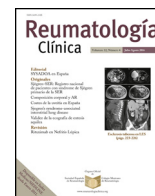




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Recomendaciones de expertos para el uso de apremilast en artritis psoriásica

Juan Carlos Torre Alonso^{a,*}, Raquel Almodóvar González^b, Carlos Montilla Morales^c,
Jesús Sanz Sanz^d, Federico Díaz González^{e,f}, Eva Pascual Alfonso^g y Jordi Gratacós^h

^a Departamento de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España

^b Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

^c Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^d Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^e Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

^f Departamento de Medicina, Dermatología y Psiquiatría, Universidad de La Laguna, San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

^g Empleado y accionista de Amgen S. A.

^h Hospital Universitario Parc Taulí, Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de marzo de 2021

Aceptado el 7 de enero de 2022

On-line el xxx

Palabras clave:

Apremilast

Artritis psoriásica

Método Delphi

Práctica clínica habitual

R E S U M E N

Introducción y objetivos: A pesar de la evidencia, existen dudas sobre el posicionamiento de apremilast en el algoritmo de tratamiento de la artritis psoriásica (APs). El objetivo del presente proyecto fue recoger la evidencia científica y la experiencia de un grupo de reumatólogos expertos en el manejo de la APs sobre el uso de apremilast en la práctica clínica en España.

Material y métodos: Un comité científico formado por 6 expertos propuso 5 escenarios clínicos donde la evidencia sobre el uso de apremilast en APs era controvertida: 1) eficacia en APs periférica; 2) eficacia en entesitis y dactilitis; 3) eficacia en APs con afectación cutánea; 4) comorbilidades, y 5) seguridad de apremilast. Tras esto, un panel de 17 reumatólogos expertos en el tratamiento de la APs discutió estos escenarios y generó un cuestionario con 50 preguntas y 156 ítems según metodología Delphi, el cual fue respondido de forma anónima por los panelistas.

Resultados: Tras 2 rondas de votación, el panel de expertos alcanzó el consenso en 93 de los 156 ítems planteados (59,6%) (67 apropiados y 26 inapropiados). El grado de consenso fue del 53,3% en el área de «Eficacia en APs periférica»; del 60,0% en «Eficacia en entesitis y dactilitis»; del 50,0% en «Eficacia en APs con afectación cutánea»; del 57,1% en «Manejo de las comorbilidades en pacientes con APs», y del 67,3% en «Implicaciones de la seguridad en el uso de apremilast».

Conclusiones: La opinión estructurada de los expertos complementa la evidencia disponible y contribuye al establecimiento de pautas consensuadas para el uso de apremilast en APs.

© 2022 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Expert recommendations for the use of apremilast in psoriatic arthritis

A B S T R A C T

Keywords:

Apremilast

Psoriatic arthritis

Delphi method

Routine clinical practice

Introduction and objectives: Despite the evidence, there are doubts about the positioning of apremilast in the psoriatic arthritis (PsA) treatment algorithm. The objective of this project was to collect the scientific evidence and the experience of a group of rheumatologists who are experts in the management of PsA with apremilast in clinical practice in Spain.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jctorre@telecable.es (J.C. Torre Alonso).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2022.01.002>

1699-258X/© 2022 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Material and methods: A scientific committee made up of 6 experts proposed 5 clinical scenarios where the evidence on the use of apremilast in PsA was controversial: 1) efficacy in peripheral PsA; 2) efficacy in enthesitis and dactylitis; 3) efficacy in PsA with skin involvement; 4) comorbidities, and 5) apremilast safety. After this, a panel of 17 rheumatologists with expertise in PsA management discussed these scenarios and generated a questionnaire with 50 questions and 156 items following the Delphi methodology. This questionnaire was anonymously answered by the panel.

Results: After 2 voting rounds, the panel of experts reached consensus in 93 of the 156 items raised (59.6%) (67 appropriate and 26 inappropriate). The degree of consensus was 53.3% in the area of "Efficacy in peripheral PsA"; 60.0% in "Efficacy in enthesitis and dactylitis"; 50.0% in "Efficacy in PsA with skin involvement"; 57.1% in "Management of comorbidities in patients with PsA", and 67.3% in "Implications of safety in the use of apremilast".

Conclusions: The structured opinion of the experts complements the available evidence and contributes to the establishment of consensual guidelines for the use of apremilast in PsA.

© 2022 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introducción

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria crónica asociada a una importante disminución de la funcionalidad y la calidad de vida¹. Los pacientes con APs presentan un mayor riesgo de obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, hiperlipidemia y enfermedad cardiovascular². Los patrones de afectación en la APs tienen una serie de características, entre ellas, la presencia de dactilitis y de entesitis¹.

El diagnóstico de APs es una indicación para el tratamiento con terapias sistémicas³. Entre las opciones terapéuticas actuales frente a la APs y sus complicaciones, se incluyen^{4,5} los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) convencionales (FAMEc) y las terapias biológicas⁶. En los últimos años, se han desarrollado nuevos fármacos con nuevos mecanismos de acción más específicos frente a la APs; entre ellos, fármacos antirreumáticos sintéticos modificadores de la enfermedad con diana específica, como apremilast⁷. Apremilast es un inhibidor oral de la fosfodiesterasa 4 aprobado para el tratamiento de la APs, solo o en combinación con otros FAME, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o han presentado intolerancia al tratamiento previo con un FAME, y para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave⁸. Al contrario de los fármacos inmunosupresores inespecíficos, apremilast ejerce una acción inmunomoduladora⁹, disminuyendo así el riesgo de infecciones oportunistas graves y la reactivación de la tuberculosis¹⁰.

Aunque la evidencia de los estudios clínicos es firme y consistente, siguen existiendo ciertas dudas sobre el posicionamiento de apremilast dentro del algoritmo terapéutico de la APs, al ser relativamente recientes y no disponer de ensayos clínicos comparativos directos^{4,11}. Por tanto, la información procedente de la práctica clínica rutinaria es muy importante para obtener conclusiones estratégicas^{12,13}. El objetivo del presente proyecto fue recoger la evidencia científica y la experiencia de un grupo de reumatólogos expertos en el manejo de la APs sobre el uso de apremilast en la práctica clínica en España aplicando la metodología Delphi¹⁴, generando una serie de recomendaciones en el manejo de la APs con un enfoque eminentemente práctico y dirigidas a los reumatólogos.

