

Título del artículo: Evaluación del riesgo de artritis psoriásica en pacientes con psoriasis sometidos a tratamiento biológico. Estudio poblacional global (TRINETX).

Autores

R. Rivera-Díaz^{*1}, B. Joven^{*2}, G. Hernandez-Ibarburu³, C. García-Donoso¹, J. L. Pablos², and P. L. Ortiz-Romero¹

¹ Departamento de Dermatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Institute i+12, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, Spain

² Departamento de Reumatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense, Madrid, Spain

³ TriNetX Europe NV, Sint-Martens-Latem, Belgium

*Raquel Rivera and Beatriz Joven equally contributed as first authors.

Autor de correspondencia:

Nombre: Raquel Rivera-Díaz

Correo electrónico: rriveradiaz@hotmail.com

Resumen

Introducción: La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria asociada a la psoriasis (PsO), con una prevalencia variable que oscila entre el 6 % y el 42 %. A pesar de la relación conocida entre la PsO y la APs, aún no se han identificado biomarcadores fiables que permitan predecir la aparición de la APs. Recientes investigaciones han identificado factores de riesgo determinantes, como la obesidad, la onicopatía, la gravedad de la PsO y la predisposición familiar. Detectar a los pacientes con PsO que corren el riesgo de desarrollar APs es crucial, dada la disparidad en la eficacia del tratamiento tras el establecimiento de la APs.

Objetivo: Este estudio evalúa la tasa de APs entre los pacientes con PsO que reciben terapia biológica dirigida como terapia de primera o segunda línea.

Material y métodos: Realizamos un estudio de cohorte retrospectivo utilizando la base de datos TriNetX e identificamos a los pacientes con PsO que recibían terapia biológica. Se aplicó el emparejamiento por puntuación de propensión para ajustar los posibles factores de confusión. Se realizó un seguimiento de los pacientes durante 5 años y se determinó la tasa de incidencia de APs. Se realizaron análisis estadísticos para estimar los riesgos relativos y las razones de riesgo.

Resultados: De los 1 175 000 pacientes con PsO, 41 990 recibieron terapia biológica de primera línea. Tras el emparejamiento, los pacientes que iniciaron tratamiento con IL12/23i o IL23i mostraron una menor tasa de incidencia de APs en comparación con los que recibieron TNFi. El tratamiento de segunda línea con IL12/23i e IL23i también mostró un menor riesgo de APs en comparación con el TNFi. IL17i no difirió significativamente de TNFi en cuanto al riesgo de APs.

Conclusión: Este estudio destaca el riesgo diferencial de APs entre los pacientes con PsO en terapia biológica, lo que sugiere los posibles beneficios de IL12/23i e IL23i en la prevención de la APs. Se necesitan estudios prospectivos para confirmar estos hallazgos y optimizar las estrategias de prevención de la APs.

Palabras clave: psoriasis, artritis, biológicos, prevención, interceptación, TriNetX

Introducción

La artritis psoriásica (APs) es una artropatía inflamatoria estrechamente relacionada con la psoriasis (PsO). La prevalencia de la APs presenta una variabilidad notable, entre el 6 % y el 42 %, con una tasa de incidencia de 2,7 por cada 100 pacientes-año¹. La PsO es el principal factor predisponente para el desarrollo de la APs, ya que entre el 70 % y el 80 % de los pacientes con APs han presentado PsO en promedio una década antes de su aparición,².

A pesar de los avances en la comprensión de la fisiopatología de la APs, sigue siendo difícil identificar biomarcadores fiables para predecir su aparición. Zabotti et al³ revisaron las pruebas sobre los factores determinantes del riesgo de APs, entre los que se incluyen la obesidad, la onicopatía, la gravedad de la PsO y los antecedentes familiares de APs. Además, la presencia de dolor articular inexplicable y la inflamación subclínica observada en las modalidades de imagen (ecografía o resonancia magnética) pueden indicar un mayor riesgo de transición a la APs en un plazo más corto, entre 1 y 3 años.

