



Universidad de Oviedo

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Grado en Medicina

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Supervivencia del fármaco Tildrakizumab en pacientes con psoriasis vulgar: un estudio retrospectivo en la práctica clínica real



Survival of the drug Tildrakizumab in patients with
psoriasis vulgaris: a retrospective study in real clinical
practice

Autores:

Sergio Martínez Fueyo
Elvira Santos Trelles

Tutores:

Cristina Galache Osuna
Jorge Santos-Juanes Jiménez

Oviedo, mayo 2024

AGRADECIMIENTOS

Quisiéramos agradecer a nuestros tutores, Jorge Santos-Juanes y Cristina Galache, su esfuerzo, implicación y dedicación durante este curso. Ellos han hecho posible este trabajo. Muchas gracias por darnos esta oportunidad.

Me gustaría dedicar este trabajo especialmente a mi madre por ser un ejemplo de resiliencia.

El timón de toda la familia.

- Elvira

Resumen

Introducción: El Tildrakizumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la IL-23, aprobado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada – grave. Dada la eficacia y seguridad que se ha demostrado en diversos estudios, se ha realizado este para evaluar los factores que afectan a su supervivencia.

Objetivo: Evaluar la supervivencia del fármaco Tildrakizumab en condiciones de práctica clínica real. Como objetivo secundario, valorar los factores de la cohorte que afectan a su supervivencia.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo, hospitalario, en el que se incluyeron los pacientes diagnosticados de psoriasis moderada-grave que recibieron Tildrakizumab (Ilumetri®) en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2021 y el 15 de noviembre de 2023 en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Se recogieron variables demográficas y comorbilidades, así como edad de inicio, antecedentes familiares, PASI y tratamientos previos. Las comparaciones entre los grupos de tratamiento se realizaron mediante la prueba de la Chi-cuadrado para las variables cualitativas y mediante la t de Student para las variables cuantitativas. La evaluación de la supervivencia se determinó mediante el test de Kaplan-Meier y el test de log-rank. El análisis univariante y multivariante se realizó con el test de regresión de Cox.

Resultados: Se obtuvo una cohorte de 72 pacientes (51,4% mujeres) con una supervivencia del 81% el primer año, del 73% el segundo y del 73% el tercer año, con una duración media del tratamiento de 26,7 meses [intervalo de confianza 95% (IC) = 23-29,72]. El análisis multivariante determinó una supervivencia menor del fármaco estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en los pacientes con artritis psoriásica e hipertensión arterial, con un riesgo de discontinuar el tratamiento del 36% y 51% superior a quienes no las presentan. La principal causa de discontinuación se debe al fracaso primario del fármaco (66,6%).

Conclusión: Las tasas de supervivencia de Tildrakizumab obtenidas en este estudio se sitúan en la zona media-alta de los datos recogidos en la literatura, siendo inferiores en pacientes hipertensos y con artritis psoriásica.

Palabras clave: Psoriasis, terapia biológica, Tildrakizumab, supervivencia de fármaco.

Abstract

Introduction: Tildrakizumab is a human anti-interleukin-23 monoclonal antibody, approved for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. Given the efficacy and safety provided by the Tildrakizumab, the study is made to analyze the survival and discontinuation of the drug.

Objective: To evaluate the drug survival of Tildrakizumab in real life clinical practice. As secondary objectives, to identify other factors affecting the drug survival.

Material and methods: Hospital-based retrospective observational study, including patients with moderate-to-severe psoriasis who were receiving Tildrakizumab (Ilumetri®) between 11^o January 2021 and 15^o November 2023 at Department of Dermatology of Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Demographic variables and comorbidities were collected, as well as age at onset, PASI, family history and previous treatments. Comparisons between treatment groups were made by using Pearson's Chi-square for qualitative variables and using the Student's t-test for quantitative variables. Drug survival was determined using Kaplan-Meier survival analysis and log-rank test. Univariate and multivariate analysis were made using Cox regression analysis.

Results: We assessed a cohort of 72 patients (51,4% women). Retention rates were 81% first year, 73% second year and 73% third year. The average duration of the treatment before discontinuation was 26,7 months [confidence interval 95% (CI) = 23-29,72]. In the multivariate analysis, only patients with high blood pressure and psoriasis arthritis had a significant lower ratio of drug survival ($p < 0,05$) compared with those who had no obesity, 51% and 36% each. The main cause of discontinuation was due to primary failure, (66,6%).

Conclusion: The survival rates of Tildrakizumab obtained in this study place in the middle to upper range of the data collected from the literature. The survival rate is lower in patients with hypertension and psoriasis arthritis.

Key words: Psoriasis, biologic treatment, Tildrakizumab, drug survival.

ABREVIATURAS

BSA	Body Surface Area
DL	Dislipemia
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DM	Diabetes Mellitus
EMA	Agencia Europea del Medicamento
FDA	Food and Drug Administration
HLA	Antígeno Leucocitario Humano
HTA	Hipertensión Arterial
HUCA	Hospital Universitario Central de Asturias
IC	Intervalo de Confianza
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
IFN	Interferón
IMC	Índice de Masa Corporal
<i>Naive</i>	Paciente que no ha recibido tratamiento biológico previo
<i>No-naive</i>	Paciente que ha recibido tratamiento biológico previo
Kg	Kilogramo
LDL	Low Density Lipoproteins (Lipoproteína de Baja Densidad)
Mg	Miligramo
OMS	Organización Mundial de la Salud
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
Ps	Psoriasis
PUVA	Fotoquimioterapia, Psoraleno más Rayos Ultravioleta
TNF	Tumor Necrosis Factor (Factor de Necrosis Tumoral)

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	8
1.1. CONCEPTO	8
1.2. TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS	9
2. ESTADO ACTUAL	13
2.1. TRATAMIENTO MEDIANTE INMUNOMODULADORES DIRIGIDOS (BIOLÓGICOS)	13
2.2. TILDRAKIZUMAB	14
2.3. SUPERVIVENCIA DEL FÁRMACO	16
3. OBJETIVOS	18
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL	18
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	18
4. MATERIAL Y MÉTODOS	19
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO, PACIENTES Y RECOGIDA DE DATOS	19
4.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
5. RESULTADOS	22
5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	22
5.2. SUPERVIVENCIA DEL FÁRMACO	23
5.3. ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE	26
5.4. EFECTOS ADVERSOS	27
5.5. PACIENTES QUE ABANDONAN EL TRATAMIENTO	27
6. DISCUSION	29
6.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	32
7. CONCLUSIONES	34
8. BIBLIOGRAFÍA	35
9. ANEXOS	39

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica y sistémica de etiología multifactorial. Tiene un fuerte impacto negativo tanto en la salud física como psicológica de los pacientes y en su calidad de vida, especialmente en aquellos pacientes diagnosticados de psoriasis de gravedad moderada - grave . Clínicamente se caracteriza por numerosas y muy variadas manifestaciones afectando principalmente a la piel y tejidos como son uñas o articulaciones. Además, se asocia con manifestaciones articulares, cardiovasculares, metabólicas y neuropsiquiátricas (2). Aproximadamente un 30% de los casos se asocia a artritis psoriásica frecuentemente asociado a psoriasis de uñas en un 80% (3,4).