Materiales y métodos

El estudio se desarrolló en 4 fases mediante la técnica Delphi¹⁴ modificada por las recomendaciones de la Rand/UCLA¹⁵: 1) identificación de escenarios clínicos de interés por el Comité Científico responsable de la dirección del proyecto; 2) elaboración del cuestionario por un panel de expertos reumatólogos; 3) encuesta por

correo electrónico en 2 rondas, y 4) recopilación y análisis final de los resultados.

1) El Comité Científico estaba compuesto por un coordinador nacional y 5 coordinadores regionales^{11,16-19}. Cada miembro regional propuso varios escenarios clínicos donde, por la falta de consenso, sería de interés desarrollar recomendaciones terapéuticas respecto al uso de apremilast en APs. Después de analizar y discutir las propuestas, se eligieron los escenarios siguientes: 1) eficacia en APs periférica; 2) eficacia en entesitis y dactilitis; 3) eficacia en APs con afectación cutánea; 4) manejo de las comorbilidades en pacientes con APs, y 5) implicaciones de la seguridad en el uso de apremilast.

2) El panel de expertos de este estudio contó con un total de 17 reumatólogos expertos en el tratamiento de la APs de diferentes regiones de España, entre los que estaban incluidos los 5 coordinadores regionales (*Anexo 1*). Este panel de expertos asistió a una mesa redonda donde se debatieron distintos casos de uso de apremilast en práctica clínica habitual en los 5 escenarios propuestos. Este debate, junto con la revisión previa de la literatura, fue la base para elaborar el cuestionario con 50 preguntas y un total de 156 ítems a evaluar. Todas las preguntas, en forma de aseveraciones (afirmativa o negativa), se diseñaron para ser respondidas en una escala Likert, donde 1 significaba totalmente en desacuerdo con la aseveración y 9 totalmente de acuerdo con la aseveración (*fig. 1*).

3) Este cuestionario se envió al panel de expertos en formato electrónico y se contestó de forma anónima. Tras analizar los resultados de la primera ronda de votación, aquellos ítems que no habían alcanzado un consenso en la primera ronda se sometieron de nuevo a la votación del panel de expertos. En el cuestionario de segunda ronda se incluyeron las medianas de las puntuaciones de la primera ronda para cada pregunta.

4) Siguiendo la metodología Rand/UCLA¹⁵, el nivel de adecuación de cada ítem se clasificó en función de la mediana y de la media de la desviación absoluta desde la mediana. Asimismo, siguiendo las definiciones del BIOMED *Concerted Action on Appropriateness* para diferentes tamaños de panel, el nivel de acuerdo para cada ítem se clasificó en «acuerdo», «neutral» o «desacuerdo» (*fig. 1*). Se determinó concordancia sobre un ítem cuando al menos el 77% de los panelistas puntuó dentro del intervalo de 3 puntos predefinido (intervalos puntuación Likert: 1-3, 4-6, 7-9) en el que se situaba la mediana de puntuación de dicho ítem. Se determinó discordancia sobre un ítem cuando las puntuaciones de un tercio o más de los panelistas estaban en el intervalo Likert 1-3, y de otro tercio o más en el intervalo 7-9. Los ítems en los que no se apreciaba concordancia ni discordancia se consideraron con un nivel de consenso «incierto».

El estudio se llevó a cabo durante 3 meses, del 30 de noviembre de 2017 al 14 de febrero de 2018.

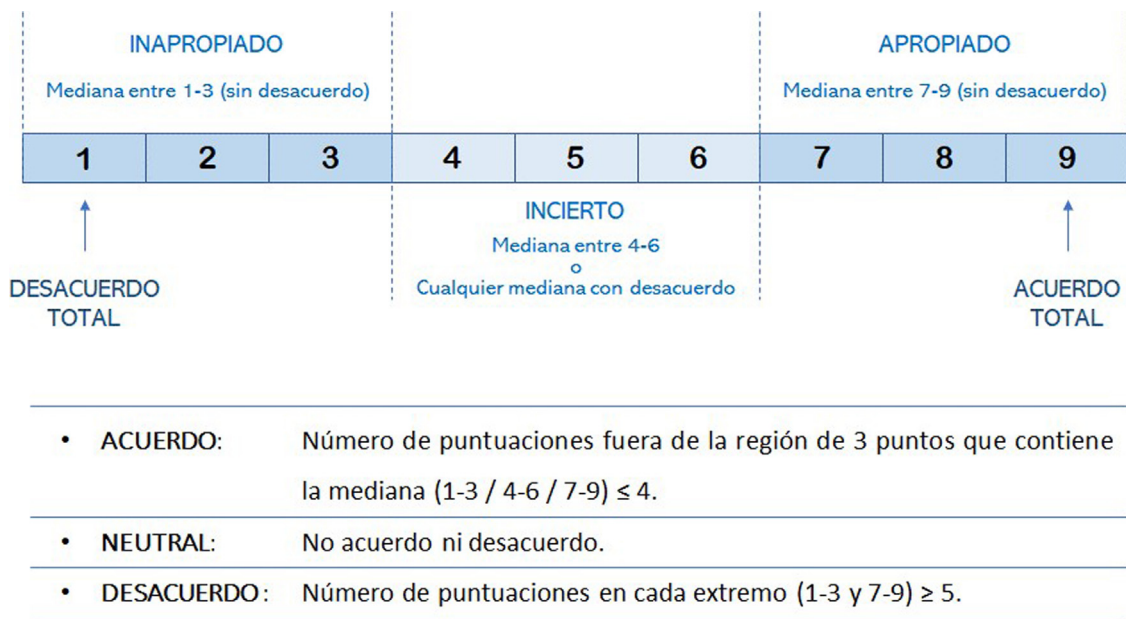


Figura 1. Esquema resumen de las condiciones empleadas para la evaluación del cuestionario Delphi.

Resultados

Los 17 expertos que conformaron el panel alcanzaron un consenso en la primera ronda en 58 de los 156 ítems planteados (37,2%) (46 apropiados y 12 inapropiados). De los 98 ítems restantes, en la segunda ronda se lograron consensuar 35 más (21 apropiados y 14 inapropiados).

Eficacia de apremilast en artritis psoriásica periférica

De los 45 ítems incluidos en esta sección del cuestionario, los expertos alcanzaron consenso en 24 ítems: apropiado en 21 (46,7%; 17 en primera ronda y 4 en segunda) e inapropiado en 3 ítems (6,7%; uno en primera ronda y 2 en segunda) (tabla 1).

