



Original

## Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis psoriásica

Jose Luis Fernández Sueiro<sup>a</sup>, Xavier Juanola Roura<sup>b</sup>, Juan de Dios Cañete Crespillo<sup>c</sup>,  
 Juan Carlos Torre Alonso<sup>d</sup>, Rosario García de Vicuña<sup>e</sup>, Rubén Queiro Silva<sup>f</sup>,  
 Rafael Ariza Ariza<sup>g</sup>, Enrique Batlle Gualda<sup>h</sup> y Estíbaliz Loza Santamaría<sup>i,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología. Hospital Universitario A Coruña. A Coruña. España

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología. Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España

<sup>c</sup> Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Clínic de Barcelona. Barcelona. España

<sup>d</sup> Servicio de Reumatología. Hospital Monte Naranco. Oviedo. Asturias. España

<sup>e</sup> Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España

<sup>f</sup> Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias. España

<sup>g</sup> Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España

<sup>h</sup> Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España

<sup>i</sup> Unidad de Investigación. Sociedad Española de Reumatología. Madrid. España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 4 de diciembre de 2010

Aceptado el 2 de febrero de 2011

On-line el 21 de marzo de 2011

*Palabras clave:*

Consenso

Recomendaciones

Guía

Terapia biológica

Artritis psoriásica

### R E S U M E N

**Objetivo:** Dada la gran cantidad de información actual sobre el uso de terapias biológicas (TB) en la artritis psoriásica (APs), y la variabilidad de la misma en cuanto a su calidad, desde la Sociedad Española de Reumatología (SER) se ha impulsado la generación de recomendaciones basadas en la mejor evidencia posible. Éstas deben de servir de referencia para reumatólogos e implicados en el tratamiento de APs que vayan a utilizar o consideren la utilización de TB.

**Métodos:** Las recomendaciones se emitieron siguiendo la metodología de grupos nominales y basadas en revisiones sistemáticas. El nivel de evidencia y el grado de recomendación se clasificaron según el modelo del *Center for Evidence Based Medicine* de Oxford y el grado de acuerdo se extrajo por técnica Delphi.

**Resultados:** Se realizan recomendaciones sobre el uso de las TB disponibles en la actualidad en nuestro país para el tratamiento de la APs. Estas recomendaciones incluyen la evaluación de la enfermedad, objetivos del tratamiento, esquema terapéutico y cambios en el mismo.

**Conclusiones:** Se presentan las actualizaciones a las recomendaciones SER para el uso de TB en pacientes con APs.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in psoriatic arthritis

#### A B S T R A C T

**Objective:** Due to the amount and quality variability regarding the use of biologic therapy (BT) in psoriatic arthritis (PsA) patients, the Spanish Society of Rheumatology (SER) has promoted the generation of recommendations based on the best evidence available. These recommendations should serve as reference to rheumatologists and those involved in the treatment of patients with PsA, who are using, or about to use BT.

**Methods:** Recommendations were developed following a nominal group methodology and based on systematic reviews. The level of evidence and degree of recommendation was classified according to the model proposed by the Center for Evidence Based Medicine at Oxford. The level of agreement was established through Delphi technique.

*Keywords:*

Consensus

Recommendations

Guide

Biologic therapy

Psoriatic arthritis

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [estibaliz.loza@ser.es](mailto:estibaliz.loza@ser.es) (E. Loza Santamaría).

**Results:** We have produced recommendations for the use of TB currently available for PsA in our country. These recommendations include disease assessment, treatment objectives, therapeutic scheme and switching.

**Conclusions:** We present an update on the SER recommendations for the use of BT in patients with PsA.  
© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria musculoesquelética crónica, habitualmente seronegativa, asociada a la presencia de psoriasis cutánea<sup>1</sup>. La APs ya establecida se clasifica de acuerdo a los criterios CASPAR<sup>2</sup> (tabla 1), aunque todavía está por confirmar la utilidad de estos criterios en la APs de inicio<sup>3</sup>.

Desde el punto de vista clínico, existen cinco grandes áreas de manifestaciones características de la APs: la artritis periférica, vertebral, dactilitis, entesitis y las cutáneo-ungueales<sup>4</sup>. Estas manifestaciones pueden presentarse de forma aislada o confluir en su conjunto en un paciente singular.

Se estima que la prevalencia de la psoriasis cutánea en la población general oscila entre el 0,1 y el 2,8%<sup>5</sup>, y en pacientes con artritis ronda el 7%. La artritis inflamatoria ocurre en el 2-3% de la población general, pero en pacientes con psoriasis la prevalencia de artritis varía del 6 al 42%. Estimar la prevalencia exacta de la APs es complicado debido a la falta de unos criterios diagnósticos y de clasificación de uso generalizado, así como a las dificultades de muchos profesionales para realizar un diagnóstico correcto de la enfermedad<sup>6,7</sup>. Ésta varía del 0,04 al 0,1% en la población general<sup>8</sup>, siendo la incidencia estimada de 3,4 a 8 casos por 100.000 habitantes y año<sup>9-12</sup>.

En relación con el curso y pronóstico de la APs, aunque tradicionalmente se la ha considerado como una forma de artritis menos grave que la artritis reumatoide (AR), toda la información procedente de los estudios en estos últimos años no indica precisamente eso. En general, al igual que sucede en otras enfermedades inflamatorias, incluidas las EsA, el curso es muy variable de unos enfermos a otros.

Distintos estudios ponen de manifiesto que la enfermedad progresa en muchos pacientes, incluso con el uso de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)<sup>13,14</sup>. Finalmente, y en cuanto a la mortalidad, existe cierta controversia en referencia a si está aumentada en la APs. Algunos expertos sostienen que no, pero existen estudios en los que sí lo está, siendo las principales causas de muerte la enfermedad cardiovascular, los trastornos respiratorios y las neoplasias<sup>15,16</sup>.

La estrategia terapéutica en la APs ha estado condicionada por presunciones clínicas no fundamentadas muchas veces en estudios clínicos objetivos. Así se ha asumido que, dependiendo de la clínica, la APs puede ser similar a la AR o a la espondilitis anquilosante (EA), por lo que existen pocos estudios de calidad que evalúen la eficacia

de los FAME en la APs; ninguno además ha evaluado su eficacia a nivel estructural.

El tratamiento utilizado en la APs dependerá, además, del tipo de manifestación predominante (periférica, axial, mixta), de la gravedad de la enfermedad, entendiéndose que la gravedad incluye la actividad de la APs, extensión e impacto sobre el individuo<sup>17</sup>.

### Formas periféricas

El tratamiento de la artritis periférica se basa en el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides (GC) y FAME, de forma aislada o asociados. Puede utilizarse un AINE para el control de los signos y síntomas de la enfermedad si la manifestación articular, entesitis o dactilitis es leve<sup>18</sup>; si la manifestación articular es moderada o severa ( $\geq 3$  articulaciones dolorosas (NAD) o inflamadas (NAT) o casos de entesitis/dactilitis refractarios) se utiliza un FAME o una combinación de ellos: sulfasalacina (SSZ), leflunomida (LEF), metotrexato (MTX) y ciclosporina A<sup>19-22</sup>.

Los GC orales pueden utilizarse a dosis bajas asociados a los FAME para el control de la clínica de la APs. En casos de monoartritis, oligoartritis o poliartritis con articulaciones especialmente sintomáticas o entesitis o dactilitis pueden ser útiles las infiltraciones locales de GC<sup>23</sup>.