La forma más común de manifestación clínica es en la piel en forma de lesiones eritematodescamativas siendo estas el 80% de los casos. Estas lesiones forman pápulas y placas eritematosas bien delimitadas, con bordes bien definidos y de tamaño variable; cubiertas de escamas plateadas que pueden ser pruriginosas e incluso causar dolor (5). Su forma de presentación más común es la Psoriasis vulgar o en placas, constituyendo el 80% de los casos de Psoriasis (6). Otras variantes son la Psoriasis en gotas, Psoriasis eritrodérmica y Psoriasis pustulosa. Típicamente predomina una de ellas, pero pueden coexistir diferentes variantes en un mismo individuo (7).

La psoriasis cutánea tiene una distribución simétrica y puede afectar a cualquier región de la superficie corporal, siendo el cuero cabelludo, el tronco y las superficies extensoras, codos y rodillas las localizaciones más frecuentemente afectadas (7).

Es una enfermedad considerada prevalente entre la población. Se estima que a nivel mundial afecta al 1-3% de la población, es decir, aproximadamente 125 millones de personas sufren psoriasis (8). Siendo más baja en países de Asia y África, y más elevada en Europa; y más común

en personas de raza blanca y con un nivel socioeconómico elevado; y afectando por igual a hombres y a mujeres (6,7). Aunque la psoriasis puede aparecer a cualquier edad, su incidencia se incrementa con la edad y sigue una distribución bimodal donde los picos de prevalencia aumentan entre los 16 – 20 años y los 57 – 60 años (8). Se ha evidenciado que la enfermedad es la consecuencia de la susceptibilidad genética de cada individuo a la que se añaden desencadenantes ambientales, que actúan como puntos gatillo para la exacerbación de la enfermedad, entre estos se incluyen las infecciones por Streptococcus, el consumo de alcohol, el tabaco, la obesidad y el estrés (7).

Desde el punto de vista fisiopatológico, se produce un desequilibrio entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. El mecanismo, dirigido por la IL-23 y la vía de activación del linfocito Th17, está caracterizado por (9):

- Hiperplasia de la epidermis (acantosis)
- Infiltración de leucocitos (macrófagos, linfocitos T activados, células dendríticas en dermis y epidermis)
- Dilatación y crecimiento de los vasos

El mecanismo de activación de estas vías aún no está del todo clarificado. No obstante, se sabe que tiene como resultado la expresión de grandes cantidades de interferón (IFN-alfa e IFN-beta), TNF-alfa, IL-6, IL-17 y, el más importante, IL-23, que provocan un fallo de tolerancia y el inicio de la autoinmunidad (9).

1.2. TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS

Los tratamientos disponibles para la Psoriasis son: terapia tópica, fármacos sistémicos y fototerapia. De acuerdo con la gravedad de la enfermedad (leve, moderada y grave) se pautarán unos u otros.

En líneas generales, la terapia tópica se emplea en casos leves; los fármacos sistémicos (como biológicos, análogos de vitamina D, queratolíticos e Inhibidores de la calcineurina) y la fototerapia, en casos moderados-graves (7). Habitualmente la Psoriasis leve responde de manera eficaz a las terapias tópicas, aunque en algunas ocasiones es susceptible de ser tratada con fototerapia .

En una primera aproximación al tratamiento siempre deberemos evaluar si el paciente tiene o no artritis psoriásica dado que, en caso afirmativo, deberá seguirse otra línea de tratamiento.

En el caso de no padecerla, deberemos evaluar la gravedad de su psoriasis cutánea (4).

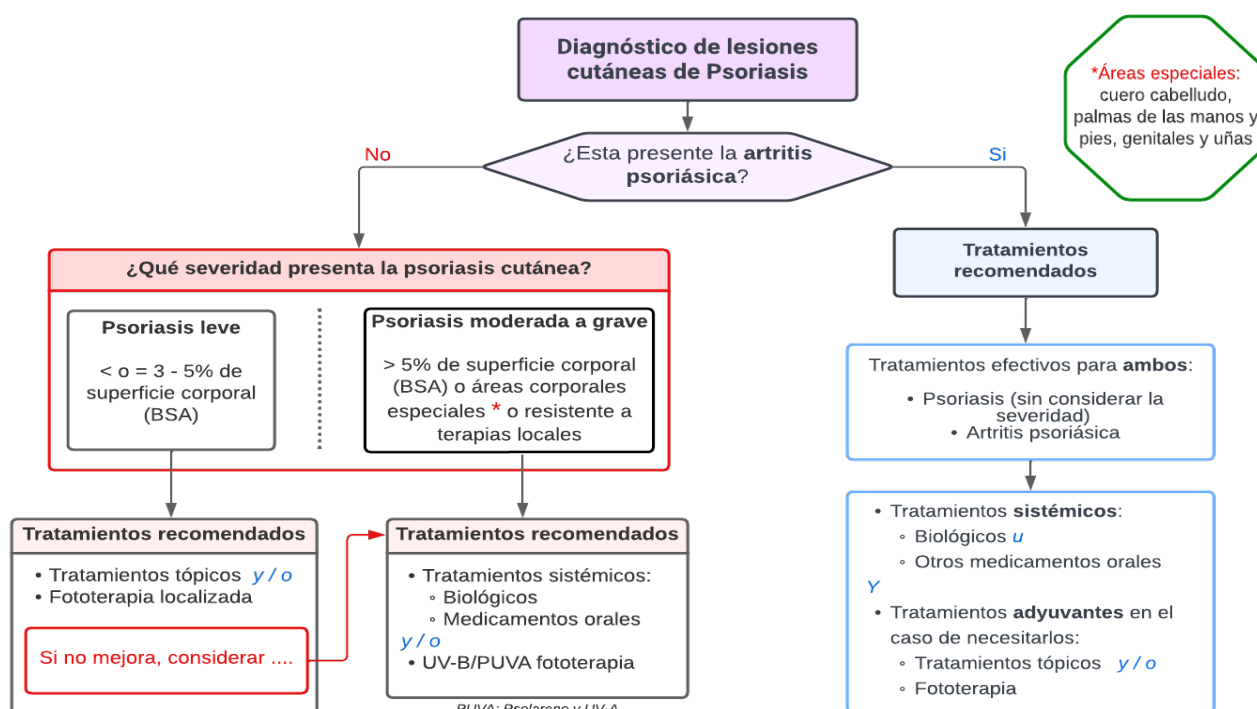


Figura 1: Algoritmo de tratamiento de la psoriasis. Tomada de Armstrong AW (7)

Para valorar la severidad de la enfermedad, en la práctica clínica se utilizan el Body Surface Area (BSA), el Psoriasis Area and Severity Index (PASI) y el Dermatology Life Quality Index (DLQI) (10). DLQI es un cuestionario de calidad de vida donde se tiene en cuenta la valoración del propio paciente. No obstante, tiene una validez limitada debido a la falta de equivalencia transcultural (10).