La importancia de identificar a los pacientes con PsO con un riesgo elevado de progresar a APs se deriva de la disparidad observada entre la eficacia del tratamiento y los signos cutáneos, en la que menos del 50 % de los pacientes alcanzan la remisión clínica una vez que se ha establecido la APs⁴. Estas circunstancias impulsan la investigación sobre la viabilidad de prevenir el desarrollo de la APs o interceptar su progresión⁵. Dada la correlación establecida entre la gravedad de la PsO y el riesgo de APs³, varias investigaciones han explorado la posibilidad de utilizar terapias sistémicas agresivas, como las terapias biológicas, como posibles medidas preventivas frente al desarrollo de la APs¹⁻¹³. En el panorama actual, las terapias biológicas representan algunas de las terapias más eficaces para la PsO. Sin embargo, su capacidad para prevenir la aparición de la APs, así como si todos los mecanismos ejercen efectos uniformes siguen siendo áreas de investigación activa.

El objetivo de este estudio fue comparar la incidencia de artritis psoriásica (APs) entre pacientes con psoriasis (PsO) tratados con agentes biológicos específicos, estratificados por clase de fármaco y por uso como terapia de primera o segunda línea.

Material y métodos

Realizamos un estudio de cohorte retrospectivo y examinamos los datos de la red colaborativa global TriNetX, que proporcionó acceso a los registros médicos electrónicos de 120 organizaciones sanitarias repartidas por 17 países¹⁴. El análisis incluyó datos desde 2010 (o antes) hasta diciembre de 2023, seleccionando a pacientes diagnosticados con PsO (código ICD-10-CM L40) que recibían fármacos biológicos. Los criterios de exclusión incluyeron el tratamiento biológico previo o el historial documentado de artritis psoriásica (código ICD-10-CM L40.5) antes de la fecha índice. La fecha índice, que marca el inicio de la observación, se estableció cuando el paciente comenzó con el primer agente biológico tras el diagnóstico de psoriasis. Los pacientes cuyo tratamiento de cohorte fracasó y que cambiaron a una nueva terapia no se incluyeron en el análisis final.

El criterio de valoración principal se definió como el diagnóstico de APs durante el seguimiento, con los pacientes censurados tras este diagnóstico o al finalizar el seguimiento sin APs, lo que ocurriera primero. El análisis estadístico empleó el emparejamiento 1:1 por puntuación de propensión (PSM) para ajustar por sexo, tiempo transcurrido desde el diagnóstico de PsO, obesidad (IMC >30), consumo de alcohol/tabaco, oncopatía y uso previo de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales (cDMARD). Se incluyeron todos los pacientes elegibles de TriNetX. Se proporcionaron datos estadísticos descriptivos sobre las características clínicas. Los biológicos se clasificaron en cohortes según su mecanismo de acción [inhibidores del TNF (TNFi), inhibidores de la IL12/23 (IL12/23i), inhibidores de la IL17 (IL17i) e inhibidores de la IL 23 (IL23i)], se les realizó un seguimiento durante 5 años y se calculó la tasa de incidencia acumulada de APs. Se calculó la reducción del riesgo absoluto (ARR), expresada como el número de casos de APs evitados por cada 1000 pacientes, y el riesgo relativo (RR) comparando las tasas de incidencia de APs entre las cohortes. El riesgo de desarrollar APs durante el seguimiento se expresó como coeficientes de riesgo (HR) con intervalos de confianza (IC) del 95 %, utilizando como referencia la exposición al inhibidor del TNF de primera línea (TNFi).

Además, se evaluó la tasa de incidencia acumulada de APs entre las cohortes del estudio (IL12/23i, IL23i e IL17i) en pacientes de segunda línea (pacientes con fracaso previo de TNFi), comparándolas con la cohorte de TNFi como terapia de primera línea. Este análisis se centró en los tres años posteriores a la fecha índice para mantener un tamaño de muestra adecuado.

Además, se realizaron comparaciones entre las cohortes de IL23i e IL17i, tanto en terapia de primera como de segunda línea.

Se revisaron los registros de nuestro hospital para verificar la exactitud de los datos.

Las comparaciones iniciales de cohortes utilizaron la prueba de chi cuadrado (o la prueba exacta de Fisher) para las variables categóricas y la prueba t de Student (o la prueba de suma de rangos de 2 muestras de Wilcoxon) para las variables continuas. El análisis del tiempo hasta el evento empleó curvas de Kaplan-Meier, con HR calculadas mediante análisis proporcional de Cox multivariable y significación evaluada mediante la prueba de log-rank.

El análisis estadístico y la gestión de datos se realizaron con el software SAS 9.4, con una significación establecida en $p < 0,05$.