### Formas axiales

No existe actualmente un consenso que permita definir la manifestación axial en los pacientes con APs<sup>24</sup>, sin embargo existen ya trabajos que permiten realizar las siguientes consideraciones: la manifestación axial debe considerarse en un paciente que presente dolor vertebral inflamatorio y al menos sacroiliitis radiológica grado II unilateral<sup>4,25,26</sup>.

En el tratamiento de estas manifestaciones se utilizan los AINE. Los FAME no han demostrado eficacia<sup>24</sup>.

### Formas musculoesqueléticas mixtas (periférico más axial)

Se basan en lo comentado anteriormente.

### Dactilitis y entesitis

Pueden presentarse aisladas o en el contexto de una enfermedad más «extendida». En el tratamiento de la dactilitis/entesitis aislada

**Tabla 1**

Criterios CASPAR para la clasificación de la artritis psoriásica.

<b>Enfermedad inflamatoria articular (periférica, vertebral o entesítica), con 3 o más puntos obtenidos de las siguientes categorías:</b>	
<b>a) Categorías</b>	
Presencia actual de psoriasis, historia personal o familiar de psoriasis	
Presencia actual definida como psoriasis en la piel o cuero cabelludo evaluado por un reumatólogo o dermatólogo	2 puntos
La historia personal es la historia de psoriasis obtenida del paciente, dermatólogo, médico de cabecera, reumatólogo u otro personal sanitario cualificado	1 punto
La historia familiar es la historia de psoriasis en un familiar de primer o segundo grado referido por el paciente	1 punto
<b>b) Distrofia psoriásica ungueal, incluidos onicólisis, pitting e hiperqueratosis, observados en la exploración actual</b>	1 punto
<b>c) Factor reumatoide negativo, determinado por cualquier método excepto el látex, preferible ELISA o nefelometría. Los valores serán los del laboratorio local de referencia</b>	1 punto
<b>d) Historia actual de dactilitis, definida como inflamación de todo el dedo o una historia de dactilitis recogida por un reumatólogo</b>	1 punto
<b>e) Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular cerca de los márgenes de la articulación (manos y pies): osificación mal definida (excluidos osteofitos)</b>	1 punto

se puede utilizar para su tratamiento AINE y/o infiltraciones locales con GC. En el caso de dactilitis/entesitis refractarias o una enfermedad más general, pueden utilizarse para su tratamiento FAME. En todo caso, la decisión clínica del FAME a utilizar vendría condicionada por el contexto general de la afección articular.

### Afectación cutánea y ungueal

Está fuera del ámbito de estas recomendaciones la valoración de la manifestación cutánea en los pacientes con APs; sin embargo, cabe reseñar que el grado de extensión de la psoriasis cutánea, valorada conjuntamente con el dermatólogo, deberá tenerse en cuenta en el contexto general del paciente con APs a la hora de escoger un FAME para realizar su tratamiento.

Para más información sobre la terapia convencional en la APs recomendamos consultar la ESPOGUIA<sup>27</sup>.

El objetivo de las presentes recomendaciones es poner en manos de los especialistas en reumatología, y de todos aquellos especialistas (como médicos de atención primaria, médicos internistas, etc.) o profesionales sanitarios que tienen a su cuidado pacientes con APs, un instrumento que pueda servir de orientación para el manejo terapéutico con terapia biológica (TB) de estos pacientes. Señalar que las referentes a la monitorización de la TB se mostrarán en otro documento consensado. Todas estas recomendaciones deben contribuir a mejorar el cuidado de los pacientes con APs. Por otro lado, deben de contribuir a un conocimiento y una mayor difusión de la importancia de esta enfermedad.

### Métodos

Para realizar este consenso, se utilizó una modificación de la metodología de RAND/UCLA<sup>28</sup>. Este documento se basa en las revisiones y recomendaciones de la ESPOGUIA<sup>27</sup> junto con una revisión crítica del consenso previo<sup>29</sup>. Se formó un panel de 19 expertos reumatólogos que pertenecieran al Grupo de Espondiloartritis de la Sociedad Española de Reumatología (SER) (GRESSER) o que hubieran participado en la confección de la ESPOGUIA<sup>27</sup> o del consenso de espondiloartritis (EspA) previo<sup>29</sup>. A estos se les envió un dossier con los consensos previos y la ESPOGUIA. Toda la elaboración del documento se realizó por distribución de tareas y comentarios a las partes. Dos expertos epidemiólogos se encargaron de la metodología del Consenso. En este Consenso no participaron pacientes.

Primero se asignó a cada panelista uno o varios apartados del consenso para su redacción. Una vez completado, se distribuyó a todo el panel para realizar comentarios. Tras ello, miembros de la Unidad de Investigación (UI) de la SER, unificaron, categorizaron, clasificaron y resumieron todos los comentarios para su valoración previa a la reunión del panel.

Se realizó una reunión de grupo nominal moderada por miembros de la UI de la SER. En esta reunión, se discutieron propuestas de modificaciones al documento en relación con el formato y el contenido, incluidas las recomendaciones.

Posteriormente, mediante una encuesta Delphi (vía online de forma anónima) se votaron las recomendaciones del consenso. Los resultados agregados se mostraron a todos los panelistas (Delphi modificado). Las recomendaciones con grado de acuerdo (GA) inferior al 70% fueron reeditadas y votadas en una segunda ronda. Se entiende que existe acuerdo si el panelista vota en una escala de 1 (totalmente en desacuerdo) a 10 (totalmente de acuerdo), 7 o más de 7.

El nivel de evidencia (NE) y el grado de recomendación (GR) se clasificaron de acuerdo con el modelo del *Center for Evidence Based Medicine de Oxford*<sup>30</sup> por miembros de la UI de la SER.

Con toda esta información se redactó el documento definitivo.

### Consideraciones previas

#### Terapia biológica disponible

La ampliación del arsenal terapéutico de la APs con la TB ha supuesto un cambio radical en el paradigma de tratamiento de esta entidad (tabla 2). Actualmente, 4 de estas terapias tienen indicación aprobada por las agencias reguladoras para el tratamiento de los síntomas y signos de la APs activa refractaria a la terapia convencional. Estos agentes son: etanercept (ETN), infliximab (IFX), adalimumab (ADA) y golimumab. Otros fármacos con potencial utilidad, pero sin indicación aprobada actualmente, son: ustekinumab y certolizumab.

La TB se ha mostrado efectiva para el tratamiento de la APs en relación con las manifestaciones articulares y cutáneas incluso en pacientes con enfermedad grave o muy grave<sup>31-37</sup>, tanto a corto plazo<sup>36,38-40</sup> como al año y 2 años de tratamiento<sup>33,41-45</sup>, e incluso a los 5 años<sup>46</sup>. Sin embargo, actualmente no hay suficiente evidencia disponible sobre el uso de muchos fármacos en general (incluyendo los anti-TNF $\alpha$ ) para el tratamiento de la afectación axial en los pacientes con APs. Por ello extrapolamos la evidencia de la EA a la APs. Por otro lado también mejoran la función, calidad de vida y parámetros de laboratorio como la VSG y la PCR<sup>36,44,47-53</sup>.

En estudios con radiografías simples se ha comprobado que disminuyen la progresión de la enfermedad en las articulaciones periféricas<sup>43,54,55</sup>.

En los pacientes con APs el efecto de la TB sobre otro tipo de manifestaciones como la amiloidosis<sup>56</sup>, osteoporosis<sup>57</sup> o el riesgo cardiovascular<sup>58,59</sup> está por determinar.

