TNF⁹², ustekinumab^{59,60}, secukinumab^{63,82} y apremilast⁵⁴ tienen datos favorables en dactilitis, sin evidenciar superioridad ninguna de unas moléculas frente a las otras. Estos fármacos son una opción terapéutica en aquellos pacientes en los que las medidas locales hayan fracasado. Sin embargo, basándonos en los años de experiencia en la práctica clínica y la que reflejan los distintos registros internacionales, el panel de expertos sugiere como primera opción los i-TNF, siendo los demás fármacos opciones igualmente válidas por lo que en último caso debe ser el criterio médico el que prevalezca.

La [figura 3](#) representa un algoritmo para el manejo de la dactilitis.

Afectación axial

- **Recomendación 16.** Se recomienda, en pacientes con formas predominantemente axiales de APs refractarias a AINE, el uso de terapia biológica (i-TNF o i-IL17) (NE: 4, GR: D).
- **Recomendación 17.** No se recomienda el uso de FAME-c en formas axiales de APs (NE: 2 b, GR: C).

A falta de estudios específicos en APs con predominio de afectación axial, se siguen las recomendaciones generales para espondiloartritis axial (EspA axial), que incluyen, además del

Tabla 3
Terapias biológicas disponibles para el tratamiento de la artritis psoriásica, según ficha técnica

Terapia biológica	Principio activo	Posología y administración	Indicaciones	Contraindicaciones	Eventos adversos ^a
i-TNF alfa	Adalimumab	-Dosis: 40 mg -Vía: subcutánea -Frecuencia: cada 2 semanas	Artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAME haya sido insuficiente	-Hipersensibilidad al principio activo o excipientes -TBC activa, infecciones graves como sepsis e infecciones oportunistas -IC moderada a grave (NYHA clases III/IV)	-Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento) -Frecuentes: cefalea, infección respiratoria, urinaria, herpes, diarrea -Poco frecuentes: LES, TBC, arritmia, sepsis, citopenia -Raros: ICC, esclerosis múltiple, linfoma, tumor sólido maligno -Muy frecuentes: ninguno
	Certolizumab	-Dosis: 200 mg o 400 mg -Vía: subcutánea -Frecuencia: inicial (400 mg en las semanas 0, 2 y 4), mantenimiento (200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas)	Artritis psoriásica activa en adultos, cuando la respuesta previa al tratamiento con FAME haya sido inadecuada	-Hipersensibilidad al principio activo o excipientes -TBC activa, infecciones graves como sepsis e infecciones oportunistas -IC moderada a grave (NYHA clases III/IV)	-Frecuentes: infecciones bacterianas y víricas, leucopenias, cefalea, HTA, náuseas -Poco frecuentes: sepsis, TBC, infecciones fúngicas, neoplasias del sistema linfático, tumores sólidos, cánceres de piel no melanoma -Raros: pancitopenia, esplenomegalia, melanoma, pericarditis, EPI, neumonitis -Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección, infección respiratoria, urinaria, cutánea
	Etanercept	-Dosis: 25 o 50 mg -Vía: subcutánea -Frecuencia: 25 mg 2 veces por semana (intervalo de 72-96 h); 50 mg una vez a la semana	Artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a una terapia previa con FAME ha sido inadecuada	-Hipersensibilidad al principio activo o excipientes -Sepsis o riesgo de sepsis -Infecciones activas (incluyendo crónicas o localizadas)	-Frecuentes: alergia, autoanticuerpos -Poco frecuentes: infecciones graves, trombocitopenia, psoriasis -Raros: pancitopenia, TBC, LES -Muy frecuentes: infección tracto respiratorio superior
	Golimumab	-Dosis: 50 mg -Dosis: 100 mg en pacientes con artritis psoriásica, con un peso corporal de más de 100 kg y que no alcancen una respuesta clínica adecuada después de 3 o 4 dosis, se puede considerar el aumentar la dosis de golimumab a 100 mg administrados una vez al mes -Vía: subcutánea -Frecuencia: 1 vez al mes, el mismo día de cada mes	Solo, o en combinación con MTX, está indicado en el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos, cuando la respuesta al tratamiento previo con FAME no ha sido adecuada	-Hipersensibilidad al principio activo o excipientes -TBC activa, infecciones graves como sepsis o infecciones oportunistas -IC moderada o grave (NYHA clases III/IV)	-Frecuentes: celulitis, herpes, bronquitis, sinusitis, HTA, infecciones fúngicas superficiales, anemia, anticuerpos, reacción alérgica, depresión, insomnio, cefalea -Poco frecuentes: TBC, ICC, sepsis, neoplasias, ↑ glucosa, lípidos, trombosis, arritmia, trastornos oculares -Raros: reactivación hepatitis B, linfoma, pancitopenia

Tabla 3
(continuación)