Los expertos alcanzaron consenso en que sería necesario establecer (nuevas) clasificaciones de la APs, en función de la localización, de la actividad o de la presencia de comorbilidades, para definir objetivos terapéuticos más específicos (Ítem 1 [I-1]). Por otro lado, el panel de expertos se mostró de acuerdo en que, en función de las opciones terapéuticas actuales, sería necesario explorar y desarrollar nuevas dianas farmacológicas para el tratamiento de la APs (I-3) y que, en este sentido, apremilast, por su perfil de eficacia y seguridad, representa un nuevo paradigma de tratamiento en esta afección (I-4). Con relación a las herramientas para medir la actividad de la enfermedad, el panel alcanzó acuerdo en que el criterio ACR20 (mejora del 20% en los criterios del *American College of Rheumatology*) no era un parámetro adecuado (I-5). Por otro lado, en cuanto a los índices de respuesta al tratamiento en APs, el panel alcanzó consenso en que el criterio ACR20, de nuevo, no era un parámetro adecuado y que, entre los sugeridos, el único apropiado para este fin sería el criterio de mínima actividad de la enfermedad (MDA) (I-6). En este sentido, se mostraron de acuerdo en que, a la hora de evaluar el efecto terapéutico de apremilast, una medida especialmente relevante sería la satisfacción reportada por el paciente (I-8).

Los expertos consideraron que apremilast era una opción adecuada en pacientes con enfermedad poco invalidante o con actividad moderada y sin factores de progresión radiográfica (I-15), así como en pacientes que hubieran presentado fallo o contraindicación a FAME, incluyendo aquellos que a criterio médico no eran

tributarios por el perfil de eficacia/seguridad de terapia biológica (I-10, I-16). En este sentido, los expertos consideraron especialmente indicado el uso de apremilast en las siguientes situaciones: presencia de inflamación moderada, presencia de psoriasis ungueal, de cuero cabelludo o palmo-plantar, presencia de comorbilidades y en pacientes polimedcados (I-11). En relación a los objetivos terapéuticos con apremilast en APs, los expertos se mostraron de acuerdo en alcanzar la remisión o, al menos, una baja actividad de la enfermedad (I-12).

Por otro lado, respecto a la respuesta a apremilast, se mostraron de acuerdo en que sería adecuado, en aquellos pacientes con una respuesta lenta en las primeras 16 semanas, mantener el tratamiento hasta la semana 24 y realizar una posterior evaluación, siempre de acuerdo con el paciente (I-14).

Eficacia de apremilast en entesitis y dactilitis

Los expertos alcanzaron consenso en 3 (60,0%; todos en la segunda ronda) de los 5 ítems incluidos en esta sección del cuestionario (tabla 2).

Los expertos alcanzaron acuerdo en que la presencia de entesitis es una variable que influiría positivamente en la elección de apremilast para el tratamiento de los pacientes con APs (I-9). Asimismo, se mostraron de acuerdo en que en pacientes con APs moderada con fallo previo o contraindicación a FAMEc, la presencia de dactilitis influiría positivamente en la elección de apremilast, como una opción adecuada previa al uso de terapias biológicas (I-11, I-18).

Eficacia de apremilast en artritis psoriásica con afectación cutánea

Los expertos alcanzaron consenso en uno (50,0%, primera ronda) de los 2 ítems incluidos en esta sección del cuestionario (tabla 3).

Los expertos se mostraron de acuerdo en que apremilast sería una opción terapéutica adecuada, antes del uso de fármacos biológicos, para el tratamiento de pacientes con APs con psoriasis en localizaciones difíciles como las uñas, el cuero cabelludo o palmas y plantas (I-17).

Tabla 1
 Eficacia de apremilast en artritis psoriásica periférica

Pregunta	Ítems	Mediana	MAD-M	Adecuación	Acuerdo	Resultado
1	En función de la localización y/o la actividad, se debería hacer algún tipo de clasificación de la APs para establecer objetivos terapéuticos específicos	8	0,71	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
2	En función de las comorbilidades asociadas, se debería hacer algún tipo de clasificación de la APs para establecer objetivos terapéuticos específicos	8	0,35	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
3	Para el tratamiento de la APs, es necesario el desarrollo de nuevas dianas farmacológicas	8	0,82	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
4	Apremilast representa un nuevo paradigma de tratamiento para la APs por su perfil de eficacia y seguridad	8	0,65	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
5	El criterio ACR20 (utilizado en AR) es un buen parámetro para evaluar la actividad de la enfermedad en APs	2	0,88	Inapropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
6	Los índices más adecuados para evaluar la respuesta en APs son:					
	DAPSA	7	1,88	Apropiado	Neutral	No consenso
	CPDAI	5	1,06	Incierto	Acuerdo	No consenso
	PsARC	5	0,76	Incierto	Acuerdo	No consenso
	PsAJAI	5	0,82	Incierto	Acuerdo	No consenso
	PASDAS	6	1,12	Incierto	Neutral	No consenso
	AMDF	5	1,00	Incierto	Acuerdo	No consenso
	DAS-28	4	0,94	Incierto	Acuerdo	No consenso
	ACR20	3	0,47	Inapropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	HAQ	5	1,12	Incierto	Neutral	No consenso
	PsAQoL	5	1,18	Incierto	Neutral	No consenso
	MDA	7	0,88	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
7	Recuento de articulaciones dolorosas y/o tumefactas	7	0,76	Apropiado	Neutral	No consenso
	En APs, es necesario definir y validar parámetros más realistas de la actividad de la enfermedad	8	0,53	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
8	La satisfacción del paciente con el tratamiento con apremilast es una medida especialmente relevante a la hora de evaluar el efecto terapéutico del fármaco	7	0,65	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
9	Las variables que influyen más positivamente en la elección de apremilast para el tratamiento de pacientes con APs son:					
	Afectación periférica	7	1,12	Apropiado	Neutral	No consenso
	Afectación axial	1	1,53	Inapropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	La actividad de enfermedad	6	0,71	Incierto	Acuerdo	No consenso
	Las comorbilidades	8	0,47	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Las manifestaciones extraarticulares	5	0,88	Incierto	Acuerdo	No consenso
	La opinión del paciente	7	0,82	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
10	Apremilast es una opción especialmente adecuada para el tratamiento de los pacientes con APs con actividad moderada tras fallo/contraindicación a FAME	8	0,65	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
11	En este perfil de pacientes, las variables que influyen más positivamente a la hora de iniciar un tratamiento con apremilast son:					
	Inflamación moderada	7	1,12	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Cuadro clínico estable	5	1,29	Incierto	Neutral	No consenso
	Presencia de psoriasis ungueal, de cuero cabelludo o palmoplantar	7	0,88	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	Presencia de comorbilidades	8	0,59	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Pacientes polimedicados	8	0,71	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Pacientes jóvenes en los que se prevé un largo tiempo de requerimiento de tratamientos para la APs	6	1,24	Incierto	Neutral	No consenso
12	El objetivo terapéutico del tratamiento con apremilast en pacientes con APs es:					
	Reducción del dolor	7	1,00	Apropiado	Neutral	No consenso
	Mejoría en los otros signos y síntomas de la enfermedad, incluyendo la afectación de la piel y las uñas	7	1,00	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Optimización de la capacidad funcional y la calidad de vida	7	1,12	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Inhibición de la progresión del daño articular	5	1,59	Incierto	Neutral	No consenso
	Preservación de la función, prevención de la discapacidad y mantenimiento de la calidad de vida del paciente	7	1,06	Apropiado	Neutral	No consenso
	Reducir la inflamación de los dominios de la enfermedad, tales como las articulaciones, tendones, entesis y afectación cutánea	8	0,76	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Lograr la remisión o, al menos, una baja actividad de la enfermedad	8	1,18	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda

Tabla 1 (continuación)

Pregunta	Ítems	Mediana	MAD-M	Adecuación	Acuerdo	Resultado
13	Es adecuado cambiar el tratamiento con apremilast ante la ausencia total de respuesta clínica (ineficacia primaria) durante las primeras 16 semanas de tratamiento	5	2,00	Incierto	Desacuerdo	No consenso
14	En los pacientes con una respuesta lenta en las primeras 16 semanas de tratamiento con apremilast, es adecuado mantener el tratamiento hasta la semana 24 y realizar una posterior evaluación, previo acuerdo con el paciente	8	0,65	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
15	Apremilast es una opción adecuada en pacientes con enfermedad poco invalidante o con actividad moderada y sin factores de progresión radiográfica	8	0,82	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
16	Apremilast es una opción adecuada para el tratamiento de los pacientes con APs tras fallo o contraindicación a FAME sintéticos convencionales, que aún no requieren o son <i>naïve</i> a terapia biológica	8	0,59	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
19	En circunstancias y/o pacientes determinados, es adecuado administrar apremilast en combinación con FAME para mejorar la eficacia del tratamiento para la APs	6	0,94	Incierto	Neutral	No consenso
20	Desde un punto de vista estrictamente clínico, apremilast es una opción adecuada para el tratamiento de pacientes con APs con alta actividad que presentan fallo/contraindicación a terapias biológicas	6	1,59	Incierto	Neutral	No consenso

ACR20: mejora del 20% en los criterios del *American College of Rheumatology*; AMDF: *Arithmetic Mean of the Desirability Function*; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; CPDAI: *Composite Psoriatic Disease Activity Index*; DAPSA: *Disease Activity for Psoriatic Arthritis*; DAS-28: *Disease Activity Score*; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; MAD-M: media de la desviación absoluta desde la mediana; MDA: criterio de mínima actividad de la enfermedad; PASDAS: *Psoriatic Arthritis Disease Activity Score*; PsAJAI: *Psoriatic Arthritis Joint Activity Index*; PsAQoL: *Psoriatic Arthritis Quality of Life*; PsARC: *Psoriatic Arthritis Response Criteria*.

Tabla 2

Eficacia de apremilast en entesitis y dactilitis

Pregunta	Ítems	Mediana	MAD-M	Adecuación	Acuerdo	Resultado
9	Las variables que influyen más positivamente en la elección de apremilast para el tratamiento de pacientes con APs son: Entesitis	7	1,06	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	Dactilitis	7	1,06	Apropiado	Neutral	No consenso
11	En pacientes con APs con actividad moderada, tras fallo/contraindicación a FAME, las variables que influyen más positivamente a la hora de iniciar un tratamiento con apremilast son: Presencia de entesitis Presencia de dactilitis	7 7	0,88 0,59	Apropiado Apropiado	Neutral Acuerdo	No consenso Consenso en 2.ª ronda
18	Apremilast es una opción adecuada para el tratamiento de pacientes con entesitis y dactilitis, previo al uso de terapias biológicas	7	0,82	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda

APs: artritis psoriásica; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; MAD-M: media de la desviación absoluta desde la mediana.

Tabla 3

Eficacia de apremilast en artritis psoriásica con afectación cutánea

Pregunta	Ítems	Mediana	MAD-M	Adecuación	Acuerdo	Resultado
11	En pacientes con APs con actividad moderada, tras fallo/contraindicación a FAME, las variables que influyen más positivamente a la hora de iniciar un tratamiento con apremilast son: Presencia de afectación cutánea	7	1,06	Apropiado	Neutral	No consenso
17	Apremilast es una opción adecuada para el tratamiento de los pacientes con APs con afectación en uñas, cuero cabelludo, palmas y plantas, previo al uso de terapias biológicas	8	0,82	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda

APs: artritis psoriásica; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; MAD-M: media de la desviación absoluta desde la mediana.

Manejo de las comorbilidades en pacientes con artritis psoriásica

Los expertos alcanzaron consenso en 28 ítems: apropiado en 18 (36,7%; 14 en primera ronda y 4 en segunda) e inapropiado en 10 (20,4%, 5 en primera ronda y 5 en segunda) de los 49 ítems incluidos en esta sección del cuestionario (tabla 4).

Los expertos alcanzaron acuerdo en que, en general, antes de iniciar el tratamiento con apremilast en pacientes con APs, sería necesario realizar una analítica convencional (I-22). Asimismo, consideraron adecuado realizar un cribado precoz, así como una monitorización periódica adecuada, de los riesgos cardiovasculares en los pacientes con APs al menos una vez cada 5