Por tanto, en la práctica clínica utilizaremos sobre todo las escalas BSA y PASI. El BSA es el método clásico y más sencillo de medir la superficie corporal afectada. Se utiliza la palma de la mano del paciente como equivalente al 1% de la totalidad de la superficie corporal del mismo, es decir, el % de afectación puede ir de 0 a 100%. Es una escala bastante subjetiva que tiende a la sobreestimación (10).

Por otro lado, el PASI combina la extensión de área afectada, al igual que la escala BSA, con la severidad de las lesiones según muestren: eritema, infiltración, descamación y picor. Los parámetros de severidad se gradúan numéricamente de 0 a 4 siendo: 0=ninguno; 1=leve; 2=moderado; 3=marcado; y 4=muy marcado. La cifra obtenida de esta escala se encontrará entre los valores 0 (ninguna enfermedad) a 72 (enfermedad máxima) (11).

Por tanto, ambas escalas, BSA y PASI, permitirán al clínico clasificar la psoriasis en tres categorías en función de sus valores: leve <5%, moderada 5-10% y grave >10% (Figura 2). Un detalle significativo es que aquellas zonas consideradas como “áreas especiales” (palmas de las manos, de los pies, cara o genitales) son directamente clasificadas como graves (4,7).

Calculadora PASI

	Superficie	ST	Eritema	Infiltración	Descamación
Cabeza	<input type="text" value="2"/> %	1	2 ∨	0 ∨	2 ∨
Tronco	<input type="text" value="15"/> %	2	1 ∨	0 ∨	1 ∨
EESS	<input type="text" value="14"/> %	2	0 ∨	1 ∨	0 ∨
EEII	<input type="text" value="7"/> %	1	0 ∨	0 ∨	0 ∨

PASI = 2.00 BSA = 10.30 %

Calcular **Reestablecer**

Figura 2: Ejemplo de calculadora PASI online. Tomada de <https://aedv.es/calculadora-pasi/>

La puntuación de estas escalas se utiliza, como antes hemos mencionado, para determinar el mejor tratamiento en base a la severidad de la afectación y para evaluar la respuesta terapéutica a los fármacos a través del porcentaje de mejoría del PASI. Una respuesta PASI 50 indica que ha habido un 50% de mejoría respecto al PASI basal o inicial .

Fallo o fracaso terapéutico primario significa la incapacidad de alcanzar una respuesta PASI 50 durante la fase de inducción terapéutica (12-16 semanas) y un fallo secundario, la pérdida de la respuesta PASI 50 durante la fase de mantenimiento (13).

2. ESTADO ACTUAL

Como fue referido en el apartado “1.2. Tratamiento de la psoriasis”, los tratamientos tópicos, los fármacos sistémicos y la fototerapia constituyen la base del tratamiento. No obstante, en los últimos años hemos sido testigos de un avance imparable en los fármacos biológicos, fármacos clasificados dentro de la categoría de fármacos sistémicos (12).

2.1. TRATAMIENTO MEDIANTE INMUNOMODULADORES DIRIGIDOS (BIOLÓGICOS)

Los tratamientos biológicos son una opción muy eficaz en el tratamiento de la psoriasis, especialmente, en aquellos con psoriasis moderada-grave. Tienen buenos resultados a corto y largo plazo y su tolerabilidad es buena. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo específico de dianas moleculares relevantes en la patogenia de la Psoriasis (12,14). Estos fármacos inhiben fundamentalmente las citocinas de dos vías: la vía IL-12/T-helper-1 (Th1), que produce una reacción inflamatoria muy potente a través del interferón gamma o la IL-2; y la vía IL-23/Th17, conocida por generar respuesta inmune contra bacterias y hongos (9).

Los tratamientos biológicos se clasifican según la diana en la que actúan. Algunos ejemplos son:

- a. Inhibidores TNF- α : Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol. Fueron los primeros biológicos comercializados.
- b. Inhibidores de la IL-12-23: Ustekinumab.
- c. Inhibidores de la IL-17: Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab.
- d. Inhibidores de la IL-23: Guselkumab, Tildrakizumab, Risankizumab.
- e. Otros, como Itolizumab (es un anticuerpo monoclonal anti-T-CD6 aprobado en India, pero no en Estados Unidos ni Europa).

2.2. TILDRAKIZUMAB

El Tildrakizumab, fármaco perteneciente al grupo de los inhibidores de la IL 23, es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1kappa) que se une específicamente a la subunidad p19 de la citoquina IL-23 (conformada a su vez por las subunidades p19 y p40) (1).

Por tanto, el Tildrakizumab previene que IL-23 se pueda unir a su receptor (IL-23R), que a su vez se compone de este receptor y de un receptor común con la IL-12, el IL-12Rbeta1 (9).

En condiciones normales, la interacción resultante entre p40 e IL-12Rbeta1 y p19 e IL-23R provocaría la activación de las proteínas Tyk2 y Jak2, respectivamente, que a su vez activarían

la fosforilación de STAT3 iniciando una cascada que daría como resultado la producción de IL-17 (Figura 3) (9).

Sin embargo, en el caso de que se administre el Tildrakizumab, este inhibiría la señalización provocada por IL-23p19/IL-23R previniendo la activación de las células T17 y su efecto proinflamatorio (9).

En un principio, se consideró que la gran eficacia que poseían los fármacos biológicos para inhibir la subunidad p40, como el ustekinumab, era debida a la inhibición sobre IL-12.

(Figura 4). Este razonamiento se basa en que la citoquina IL-12 era la proinflamatoria principal al iniciar la vía de Th1.

No obstante, varios estudios recientes han demostrado que la desregulación de IL-23 juega un papel aún más significativo en la inflamación de la psoriasis cutánea. De hecho, análisis genéticos han demostrado que las mutaciones en el receptor de IL-23 (IL-23R) confieren resistencia frente a la psoriasis (9).

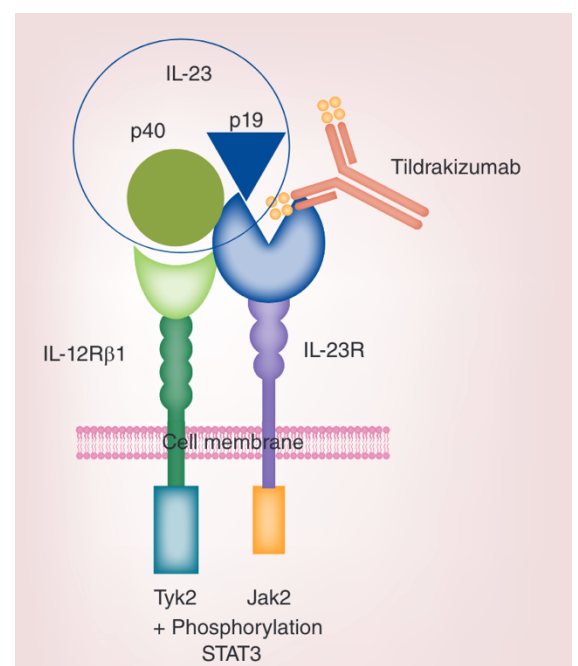


Figura 3: Receptor de la citoquina IL-23 (IL-23R) interaccionando con la citoquina IL-23 (conformada por subunidad p40 y p19) y con el Tildrakizumab (IgG1Kappa). Tomada de Bangert C (9)