No hay datos que avalen la superioridad de un antagonista del TNF $\alpha$  sobre otro<sup>60</sup>, por lo que la elección concreta dependerá del criterio médico y las circunstancias particulares de cada paciente.

Finalmente, dadas sus diferentes estructuras, antigenicidad y mecanismos de acción, la falta de respuesta a uno de los antagonistas no implica necesariamente la ineficacia de otro, ya se ha visto que un paciente puede responder al cambiar de TB<sup>61-63</sup>.

**Los miembros del panel consideran que los anti-TNF $\alpha$  deben estar disponibles para la práctica terapéutica de la APs, sin ningún tipo de prioridad o jerarquía ajena a la de la propia evidencia científica (NE 5; GR D; GA 93%).**

#### Características de la terapia biológica disponible

*Etanercept*. ETN es una proteína de fusión con el receptor soluble p75 del TNF unido a la Fc de una IgG (tabla 2). El ETN, en estudios realizados en pacientes con psoriasis cutánea, presenta una eficacia dosis dependiente, siendo las dosis de 50 mg 2 veces a la semana (vía subcutánea), el doble de la utilizada habitualmente en la APs, las que obtienen una mayor eficacia<sup>64</sup>.

ETN se ha mostrado más eficaz que el placebo en el tratamiento de la APs activa y refractaria a terapias convencionales (clínica articular y cutánea)<sup>45,55</sup>, que se ha objetivado en parámetros como los recuentos articulares, ACR20, *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PsARC), *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), PASI50. De la misma manera mejora la función (HAQ), calidad de vida (SF-36), VSG y PCR y disminuye el uso de AINE y la progresión radiológica<sup>44,47,51,55</sup>.

ETN se ha mostrado eficaz para el tratamiento de manifestaciones como la entesitis y la dactilitis en la APs<sup>64</sup>.

Se ha observado que con ETN se produce una rápida caída de los niveles de precursores de osteoclastos y una mejoría general del edema medular óseo (objetivado con RM), lo que da cuenta de su (posible) efecto antirresortivo en la APs<sup>57</sup>.

También se ha descrito el posible efecto beneficioso de las infiltraciones intraarticulares de ETN<sup>51</sup>.

*Infliximab*. IFX es un anticuerpo monoclonal de origen quimérico contra el TNF $\alpha$  aprobado para el tratamiento de la APs (tabla 2).

**Tabla 2**  
Agentes biológicos en el tratamiento de artritis psoriásica según ficha técnica (actualizado a diciembre de 2010)<sup>a</sup>.

Principio activo	Posología y administración	Indicaciones	Contraindicaciones	Eventos adversos <sup>b</sup>
Adalimumab	- Dosis: 40 mg - Vía: subcutánea - Frecuencia: cada 2 semanas	- APs activa y progresiva con respuesta insuficiente a FAME	- Alergia al principio activo o excipientes - TBC activa, infecciones graves - IC moderada/grave (NYHA clases III/IV)	- Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento) - Frecuentes: cefalea, infección respiratoria o urinaria, herpes, diarrea - Poco frecuentes: LES, arritmia, TBC, sepsis, citopenia - Raros: ICC, esclerosis múltiple, linfoma, tumor sólido maligno
Etanercept	- Dosis: 25 o 50 mg - Vía: subcutánea - Frecuencia: 25 mg/2 veces semana (intervalo de 72-96 h); 50 mg una vez a la semana	- APs activa y progresiva con respuesta insuficiente a FAME	- Alergia al principio activo o excipientes - Sepsis o riesgo de sepsis - Infecciones activas	- Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección, infección respiratoria, urinaria, cutánea - Frecuentes: alergia, autoanticuerpos - Poco frecuentes: infecciones graves, trombopenia, psoriasis
Golimumab	- Dosis: 50 mg - Vía: subcutánea - Frecuencia: 1/mes, el mismo día de cada mes	- Solo o en combinación con MTX, en APs activa y progresiva y respuesta inadecuada a FAME	- Alergia al principio activo o excipientes - TBC activa u otras infecciones graves como sepsis e infecciones oportunistas - IC moderada/grave (NYHA clases III/IV)	- Raros: pancitopenia, TBC, LES - Muy frecuentes: infección tracto respiratorio superior - Frecuentes: celulitis, herpes, bronquitis, sinusitis, HTA, infecciones fúngicas superficiales, anemia, anticuerpos, reacción alérgica, depresión, insomnio, cefalea - Poco frecuentes: TBC, sepsis, neoplasias, ↑ glucosa, lípidos, ICC, trombos, arritmia, trastornos oculares - Raros: reactivación hepatitis B, linfoma, pancitopenia
Infliximab	- Dosis (según peso): 5 mg/kg - Vía: perfusión iv durante 2 h - Frecuencia: tras primera dosis, otra a las 2 y 6 semanas. Después 1 cada 6-8 semanas	- APs activa y progresiva con respuesta insuficiente a FAME - Se administrará en combinación con MTX, o monoterapia si el MTX está contraindicado/intolerancia	- Alergia al principio activo, excipientes u otras proteínas murinas - TBC activa, infecciones graves - IC moderada/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

APs: artritis psoriásica; ESA: espondiloartritis; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; LES: lupus eritematoso sistémico; MTX: metotrexato; NYHA: *New York Heart Association*; TBC: tuberculosis; TNF: factor de necrosis tumoral;

<sup>a</sup> Los datos de la presente tabla están obtenidos de la ficha técnica de la Agencia Española del Medicamento y la *European Medicines Agency*.

<sup>b</sup> 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).

La dosis recomendada es de 5 mg/kg cada 6-8 semanas por vía intravenosa. Algunos estudios han mostrado que con dosis menores, manteniendo los mismos intervalos se consigue una eficacia similar<sup>65-67</sup>; sin embargo, esos datos proceden de estudios realizados en la EA, por lo que actualmente se hace imposible extrapolar estos resultados a la APs.

En la APs se ha puesto de manifiesto que IFX, siguiendo el régimen habitual, es eficaz tanto para la afectación articular como para la cutánea en pacientes activos y refractarios a al menos un FAME, eficacia que se ha medido en forma de recuentos articulares, respuesta ACR20/50/70, DAS28, PsARC o PASI<sup>32,41,54,68-70</sup>.

De igual manera, IFX se ha mostrado eficaz para el tratamiento de manifestaciones como la entesitis y la dactilitis en la APs<sup>54</sup>, pero también en las manifestaciones intestinales<sup>71</sup> y uveítis (disminución del número de brotes)<sup>72</sup>.

Por otro lado, mejora calidad de vida (SF-36), la función física (HAQ)<sup>48</sup>, la VSG y la PCR<sup>70,73</sup>, y también reduce la progresión radiológica<sup>68,74</sup>.

Al interrumpir el tratamiento con IFX su efecto beneficioso se ha visto que puede mantenerse entre 2 y 6 meses<sup>75</sup>.

**Adalimumab.** ADA es el primer anticuerpo monoclonal totalmente humanizado con alta afinidad por el TNF $\alpha$  humano (tabla 2). La

dosis recomendada es de 40 mg una vez cada 2 semanas por vía subcutánea.

Al igual que los otros agentes anti-TNF $\alpha$ , ADA ha demostrado ser eficaz en pacientes con APs activa y refractaria a terapias habituales, tanto desde el punto de vista articular como cutáneo: en la respuesta ACR20/50/70, PsARC, PASI, PASI/50/75/90/100, dolor, fatiga<sup>34,35,42,49,76</sup>.