Resultados

Dentro de la red global, se identificaron 1 175 000 pacientes con PsO, de los cuales 928 200 no tenían un diagnóstico previo de APs. Entre este subgrupo, 41 990 pacientes recibieron terapia biológica dirigida de primera línea: TNFi (24 700 pacientes, 58,82 %), IL12/23i (6020 pacientes, 14,33 %), IL23i (5830 pacientes, 13,88 %) e IL17i (5440 pacientes, 12,95 %). Tras el PSM, los pacientes disponibles para la comparación con el tratamiento con TNFi fueron 5640 para iIL-23, 5480 para IL12/23i y 4910 para iIL-17.

La tabla 1 ilustra las características de las cohortes ajustadas y emparejadas de pacientes con PsO que iniciaron la terapia biológica de primera línea y que cumplen los criterios de selección. Aunque los pacientes muestran similitudes en la mayoría de las variables, se observan discrepancias en la tasa de incidencia de enfermedad hepática e insuficiencia cardíaca congestiva entre las cohortes de TNFi, IL12/23i e IL17i.

En cuanto a la aparición de casos de APs, los pacientes sin tratamiento previo tratados con IL12/23i e IL23i mostraron una menor incidencia de APs en comparación con los tratados con TNFi, con un RR de 0,66 (0,58-0,75) y 0,40 (0,35-0,46), una ARR de 64 y 33 casos de APs evitados/1000 pacientes y un HR de 0,678 (0,593, 0,777) y 0,579 (0,496, 0,657, respectivamente. Por el contrario, la diferencia en la incidencia de APs entre IL17i y TNFi no fue significativa (figuras 1a y 2).

En cuanto a la aparición de la APs, los pacientes sin tratamiento previo con biológicos tratados con inhibidores de IL-12/23 (IL12/23i) o inhibidores de IL-23 (IL23i) mostraron una tasa menor de APs en comparación con los tratados con inhibidores del TNF (TNFi), con riesgos relativos (RR) de 0,66 (IC del 95 %, 0,58-0,75) y 0,40 (IC del 95 %, 0,35-0,46), respectivamente. Las ARR correspondientes fueron 64 y 33 casos de APs evitados por cada 1000 pacientes, y los HR fueron 0,678 (IC del 95 %, 0,593-0,777) y 0,579 (IC del 95 %, 0,496-0,657), respectivamente. Por el contrario, la diferencia en la incidencia de APs entre IL17i y TNFi no fue estadísticamente significativa (Figura 1A y Figura 2).

La tabla 2 ilustra las características de las cohortes de pacientes con PsO sin artritis que iniciaron tratamiento de segunda línea con IL12/23i, IL17i o IL23i frente a los que recibieron TNFi de primera línea. No se detectaron diferencias significativas en las características basales entre estos grupos. La tasa de incidencia de nuevos casos de APs durante un seguimiento de 3 años también fue menor en los grupos de IL12/23i e IL23i en comparación con el grupo de TNFi, con un RR de 0,76 (0,62-0,93) y 0,60 (0,44-0,82), una ARR de 19 y 40 casos evitados/1000 pacientes y un HR de 0,696 (0,565, 0,857) y 0,708 (0,506, 0,991), respectivamente (figuras 1b y 3). Esta diferenciación no se observó en el grupo de pacientes tratados con iIL-17, en los que el riesgo de desarrollar APs fue mayor en comparación con los TNFi como terapia de primera línea (figura 3), con un HR de 1,2 (1,039, 1,601).

Además, se comparó la tasa de incidencia de APs entre las cohortes de IL17i e IL23i tanto en las terapias de primera como de segunda línea. Se observó que el riesgo de desarrollar APs era significativamente menor con IL23i que con IL17i en ambas líneas de tratamiento (figuras 1c y 4).

Todos los registros revisados tenían un diagnóstico y un tratamiento correctos. El único error detectado se encuentra en la línea de tratamiento: entre el 13 % y el 15 % de los registros eran en realidad líneas posteriores.

Discusión

Nuestra investigación reveló una reducción del riesgo de desarrollar APs asociado con IL12/23i e IL23i frente a TNFi. Por el contrario, IL17i no mostró una diferencia significativa en el riesgo de APs en comparación con TNFi.