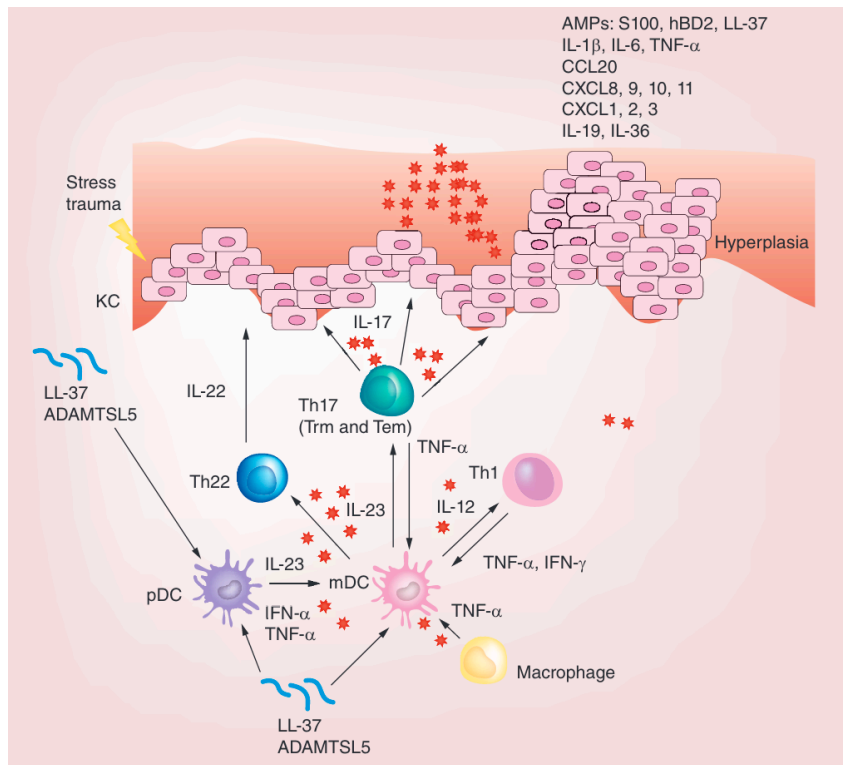


Figura 4: Dianas de fármacos biológicos. Los de inhibidores IL-23p19 y de IL-12/23p40 aparecen subrayados en rojo para mostrar el nivel al que se produce su mecanismo de acción dentro de la vía de acción. Tomada de Bangert C (9)

En cuanto a la evidencia clínica mostrada por este fármaco, estudios han descrito la resolución de epitelio alterado ante su administración. Por otro lado, análisis genéticos de las biopsias extraídas en las lesiones cutáneas pre y post tratamiento han demostrado un descenso de IL-19 e IL-20 que se correlaciona con la disminución del grosor de la epidermis, disminución de los Ki67+ procedente de la proliferación de los queratinocitos y normalización de la diferenciación de los queratinocitos evaluada por el análisis de K16. A su vez, el Tildrakizumab normaliza los factores S100A7 y LCN2 y desciende los niveles de CCL20 (ligando de CCR6 expresado por Th-17) y CXCL8/IL-8 (ligando de CXCR1 y CXCR2 expresados en neutrófilos) (9). Fue en marzo 2018 cuando la FDA dio la aprobación de este fármaco para el tratamiento de la psoriasis de gravedad moderada-grave con una dosis de 100mg administrada de forma subcutánea en las semanas 0, 4 y, posteriormente, cada 12 semanas (9). En Europa, fue aprobado por la EMA en septiembre 2018 (15).

En estudios recientes, el Tildrakizumab ha mostrado dar una buena respuesta ante áreas difíciles de tratar como cabellera o uñas y ante pacientes con comorbilidades como síndrome metabólico, edad avanzada o enfermedad cardiovascular. Además, ofrece un perfil de seguridad muy adecuado con una ratio de efectos adversos muy similar a los del placebo y presenta una adherencia alta debido al bajo ratio de efectos secundarios.

2.3. SUPERVIVENCIA DEL FÁRMACO

La supervivencia de un fármaco es un término utilizado en dermatología de forma habitual en el tratamiento de la Psoriasis con fármacos biológicos. Esto es debido a que esta enfermedad requiere tratamientos de larga duración (16).

La supervivencia de un fármaco hace referencia al periodo de tiempo que permanece un paciente con un tratamiento específico (16). No obstante, otros autores prefieren definirlo como el tiempo que un determinado fármaco se mantiene como una opción adecuada para un paciente concreto (17).

La razón principal del mantenimiento o suspensión de un fármaco se relaciona principalmente con la eficacia o la seguridad de este. Sin embargo, en la terapia biológica, en la gran parte de los casos, la suspensión del biológico se deberá a la falta de efectividad o respuesta clínica.

Por tanto, en dermatología, la supervivencia de un fármaco es considerada un marcador de éxito terapéutico debido a que dependerá de: la presencia o no de reacciones adversas, la satisfacción de los pacientes en tratamiento y de la eficacia (este último parámetro no es válido para algunos autores) (16,17).

El estudio de medida de la supervivencia de un fármaco está basado en el método de Kaplan-Meier (16).

El método de Kaplan-Meier permite en práctica clínica real incluir a todos los pacientes, utilizar tratamientos adyuvantes y ajustar la dosis en función de la evaluación de la respuesta. La satisfacción del paciente tiene un papel protagonista a la hora de introducir cambios terapéuticos (18). Debemos tomar en cuenta varias limitaciones por los que este tipo de estudios pueden verse influenciado: circunstancias dinámicas, como cambios en el precio de los fármacos o la aparición de nuevos tratamientos, y factores conductuales, la actitud ante el tratamiento en caso de presentarse efectos adversos o la adherencia al fármaco.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Conocer la supervivencia a largo plazo del fármaco TILDRAKIZUMAB en pacientes diagnosticados de psoriasis en placas moderada-grave en el servicio de Dermatología del Hospital Universitario Central de Asturias.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Estudiar los factores que predicen la discontinuación del tratamiento con TILDRAKIZUMAB

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO, PACIENTES Y RECOGIDA DE DATOS

Se ha diseñado un estudio retrospectivo, a nivel hospitalario, con un periodo de inclusión de pacientes entre el 1 de enero de 2021 y el 15 de noviembre de 2023.

Para la realización de este estudio se ha obtenido la aprobación del comité de Ética e Investigación del Principado de Asturias (2023-468).