ADA igualmente se ha mostrado eficaz para el tratamiento de manifestaciones como la entesitis y la dactilitis en la APs, función (HAQ) y calidad de vida (SF-36, DLQI)<sup>42,43,49</sup> o parámetros de laboratorio<sup>50,53</sup>. También en las manifestaciones intestinales<sup>71</sup> y uveítis (disminución del número de brotes)<sup>72</sup>.

En estudios con radiología simple se ha visto que disminuye progresión de la enfermedad<sup>37,42</sup>. Por otro lado, en un estudio abierto con 6 meses de seguimiento, en la RM de articulaciones periféricas se observó una mejoría significativa en el edema medular óseo sin que empeorara la evaluación de las erosiones. Sin embargo, los parámetros que evaluaban la sinovitis no habían mejorado<sup>77</sup>.

**Golimumab.** Golimumab (tabla 2) es un nuevo anticuerpo monoclonal completamente humano dirigido frente al TNF $\alpha$ . Su dosis recomendada es de 50 mg subcutáneos cada 4 semanas. Golimumab ha demostrado una eficacia superior al placebo en un reciente

ensayo fase III en pacientes con APs activa<sup>36,78</sup>. En dicho ensayo se probó la eficacia a las 14 semanas en las respuestas ACR20 y PASI75. También se confirmaron mejorías significativas en el HAQ, SF-36, *Nail Psoriasis Severity Index* y en las puntuaciones de entesitis. Este efecto se mantuvo hasta la semana 24 del estudio.

Resta por saber si este nuevo agente anti-TNF $\alpha$  tiene la capacidad de ralentizar o detener la progresión del daño estructural que han demostrado sus predecesores.

## Resultados

### Objetivo terapéutico

**El objetivo del tratamiento de la APs es la remisión de la enfermedad o, en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria (MAE) para alcanzar una mejoría significativa de los síntomas y signos, preservar la capacidad funcional, mantener una buena calidad de vida y controlar el daño estructural (NE 5; GR D; GA 100%).**

Para alcanzar una MAE, los pacientes con APs periférica deben reunir al menos 5 de los siguientes 7 criterios:

- NAD  $\leq$  1.
- NAT  $\leq$  1.
- PASI  $\leq$  1 o área de superficie corporal  $\leq$  3%.
- EVN dolor paciente  $\leq$  15.
- EVN actividad paciente  $\leq$  20.
- HAQ  $\leq$  0,5.
- Número de entesis dolorosas  $\leq$  1.

En formas de predominio periférico el panel considera aceptable conseguir, si la afectación es poliarticular, un DAS28  $<$  2,6 (casi remisión) o, en su defecto, un DAS28  $<$  3,2 (baja actividad) y/o una MAE. En las formas oligoarticulares la desaparición completa de la inflamación o, en su defecto, alcanzar una MAE.

Pero si a pesar del tratamiento correcto existe progresión radiológica articular y/o monoartritis y/o artritis aislada de las IFD, dactilitis y/o entesitis, que ocasione una marcada impotencia funcional o altere de forma importante la actividad laboral o calidad de vida del paciente, se considera que hay fracaso terapéutico. Igualmente, la existencia de manifestaciones extraarticulares no controladas (uveítis anterior de repetición, extensa afección cutánea, manifestaciones gastrointestinales, etc.) se considera fracaso al tratamiento.

El objetivo terapéutico en la APs de predominio axial es el de conseguir la menor actividad clínica posible, que idealmente correspondería a un índice BASDAI y valoración global del médico  $\leq$  2 y una valoración general de la enfermedad por el paciente  $\leq$  2 y del dolor axial nocturno  $\leq$  2, en la EVN<sup>79</sup>. No obstante, se consideran aceptables un BASDAI, valoración global del médico y una valoración general de la enfermedad por el paciente y del dolor axial nocturno  $\leq$  4 en la EVN. La persistencia de actividad después de que el paciente se haya sometido a un tratamiento convencional correcto indica fracaso terapéutico<sup>80</sup>.

El objetivo terapéutico en formas mixtas dependerá del patrón predominante.

### Indicaciones de terapia biológica en pacientes con artritis psoriásica

**La TB está indicada en pacientes activos y refractarios a la terapia convencional (AINE, infiltraciones, FAME), excepto en circunstancias particulares en las que la gravedad de la APs (extensión de la psoriasis, dactilitis, entesitis, monoartritis, uveítis, etc.) limiten de modo claro la calidad de vida, las capacidades**

**de ocio o laborales del individuo, haciendo que se pueda indicar la TB sin necesidad de agotar las posibilidades del tratamiento convencional (NE 5; GR D; GA 93,3%).**

Para una información más detallada de la terapia convencional en la APs recomendamos consultar la ESPOGUIA<sup>27</sup>.

#### A) Formas periféricas

En estos pacientes, antes de instaurar una terapia con TB, y al igual que para la indicación de terapia convencional, además de evaluar la actividad de la APs se establecerá el pronóstico de acuerdo con los parámetros de gravedad (número de articulaciones con sinovitis activa, HAQ, enfermedad erosiva, etc.).

En pacientes con formas periféricas de APs previas al uso de TB, es necesario un tratamiento correcto con al menos un FAME del que dispongamos de evidencia documentada de su eficacia<sup>17,19,20</sup>. Los AINE y las dosis bajas de GC orales pueden ser útiles en las formas poliarticulares. En las formas monoarticulares u oligoarticulares, dactilitis o entesopatía, además se recomienda el uso de infiltraciones locales de GC. En monoartritis refractarias se puede usar la terapia intraarticular con radioisótopos.

**En pacientes con APs y manifestaciones periféricas, los FAME recomendados por su perfil riesgo-beneficio son el MTX y la LEF (NE 2b; GR B; GA 93,3%).**

Entre los FAME con eficacia documentada están la SSZ, el MTX, la LEF o la ciclosporina A. Las pautas recomendadas son las siguientes:

- MTX en escalada rápida de dosis: 7,5 mg/semana durante el primer mes. Si al mes persiste la artritis en cualquier localización, se aumentará la dosis a 15 mg/semana. Si al mes todavía persiste la artritis, se aumentará a 20-25 mg/semana. Si tras 1 meses (o en caso de intolerancia) no se ha obtenido el objetivo terapéutico, es indicación de cambio de tratamiento. En caso de ineffectividad con MTX oral, el clínico puede considerar, por su mayor biodisponibilidad, la posibilidad de administración por vía parenteral.
- LEF: 20 mg/día durante 3 meses (o la dosis de 10 mg en caso de intolerancia). No es necesaria la dosis de carga de 100 mg/día los primeros 3 días.
- SSZ: 2-3 g diarios durante 3 meses.
- Ciclosporina A: 3-5 mg/kg/día durante 3 meses o, en caso de efectos adversos, la dosis máxima tolerada.

Aunque no hay evidencia sólida para el uso de la terapia combinada entre FAME en APs, ésta podría ser una opción válida en aquellos pacientes que no se controlen con monoterapia o en quienes exista una progresión del daño estructural a pesar del tratamiento.

**En APs de predominio periférico se considerará el uso de TB cuando no exista respuesta adecuada a un FAME o a la combinación entre ellos, durante al menos 3 meses, de los cuales al menos 2 meses deben ser a dosis plena (salvo que problemas de tolerancia o toxicidad limiten la dosis) (NE 5; GR D; GA 100%).**

La presencia, aunque sea aislada, de monoartritis, entesitis, dactilitis, psoriasis cutánea lo suficientemente grave como para condicionar la calidad de vida (en este caso de acuerdo con el dermatólogo), la capacidad laboral o de ocio del individuo, podría ser indicación de TB si falla la terapia convencional.