Aunque estos hallazgos concuerdan con los descritos por Singla S et al.¹² en una cohorte estadounidense, nuestra cohorte de estudio es considerablemente mayor. Mientras que ellos investigaron principalmente la artritis inflamatoria en pacientes psoriásicos adultos que iniciaban terapia biológica, incluyendo la APs en algunos análisis de sensibilidad, nuestro estudio se centró en pacientes diagnosticados con PsO sin artritis que iniciaban terapia biológica por primera vez. Comparamos el riesgo de desarrollar APs entre diferentes clases de biológicos, después de ajustar los factores de riesgo como el sexo, el tiempo transcurrido desde el inicio de la PsO, la obesidad (IMC >30), el abuso de alcohol/tabaco, la psoriasis ungueal y los cDMARD.

Otro estudio unicéntrico con 1023 pacientes no encontró diferencias significativas en la prevalencia de la APs entre las diferentes clases de fármacos biológicos. Sin embargo, la APs fue numéricamente menor en los pacientes tratados con IL17i (1,9 %) e IL23i o IL12/23i (6,1 %) en comparación con los tratados con TNFi (8,8 %)¹³.

Además, nuestra investigación se extendió también a pacientes con PsO sin artritis que iniciaron IL12/23i, IL17i o IL23i como terapia de segunda línea, comparándolos con individuos con TNFi como primera línea. Este enfoque metodológico se ajusta más a la práctica clínica real en regiones como España, donde el sistema sanitario público recomienda iniciar el tratamiento con biosimilares de TNFi para el manejo de los casos de PsO moderados a graves que requieren terapia biológica. Incluso en el escenario de segunda línea, observamos una disminución del riesgo de desarrollar APs con IL12/23i e IL23i frente a TNFi tres años después de iniciar el tratamiento de primera línea.

Estos hallazgos concuerdan con el conocimiento establecido sobre la IL23 en la patogénesis de la entesitis, que marca el inicio de la APs¹⁵; tal vez, una vez activadas, otras vías de inmunidad expliquen por qué la IL17i o los TNFi son más eficaces que la IL12/23i y la IL23i en la APs establecida con una carga inflamatoria elevada, especialmente en las formas axiales.

Este estudio tiene varias limitaciones, principalmente relacionadas con su diseño observacional y retrospectivo, lo que limita la capacidad de establecer relaciones causales y requiere una interpretación cautelosa de los resultados, ya que estos son principalmente generadores de hipótesis. También pueden existir posibles inexactitudes en la codificación diagnóstica y sesgos en la selección de terapias biológicas dentro del conjunto de datos. En particular, es posible que exista un sesgo protopático —por el que se inicia el tratamiento en pacientes con APs temprana o subclínica antes de un diagnóstico formal— y que esto haya llevado a una sobreestimación de las asociaciones observadas. A pesar de estas limitaciones, el estudio tiene puntos fuertes notables. Representa una de las investigaciones más amplias y extensas acerca de pacientes con psoriasis tratados con agentes biológicos, lo que proporciona información valiosa y contribuye de manera sustancial al conjunto de pruebas existentes en este campo.

Se necesitan estudios prospectivos para determinar si las estrategias de tratamiento para los pacientes con psoriasis destinadas a prevenir la aparición de la APs deben diferir de las utilizadas una vez que se ha establecido la APs. En otras palabras, ¿deben gestionarse de la misma manera la prevención y la interrupción de la APs?

Conflictos de intereses

Raquel Rivera ha actuado como consultora y/o ponente y/o ha participado en ensayos clínicos patrocinados por empresas que fabrican medicamentos utilizados para el tratamiento de la psoriasis, entre ellas Abbvie, Almirall, Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Incyte, Johnson & Johnson, Leo Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer y UCB.

Carmen García-Donoso ha actuado como consultora y/o ponente y/o ha participado en ensayos clínicos patrocinados por empresas que fabrican medicamentos utilizados para el tratamiento de la psoriasis, entre ellas Abbvie, Almirall, Amgen, Bristol Myers Squibb, Johnson & Johnson & Johnson, Leo Pharma, Lilly, Novartis y UCB.

Beatriz Joven ha colaborado como consultora y ponente para Amgen, UCB, Abbvie, Johnson & Johnson, Novartis y Lilly, y ha participado como investigadora en ensayos/estudios de Abbvie, Johnson & Johnson, Novartis, Lilly y Bristol Myers Squibb.