Terapia biológica	Principio activo	Posología y administración	Indicaciones	Contraindicaciones	Eventos adversos ^a
	Infliximab	-Dosis (según peso corporal): 5 mg/kg -Vía: perfusión i.v. durante 2 h -Frecuencia: tras primera dosis, otras a las 2 y 6 semanas. Después, 1 cada 6-8 semanas	Artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAME no ha sido adecuada Deberá administrarse en combinación con MTX, o usarse en monoterapia si hay contraindicación o intolerancia al mismo	-Hipersensibilidad al principio activo, excipientes u otras proteínas murinas -TBC activa, infecciones graves como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas -IC moderada a grave (NYHA clases III/IV)	-Muy frecuentes: reacción infusional -Frecuentes: cefalea, infección respiratoria, herpes, diarrea -Poco frecuentes: LES, TBC, sepsis, citopenia -Raros: ICC, esclerosis múltiple, linfoma
i-IL17A	Secukinumab	-Dosis: 150 mg -Dosis refractaria a terapia biológica previa: 300 mg -Vía: subcutánea -Frecuencia: inicio en la semana 0, 1, 2 y 3. Luego, mensualmente de mantenimiento, comenzando en la semana 4	Artritis psoriásica activa en pacientes adultos que han mostrado una respuesta inadecuada a tratamientos previos con fármacos FAME	-Hipersensibilidad grave al principio activo, o a algunos de sus excipientes -Infecciones activas clínicamente relevantes (p. ej., TBC activa)	-Muy frecuentes: infecciones de vías respiratorias altas -Frecuentes: herpes oral, rinorrea, diarrea -Poco frecuentes: urticaria, conjuntivitis, neutropenia, candidiasis oral, pie de atleta, otitis externa -Raros: reacciones anafilácticas
i-IL12/23	Ustekinumab	-Dosis inicial de 45 mg administra da por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas -Como alternativa se puede utilizar una dosis de 90 mg en los pacientes con un peso superior a 100 kg	Artritis psoriásica activa en pacientes adultos cuando la respuesta a tratamientos previos no biológicos con FAME ha sido inadecuada	-Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes -Infecciones activas clínicamente importantes (p. ej., TBC activa)	-Muy frecuentes: nasofaringitis y cefalea -Frecuentes: mialgias, dolor de espalda, cansancio, diarrea, mareos -Poco frecuente: infecciones víricas vías respiratorias, infección micótica, depresión, psoriasis pustular, reacciones lugar infección -Raros: reacciones anafilácticas

Los datos de la presente tabla están obtenidos de la ficha técnica de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

EPI: enfermedad pulmonar intersticial; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; i.v.: intravenoso; LES: lupus eritematoso sistémico; MTX: metotrexato; NYHA: New York Heart Association; TBC: tuberculosis; TNF: factor de necrosis tumoral.

^a Eventos adversos: muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes); frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes); poco frecuentes (al menos 1 de cada 1.000 y menos de 1 de cada 100); raros (al menos 1 de cada 10.000 y menos de 1 de cada 1.000 pacientes).

ejercicio físico, el uso de al menos 2 AINE a dosis máximas durante un periodo de 4 semanas cada uno⁹³. En aquellos pacientes en los que estas medidas sean ineficaces se puede iniciar terapia biológica. El uso de FAME-c no está justificado, por falta de evidencia científica suficiente para indicar el uso de apremilast en pacientes con EspA axial. Un estudio piloto en fase II doble ciego, controlado con placebo y realizado en un solo centro, valoró la eficacia de

apremilast 30 mg frente a placebo durante 12 semanas, en 36 pacientes con espondilitis anquilosante activa⁹⁴. Aunque existían diferencias a favor de los pacientes tratados con apremilast, estas no alcanzaron significación estadística, incluido el cambio en BASDAI a la semana 12 que fue el objetivo principal del estudio.

A falta de estudios comparativos, el primer agente biológico debería ser, atendiendo a la práctica clínica habitual, un i-TNF. No obstante, los datos recientemente publicados de secukinumab en

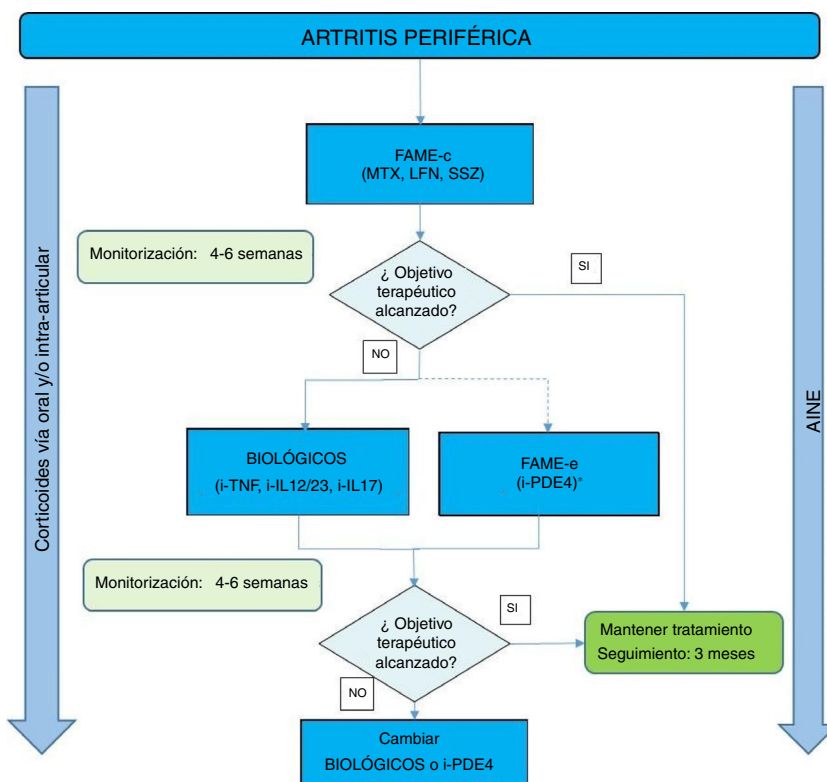


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la artritis periférica.

FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; FAME-c: FAME convencionales; FAME-e: FAME específicos; i-TNF: inhibidor del factor de necrosis tumoral; i-IL12, i-IL23 o i-IL17: inhibidor de la interleucina 12, 23 o 17; i-PDE4: inhibidor de la fosfodiesterasa 4. LFN: leflunomida; MTX: metotrexato; SSZ: sulfasalazina.

espondilitis anquilosante son igualmente óptimos⁹⁵, aunque en la actualidad no existe indicación de este fármaco en la forma no radiográfica.

Una reciente publicación de ustekinumab⁹⁶ de un análisis post-hoc de sus 2 ensayos clínicos en APs demostró, en el subgrupo de pacientes con espondilitis psoriásica, una mejoría significativa de los índices BASDAI y ASDAS-PCR a la semana 24.