Tabla 4
 Manejo de las comorbilidades en pacientes con artritis psoriásica

Pregunta	Ítems	Mediana	MAD-M	Adecuación	Acuerdo	Resultado
21	No es necesario realizar ningún tipo de cribado a los pacientes antes de iniciar el tratamiento con apremilast	6	1,82	Incierto	Neutral	No consenso
22	Es conveniente realizar un cribado previo a los pacientes antes de iniciar el tratamiento con apremilast	9	1,06	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Antes de iniciar el tratamiento con apremilast es conveniente realizar una analítica convencional	7	1,12	Apropiado	Neutral	No consenso
	Antes de iniciar el tratamiento con apremilast es conveniente realizar una analítica completa que incluya serologías de infecciones víricas (VIH, VHB y VHC)	4	1,24	Incierto	Neutral	No consenso
	Antes de iniciar el tratamiento con apremilast es conveniente realizar una placa de tórax	3	1,47	Inapropiado	Neutral	No consenso
	Antes de iniciar el tratamiento con apremilast, es conveniente realizar pruebas para la detección de tuberculosis latente	6	1,06	Incierto	Neutral	No consenso
	Antes de iniciar el tratamiento con apremilast en mujeres en edad fértil es conveniente realizar un test de embarazo	7	1,00	Apropiado	Neutral	No consenso
	No es necesario modificar el calendario vacunal programado tras el inicio del tratamiento con apremilast	8	0,71	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
23	Apremilast es una opción adecuada para el tratamiento de pacientes con APs y presencia de comorbilidades cardiometabólicas, previo al uso de terapias biológicas					
24	Apremilast es una opción terapéutica que presenta ventajas con respecto a otros tratamientos sintéticos convencionales en los pacientes con APs que presenten las siguientes comorbilidades:					
	Enfermedad cardiovascular	7	0,65	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Insuficiencia cardiaca congestiva	7	0,76	Apropiado	Neutral	No consenso
	Dislipidemia	7	0,53	Apropiado	Neutral	No consenso
	Diabetes mellitus tipo 2	7	0,53	Apropiado	Neutral	No consenso
	Obesidad	8	0,76	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Síndrome metabólico	7	0,94	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Alteración hepática	7	1,00	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Insuficiencia renal crónica	7	0,65	Apropiado	Neutral	No consenso
	Enfermedades desmielinizantes	8	0,71	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	Enfermedad inflamatoria intestinal	6	1,18	Incierto	Neutral	No consenso
	Alteraciones del estado de ánimo	2	0,88	Inapropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	Multicomorbilidades	8	0,65	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
25	Apremilast es una opción terapéutica que presenta ventajas con respecto a otros tratamientos biológicos en los pacientes con APs que presenten las siguientes comorbilidades:					
	Enfermedad cardiovascular	7	1,24	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Insuficiencia cardiaca congestiva	8	0,82	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Dislipidemia	7	0,29	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	Diabetes mellitus tipo 2	6	0,65	Incierto	Acuerdo	No consenso
	Obesidad	8	0,65	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	Síndrome metabólico	7	0,47	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	Alteración hepática	7	0,82	Apropiado	Neutral	No consenso
	Insuficiencia renal crónica	6	0,65	Incierto	Acuerdo	No consenso
	Enfermedades desmielinizantes	8	0,53	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Enfermedad inflamatoria intestinal	5	1,47	Incierto	Neutral	No consenso
	Alteraciones del estado de ánimo	2	1,29	Inapropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Multicomorbilidades	8	0,47	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
26	Antes de iniciar el tratamiento con apremilast es conveniente prestar especial atención al diagnóstico/tratamiento de las siguientes comorbilidades:					
	HTA	2	1,18	Inapropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Diabetes mellitus tipo 2	2	0,94	Inapropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda

Tabla 4 (continuación)

Pregunta	Ítems	Mediana	MAD-M	Adecuación	Acuerdo	Resultado
	Dislipidemia	3	1,00	Inapropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Enfermedades desmielinizantes	2	0,65	Inapropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Cardiopatías isquémicas	3	0,88	Inapropiado	Neutral	No consenso
	Accidentes cardiovasculares	3	0,88	Inapropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	Enfermedad péptica	3	1,12	Inapropiado	Neutral	No consenso
	Tumores malignos	3	0,94	Inapropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	Insuficiencia renal crónica	5	0,71	Incierto	Acuerdo	No consenso
	Hepatopatía	3	0,94	Inapropiado	Neutral	No consenso
	Infecciones	4	1,12	Incierto	Neutral	No consenso
	Anticoagulación oral	3	0,76	Inapropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	Insuficiencia cardíaca	2	0,94	Inapropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	Enfermedad inflamatoria intestinal	4	1,00	Incierto	Neutral	No consenso
	Alteraciones del estado de ánimo	8	1,41	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
31	Se debe tener en cuenta la ratio riesgo/beneficio de los fármacos con efectos potencialmente negativos en las comorbilidades frecuentes de la APs antes de iniciar el tratamiento con apremilast	8	1,41	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
32	Es adecuado realizar un cribado precoz, así como una monitorización periódica adecuada, de riesgos cardiovasculares en pacientes con APs	8	1,00	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda

APs: artritis psoriásica; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; HTA: hipertensión arterial; MAD-M: media de la desviación absoluta desde la mediana; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

años, o tras cada cambio de tratamiento (I-32, I-33). También se mostraron de acuerdo en definir apremilast como una opción terapéutica adecuada, previa a tratamientos biológicos, en pacientes con comorbilidades cardiometabólicas (I-23). Asimismo, también sería adecuado en pacientes con alteración hepática frente a otros FAMEc y en el tratamiento de pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva y dislipidemia frente a terapias biológicas (I-24, I-25). Respecto a las comorbilidades en pacientes con APs a las que habría que prestar una atención especial antes de iniciar el tratamiento con apremilast, se mostraron de acuerdo (consenso en el desacuerdo) en que no sería necesario con: hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, enfermedades desmielinizantes, accidentes cardiovasculares, neoplasias o con insuficiencia cardíaca. Sí que habría que prestar especial atención a los pacientes que mostrasen síntomas de alteraciones del estado de ánimo, especialmente en aquellos con cuadros depresivos con o sin tratamiento con antidepresivos (I-26, I-47).

Por último, estuvieron de acuerdo en que se debería tener en cuenta la relación beneficio/riesgo de aquellos fármacos con efectos potencialmente negativos en las comorbilidades frecuentes de la APs antes de iniciar el tratamiento con apremilast (I-31).

Implicaciones de la seguridad en el uso de apremilast

Los expertos alcanzaron consenso en 37 ítems: apropiado en 24 (43,6%; 14 en primera ronda y 10 en segunda) e inapropiado en 13 (23,6%; 6 en primera ronda y 7 en segunda) de los 55 ítems incluidos en esta sección del cuestionario (tabla 5).

Los expertos se mostraron de acuerdo en que la no necesidad de realizar un control farmacológico con apremilast es una ventaja respecto a las terapias biológicas (I-27). Con relación al seguimiento de los pacientes, se mostraron de acuerdo en que sería conveniente realizar una analítica completa una o 2 veces al año, pero inapropiado repetir las pruebas de detección de tuberculosis con periodicidad anual (I-29).