En este estudio se han incluido 72 pacientes que recibieron Tildrakizumab (Ilumetri®) para el tratamiento de la Psoriasis vulgar en la unidad de gestión clínica de Dermatología del HUCA. Ninguno de los pacientes recibió terapia sistémica asociada ni fototerapia.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que recibieron el tratamiento con Tildrakizumab. De estas, se obtuvieron los siguientes datos: sexo, edad (años) de inicio del tratamiento, peso (kilogramos), antecedentes familiares de psoriasis (se consideró como historia familiar positiva la existencia de Psoriasis en, al menos, un familiar de primer grado), edad de inicio de la patología cutánea, y si el paciente había recibido tratamientos biológicos previos (“non-naive”) o no (“naive”) (Tabla 1).

Se identificaron las comorbilidades hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia y presencia de artritis (diagnosticada por un reumatólogo). Se revisó la toma de medicaciones y se codificaron aquellos pacientes, como Hipertensión Arterial (HTA), Diabetes Mellitus (DM), Dislipemia, si lo declaraban, si lo reflejaba su historia clínica o si tomaban medicación antihipertensiva, antidiabética o hipolipemiente.

Para la HTA, se han considerado como positivos aquellos pacientes con una tensión arterial superior a 135/85 mm Hg. En el caso de la hipertrigliceridemia se han considerado como

criterios de inclusión (triglicéridos >150 mg/dl), hipercolesterolemia (colesterol total >200 mg/dl) o hiperlipidemia de baja densidad (LDL >160 mg/dl).

El índice de masa corporal (IMC) se calculó mediante la ecuación peso (kilogramos) dividido entre el cuadrado de la altura (metros). Siguiendo la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se consideró como obesidad los valores de IMC ≥ 30

Sexo	Hombre (0)	Mujer (1)
Antecedentes familiares	No (0)	Sí (1)
Diabetes Mellitus	No (0)	Sí (1)
HTA	No (0)	Sí (1)
Dislipemia	No (0)	Sí (1)
Continúa tratamiento el 15/11/2023	No (0)	Sí (1)
Tratamientos biológicos previos	No (0)	Sí (1)
Terapia	Continua (0)	Discontinua*(1)
Edad inicio Psoriasis (años)		
Peso (kg)		
Altura (metros, con dos decimales)		
IMC (kg/metro ²)		
Fecha inicio tratamiento (dd/mm/aaaa)		
Fecha final tratamiento (dd/mm/aaaa)		
Tiempo tratamiento (meses) = fecha final- fecha inicial		
Causa discontinuación: fracaso primario, fracaso secundario, efectos secundarios, falta de actividad en artritis, otros... *		
Tratamientos biológicos previos (nº)		

* se considera discontinuación cuando están más de 6 meses sin recibir tratamiento (2 dosis)

Tabla 1: Características recogidas y codificación

Los datos descriptivos de la cohorte de pacientes se obtuvieron en números totales y porcentajes. La supervivencia del Tildrakizumab (la tasa de retención) se calculó retrospectivamente como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con Tildrakizumab hasta su suspensión definitiva.

Se recoge la fecha de inicio de tratamiento y la fecha final de tratamiento, y se calcula en Excel los meses que han estado o están en tratamiento con la fórmula = SIFECHA (A; B; "M") donde

“A” representa la fecha de inicio de tratamiento (dd/mm/año) y “B” la fecha de fin de tratamiento o fin del estudio (dd/mm/año)

Se codifica como evento “0” si el paciente ha suspendido la medicación y evento “1” si permanece en tratamiento.

La respuesta a Tildrakizumab se describe como fallo primario o no respuesta si la psoriasis no ha respondido adecuadamente al Tildrakizumab y como fallo secundario o respuesta parcial si la psoriasis responde adecuadamente pero la respuesta se pierde (19).

4.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con la plataforma de software estadístico IBM SPSS versión 27.0 (IBM, Armonk, NY, USA). Las variables cuantitativas se presentan como media \pm desviación estándar; y las variables cualitativas, como número y porcentaje.

Hemos utilizado el método de Kaplan-Meier para analizar las curvas de supervivencia sin ajustar, el test de log-rank para el análisis univariante y el análisis de regresión de Cox para el análisis univariante y multivariante

Para resumir las diferencias estudiadas se empleó el cociente de riesgo o Hazard ratio (HR), tanto ajustados como no ajustados. La proporcionalidad de los riesgos se comprobó mediante los residuos de Schoenfeld.

Seleccionamos como posibles predictores las siguientes variables: sexo, edad de inicio de Ps, antecedentes familiares, PASI ≥ 10 , obesidad, artritis, uso previo de biológicos, hipertensión arterial y dislipemia. Se considera que tienen significación estadística cuando $p < 0,05$.

El tamaño muestral final permite declarar como significativo (error tipo I de 0,05) con una probabilidad del 0,2 (error tipo II) los HR $> 1,75$, las diferencias de más del 25% entre proporciones y las diferencias estadísticas de las medias por encima de 0,5.

5. RESULTADOS

5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

En este estudio se han incluido 72 pacientes, cuyas características se recogen en la Tabla 2. La totalidad son pacientes caucásicos. Cabe destacar las siguientes particularidades de nuestros resultados: el número similar de hombres y mujeres en la muestra, el predominio de pacientes con una historia familiar positiva de psoriasis y, de forma muy considerable, el gran número de pacientes con un desarrollo temprano de psoriasis. En relación con las comorbilidades asociadas, la mayoría de los pacientes presentan otras patologías, en especial, destaca la presencia de dislipemia en la mitad de los pacientes. Es importante señalar que solo un paciente es naïve para el uso de biológicos.

Total de pacientes (n = 72)	
Sexo	37 mujeres (51,4%)
Edad media de inicio de tratamiento	48,9±14,9
Historia familiar de Ps	45 pacientes (62,5%)
Desarrollo temprano de Ps (<40 años)	55 pacientes (76,4%)
Duración media del tratamiento	26,7 (IC95%= 23-29,72)
PASI al inicio	12,8 ± 6,26
Edad al iniciar el tratamiento (<40 años)	23(31,9%)
Comorbilidades asociadas	
Obesidad (IMC≥30)	30 (41,7%)
Diabetes mellitus	13 pacientes (18,1%)
Hipertensión arterial	16 pacientes (22,2%)
Dislipemia	39 pacientes (54,2%)
Artritis psoriásica	24 pacientes (33,3%)
Tratamiento previo con biológicos	71 pacientes (98,6%)
Un biológico previo	50 pacientes (69,4%)
Dos biológicos previos	11 pacientes (15,3%)
Tres biológicos previos	4 pacientes (5,6%)
Cuatro biológicos previos	3 pacientes (4,2%)
Cinco biológicos previos	3 pacientes (4,2%)

Tabla 2. Características de los pacientes.

5.2. SUPERVIVENCIA DEL FÁRMACO

Al final del estudio, 60 de los 72 pacientes (83,3%) continúan el tratamiento con Tildrakizumab.

En nuestra cohorte, la tasa de retención es del 81% al año, 73% a los 2 años y 73% a los 3 años.

La media de supervivencia fue 26,7 meses (IC 95% de 23 a 29,7 meses) (Figura 5).