En referencia al efecto de las terapias biológicas sobre el daño estructural en APs axial, por el momento no disponemos de ensayos que demuestren efecto significativo, aunque hay datos a favor de un posible efecto enlentecedor de la progresión radiográfica espinal asociado a la terapia biológica en EspA axial^{97,98}.

La figura 4 representa un algoritmo para el manejo de la enfermedad axial.

Discusión

Este nuevo documento de Recomendaciones de la SER pretende servir de guía en el tratamiento con FAME sintéticos y terapia biológica para los profesionales que atienden a pacientes con APs. Estas recomendaciones, basadas en la mejor evidencia científica disponible y en la experiencia clínica de expertos en APs, toman como base las recomendaciones provenientes tanto del Consenso anterior como de la última versión de la ESPOGUIA 2015¹².

La APs representa una de las artritis crónicas más heterogéneas desde el punto de vista clínico, lo cual supone que las distintas aproximaciones terapéuticas y las diferentes modalidades de evaluación de resultados en esta entidad son un reto actual para cualquier clínico que diagnostique y trate a esta población⁸. A pesar de que en los últimos años se han ido incorporando nuevos fármacos con mecanismos de acción distintos, y se han testado diferentes modalidades de tratamiento (estrategias T2T), el manejo global de los pacientes con APs sigue siendo un reto. Por tanto, la primera finalidad de

este documento de recomendaciones es proporcionar al clínico la mejor evidencia disponible (y, en su defecto, la mejor opinión consensuada por los panelistas) para un uso racional y fundado de las diversas opciones de tratamiento con FAME sintéticos y biológicos en APs.

Se han mantenido aquellas aportaciones valiosas del documento previo de consenso en APs, por tanto, lo dicho en aquel documento sobre los FAME-c se mantienen en el presente¹¹. A diferencia del anterior documento de consenso para el uso de biológicos en APs, en el presente documento se proporcionan una serie de principios jerárquicos de manejo de la enfermedad, se revisa la mejor evidencia sobre las nuevas moléculas surgidas y aprobadas desde el anterior consenso, y se aporta un algoritmo de manejo de la APs. Con todo ello, el grupo de expertos espera que el manejo de la APs en nuestro país se guíe por la mejor evidencia, reduciendo a un mínimo la variabilidad propia del manejo de cualquier proceso médico complejo como lo es la APs.

Recientemente se han publicado las recomendaciones EULAR y GRAPPA para el manejo de la APs^{9,10}. Nuestro documento, si bien puede solapar algunos aspectos contenidos en dichas recomendaciones, se ha adaptado al máximo a la realidad asistencial de los pacientes con APs en España, aspecto que puede resultar clave para la generalización de las recomendaciones contenidas en el mismo.

A diferencia de las recomendaciones de GRAPPA que tocan aspectos relativos a la afectación cutáneo-ungueal de la enfermedad psoriásica, nuestro documento no aborda estos aspectos, pues estimamos que ambos procesos en su manejo corresponden al dermatólogo, y la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) publica con regularidad documentos de consenso parecidos al nuestro, pero obviamente centrados en el manejo de estos 2 dominios⁹⁹.

En los últimos años se han ido incorporando al arsenal terapéutico de la APs terapias novedosas por su mecanismo de acción. Este

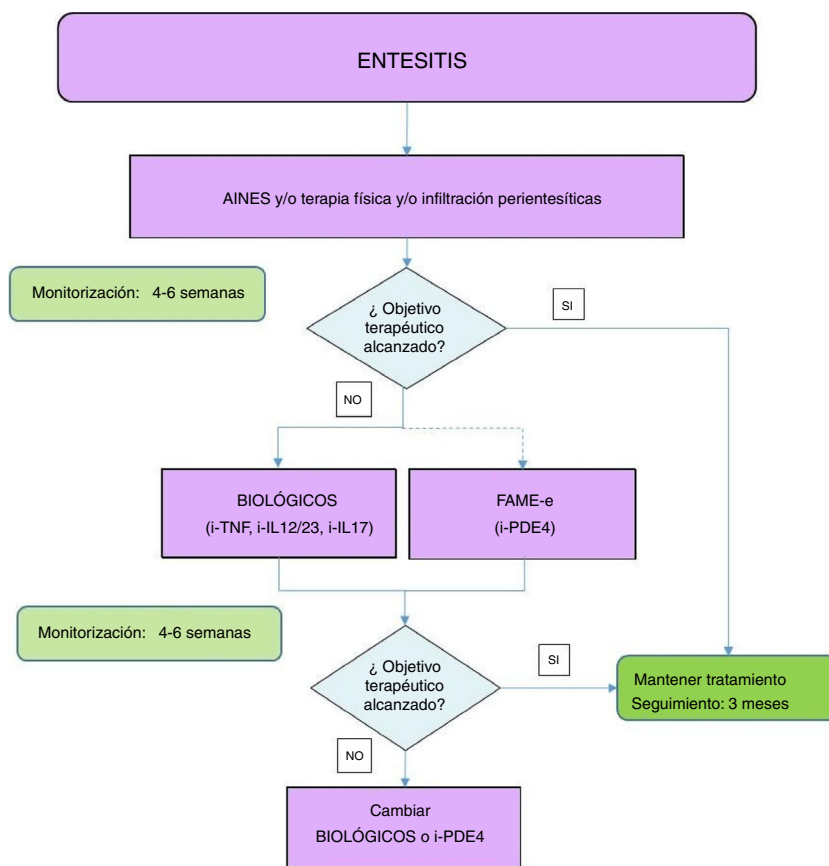


Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la entesitis.