Si existen criterios de actividad, el hecho de que el paciente tenga una afectación radiológica extensa o una limitación absoluta de la movilidad no excluyen la utilización de TB.

En cualquier caso, a la hora de establecer la indicación definitiva de TB, se considerará de máxima relevancia la opinión de un reumatólogo o de otro médico experto en APs y TB.

En los pacientes previamente tratados, antes de considerar la TB se debe comprobar si habían recibido un tratamiento correcto y actuar según lo señalado a continuación:

- Si ha sido tratado correctamente y persisten criterios de actividad, se recomienda añadir TB, según lo señalado previamente.
- Si no ha sido tratado correctamente, antes de considerar la TB se recomienda completar o reiniciar el tratamiento siguiendo las pautas recomendadas.
- En el caso particular de pacientes en que la APs cumpla criterios de respuesta con un FAME concreto, éste se haya suspendido y la enfermedad se haya reactivado, se recomienda un nuevo ciclo de tratamiento con el FAME al que respondió previamente antes de considerar la TB.

### B) Formas axiales

**En APs de predominio axial se considerará el uso de TB ante el fallo de al menos 2 AINE con potencia antiinflamatoria demostrada durante un periodo de 4 semanas cada AINE a la dosis máxima recomendada o tolerada, excepto que haya evidencia de toxicidad o contraindicación a los AINE (NE 5; GR D; GA 100%).**

Aunque los AINE han demostrado su eficacia<sup>81</sup>, los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 (coxib) son una alternativa terapéutica a los AINE convencionales y en algunos casos se han mostrado altamente eficaces<sup>82,83</sup>.

En los pacientes previamente tratados, antes de considerar la TB se debe comprobar si habían recibido un tratamiento correcto y actuar según lo señalado en el punto anterior.

### C) Formas mixtas

La indicación de TB se realizará si cumple alguno de los criterios comentados en los puntos anteriores.

*Evaluación: herramientas, criterios y definición de enfermedad activa*

La evaluación de la actividad de la APs es compleja debido a su heterogeneidad clínica. Por otro lado, no existe todavía una definición clara y consensuada de «enfermedad activa», como tiene la AR.

#### Herramientas de evaluación

**El panel recomienda evaluar la actividad de la APs con un conjunto mínimo de parámetros adaptados al tipo de manifestación clínica predominante, articular periférica, axial o entesítica (NE 5; GR D; GA 100%).**

A partir de la falta actual de un índice específico, validado y ampliamente aceptado para la valoración de la actividad de la APs, y teniendo en cuenta que para la decisión de uso de TB en APs hay valorar tanto parámetros de actividad como de gravedad e impacto de la enfermedad, a continuación describimos las variables a evaluar que a su vez dependen del patrón clínico predominante<sup>17,27,84</sup>.

#### A) Patrón clínico con manifestaciones periféricas:

**Se recomienda evaluar en pacientes con manifestaciones articulares periféricas (NE 5; GR D; GA 80%):**

- **Recuentos de articulaciones tumefactas (de 66) y dolorosas (de 68).**
- **Recuento de dactilitis.**
- **Valoración global de la enfermedad del paciente con una escala visual numérica (EVN 0-10 última semana) o escala visual analógica (EVA 0-10 última semana).**
- **Valoración global de la enfermedad del médico con EVN o EVA (0-10).**
- **Valoración global del dolor con EVN o EVA (0-10 última semana).**
- **Valoración de la astenia con EVN o EVA (0-10 última semana), mediante el BASDAI (cuestión n.º 1) o cuestionarios específicos validados como el Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)<sup>85,86</sup>.**
- **PCR y/o VSG.**

- **HAQ o cuestionarios similares.**

- **Cuestionarios de calidad de vida validados de tipo genérico, como el SF-12, el SF-36 o EQ-5D, o específicos como el PsAQoL<sup>87,88</sup>.**

- **Radiografías de manos y pies u otras articulaciones afectadas.**

En comparación con la AR, se evalúan más articulaciones que incluyen las IFD<sup>17,27,84</sup>. Sin embargo, un estudio reciente ha mostrado un buen comportamiento de recuentos más reducidos (36 y 28 articulaciones), incluso sin incluir las IFD, y sin apreciar diferencias en los ACR20 finales<sup>89</sup>.

Las radiografías de manos y pies o de otras articulaciones afectadas, se recomienda solicitarlas una vez al año durante los primeros 3 o 4 años de evolución de la APs. Para cuantificar el grado de manifestación se recomienda alguno de los índices validados, con preferencia por el índice de Sharp-van der Heijde modificado para la APs<sup>90</sup>.

Las variables enumeradas permiten además el cálculo de índices compuestos de valoración de la actividad y respuesta como el ACR, el DAS, el DAS28 o el PsARC. Este último aunque específico para APs, reviste especial complejidad. La simple suma de estas variables combinadas en un índice compuesto parecido al *Simplified Disease Activity Index* (SDAI) o el *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) en la AR se vislumbra como una alternativa interesante<sup>91,92</sup>.

Para más información sobre las herramientas de evaluación, se puede consultar la ESPOGUIA<sup>27</sup>.

#### B) Patrón clínico con manifestación axial:

**Se recomienda evaluar en pacientes con manifestaciones axiales (NE 5; GR D; GA 100%):**

- **Cuestionario BASDAI<sup>93</sup> en EVN o EVA (0-10) (cuestionarios disponibles en la página web de la SER: <http://www.ser.es/catalina/?cat=13>)**
- **Valoración global de la enfermedad del paciente en EVN o EVA (0-10 en la última semana).**
- **Dolor axial nocturno debido a la EsA en EVN o EVA (0-10 en la última semana).**
- **PCR y VSG.**
- **Valoración global de la enfermedad por el médico (EVA o EVN 0-10).**

Aunque la validez de la utilización del BASDAI en los pacientes con APs y manifestación axial es controvertida, de momento se mantiene su recomendación a falta de alternativas mejores<sup>94-96</sup>.

Puesto que la manifestación axial en la APs puede ser silente<sup>97</sup>, se recomienda en la primera evaluación de los pacientes con APs una radiografía de sacroiliacas para clasificar al paciente.

Para evaluar la limitación de la movilidad vertebral se ha demostrado la validez de las medidas metrológicas utilizadas en la EA, por lo tanto, si existen manifestaciones axiales, éstas deben de utilizarse de manera sistemática en el seguimiento de los pacientes (disponibles en la página web de la SER: <http://www.ser.es/catalina/?cat=13>)<sup>25,98</sup>.

#### C) Manifestación entesítica

**Se recomienda recoger el número y la localización de las entesis sintomáticas preferiblemente mediante un índice validado (NE 5; GR D; GA 93,3%).**

Para más información sobre índices y exploración de entesis recomendamos consultar la ESPOGUIA<sup>27</sup>.

#### D) Piel y uñas

**No se recomienda ningún instrumento concreto para la evaluación de la afectación cutánea y ungueal en la práctica diaria, pero se recomienda anotar la presencia o ausencia de onicopatía,**

**y consultar con un dermatólogo en caso de duda (NE 5; GR D; GA 100%).**

#### *Criterios y definición de enfermedad activa*

**No existe una definición consensuada sobre lo que es «enfermedad activa» en la APs, pero se entiende que existe actividad de la enfermedad si hay articulaciones inflamadas o al menos actividad moderada de la enfermedad según una escala compuesta de evaluación de la actividad de la APs (DAS, ACR, PsACR, etc.), (NE 5; GR D; GA 93,3%).**

Los criterios de actividad se proponen para cada uno de los 3 patrones clínicos (formas axiales, periféricas y mixtas)<sup>24,86,99</sup>.