Con el long-rank test, se encontraron diferencias estadísticamente significativas según la presencia de artritis ($p < 0,001$) (Figura 6), hipertensión arterial ($p < 0,001$) (Figura 8) y número de biológicos previos mayor a 1 ($p = 0,002$) (Figura 7).

No obstante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia del fármaco en relación con la presencia de dislipemia ($p = 0,052$) (Figura 9).

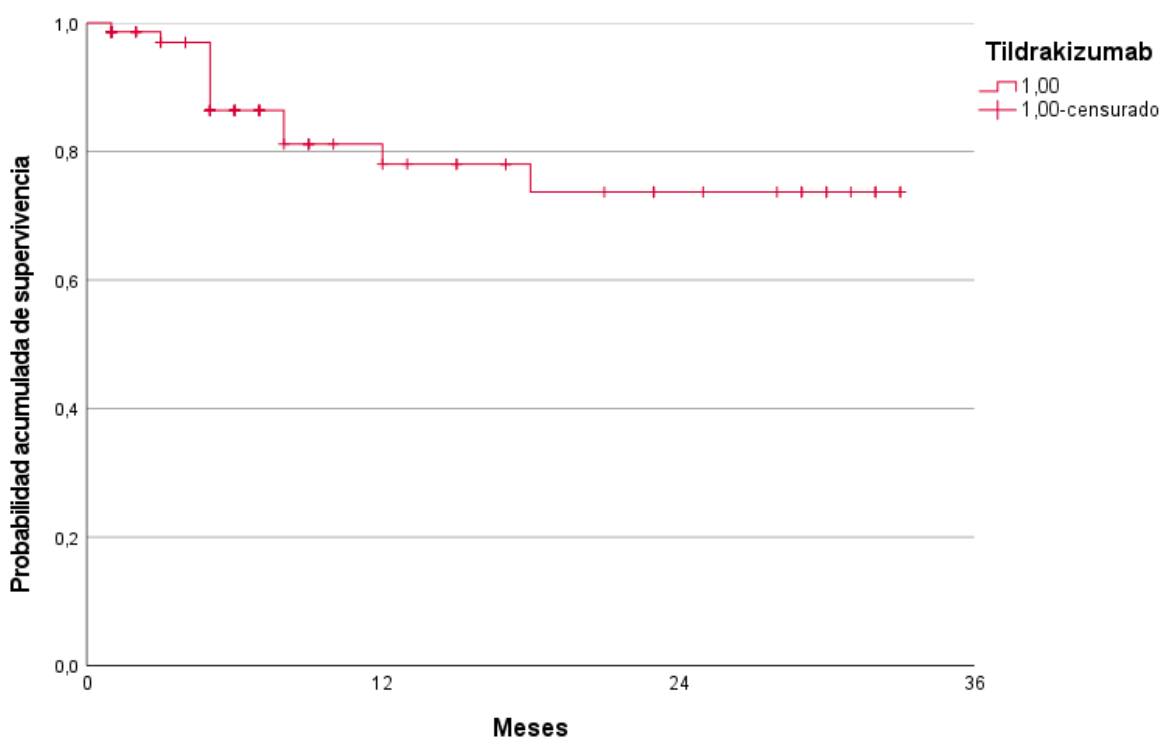


Figura 5. Curva de supervivencia del tildrakizumab.

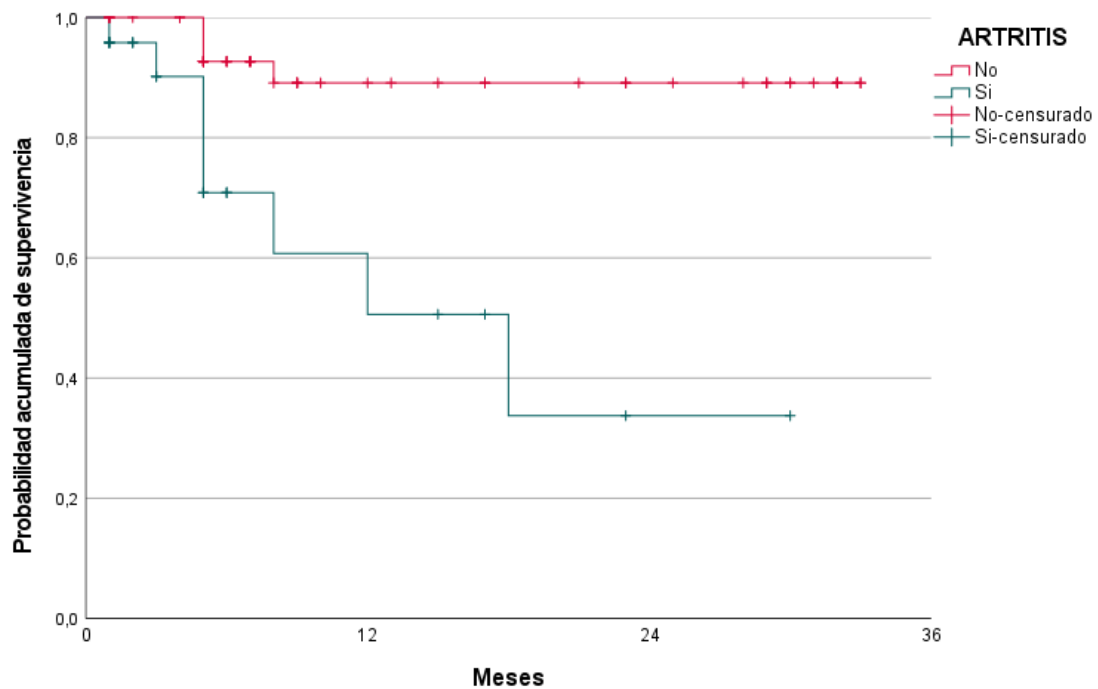


Figura 6. Curvas de supervivencia del tildrakizumab según la presencia de artritis ($p < 0,001$)