José Luis Pablos colaboró como consultor y ponente para Amgen, UCB, Abbvie, Johnson & Johnson, Novartis y Lilly, y ha participado como investigador en ensayos/estudios de Abbvie, Johnson & Johnson, Novartis, Lilly y Bristol Myers Squibb.

Gema Hernández-Ibarburu y Pablo L. Ortiz-Romero declararon no tener ningún conflicto de intereses en relación con este manuscrito.

Referencias

- 1 Acosta Felquer ML, LoGiudice L, Galimberti ML, Rosa J, Mazzuocolo L, Soriano ER. Treating the skin with biologics in patients with psoriasis decreases the incidence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:74-9.
- 2 Belinchón I, Salgado-Boquete L, López-Ferrer A, Ferran M, Coto-Segura P, Rivera R, Vidal D, Rodríguez L, de la Cueva P, Queiro R. Dermatologists' role in the early diagnosis of psoriatic arthritis: expert recommendations. *Actas Dermosifiliogr*. 2020; Dec;111(10):835-846
- 3 Zabotti A, De Marco G, Gossec L, Baraliakos X, Aletaha D, Iagnocco A, et al. EULAR points to consider for the definition of clinical and imaging features suspicious for progression from psoriasis to psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023 Sep;82(9):1162-1170.
- 4 McInnes I, Sawyer L, Markus K. Targeted systemic therapies for psoriatic arthritis: a systematic review and comparative synthesis of short-term articular, dermatological, enthesitis and dactylitis outcomes. *RMD Open*. 2022;8:e002074.
- 5 A Green, G Shaddick, R Charlton, J Snowball, A Nightingale, C Smith, W Tillett, N McHugh; PROMPT study group. Modifiable risk factors and the development of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2020 Mar;182(3):714-720.
- 6 Gisondi P, Bellinato F, Targher G, Idolazzi L, Girolomoni G. Biological disease-modifying antirheumatic drugs may mitigate the risk of psoriatic arthritis in patients with chronic plaque psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:68-73.
- 7 Rosenthal YS, Schwartz N, Sagy I, Pavlovsky L. Incidence of Psoriatic Arthritis Among Patients Receiving Biologic Treatments for Psoriasis: A Nested Case–Control Study. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:237-43.
- 8 Loredó M, Braña I, Queiro R. Does pharmacological intervention prevent or delay the onset of psoriatic arthritis among psoriasis patients? *Expert Opin Biol Ther*. 2023;23:1159-62.
- 9 Koehm M, Behrens F. Association between biological immunotherapy for psoriasis and time to incident inflammatory arthritis: limitations and opportunities. *RMD Open*. 2023;9:e003166.
- 10 Meer E, Merola JF, Fitzsimmons R, Love TJ, Wang S, Shin D, et al. Does biologic therapy impact the development of PsA among patients with psoriasis? *Ann Rheum Dis*. 2022;81:80-6.

11. Ogdie A, Love T, Takeshita J, Gelfand J, Scher J, Choi H, et al. FRI0355 IMPACT OF BIOLOGIC THERAPY ON THE INCIDENCE OF PSA AMONG PATIENTS WITH PSORIASIS. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:773.1-774.
12. Singla S, Putman M, Liew J, Gordon K. Association between biological immunotherapy for psoriasis and time to incident inflammatory arthritis: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2023;5:e200-7.
13. Floris A, Mugheddu C, Sichi L, Anedda J, Frau A, Sorgia J, Li Volsi L, Paladino MT, Congia M, Chessa E, Angioni MM, Naitza M, Ferrelli C, Piga M, Atzori L, Cauli A. Treatment of psoriasis with different classes of biologics reduces the likelihood of peripheral and axial psoriatic arthritis development. *Rheumatology*, 2024, 00, 1–7
14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37193038/>.
15. Łukasik Z, Gracey E, Venken K, Ritchlin C, Elewaut D. Crossing the boundaries: IL-23 and its role in linking inflammation of the skin, gut and joints. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Oct 19;60(Suppl 4):iv16-iv27

Figura 1. Diagrama de bosque que muestra los HR ajustados para el tiempo hasta la artritis psoriásica en pacientes con psoriasis sin artritis que inician algún tratamiento biológico de primera línea (a), pacientes con psoriasis sin artritis que inician tratamiento con IL12/23i, IL17i o IL23i como terapia de segunda línea frente a los que reciben TNFi como terapia de primera línea (b) y pacientes con psoriasis sin artritis que inician tratamiento con IL17i e IL23i como terapias de primera y segunda línea.