AINE: antiinflamatorios no esteroides; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; FAME-e: FAME específicos; i-TNF: inhibidor del factor de necrosis tumoral; i-IL12, i-IL23 o i-IL17: inhibidor de la interleucina 12, 23 o 17; i-PDE4: inhibidor de la fosfodiesterasa 4.

documento ha incorporado estas nuevas evidencias, sobre todo en lo referente a la inhibición de la ruta IL12/23 e IL17 (ustekinumab y secukinumab, respectivamente). A este respecto se ha decidido situar a los i-TNF, i-IL12/23 e i-IL17 al mismo nivel, aspecto que se plasma también en el algoritmo terapéutico. Este hecho se basa en que, a pesar de la ausencia de ensayos clínicos que comparen de manera directa la eficacia de las diversas moléculas disponibles, no parece que las diferencias entre ellas sean significativas. En el apartado de nuevos fármacos también hemos incorporado un nuevo FAME con diana específica, el inhibidor de PDE-4 (apremilast). Solo la experiencia clínica despejará las dudas que existen sobre su lugar en el algoritmo terapéutico de la APs⁷. Las recomendaciones referentes a estos nuevos fármacos para la APs se basan en la mejor evidencia disponible, pero deben ser valoradas desde la cautela que impone el que son fármacos de reciente incorporación. Por tanto, los aspectos de efectividad y seguridad a medio-largo plazo son aún desconocidos desde una perspectiva «real world evidence» (RWE) o de práctica cotidiana.

La APs y la psoriasis son entidades con un numeroso grupo de comorbilidades asociadas, lo que ha llevado a algunos expertos a proponer el concepto de enfermedad psoriásica para capturar mejor ese carácter sistémico de ambas entidades¹⁰⁰. Dentro de esas comorbilidades, quizá la más relevante sea la de índole cardiovascular. Es por ello que en este documento se han incorporado recomendaciones concretas al respecto, si bien reconociendo que este dominio de la enfermedad está en plena evolución y las posibles bondades de los FAME sintéticos y biológicos sobre la reducción del riesgo cardiovascular necesitan ser sustentadas con más evidencias.

Uno de los aspectos más presentes en la literatura reciente es el de optimización de las terapias biológicas. En el presente documento no se hace una recomendación concreta al respecto ya que no existen datos publicados que sean consistentes, pero sí se recoge la necesidad de evaluar de modo individualizado este tipo de estrategia. La optimización de las terapias biológicas se ha incorporado a la rutina de manejo de estos pacientes en nuestro país, existiendo razones de seguridad, efectividad, costes y equidad asistencial para apoyar este tipo de aproximación. Recientemente, la SER y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria han publicado un documento de posicionamiento para la optimización de la terapia biológica en distintas enfermedades reumatológicas, incluyendo la APs¹⁰¹. Con todo, este aspecto va dirigido principalmente a los i-TNF, pues dada la muy reciente incorporación de otros biológicos no i-TNF, no es posible hacer una extrapolación sobre optimización a estos nuevos agentes.

En el momento actual solo se ha publicado un ensayo sobre aproximación T2T en APs (estudio TICOPA) que parece indicar que esta modalidad de manejo puede conseguir mejores resultados en los desenlaces cutáneos y articulares en comparación con un manejo estándar, si bien a costa de más eventos adversos³⁵. Creemos que aún se precisa de más información sobre este tipo de abordaje de la enfermedad antes de realizar una recomendación positiva al respecto. Por otra parte, aunque la evidencia para una intervención precoz con FAME en APs no se apoya en evidencias muy sólidas, resulta obvio que un diagnóstico temprano de la enfermedad, un reconocimiento de los factores de pronóstico adverso o de mala evolución, y la consiguiente instauración de intervenciones farmacológicas precoces, deben sentar las bases de un mejor manejo de la

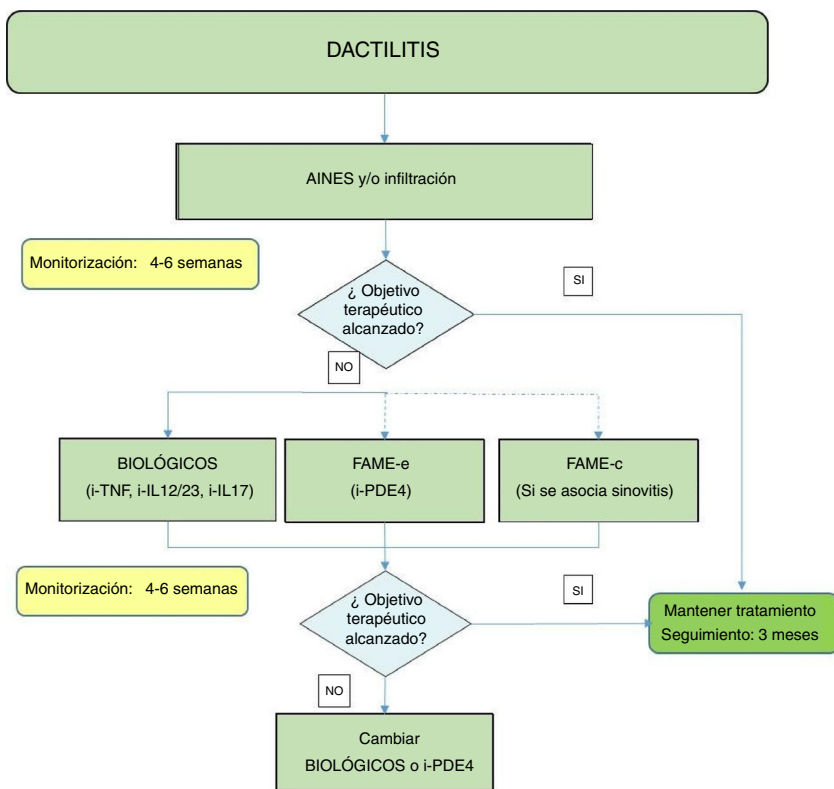


Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la dactilitis.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; FAME-c: FAME convencionales; FAME-e: FAME específicos; i-TNF: inhibidor del factor de necrosis tumoral; i-IL12, i-IL23 o i-IL17: inhibidor de la interleucina 12, 23 o 17; i- PDE4: inhibidor de la fosfodiesterasa 4.