##### **A) Formas periféricas**

**Se define enfermedad activa en pacientes con patrón poliarticular si el DAS28  $\geq 3,2$ ; con patrón oligoarticular ( $\leq 4$  articulaciones) si existe artritis/entesitis/dactilitis y la valoración global del médico es (EVN)  $\geq 4$  y al menos uno de los siguientes: valoración global del paciente (EVN)  $\geq 4$  o los reactantes de fase aguda están elevados (NE 5; GR D; GA 93,3%).**

##### **B) Formas axiales**

**Se define enfermedad activa en pacientes con afectación axial si el BASDAI y la valoración global del médico (EVN) son  $\geq 4$  y existe al menos uno de los siguientes criterios: valoración global del paciente (EVN)  $\geq 4$ , dolor axial nocturno (EVA)  $\geq 4$  o elevación de los reactantes de fase aguda (VSG y/o PCR) (NE 5; GR D; GA 100%).**

##### **C) Formas mixtas**

**La definición de enfermedad activa en pacientes con formas mixtas vendrá marcada por el patrón clínico preponderante/relevante (NE 5; GR D; GA 100%).**

También es importante tener en cuenta la extensión y localización de la enfermedad cutánea, así como el impacto sobre la calidad de vida, para realizar una evaluación global de la actividad de la APs<sup>17,20-22,100</sup>.

#### *Valoración de la respuesta terapéutica*

**En la APs se recomienda evaluar la respuesta a la TB cada 3-4 meses utilizando criterios adecuadas para cada patrón clínico (NE 5; GR D; GA 100%).**

En la APs con afectación poliarticular un paciente responde a TB si consigue la remisión clínica (DAS28  $< 2,6$ ) o al menos reducir su actividad inflamatoria hasta situarla por debajo del objetivo terapéutico (DAS28  $< 3,2$ ). En casos en los que éste no se alcance, se aceptaría como suficiente un descenso del DAS de 1,2 (desde el nivel previo), para mantener el tratamiento con la TB que el clínico considere de elección, salvo que alguno de los tratamientos no biológicos previamente utilizados hubiera sido más efectivo, en cuyo caso se recomienda valorar su reinstauración<sup>17,29</sup>.

En las formas oligoarticulares, no existe ningún criterio claro de respuesta a anti-TNF $\alpha$ , por lo que el clínico deberá evaluar individualmente el paciente y tener en cuenta el tipo de articulación afectada y el impacto que ésta produce en el sujeto para tomar decisiones.

En la APs con manifestación axial, mientras no existan datos más sólidos se considerarán los mismos criterios de respuesta a la TB recomendados para la EA: responde a anti-TNF $\alpha$  si tras 4 meses de tratamiento se consigue al menos una disminución del BASDAI y de la valoración global del médico del 50% (o una disminución absoluta de más de 2 puntos respecto de los valores previos) y una disminución relativa del 50% en al menos uno de los siguientes: valoración global del paciente, dolor axial nocturno (si ambos previos al tratamiento eran  $\geq 4$ ) o disminución de VSG y/o PCR, si previamente estaban elevadas.

Se puede considerar fracaso del tratamiento con TB la monoartritis, entesopatía o dactilitis persistentes e incapacitantes o las

manifestaciones extraarticulares relevantes no controladas o recurrentes.

**Cambios en la dosificación. Si a los 3-4 meses de iniciar la TB no hay respuesta o si la respuesta inicialmente alcanzada se pierde, no hay evidencia que avale un cambio en la dosificación de los agentes biológicos y se debería plantear un cambio en la estrategia terapéutica (NE 5; GR D; GA 100%).**

En general, puede afirmarse que no existe evidencia sólida acerca de la utilidad de un cambio en la dosis de biológicos.

**Cambios entre biológicos. Cuando no se ha logrado el objetivo terapéutico o éste se ha perdido, se recomienda cambiar a otro anti-TNF $\alpha$  (NE 2c; GR B; GA 100%).**

En la APs, se ha publicado recientemente un estudio observacional en el que el cambio a otro anti-TNF $\alpha$  obtuvo una buena respuesta clínica<sup>101</sup>, pero necesitamos más estudios para confirmar estos hallazgos.

Por otra parte, dado que no existen otras dianas terapéuticas aprobadas para APs, parece razonable cambiar a otro anti-TNF $\alpha$  cuando no se ha logrado o se ha perdido el objetivo terapéutico.

**Reducción de dosis. No hay evidencia actual en pacientes con APs que se encuentren en situación de remisión con TB que permita recomendar la reducción de dosis o alargamiento del periodo entre dosis (NE 5; GR D; GA 81%).**

En cuanto a la posibilidad de reducción de dosis en pacientes con APs que se encuentren en remisión clínica con el uso de TB, no hay por el momento evidencia suficiente como para recomendar dicha práctica. En un estudio abierto se obtuvieron buenos resultados con dosis bajas de ETN (25 mg/semana)<sup>102</sup>, pero dicho estudio no responde a la pregunta de investigación planteada. De forma individualizada, se puede considerar una reducción del tratamiento.

#### **Discusión**

Este documento forma parte de la segunda actualización del consenso de la SER sobre el uso de TB en las EspA. Se basa en las revisiones y recomendaciones de la ESPOGUIA<sup>27</sup> junto con una revisión crítica del consenso previo<sup>29</sup>, siguiendo una metodología científica mediante encuesta Delphi. En relación con los anteriores consensos, la APs aparece como entidad individual para la que se ha realizado un consenso específico. Esta decisión la ha tomado el panel de expertos a partir de que las características diferenciales de la APs, la evidencia científica y las tendencias actuales en la literatura apoyan esta diferenciación.

Por otro lado, dada la relevancia y la envergadura actual de la evidencia sobre seguridad con el uso de las terapias biológicas en nuestro ámbito, se ha decidido realizar un consenso específico que se publicará próximamente.

Existe en los últimos años un creciente interés en el estudio de la APs, esto se evidencia mediante la creación de un grupo internacional (GRAPPA) dedicado al estudio de la APs y la psoriasis cutánea; por otro lado, en España existen actualmente grupos de investigación en la APs con notable relevancia internacional.

Aunque existe cierta discusión acerca de si la EA y la APs deberían estudiarse «juntas», la realidad es que salvo en determinados aspectos, estas enfermedades desde el punto de vista clínica son diferentes. De esta manera, en la APs la afección de las articulaciones periféricas es un problema característico, y a día de hoy no es posible asimilar la afección axial en la APs como un proceso similar a la EA. Por lo tanto, estamos hablando de enfermedades diferentes con evaluaciones clínicas distintas. De hecho, actualmente existe discusión acerca de la posibilidad del desarrollo de un índice compuesto que capture todos los aspectos que son necesarios evaluar en la APs.

Por este motivo existe la necesidad de separar estas dos entidades, aspecto éste que se ha realizado en la gran mayoría de sociedades científicas. No existe, además, actualmente unas recomendaciones desarrolladas de la manera en la que se hacen en este manuscrito, quizás las recomendaciones del grupo GRAPPA son las más similares a éstas. El manuscrito aporta un nuevo enfoque a la hora de afrontar la terapia en la APs de una manera diferente a lo planteado en los consensos previos; así, el clínico a la hora de consultar estas recomendaciones no tendrá confusión con otra enfermedad como es la EA.