Los expertos alcanzaron acuerdo en que es una opción especialmente adecuada para el tratamiento de pacientes polimedados,

con fobia a las agujas y en aquellos que tengan cirugías programadas (I-35, I-36, I-38).

Los expertos alcanzaron acuerdo en que una de las características más relevantes de apremilast era su buen perfil de seguridad y que podría considerarse una opción más segura que las terapias biológicas, especialmente en pacientes con infecciones (incluyendo infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C y tuberculosis) recurrentes, crónicas o activas, historia reciente de neoplasias (< 5 años), neoplasias activas o estados de inmunosupresión (I-41).

En cuanto al manejo más adecuado de los pacientes que presenten efectos adversos gastrointestinales o cefaleas con apremilast, el panel de expertos alcanzó acuerdo en que incluiría: considerar inadecuado reducir la ingesta de líquidos (en el caso de efectos adversos gastrointestinales) y administrar antidiarreicos, antieméticos y/o analgésicos de forma profiláctica al inicio del tratamiento a todos los pacientes, considerando adecuado realizar una fase de inducción más lenta, discontinuar temporalmente el tratamiento en aquellos casos que el efecto adverso sea clínicamente relevante y condicione la continuidad del tratamiento con apremilast, reanudándolo una vez haya remitido el efecto adverso, y administrar antidiarreicos, antieméticos y/o analgésicos solo en aquellos casos en que el efecto adverso sea clínicamente relevante (I-49, I-50).

Discusión

Las recomendaciones consensuadas basadas en la opinión de los expertos y elaboradas usando metodologías validadas y rigurosas aportan guías de trabajo útiles, dotando a los expertos de información específica muy valiosa. En este trabajo se utilizó la metodología Delphi¹⁴ con el objetivo de lograr consenso y generar recomendaciones dirigidas a los reumatólogos en el tratamiento de la APs. La participación de los expertos fue buena, con una tasa de respuesta del 100% en las 2 rondas.

Según los expertos, el paciente adecuado para el tratamiento con apremilast sería aquel con APs con actividad moderada y poco invalidante, incluidos aquellos con afectación cutánea en localizaciones

Tabla 5
 Implicaciones de la seguridad en el uso de apremilast

Pregunta	Ítems	Mediana	MAD-M	Adecuación	Acuerdo	Resultado
27	La no necesidad de control farmacológico con apremilast es un aspecto favorable, respecto a las terapias biológicas, en la elección del fármaco para el tratamiento de la APs	8	0,76	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
28	No es necesario realizar ningún tipo de monitorización a los pacientes durante el tratamiento con apremilast	5	1,94	Incierto	Desacuerdo	No consenso
29	Durante el tratamiento con apremilast es necesario realizar algún tipo de monitorización a los pacientes:	8	1,24	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Durante el tratamiento con apremilast sería conveniente repetir una analítica completa 1 o 2 veces al año	2	1,35	Inapropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Durante el tratamiento con apremilast sería conveniente repetir las pruebas para la detección de tuberculosis latente con periodicidad anual	7	2,24	Incierto	Desacuerdo	No consenso
	La realización de analíticas u otras pruebas complementarias se debería llevar a cabo exclusivamente en función de las enfermedades subyacentes que presente el paciente					
30	Durante el tratamiento con apremilast sería conveniente hacer un seguimiento especial de las siguientes comorbilidades:					
	HTA	2	0,41	Inapropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	Diabetes mellitus tipo 2	2	0,94	Inapropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Dislipidemia	2	1,00	Inapropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Enfermedades desmielinizantes	2	1,12	Inapropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Cardiopatías isquémicas	2	0,47	Inapropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	Accidentes cardiovasculares	3	0,65	Inapropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	Enfermedad péptica	3	0,65	Inapropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	Tumores malignos	2	1,00	Inapropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	Insuficiencia renal crónica	5	1,00	Incierto	Neutral	No consenso
	Hepatopatía	3	1,00	Inapropiado	Neutral	No consenso
	Infecciones	4	1,24	Incierto	Neutral	No consenso
	Anticoagulación oral	3	0,88	Inapropiado	Neutral	No consenso
	Insuficiencia cardíaca	3	0,94	Inapropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	Enfermedad inflamatoria intestinal	5	1,18	Incierto	Neutral	No consenso
	Alteraciones del estado de ánimo	8	1,24	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
33	Es adecuado hacer una evaluación de riesgos cardiovasculares al menos una vez cada 5 años, o tras cada cambio de tratamiento, en todos los pacientes con APs	8	1,06	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
34	El uso de apremilast en monoterapia es una ventaja frente a los fármacos biológicos, en cuanto a la persistencia del fármaco	7	0,65	Apropiado	Neutral	No consenso
35	Apremilast es una opción especialmente adecuada para el tratamiento de pacientes polimedcados debido a las escasas interacciones medicamentosas	8	0,76	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
36	Apremilast es una opción especialmente adecuada para aquellos pacientes que tienen programada una cirugía	7	0,94	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
37	Apremilast es una opción especialmente adecuada para mujeres en edad fértil que desean gestación	5	1,65	Incierto	Desacuerdo	No consenso
38	Apremilast es una opción especialmente adecuada para los pacientes con fobia a inyecciones	9	0,59	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
39	Una de las características más relevantes de apremilast es su buen perfil de seguridad	8	0,41	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
40	Apremilast puede considerarse una opción terapéutica más segura que los tratamientos sistémicos convencionales	8	0,47	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
41	Al no ser inmunosupresor, apremilast es una opción más adecuada que otros tratamientos biológicos en pacientes que presenten alguna de las siguientes características:					
	Infecciones recurrentes o crónicas, incluyendo infección por VIH, VHB, VHC, tuberculosis	8	0,82	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Infecciones activas, incluyendo infección por VIH, VHB, VHC, tuberculosis	8	0,76	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	Historia reciente de neoplasias (<5 años)	8	0,47	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Neoplasias activas	7	0,82	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	Estados de inmunosupresión	8	1,06	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda

Tabla 5 (continuación)