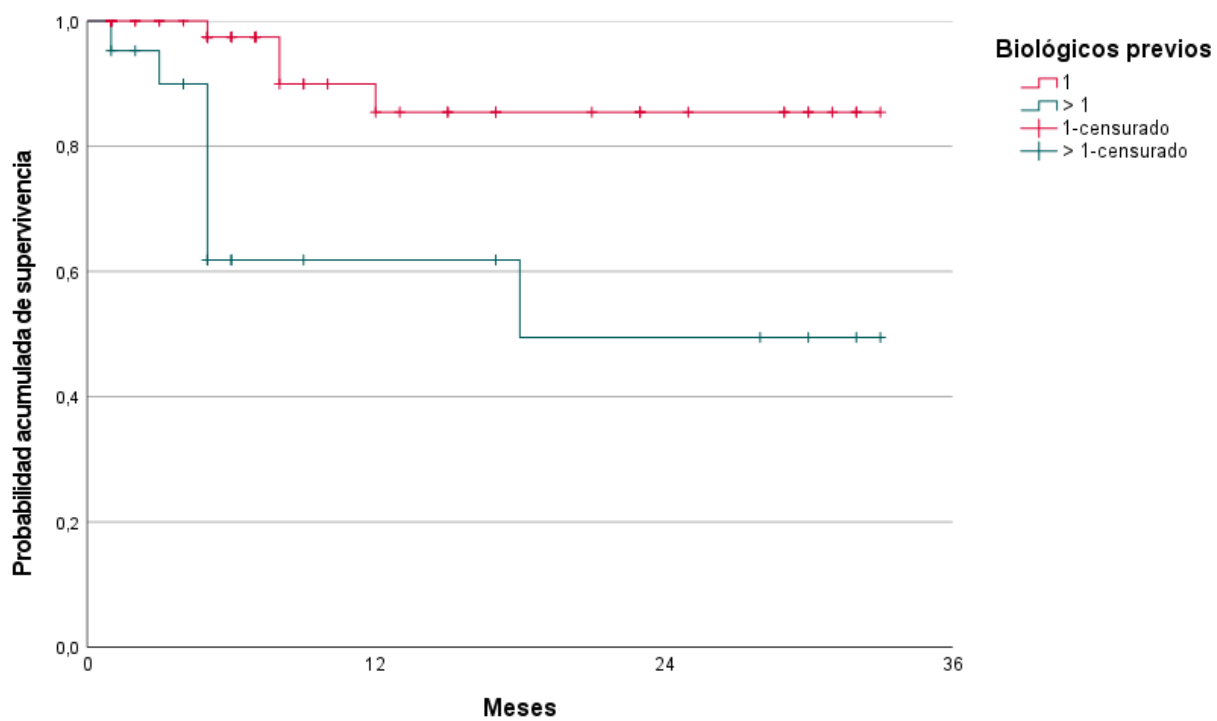


Figura 7. Curvas de supervivencia del tildrakizumab según $n < 1$ ($p = 0,002$)

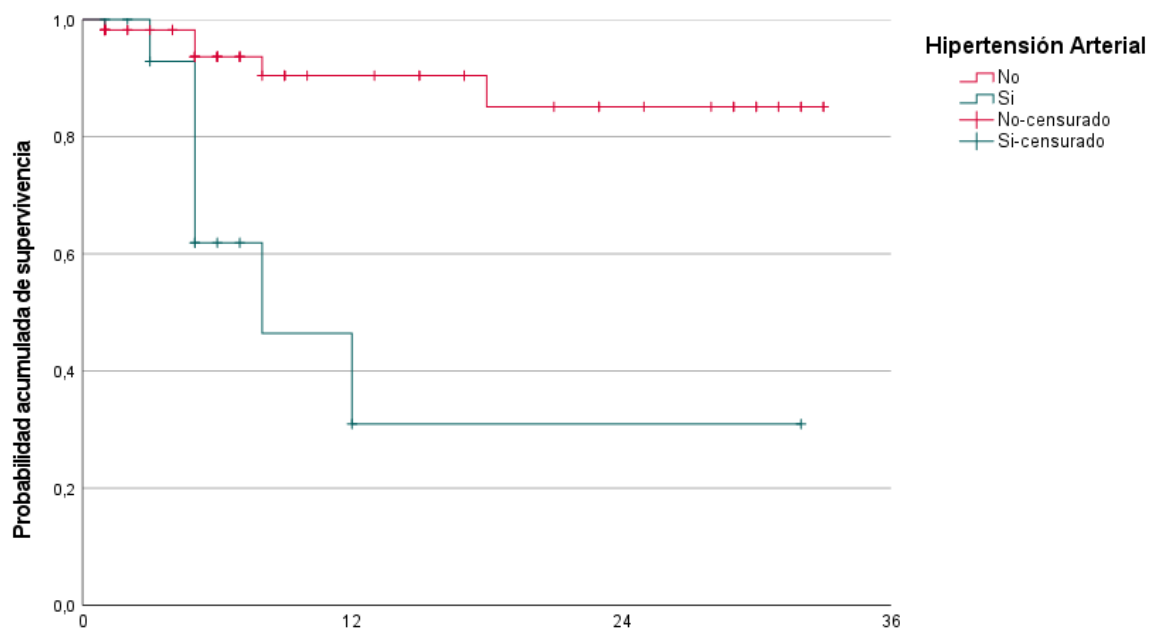


Figura 8. Curvas de supervivencia del tildrakizumab según la comorbilidad hipertensión arterial ($P < 0.001$)

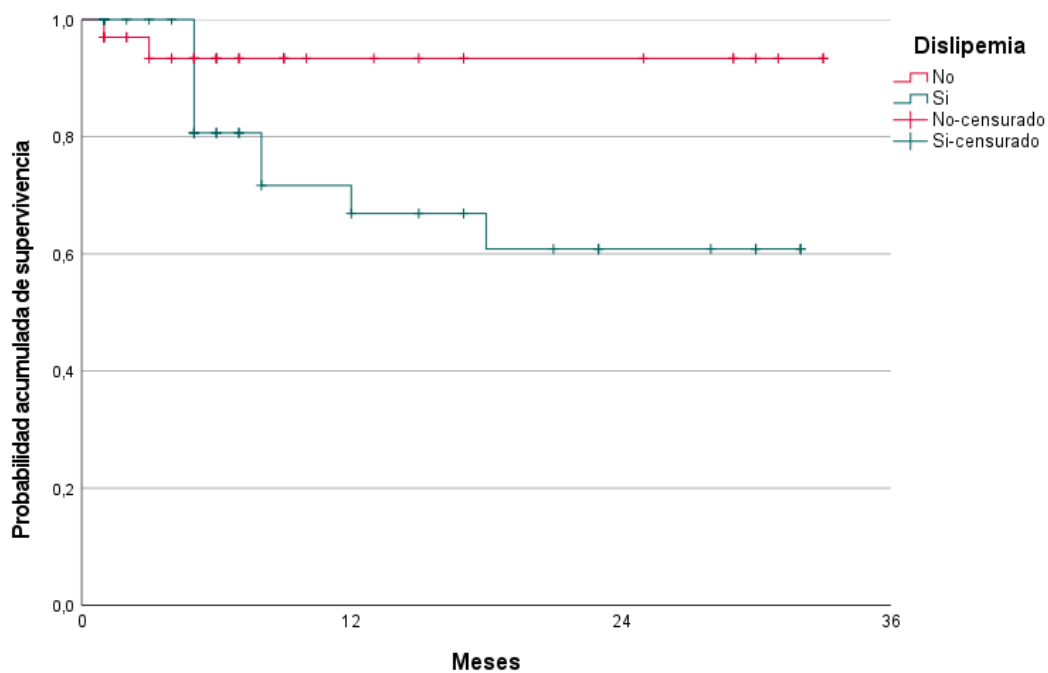


Figura 9. Curvas de supervivencia del tildrakizumab según la comorbilidad dislipemia ($P=0,052$)