Los agentes antagonistas del TNF $\alpha$  son una realidad en el tratamiento de los pacientes con APs. En el presente consenso se han actualizado las recomendaciones sobre el uso de la TB en pacientes con APs. Es evidente que los agentes antagonistas del TNF $\alpha$  están cambiando de forma notable el pronóstico de los pacientes con APs, mejorando su calidad de vida. Incluso existen datos de que estos tratamientos cambian la historia natural de la enfermedad. Por otra parte, ya están apareciendo nuevas TB que pueden ser útiles en aquellos pacientes que por diferentes circunstancias, no toleran los anti-TNF $\alpha$ .

Es por ello que en el presente consenso se ha tratado de emitir recomendaciones en relación con el uso de estos fármacos prácticos y que abarquen todo el espectro de nuestra actividad diaria con los pacientes con APs. Y en este sentido, además nos gustaría destacar que, aunque actualmente no se dispone de suficiente evidencia científica de calidad para muchas de las recomendaciones, el grado de acuerdo de los panelistas a la hora de valorar las mismas ha sido muy alto, lo que hace que estas recomendaciones tengan un gran valor en la práctica diaria.

Finalmente, la gran cantidad de evidencia publicada en este contexto y la futura entrada de nuevos fármacos biológicos hace necesaria la actualización de este documento de una forma regular.

## Financiación

El presente documento ha sido financiado por la SER y parcialmente con el Subprograma RETICS, RD08/0075 (RIER) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), dentro del VI PN de I+D+i 2008–2011 (FEDER).

## Conflicto de intereses

Los doctores: Estíbaliz Loza y Enrique Batlle declaran no tener conflicto de intereses. La Dra. Rosario García de Vicuña recibe becas de investigación de Roche, BMS y Schering Plough, así como honorarios o pagos por consultoría por parte de la Fundación Abbott. El Dr. Juan Cañete recibe becas de investigación de Abbott.

## Agradecimientos

El panel desea agradecer a todos aquellos que participaron en la ESPOGUJA.

## Bibliografía

- Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3:55–78.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2665–73.
- Anandarajah AP, Ritchlin CT. The diagnosis and treatment of early psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5:634–41.
- Gladman DD, Mease PJ, Strand V, Healy P, Helliwell PS, Fitzgerald O, et al. Consensus on a core set of domains for psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34:1167–70.
- Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2004;9:136–9.
- Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1995;9:319–29.

- Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Supl 2):ii3–8.
- O'Neill T, Silman AJ. Psoriatic arthritis. Historical background and epidemiology. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1994;8:245–61.
- Soderlin MK, Borjesson O, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:911–5.
- Bruce IN. Psoriasis arthritis: clinical features. En: Hochberg MC, Silman JS, Smolen ME, Weinblatt ME, Weisman M, editors. *Rheumatology*. 3<sup>ed</sup> Philadelphia: Mosby; 2003. p. 1241–52.
- Savolainen E, Kaipainen-Seppanen O, Kroger L, Luosujarvi R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol.* 2003;30:2460–8.
- Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982–1991. *J Rheumatol.* 2000;27:1247–50.
- Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:1460–8.
- Gladman DD, Hing EN, Schentag CT, Cook RJ. Remission in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28:1045–8.
- Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1103–10.
- Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1868–72.
- Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1387–94.
- Walker UA, Uhl M, Weiner SM, Warnatz K, Lange-Nolde A, Dertinger H, et al. Analgesic and disease modifying effects of interferential current in psoriatic arthritis. *Rheumatol Int.* 2006;26:904–7.
- Kavanaugh AF, Ritchlin CT. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. *J Rheumatol.* 2006;33:1417–21.
- Soriano ER, McHugh NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol.* 2006;33:1422–30.
- Helliwell PS. Therapies for dactylitis in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol.* 2006;33:1439–41.
- Ritchlin CT. Therapies for psoriatic enthesopathy. A systematic review. *J Rheumatol.* 2006;33:1435–8.
- Eder L, Chandran V, Ueng J, Bhella S, Lee KA, Rahman P, et al. Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:1367–73.
- Nash P. Assessment and treatment of psoriatic spondylitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11:278–83.
- Fernández-Sueiro JL, Willisich A, Pertega-Díaz S, Tasende JA, Fernández-López C, Galdo F, et al. Evaluation of ankylosing spondylitis spinal mobility measurements in the assessment of spinal involvement in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:386–92.
- Chandran V, Barrett J, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Axial psoriatic arthritis: update on a longterm prospective study. *J Rheumatol.* 2009;36:2744–50.
- Sociedad Española de Reumatología. Guía de práctica clínica sobre el manejo de los pacientes con espondiloartritis (ESPOGUJA) 2010.
- Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lázaro P, et al. *The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual.* Santa Monica: RAND; 2001.
- Collantes E, Fernández Sueiro JL, García-Vicuña R, Gratacós J, Mulero J, Muñoz Fernández S, et al. Documento de consenso: Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF en las espondiloartritis, incluida la artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2007;3:60–70.
- CEBM CfEBM. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). 2009.
- Papp KA, Tying S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.* 2005;152:1304–12.
- 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.
- 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.
- Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:106–15.
- Papoutsaki M, Chimenti MS, Costanzo A, Talamonti M, Zangrilli A, Giunta A, et al. Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: an open-label study in 30 patients previously treated with other biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:269–75.