Pregunta	Ítems	Mediana	MAD-M	Adecuación	Acuerdo	Resultado
42	La reducción del peso observada en el tratamiento con apremilast es: Solo es un efecto relevante en pacientes delgados con un peso inferior al normal	6	2,06	Incierto	Desacuerdo	No consenso
	Es un efecto potencialmente beneficioso en los pacientes con sobrepeso/obesidad (posibles factores de riesgo de síndrome metabólico)	8	0,47	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
43	Durante el tratamiento con apremilast, se debe hacer un seguimiento periódico de la evolución del peso a todos los pacientes	6	1,53	Incierto	Neutral	No consenso
44	Durante el tratamiento con apremilast se debe hacer un seguimiento periódico específico de la evolución del peso solo a los pacientes delgados con un peso inferior al normal	7	0,59	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
45	La afectación del estado del ánimo es un factor limitante en la elección del tratamiento con apremilast en la práctica clínica	7	1,18	Apropiado	Neutral	No consenso
46	Durante el tratamiento con apremilast es aconsejable hacer un seguimiento periódico específico del estado de ánimo a todos los pacientes	7	0,53	Apropiado	Neutral	No consenso
47	Durante el tratamiento con apremilast es aconsejable hacer un seguimiento periódico específico del estado de ánimo solo de los pacientes con cuadros depresivos y/o en tratamiento con antidepressivos	8	0,82	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
48	Los efectos gastrointestinales de apremilast son un factor limitante en la elección del tratamiento con apremilast en la práctica clínica	6	0,82	Incierto	Acuerdo	No consenso
49	El manejo terapéutico más adecuado de los pacientes que presenten efectos adversos gastrointestinales es: Reducir la ingesta de líquidos	2	1,06	Inapropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	Administrar apremilast durante las comidas	6	1,24	Incierto	Neutral	No consenso
	Evitar la ingesta de bebidas con cafeína	5	1,35	Incierto	Neutral	No consenso
	Administrar antieméticos, antiácidos y/o analgésicos en aquellos casos en los que el efecto adverso sea clínicamente relevante y condicione la continuidad del tratamiento con apremilast	7	1,29	Apropiado	Neutral	No consenso
	Realizar una fase de inducción más lenta	8	1,00	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Interrumpir temporalmente la dosis de la mañana en aquellos casos en que el efecto adverso sea clínicamente relevante y condicione la continuidad del tratamiento con apremilast, reanudándola una vez haya remitido el efecto adverso	7	1,12	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	Interrumpir temporalmente el tratamiento en aquellos casos en que el efecto adverso sea clínicamente relevante y condicione la continuidad del tratamiento con apremilast, reanudándolo una vez haya remitido el efecto adverso	7	1,12	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	Administrar antieméticos, antiácidos y/o analgésicos de forma profiláctica al inicio del tratamiento a todos los pacientes	2	1,12	Inapropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Administrar antieméticos, antiácidos y/o analgésicos solo en aquellos casos en que el efecto adverso sea clínicamente relevante	7	1,12	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	Realizar una fase de inducción más lenta	7	0,71	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
50	El manejo terapéutico más adecuado de los pacientes que presenten cefalea es: Realizar una fase de inducción más lenta	7	0,71	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	Interrumpir temporalmente la dosis de la mañana en aquellos casos en que el efecto adverso sea clínicamente relevante y condicione la continuidad del tratamiento con apremilast, reanudándola una vez haya remitido el efecto adverso	7	0,82	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 2.ª ronda
	Interrumpir temporalmente el tratamiento en aquellos casos en que el efecto adverso sea clínicamente relevante y condicione la continuidad del tratamiento con apremilast, reanudándolo una vez haya remitido el efecto adverso	6	1,12	Incierto	Neutral	No consenso
	Administrar analgésicos de forma profiláctica al inicio del tratamiento a todos los pacientes	2	0,76	Inapropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda
	Administrar analgésicos solo en aquellos casos en que el efecto adverso sea clínicamente relevante	8	0,88	Apropiado	Acuerdo	Consenso en 1.ª ronda

APs: artritis psoriásica; FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; HTA: hipertensión arterial; MAD-M: media de la desviación absoluta desde la mediana; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

difíciles y otras comorbilidades comúnmente asociadas a la enfermedad, que hayan tenido respuesta inadecuada o presenten contraindicación a FAMEc y no sean aún candidatos a terapias biológicas.

La presencia de entesitis y dactilitis, así como psoriasis en localizaciones difíciles, serían factores que influirían positivamente en la utilización de apremilast previamente al uso de terapias biológicas. En los estudios PALACE 1-3^{18,20,21}, en los que se evaluó la seguridad y la eficacia de apremilast en pacientes adultos con APs activa a pesar del tratamiento previo con FAMEc o biológicos, se observaron mejoras en las semanas 16 y 24 en los parámetros de la actividad periférica característica de la APs. Adicionalmente, apremilast también demostró mayores respuestas ACR20 en pacientes que no habían sido expuestos previamente a terapia biológica²¹.

Respecto a los ítems relacionados con el uso de apremilast frente a FAMEc, el consenso entre los expertos está en línea con la indicación aprobada para el fármaco, donde se recomienda el uso de apremilast en aquellos pacientes que hayan tenido respuesta inadecuada o presenten contraindicación a FAMEc⁸. En el estudio PALACE, las respuestas observadas en el grupo tratado con apremilast fueron similares entre los pacientes que recibieron y los que no recibieron FAMEc de forma concomitante, incluido metotrexato. Asimismo, se observó una mayor respuesta ACR20 en la semana 16 en aquellos pacientes tratados previamente con FAMEc o con tratamientos biológicos que recibieron apremilast, en comparación con los pacientes que recibieron placebo⁸.

Respecto al uso de apremilast frente a terapias biológicas, hubo consenso entre los expertos en que apremilast es una opción adecuada en pacientes *naïve* a terapias biológicas. Las terapias biológicas tienen un techo de actividad que ronda el 60%²²⁻²⁶, lo que significa que hasta un 40% de los pacientes con APs, en el mejor de los casos, no responde al tratamiento inicial. Por otro lado, estos fármacos tienen actividad inmunosupresora, lo que puede generar problemas de inmunogenicidad o toxicidad, dependiendo de los pacientes²²⁻²⁶. En este sentido, y debido a su acción inmunomoduladora, el riesgo de infecciones oportunistas graves y la reactivación de la tuberculosis en los pacientes tratados con apremilast es menor que con otros fármacos inmunosupresores¹⁰, no requiriendo un cribado de tuberculosis⁸. Otra de las ventajas de apremilast frente a las terapias biológicas es la no necesidad de realizar un control farmacológico exhaustivo⁸, lo cual coincide con resultados de estudios previos en los que se concluyó que no es necesario realizar un análisis de laboratorio previo o un seguimiento continuo de los parámetros de laboratorio²⁷.

En cuanto al manejo de las comorbilidades, los expertos consideraron que apremilast sería una opción terapéutica adecuada en pacientes con APs y otras comorbilidades comúnmente asociadas a la enfermedad. Además, no sería necesario ningún tipo de cribado previo ni seguimiento de la mayoría de las comorbilidades comúnmente asociadas a la APs, lo cual representa una ventaja frente a FAMEc y biológicos.