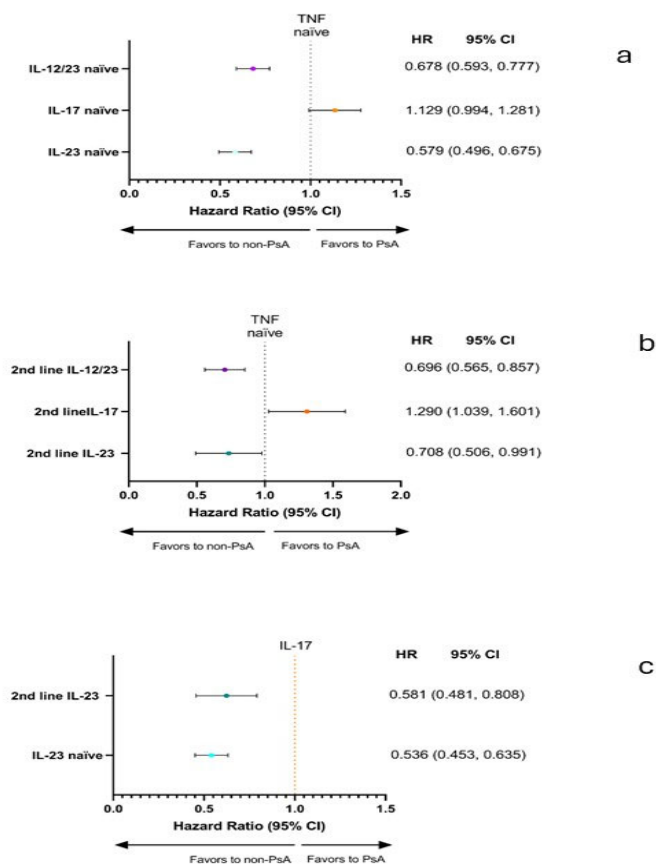


Figure 1. Forest plot depicting adjusted HRs for time to psoriatic arthritis for patients with psoriasis without arthritis initiating some first-line biological treatment (a), patients with psoriasis without arthritis initiating treatment with iIL12/23, iIL17, or iIL23 in second line compared to those receiving iTNF in first line (b) and patients with psoriasis without arthritis initiating treatment with iIL17 and iIL23 in both first and second lines (c)

Figura 2. Tiempo hasta la artritis psoriásica entre pacientes con psoriasis sin artritis que inician algún tratamiento biológico de primera línea. RR: riesgo relativo. ARR: reducción del riesgo absoluto.

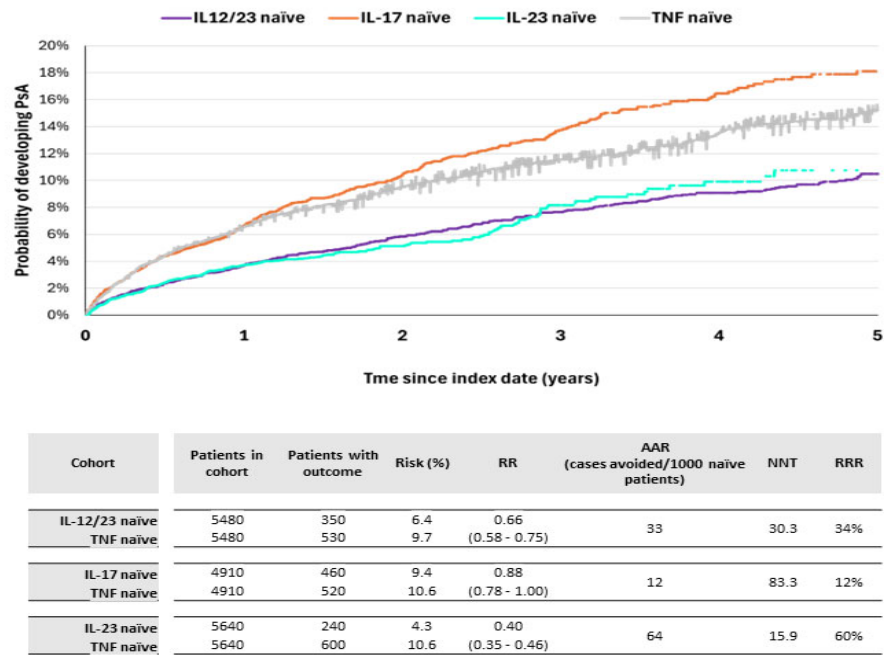


Figure 2: Time to psoriatic arthritis among patients with psoriasis without arthritis initiating some first-line biological treatment. RR: relative risk. ARR: absolute risk reduction