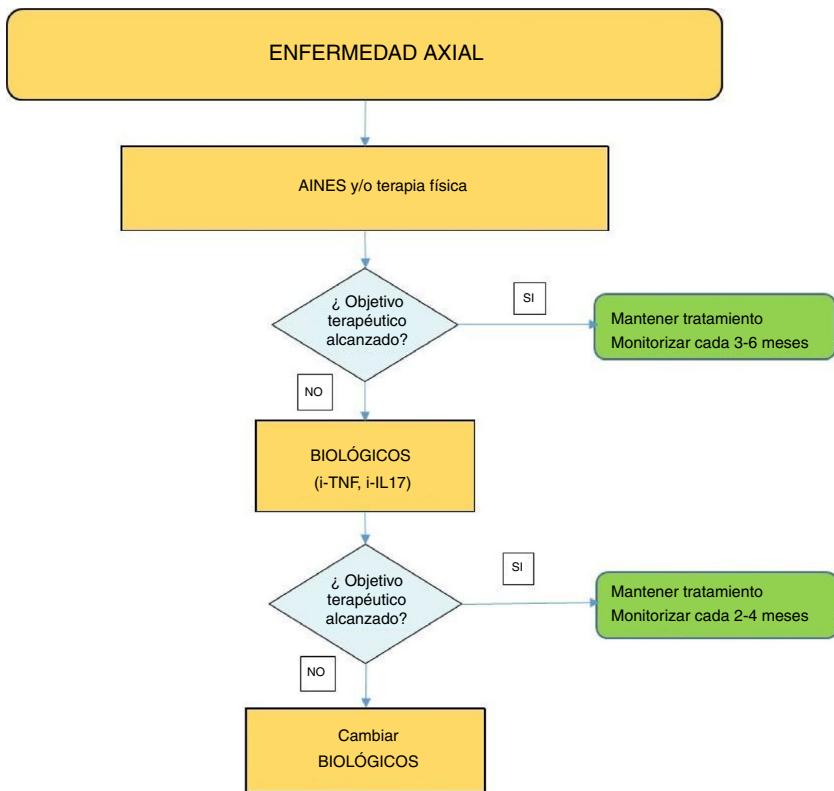


Figura 4. Algoritmo de tratamiento de la enfermedad axial.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; i-TNF: inhibidor del factor de necrosis tumoral; i-IL17: inhibidora de la interleucina 17.

enfermedad en todos sus dominios, y, por ende, una mejora general en la evolución de la APs¹⁰².

Tampoco estas recomendaciones señalan nada con respecto al uso de biosimilares en APs. Un biosimilar es un fármaco biológico que contiene una versión de la sustancia activa de un producto biológico original ya autorizado (fármaco de referencia). En relación con su producto original, un biosimilar debe demostrar una alta similitud en cuanto a calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia, aspectos que deben ser contrastados por medio de los correspondientes ensayos clínicos aleatorizados. Actualmente, el uso seguro de estos productos en nuestro país está garantizado gracias al marco regulatorio establecido en términos de calidad, criterios preclínicos y clínicos por autoridades reguladoras como la EMA. La intercambiabilidad y sustitución terapéutica de estos medicamentos no debería hacerse de forma automática y bajo criterios puramente económicos, pues el beneficio del paciente debe primar siempre en nuestras decisiones. Por tanto, el panel de expertos de estas recomendaciones está en la línea con lo ya expresado por la SER en su documento de posicionamiento al respecto¹⁰³.

En resumen, este nuevo documento de recomendaciones reúne la mejor evidencia disponible, incorporando aquella referida a nuevas moléculas y nuevos enfoques de tratamiento en APs, junto con la visión de reumatólogos expertos en esta enfermedad. La esencia de este manuscrito ha sido recoger todos aquellos aspectos que ayuden al clínico a tomar una decisión terapéutica razonada ante un caso de APs. Esto significa que, a la hora de elegir un determinado fármaco, dicha decisión debería incorporar aspectos propios de la enfermedad (fenotipo clínico, severidad, factores de mal pronóstico) junto con otros propios de cada molécula (evidencia, experiencia, eficacia, seguridad, optimización). En algunos casos los costes económicos podrían ser una circunstancia a tener en cuenta, sobre todo cuando no se puedan establecer diferencias en base a una evidencia científica, sin que ello suponga una limitación absoluta del criterio médico, que es la base de la decisión final.

Necesariamente, en un futuro próximo será preciso revisar y actualizar las recomendaciones contenidas en este documento, pues en el horizonte cercano están nuevas moléculas, nuevos modos de tratamiento, y seguramente contaremos con mejores evidencias sobre aspectos que aún la demandan, como el rol terapéutico de los actuales y futuros tratamientos sobre el riesgo cardiovascular, el uso de biosimilares, o la optimización de las actuales y futuras terapias biológicas.

Agenda de investigación

A pesar de que estas recomendaciones deberían resultar útiles para un mejor abordaje de la APs, el panel de expertos reconoce que quedan múltiples aspectos por cubrir en la futura agenda de investigación. Entre otros se pueden mencionar los siguientes:

- Evaluar desde una visión RWE la verdadera efectividad y seguridad de las nuevas moléculas aprobadas para la APs.
- Estudiar si existe un fenotipo particular de la APs en la que quepa el uso inicial de terapia biológica sin necesidad previa de FAME sintéticos.
- Analizar el papel terapéutico de combinación de nuevos FAME sintéticos (apremilast) con la terapia biológica o FAME sintéticos convencionales.
- Valorar biomarcadores farmacogenómicos de respuesta terapéutica.
- Profundizar en los efectos terapéuticos de las actuales y futuras moléculas sobre la reducción del riesgo cardiovascular de esta población.
- Buscar las evidencias que apoyen el uso terapéutico precoz de los FAME actuales y futuros sobre los distintos dominios de la enfermedad psoriásica.
- Estudiar en profundidad el nicho terapéutico que las nuevas moléculas pueden ocupar en los algoritmos de tratamiento de la APs.
- Mejorar las estrategias de optimización de las terapias biológicas en APs.
- Ampliar las evidencias para poder recomendar con solidez las estrategias T2T.
- Analizar el efecto de las terapias biológicas sobre la inhibición progresión radiográfica en las formas APs axial.
- Evaluar el papel de los biosimilares en el manejo de la APs.
- Desarrollar estudios fisiopatológicos en los distintos fenotipos de la enfermedad, para entender qué células y moléculas predominan en cada uno de ellos de forma que mejoremos nuestra estrategia terapéutica.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Fundación Española de Reumatología.

Conflicto de intereses

Chamaida Plasencia Rodríguez ha recibido una beca sin restricciones de Pfizer; honorarios como ponente de Pfizer.

Juan Carlos Torre Alonso ha recibido financiación de MSD, Abbvie, Pfizer, Celgene, Janssen para la asistencia a cursos/congresos; y ha recibido honorarios como ponente y consultoría de MSD, Abbvie, Pfizer, UCB, Celgene y Novartis.

Juan D Cañete Crespillo ha recibido financiación de Novartis, Janssen y Celgene para la asistencia a reuniones, congresos y cursos; honorarios de Abbvie, Janssen y Celgene en concepto de ponencias; y ha recibido financiación de Abbvie, Celgene, Boehringer, Janssen y Novartis en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Ruben Queiro Silva ha recibido financiación de Abbvie, Celgene, Pfizer, MSD, Janssen y UCB para la asistencia a reuniones, congresos, cursos y en concepto de ponencias; financiación de Janssen y Celgene por participar en una investigación; y ha recibido ayuda económica de Novartis, Abbvie, UCB, Celgene y Pfizer en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Mireia Moreno Martínez-Losa ha recibido financiación de Abbvie, Pfizer, MSD, Janssen, Celgene, MSD, Roche y UCB para la asistencia a reuniones, congresos, cursos y en concepto de ponencias; y ha recibido ayuda económica de Janssen en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Raquel Almodóvar González ha recibido financiación de Abbvie, Pfizer, MSD, Roche para la asistencia a reuniones, congresos y cursos; honorarios de Abbvie, Celgene, Novartis, Pfizer, Roche, UCB en concepto de ponencias; y ha recibido financiación de Abbvie, Jansen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche para la realización de programas educativos o cursos. Y ha recibido ayuda económica de Abbvie,

Celgene, Janssen, MSD, Pfizer, UCB en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Carlos Montilla Morales ha recibido financiación de Abbvie, MSD y Janssen para la asistencia a reuniones, congresos, cursos y en concepto de ponencias. Ha recibido ayuda económica de Janssen en concepto de consultoría.

Julio Ramírez García ha recibido financiación de MSD, Abbvie, Pfizer, Bristol, UCB, Novartis, Janssen, Celgene y Roche en concepto de ponencias científicas y para la asistencia a reuniones, congresos y cursos de formación.

Petra Díaz del Campo Fontecha ha declarado su ausencia de conflicto de intereses.

Agradecimientos

El grupo de expertos del presente trabajo quiere manifestar su agradecimiento a los facultativos de reumatología que han participado en la fase de revisión de la evidencia: Miguel Ángel Abad Hernández, José de la Mata Lord, Félix M Francisco Hernández, Jesús Maese Manzano, María Betina Nishishniya Aquino y Ana Ortiz García. También quieren agradecer al Dr. Federico Diaz Gonzalez, director de la Unidad de Investigación de la SER, por su participación en la revisión del manuscrito final y por contribuir a preservar la independencia de este documento. También agradecen a Daniel Seoane, metodólogo de la SER, y Mercedes Guerra, documentalista de la SER, por su colaboración en el presente trabajo.