Respecto a los ítems relacionados con la seguridad de apremilast, en general, las respuestas de los expertos están en la línea de los resultados obtenidos en estudios previos^{18,20,21}, en los que se demostró la eficacia de apremilast en APs, con un perfil de seguridad y de tolerabilidad muy favorable, así como una forma de administración y dosificación muy conveniente^{27,28}. Los expertos alcanzaron acuerdo en que una de las características más relevantes de apremilast era su buen perfil de seguridad y que podría considerarse una opción terapéutica más segura que los tratamientos sistémicos convencionales. Asimismo, los expertos también alcanzaron acuerdo en relación con el manejo de los efectos adversos gastrointestinales o las cefaleas, 2 de los efectos adversos más frecuentemente relacionados con el tratamiento⁸.

En conclusión, apremilast, por su perfil de eficacia, seguridad y tolerabilidad, representa una nueva opción terapéutica para

pacientes con psoriasis y APs, especialmente en pacientes con comorbilidades, incluyendo infecciones y/o neoplasias, cubriendo algunas necesidades hasta ahora sin solución^{10,29,30}.

Financiación

Celgene colaboró en la organización de reuniones de trabajo y soporte bibliográfico y elaboración y desarrollo del Delphi llevado a cabo por la consultoría científica independiente.

La redacción de este manuscrito ha sido financiada por Amgen.

Conflicto de intereses

JCTA ha participado en ponencias, asesorías y realización de programas educativos en Amgen, Lilly, Novartis, Janssen y Pfizer. RAG ha participado en ponencias, asesorías, asistencia a congresos, cursos y realización de programas educativos en AbbVie, Amgen, Gebro, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer y UCB. CMM ha participado en ponencias, asesorías, asistencia a congresos, cursos y realización de programas educativos en Amgen, Janssen, Lilly, Pfizer y UCB. JSS ha participado en ponencias, asesorías, asistencia a congresos, cursos y realización de programas educativos en AbbVie, Janssen, Lilly, Pfizer, Novartis, Celgene y MSD. EPA es empleada y accionista de Amgen S. A. JG ha recibido financiación en relación con cursos y/o congresos, ha actuado como ponente y/o ha sido asesor en alguna ocasión de MSD, Pfizer, AbbVie, Janssen, Cilag, Novartis, Celgene y Lilly.

Agradecimientos

Nos gustaría expresar nuestro agradecimiento a todos los coordinadores y participantes en el proyecto. Cristina Ceballos, de TFS S. L., proporcionó apoyo en la redacción del manuscrito.

Anexo 1. Listado alfabético de panelistas participantes en la encuesta Delphi:

Raquel Almodóvar González
Emma Beltrán Catalán
Ricardo Blanco Alonso
Antonio Rafael Cáliz Cáliz
Federico Díaz González
Eva Galíndez Aguirregoicoa
María Teresa González Hernández
Jordi Gratacós Masmítja
Cristina Hidalgo Calleja
José Rafael Ivorra Cortés
Ana María Laiz Alonso
Carlos Montilla Morales
Isabel de la Morena Barrio
Deseada Palma Sánchez
Natalia Palmou Fontana
Lucía Ruiz Gutiérrez
Jesús Sanz Sanz

Bibliografía

1. Mahmood F, Helliwell P. Psoriatic arthritis: A review. *EMJ Rheumatol*. 2016;3:114-7.
2. Mallbris L, Ritchlin CT, Ståhle M. Metabolic disorders in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2006;8:355-63.
3. Duarte GV, Faillace C, Freire de Carvalho J. Psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26:147-56.
4. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:700-12.
5. Ogdie A, Coates LC, Gladman DD. Treatment guidelines in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:i37-46.

- Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EMA, 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.
- European Medicines Agency. Otezla. Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2020 [consultado 17 Nov 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/otezla-epar-product-information.en.pdf>.
- Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol*. 2012;83:1583–90.
- Schafer PH, Parton A, Capone L, Cedzik D, Brady H, Evans JF, et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal*. 2014;26:2016–29.
- Torre Alonso JC, Díaz del Campo Fontecha P, Almodóvar R, Cañete JD, Montilla Morales C, Moreno M, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento y uso de terapias sistémicas biológicas y no biológicas en artritis psoriásica. *Reumatol Clin*. 2018;14:254–68.
- López-Ferrer A, Láiz-Alonso A. Psoriatic arthritis: An update. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:913–22.
- Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: The diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014;74:423–41.
- Hsu CC, Sandford BA. The Delphi technique: Making sense of consensus. *Practical Assessment, Research and Evaluation*. 2007;12:1–8.
- Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, et al. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica, CA: RAND Corporation; 2001.
- Torre-Alonso JC, Gratacós J, Rey-Rey JS, Valdazo de Diego JP, Urriticoechea-Arana A, Daudén E, et al. Development and validation of a new instrument to measure health-related quality of life in patients with psoriatic arthritis: The VITACORA-19. *J Rheumatol*. 2014;41:2008–17.
- Almodóvar R, Cañete JD, de Miguel E, Pinto JA, Queiro R. Definition of remission and disease activity assessment in psoriatic arthritis: Evidence and expert-based recommendations. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17:343–50.
- Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, Lioté F, Díaz-González F, van den Bosch F, et al. A phase III, randomized controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis: Results of the PALACE 2 trial. *J Rheumatol*. 2016;43:1724–34.
- Sanz Sanz J, Beltrán E, Díaz-Miguel Pérez MC, Fernández-Carballido C, Galíndez E, García Porrua C, et al. Quality standard for the management of patients with psoriatic arthritis: QUANTUM Project. *Reumatol Clin*. 2020;16:203–15.
- Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, Birbara CA, Jaworski J, Aelion J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: A phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1065–73.
- 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.
- 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.
- 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.
- Mease PJ, Gladman D, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EHS, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3279–89.
- 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.
- 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.
- Torres T, Puig L. Apremilast: A novel oral treatment for psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:23–32.
- Ohtsuki M, Okubo Y, Komine M, Imafuku S, Day RM, Chen P, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in the treatment of Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy, safety and tolerability results from a phase 2b randomized controlled trial. *J Dermatol*. 2017;44:873–84.
- Reed M, Crosbie D. Apremilast in the treatment of psoriatic arthritis: A perspective review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9:45–53.
- Schett G. Apremilast in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:S98–100.