Figura 3. Tiempo hasta la artritis psoriásica entre pacientes con psoriasis sin artritis que inician tratamiento con IL12/23i, IL17i o IL23i como terapia de segunda línea frente a los que reciben TNFi como terapia de primera línea. RR: riesgo relativo. ARR: reducción del riesgo absoluto.

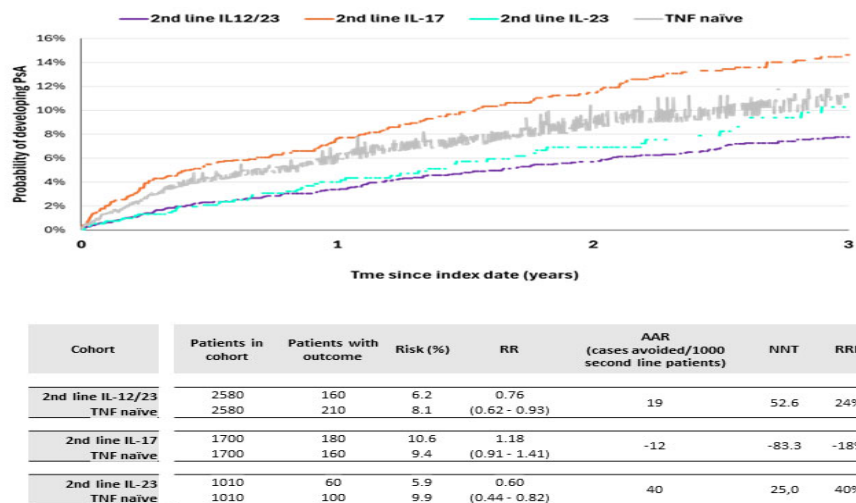
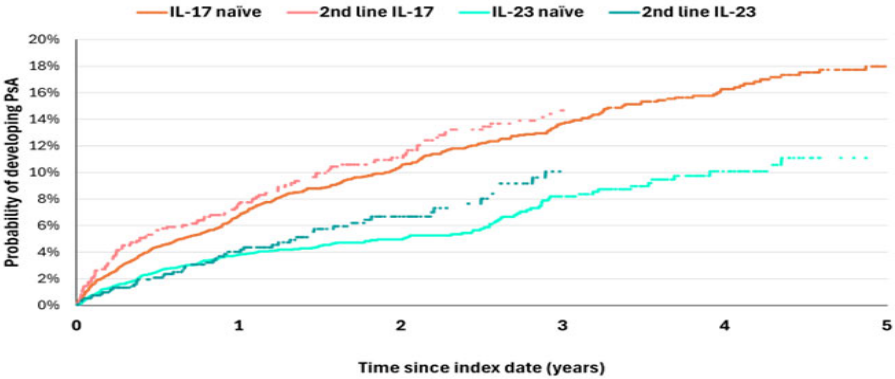


Figure 3: Time to psoriatic arthritis among patients with psoriasis without arthritis initiating treatment with iIL12/23, iIL17, or iIL23 in second line compared to those receiving iTNF in first line. RR: relative risk. ARR: absolute risk reduction

Figura 4. Tiempo hasta la artritis psoriásica en pacientes con psoriasis sin artritis que inician tratamiento con IL17i e IL23i como terapia de primera y segunda línea. RR: riesgo relativo. ARR: reducción del riesgo absoluto.



Cohort	Patients in cohort	Patients with outcome	Risk (%)	RR	AAR (cases avoided/1000 naïve or second line patients)	NNT	RRR
IL-23 naïve	4730	200	4.2	0.45 (0.38 - 0.53)	51	19.6	55%
IL-17 naïve	4730	440	9.3				
2nd line IL-23	1010	60	5.9	0.55 (0.41 - 0.74)	50	20	45%
2nd line IL-17	1010	110	10.9				

Figure 4:Time to psoriatic arthritis among patients with psoriasis without arthritis initiating treatment with iIL17 and iIL23 in both first and second lines. RR: relative risk. ARR: absolute risk reduction