36. 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.
37. 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.
38. Saad AA, Symmons DP, Noyce PR, Ashcroft DM. Risks and benefits of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 2008;35:883–90.
39. Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, Misso K, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2006; 10:iii-iv, xiii-xvi, 1-239.
40. Woolacott NF, Khadjesari ZC, Bruce IN, Riemsma RP. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:587–93.
41. Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Keenan G, Zhou B, et al. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol.* 2008;35:869–76.
42. 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.
43. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van den Bosch F, Wellborne F, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:702–9.
44. Mease PJ, Woolley JM, Singh A, Tsuji W, Dunn M, Chiou CF. Patient-reported outcomes in a randomized trial of etanercept in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37:1221–7.
45. 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.
46. Saougou I, Markatseli TE, Papagoras C, Voulgari PV, Alamanos Y, Drosos AA. Sustained Clinical Response in Psoriatic Arthritis Patients Treated with Anti-TNF Agents: A 5-year Open-Label Observational Cohort Study. *Semin Arthritis Rheum.* 2010.[En prensa].
47. de Vlam K, Lories RJ. Efficacy, effectiveness and safety of etanercept in monotherapy for refractory psoriatic arthritis: a 26-week observational study. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:321–4.
48. Kavanaugh A, Antoni C, Krueger GG, Yan S, Bala M, Dooley LT, et al. Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:471–7.
49. Gladman DD, Mease PJ, Cifaldi MA, Perdok RJ, Sasso E, Medich J. Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:163–8.
50. Gladman DD, Mease PJ, Choy EH, Ritchlin CT, Perdok RJ, Sasso EH. Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: subanalysis of the randomized controlled trial ADEPT. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R113.
51. Fiocco U, Sfriso P, Oliviero F, Roux-Lombard P, Scagliori E, Cozzi L, et al. Synovial effusion and synovial fluid biomarkers in psoriatic arthritis to assess intraarticular tumor necrosis factor-alpha blockade in the knee joint. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R148.
52. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Frischmuth K, Fabian B, Dunky A, Kostner K. Short-term infliximab therapy improves symptoms of psoriatic arthritis and decreases concentrations of cartilage oligomeric matrix protein. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31:149–52.
53. Heiberg MS, Nordvag BY, Mikkelsen K, Rodevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, et al. The comparative effectiveness of tumor necrosis factor-blocking agents in patients with rheumatoid arthritis and patients with ankylosing spondylitis: a six-month, longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2506–12.
54. 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.
55. 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.
56. Fiehner C, Andrassy K. Case number 29: hitting three with one strike: rapid improvement of psoriatic arthritis, psoriatic erythroderma, and secondary renal amyloidosis by treatment with infliximab (Remicade). *Ann Rheum Dis.* 2004;63:232.
57. Anandarajah AP, Schwarz EM, Totterman S, Monu J, Feng CY, Shao T, et al. The effect of etanercept on osteoclast precursor frequency and enhancing bone marrow oedema in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:296–301.
58. Spanakis E, Sidiropoulos P, Papadakis J, Ganotakis E, Katsikas G, Karvounaris S, et al. Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with infliximab. *J Rheumatol.* 2006;33:2440–6.
59. Strober B, Teller C, Yamauchi P, Miller JL, Hooper M, Yang YC, et al. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol.* 2008;159:322–30.
60. Gladman DD. Adalimumab, etanercept and infliximab are equally effective treatments for patients with psoriatic arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4:510–1.
61. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, Hyrich KL, Noyce PR, Symmons DP. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R52.
62. Delaunay C, Farrenq V, Marini-Portugal A, Cohen JD, Chevalier X, Claudepierre P. Infliximab to etanercept switch in patients with spondyloarthropathies and psoriatic arthritis: preliminary data. *J Rheumatol.* 2005;32:2183–5.
63. Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron M, Kary S, Kupper H. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R117.
64. 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.
65. Maksymowych WP, Jhangri GS, Lambert RG, Mallon C, Buenviaje H, Pedrycz E, et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety. *J Rheumatol.* 2002;29:959–65.
66. Keeling S, Oswald A, Russell AS, Maksymowych WP. Prospective observational analysis of the efficacy and safety of low-dose (3 mg/kg) infliximab in ankylosing spondylitis: 4-year followup. *J Rheumatol.* 2006;33:558–61.
67. Brandt J, Haibel H, Reddig J, Sieper J, Braun J. Successful short term treatment of severe undifferentiated spondyloarthropathy with the anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody infliximab. *J Rheumatol.* 2002;29:118–22.
68. Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, Wassenberg S, Zhou B, Beutler A, et al. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1038–43.
69. Gratacos J, Casado E, Real J, Torre-Alonso JC. Prediction of major clinical response (ACR50) to infliximab in psoriatic arthritis refractory to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:493–7.
70. Feletar M, Brockbank JE, Schentag CT, Lapp V, Gladman DD. Treatment of refractory psoriatic arthritis with infliximab: a 12 month observational study of 16 patients. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:156–61.
71. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):CD006893.
72. Guignard S, Gossec L, Salliot C, Ruysen-Witrand A, Luc M, Duclos M, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1631–4.
73. Salvarani C, Cantini F, Olivieri I, Macchioni P, Padula A, Niccoli L, et al. Efficacy of infliximab in resistant psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;49:541–5.
74. 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.
75. Covelli M, Scioscia C, Iannone F, Lapadula G. Repeated infusions of low-dose infliximab plus methotrexate in psoriatic arthritis: immediate benefits are not maintained after discontinuation of infliximab. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:145–51.
76. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol.* 2007;34:1040–50.
77. Anandarajah AP, Ory P, Salonen D, Feng C, Wong RL, Ritchlin CT. Effect of adalimumab on joint disease: features of patients with psoriatic arthritis detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:206–9.
78. Kavanaugh A, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Zrubek J, Beutler A. Golimumab, a new human TNF alpha antibody, administered subcutaneously every 4 weeks, in psoriatic arthritis patients: 104 week efficacy and safety results of the randomized, placebo-controlled GO-REVEAL study. *Arthritis Rheum.* 2009;60 Suppl:S189–90.
79. 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.
80. Saber TP, Ng CT, Renard G, Lynch BM, Pontifex E, Walsh CA, et al. Remission in psoriatic arthritis: is it possible and how can it be predicted? *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R94.
81. Nash P. Therapies for axial disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol.* 2006;33:1431–4.
82. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, Calin A, Weaver AL, Schiff M, et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1205–15.
83. Jarrett SJ, Sivera F, Cawkwell LS, Marzo-Ortega H, McGonagle D, Hensor E, et al. MRI and clinical findings in patients with ankylosing spondylitis eligible for anti-tumour necrosis factor therapy after a short course of etoricoxib. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1466–9.

84. Gladman DD, Mease PJ, Healy P, Helliwell PS, Fitzgerald O, Cauli A, et al. Outcome measures in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34:1159–66.
85. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:79.
86. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii49–54.
87. McKenna SP, Doward LC, Whalley D, Tennant A, Emery P, Veale DJ. Development of the PsAQoL: a quality of life instrument specific to psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:162–9.
88. Healy PJ, Helliwell PS. Psoriatic arthritis quality of life instrument: an assessment of sensitivity and response to change. *J Rheumatol.* 2008;35:1359–61.
89. Englbrecht M, Wang Y, Ronneberger M, Manger B, Vastesaefer N, Veale DJ, et al. Measuring joint involvement in polyarticular psoriatic arthritis: an introduction of alternatives. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:977–83.
90. van der Heijde D, Sharp J, Wassenberg S, Gladman DD. Psoriatic arthritis imaging: a review of scoring methods. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Supl 2):ii61–4.
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.
92. 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.
93. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21:2286–91.
94. Taylor WJ, Harrison AA. Could the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) be a valid measure of disease activity in patients with psoriatic arthritis? *Arthritis Rheum.* 2004;51:311–5.
95. Fernandez-Sueiro JL, Willisch A, Pertega-Diaz S, Tasende JA, Fernandez-Lopez JC, Villar NO, et al. Validity of the bath ankylosing spondylitis disease activity index for the evaluation of disease activity in axial psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:78–85.
96. Eder L, Chandran V, Shen H, Cook RJ, Gladman DD. Is ASDAS better than BASDAI as a measure of disease activity in axial psoriatic arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2160–4.
97. Queiro R, Belzunegui J, Gonzalez C, De DJ, Sarasqueta C, Torre JC, et al. Clinically asymptomatic axial disease in psoriatic spondyloarthritis. A retrospective study. *Clin Rheumatol.* 2002;21:10–3.
98. Gladman DD, Inman RD, Cook RJ, van der Heijde D, Landewe RB, Braun J, et al. International spondyloarthritis interobserver reliability exercise—the INSPIRE study: I. Assessment of spinal measures. *J Rheumatol.* 2007;34:1733–9.
99. Mease PJ. Assessment tools in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35:1426–30.
100. Fransen J, Antoni C, Mease PJ, Uter W, Kavanaugh A, Kalden JR, et al. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1373–8.
101. Haberhauer G, Strehblow C, Fasching P. Observational study of switching anti-TNF agents in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis versus rheumatoid arthritis. *Wien Med Wochenschr.* 2010;160:220–4.
102. Berthelot JM, Varin S, Cormier G, Tortellier L, Guillot P, Glemarec J, et al. 25 mg etanercept once weekly in rheumatoid arthritis and spondylarthritis. *Joint Bone Spine.* 2007;74:144–7.