Bibliografía

- Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3:55–78.
- Siegel EL, Orbai AM, Ritchlin CT. Targeting extra-articular manifestations in PsA: A closer look at enthesitis and dactylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:111–7.
- Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:451–85.
- FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: Genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:115.
- Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewe R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:3–5.
- Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EM, FitzGerald O, Winthrop K, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: Current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:319–26.
- Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, van der Heijde D, Dougados M, Emery P, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: A systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:490–8.
- Olivieri I, d'Angelo S. Psoriatic arthritis in 2015: Advancement continues in imaging, tight control and new drugs. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:76–8.
- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:499–510.
- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:1060–71.
- Fernández-Sueiro JL, Juanola Roura X, Cañete JD, Torre-Alonso JC, García de Vicuña R, Queiro R, et al. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis psoriásica. *Reumatol Clin*. 2011;7:179–88.
- Sociedad Española de Reumatología. Grupo de trabajo ESPOGUIA. Guía de práctica clínica para el tratamiento de la espondiloartritis axial y la artritis psoriásica. [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2015.
- D'Angelo S, Palazzi C, Gilio M, Leccese P, Padula A, Olivieri I. Improvements in diagnostic tools for early detection of psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12:1209–15.
- Durham LE, Taams LS, Kirkham BW. Psoriatic arthritis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2016;77:C102–8.
- Queiro R, Coto P, Rodríguez J, Notario J, Navio Marco T, de la Cueva P, et al. Multidisciplinary care models for patients with psoriatic arthritis. *Reumatol Clin*. 2017;13:85–90.
- Torre Alonso JC, Carmona L, Moreno M, Galíndez E, Babío J, Zarco P, et al. Identification and management of comorbidity in psoriatic arthritis: Evidence- and expert-based recommendations from a multidisciplinary panel from Spain. *Rheumatol Int*. 2017;37:1239–48. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-017-3702-9>.
- Di Minno MN, Peluso R, Iervolino S, Lupoli R, Russolillo A, Scarpa R, et al. Obesity and the prediction of minimal disease activity: A prospective study in psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:141–7.
- Leeb BF, Andel I, Sautner J, Fassl C, Nothnagl T, Rintelen B. The Disease Activity Score in 28 joints in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007;57:256–60.
- Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, Waxman R, Coates LC, Veale JD, et al. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:272–7.
- Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1441–7.
- Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J, Gladman DD, Kreuger GG, Callis-Duffin K, et al. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). *Ann Rheum Dis*. 2013;72:986–91.
- Salaffi F, Ciapetti A, Carotti M, Gasparini S, Gutierrez M. Disease activity in psoriatic arthritis: Comparison of the discriminative capacity and construct validity of six composite indices in a real world. *Biomed Res Int*. 2014;2014:5281052014.
- Gladman DD, Landewe R, McHugh NJ, FitzGerald O, Thaci D, Coates L, et al. Composite measures in psoriatic arthritis: GRAPPA 2008. *J Rheumatol*. 2010;37:453–61.
- Helliwell PS, FitzGerald O, Fransen J. Composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis: A report from the GRAPPA 2013 meeting on development of cutoffs for both disease activity states and response. *J Rheumatol*. 2014;41:1212–7.
- Armstrong AW, Gelfand JM, Garg A. Outcomes research in psoriasis and psoriatic arthritis using large databases and research networks: A report from the GRAPPA 2013 Annual Meeting. *J Rheumatol*. 2014;41:1233–6.
- Van den Bosch F, Kavanaugh A, Kron M, Kupper H, Mease PJ. Clinical remission in patients with active psoriatic arthritis treated with adalimumab and correlations in joint and skin manifestations. *J Rheumatol*. 2015;42:952–9.
- Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassara E, Pasquetti P, Olivieri I, et al. Criteria, frequency, and duration of clinical remission in psoriatic arthritis patients with peripheral involvement requiring second-line drugs. *J Rheumatol Suppl*. 2009;83:78–80.
- Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassara E, Pasquetti P, Olivieri I, et al. Frequency and duration of clinical remission in patients with peripheral psoriatic arthritis requiring second-line drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:872–6.
- Coates LC, Cook R, Lee KA, Chandran V, Gladman DD. Frequency, predictors, and prognosis of sustained minimal disease activity in an observational psoriatic arthritis cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:970–6.
- Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: A proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:48–53.
- Tillett W, Eder L, Goel N, de Wit M, Gladman DD, FitzGerald O, et al. Enhanced patient involvement and the need to revise the core set – Report from the Psoriatic Arthritis Working Group at OMERACT 2014. *J Rheumatol*. 2015;42:2198–203.
- Machado PM, Raychaudhuri SP. Disease activity measurements and monitoring in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28:711–28.
- Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: Assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59:686–91.
- Nell-Duxneuner VP, Stamm TA, Machold KP, Pflugbeil S, Aletaha D, Smolen JS. Evaluation of the appropriateness of composite disease activity measures for assessment of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:546–9.
- Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): A UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10012):2489–98.
- Coates LC, Ritchlin CT, Kavanaugh AF. GRAPPA treatment recommendations: An update from the GRAPPA 2013 Annual Meeting. *J Rheumatol*. 2014;41:1237–9.
- Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, Dierssen T, Martin J, Gonzalez-Gay MA. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum*. 2007;57:1074–80.
- Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, Sattar N, McInnes I, Nurmohamed MT. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: A systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:211–6.
- Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ, Gladman DD. Obesity is associated with a lower probability of achieving sustained minimal disease activity state among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:813–7.
- Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in

- rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:480–9.
41. Tillett W, Jadon D, Shaddick G, Cavill C, Korendowych E, de Vries CS, et al. Smoking and delay to diagnosis are associated with poorer functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1358–61.
 42. Gladman DD, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? *Ann Rheum Dis.* 2011;70:2152–4.
 43. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1045–50.
 44. Theander E, Husmark T, Alenius GM, Larsson PT, Teleman A, Geijer M, et al. Early psoriatic arthritis: Short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:407–13.
 45. Scarpa R, Peluso R, Atteno M, Manguso F, Spano A, Iervolino S, et al. The effectiveness of a traditional therapeutical approach in early psoriatic arthritis: Results of a pilot randomised 6-month trial with methotrexate. *Clin Rheumatol.* 2008;27:823–6.
 46. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1368–77.
 47. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Heiberg MS, Koldingsnes W, Rodevand E, et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:671–6.
 48. Goulabchand R, Mouterde G, Barnetche T, Lukas C, Morel J, Combe B. Effect of tumour necrosis factor blockers on radiographic progression of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:414–9.
 49. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Reappraisal of the effectiveness of methotrexate in psoriatic arthritis: Results from a longitudinal observational cohort. *J Rheumatol.* 2008;35:469–71.
 50. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2014;170:274–303.
 51. Schett G, Sloan VS, Stevens RM, Schafer P. Apremilast: a novel PDE4 inhibitor in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2010;2:271–8.
 52. Schett G, Wollenhaupt J, Papp K, Joos R, Rodrigues JF, Vessey AR, et al. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3156–67.
 53. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1020–6.
 54. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Longterm (52-week) results of a phase III randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2015;42:479–88.
 55. Crowley J, Thaci D, Joly P, Peris K, Papp KA, Goncalves J, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for ≥ 156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:310–7.
 56. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman D, van der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: Results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1689–94.
 57. Mease P, Maldonado M, Wollenhaupt J, Deodhar A, Gladman D, Stach C, et al. Effect of certolizumab pegol over 48 weeks on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis with and without prior tumor necrosis factor inhibitor exposure. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53 Suppl. 1:i137–8.
 58. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol.* 2006;33:712–21.
 59. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013;382:780–9.
 60. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:990–9.
 61. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, Li S, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: Results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1000–6.
 62. Van der Heijde D, Landewe RB, Mease PJ, McInnes IB, Conaghan PG, Pricop L, et al. Brief Report: Secukinumab provides significant and sustained inhibition of joint structural damage in a phase III study of active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1914–21.
 63. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015;386:1137–46.
 64. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Cáliz R, et al. 2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2015;11:279–94.
 65. Behrens F, Canete JD, Olivieri I, van Kuijk AW, McHugh N, Combe B. Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: A systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:915–26.
 66. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3279–89.
 67. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: Forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56:476–88.
 68. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: Safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2264–72.
 69. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, Brocq O, Robertson D, Pedersen RD, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ.* 2010;340:c147.
 70. Combe B, Behrens F, McHugh N, Brock F, Kerkmann U, Kola B, et al. Comparison of etanercept monotherapy and combination therapy with methotrexate in psoriatic arthritis: Results from 2 clinical trials. *J Rheumatol.* 2016;43:1063–7.
 71. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009;60:976–86.
 72. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Krueger GG, Gladman DD, van der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: Results from a long-term extension of the randomised, placebo-controlled GO-REVEAL study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1777–85.
 73. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: Results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* 2005;52:1227–36.
 74. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: Results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1150–7.
 75. Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: Results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:498–505.
 76. Van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, Antoni C, Krueger GG, Guzzo C, et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2698–707.
 77. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rodevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: Results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2008;59:234–40.
 78. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Lexberg AS, Rodevand E, et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: Results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:132–7.
 79. Glinborg B, Ostergaard M, Dreyer L, Krogh NS, Tarp U, Hansen MS, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: Results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum.* 2011;63:382–90.
 80. Hoa S, Choquette D, Bessette L, Sauvageau D, Haraoui B, Pelletier JP, et al. Comparing adalimumab and etanercept as first line agents in patients with psoriatic arthritis: data from the Rheumadata, clinical database and registry [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2013;65 Suppl. 10:S145.
 81. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:48–55.
 82. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2015;373:1329–39.

83. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Kalstad S, Rodevand E, et al. Switching between TNF inhibitors in psoriatic arthritis: Data from the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1840–4.
84. Glinthborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Andersen MD, Tarp U, Loft AG, et al. Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumor necrosis factor alpha inhibitor therapy: Results from the Danish Nationwide DANBIO Registry. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1213–23.
85. Kristensen LE, Lie E, Jacobsson LT, Christensen R, Mease PJ, Bliddal H, et al. Effectiveness and feasibility associated with switching to a second or third TNF inhibitor in patients with psoriatic arthritis: A cohort study from Southern Sweden. *J Rheumatol.* 2016;43:81–7.
86. Soubrier AS, Bele-Philippe P, Cortet B, Ramdane-Sebbane N, Bacle-Boutry MA, Lemeunier L, et al. Treatment response, drug survival and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy in 193 patients with psoriatic arthritis: a twelve-year «real life» experience. *Joint Bone Spine.* 2015;82:31–7.
87. Coates LC, Cawkwell LS, Ng NW, Bennett AN, Bryer DJ, Fraser AD, et al. Sustained response to long-term biologics and switching in psoriatic arthritis: Results from real life experience. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:717–9.
88. Ruwaard J, Kneepkens E, Marsman A, Vogelzang E, van der Horst-Bruinsma IE, Rispens T, et al. Efficacy of switching tumor necrosis factor α inhibitor to a second tumor necrosis factor α inhibitor and the influence of drug levels and anti-drug antibodies in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:271.
89. Gladman DD, Sampalis JS, Illouz O, Guerette B. Responses to adalimumab in patients with active psoriatic arthritis who have not adequately responded to prior therapy: Effectiveness and safety results from an open-label study. *J Rheumatol.* 2010;37:1898–906.
90. Genovese MC, Mease PJ, Greenwald MW, Ritchlin CT, Beaulieu AD, Deodhar A, et al. Efficacy and safety of brodalumab over one year in patients with psoriatic arthritis with and without prior exposure to a biologic. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1052–3.
91. Orbai AM, Weitz J, Siegel EL, Siebert S, Savage LJ, Aydin SZ, et al. Systematic review of treatment effectiveness and outcome measures for enthesitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41:2290–4.
92. Rose S, Toloza S, Bautista-Molano W, Helliwell PS. Comprehensive treatment of dactylitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41:2295–300.
93. Juanola Roura X, Zarco Montejo P, Sanz Sanz J, Muñoz Fernandez S, Mulero Mendoza J, Linares Ferrando LF, et al. [Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in spondyloarthritis except for psoriatic arthritis]. *Reumatol Clin.* 2011;7:113–23.
94. Pathan E, Abraham S, van Rossen E, Withrington R, Keat A, Charles PJ, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1475–80.
95. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373:2534–48.
96. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, Ritchlin C, You Y, Li S, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: Post-hoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1984–8.
97. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term i-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:710–5.
98. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, Weisman MH, Lee M, Rahbar MH, et al. The impact of tumor necrosis factor alpha inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2645–54.
99. Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30 Suppl. 2:1–18.
100. Husni ME. Comorbidities in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41:677–98.
101. González-Álvaro I, Martínez-Fernández C, Dorantes-Calderón B, García-Vicuña R, Hernández-Cruz B, Herrero-Ambrosio A, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:1200–9.
102. Helliwell P, Coates L, Chandran V, Gladman D, de Wit M, FitzGerald O, et al. Qualifying unmet needs and improving standards of care in psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66:1759–66.
103. Abad Hernández MÁ, Andreu JL, Caracuel Ruiz MÁ, Belmonte Serrano MÁ, Díaz-González F, Moreno Muelas JV. Position paper from the Spanish Society of Rheumatology on biosimilar drugs. *Reumatol Clin.* 2015;11:269–78.