5.3. ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE

En el análisis univariante se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos según la presencia de: artritis ($p < 0.005$), hipertensión arterial ($p < 0.002$) y número de biológicos utilizados ($p < 0.008$). Esto nos muestra que la probabilidad de que un paciente con artritis abandone este tratamiento es de 6,019 veces mayor que en aquellos que no padecen esta patología. Mismo suceso ocurre con aquellos pacientes con hipertensión asociada, donde la probabilidad es de 6,896, y en aquellos que han sido tratado con biológicos previamente, siendo la probabilidad de abandono 5,260 veces superior a los no tratados. (Tabla 3)

ANÁLISIS UNIVARIANTE	Valor p	HR (IC 95%)
Edad de inicio ≥ 40 años	0.398	1.700 (0.497- 5.817)
Sexo (masculino)	0.813	0.867 (0.264- 2.843)
Obesidad (IMC ≥ 30)	0.402	1.662 (0.507- 5.447)
Artritis: sí	0.005	6.019 (1.731- 20.923)
Hipertensión arterial: sí	0.002	6.896 (2.0 04- 23,809)
Dislipemia: sí	0.080	3.891 (0.852 – 17.767)
Historia familiar de Ps: sí	0.801	0.858 (0.261- 2.820)
Diabetes: sí	0.173	2.539 (0.665- 9.700)
Biológicos previos >1	0,007	5,260 (1,578 – 17,531)
ANÁLISIS MULTIVARIANTE	Valor p	HR (IC 95%)
ARTRITIS	0.041	3.686 (1.054- 12.891)
HTA	0.010	5.102 (1.481- 17.581)
Biológicos previos >1	0.072	3.147 (0.904- 10.961)

Tabla 3. Análisis univariante y multivariante con valor p e intervalos de confianza del 95%.

En el modelo multivariante la presencia de artritis ($p < 0.041$) y de hipertensión arterial ($p < 0.010$) mantienen las diferencias de forma estadísticamente significativa. Sin embargo, el análisis del grupo clasificado según el número de biológicos previos utilizados no obtuvo significación estadística ($p < 0.072$). (Tabla 3)

Por último, hemos aplicado dos análisis para conocer si el número de terapias biológicas previas influyen en la supervivencia y el riesgo que conlleva. Hemos realizado un estudio con

tablas de mortalidad en el que en el primer año el único paciente naïve presenta una supervivencia del 100%, los pacientes que han utilizado una línea previa de biológico presentan una supervivencia del 92%, y los pacientes que han completado dos o más líneas de tratamiento el 59%. En el análisis univariante según número de tratamientos biológicos utilizados previamente el riesgo de discontinuar aumenta con cada línea de tratamiento un HR de 2,162. (Tabla 4)

ANÁLISIS UNIVARIANTE	Valor p	HR (IC 95%)
Número de biológicos previos	<0.001	2.162 (1,491- 3.134)

Tabla 4. Análisis univariante de supervivencia según el número de biológicos previos.

5.4. EFECTOS ADVERSOS

Todos los efectos adversos registrados fueron leves: 1 paciente con nasofaringitis (1,4%), 1 paciente con náuseas tras la primera dosis (1,4%), y 1 paciente con reacción en el sitio de la inyección tras la tercera dosis (1,4%). No se observaron efectos adversos graves que obligasen a la retirada del fármaco

5.5. PACIENTES QUE ABANDONAN EL TRATAMIENTO

Al finalizar el estudio observamos que los 72 pacientes que lo comenzaron continúan a seguimiento 60 de ellos (83,3%).

Los 12 pacientes (16,7%) que abandonaron el tratamiento, se debieron a las siguientes razones: fracaso primario (8 pacientes; 11,1%), fracaso secundario (1 paciente; 1,39%), falta de control de la actividad articular (4 pacientes; 5,55%). Uno de los pacientes presenta fracaso primario y brote de artritis como causa de suspensión. Ningún paciente suspende por efectos adversos. (Tabla 5)

Discontinuaciones	13 (100%)*
Falta de control de la actividad articular	4 (5,55%)
Fracaso primario	8 (11,1%)
Fracaso secundario (pérdida de eficacia)	1 (1,39%)

Tabla 5. Discontinuaciones del tratamiento

*Los 12 pacientes que abandonaron el tratamiento presentaron 13 motivos de discontinuación

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en cuanto a fracaso primario, fracaso secundario o mal control articular.

6. DISCUSION

La eficacia y seguridad del Tildrakizumab están bien establecidas en diferentes ensayos clínicos (20) (21). De forma similar a otros anticuerpos monoclonales los resultados de los tratamientos en la práctica clínica real pueden diferir de los resultados de ensayos clínicos. Los estudios de supervivencia nos aportan información de gran valor que puede repercutir en las actitudes terapéuticas (22) (23). En este trabajo presentamos una serie de pacientes tratados con Tildrakizumab en práctica clínica real. En la literatura podemos encontrar artículos sobre el Tildrakizumab en práctica clínica real, (8), (24), (25) (26) (27) (28). No obstante, pocos de ellos recogen la supervivencia del fármaco (19), (29) (30), (31) (32).

Muchas veces los artículos publicados presentan controversias y son difíciles de comparar por los diferentes tiempos de estudio, variables estudiadas y los distintos métodos estadísticos utilizados.

Es importante señalar el alto número de pacientes que han realizado tratamiento biológico previo en nuestra serie (98,6%), mucho mayor a estudios como el de Tsianakas (25%) (23) o el de Narcisi (19%) (27) así como que no ha habido periodo de limpieza entre los tratamientos, el tratamiento con Tildrakizumab se inicia inmediatamente o pocas semanas después de la discontinuación del tratamiento previo.

La edad media de nuestra cohorte de pacientes es similar a la de estudios previos con Tildrakizumab: 48,9 frente a 47,6 años (22), 47,8 años (23) y 51,4 años (30). Y en nuestra práctica clínica, la media de edad es similar a la de nuestras series con otros fármacos biológicos: Ustekinumab (47,9 años) (33), Adalimumab (45,9 años) (34) y Secukinumab (50,5 años) (35).

En nuestra cohorte, la probabilidad de continuar con el fármaco es del 81% el primer año, reduciéndose al 73% el segundo año y tercer año.

Los resultados de nuestro estudio a un año muestran una supervivencia en el rango más alto, siendo superada por el estudio de Ruiz-Villaverde (86%) (31), y superior a Becher (73%) (19) y Elgaard (64,3%) (32). Hemos observado que los pacientes que alcanzan un año tienden a continuar con el fármaco, ya señalado en la literatura (19) (36) especialmente si no presentan artritis (89% el primer, segundo y tercer año) o hipertensión arterial (90% el primer año y 85% el segundo y tercer año).

En nuestra serie encontramos que Tildrakizumab no está influenciado por la mayoría de los factores relacionados con el paciente o la enfermedad. La supervivencia del fármaco no se vio influida por el género, la obesidad, la edad de inicio de tratamiento, y el tiempo de evolución de la enfermedad, similar a lo señalado en estudios previos (27) (31) (37) (38). Sin embargo, se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que presentan artritis y los que no, hipertensión arterial y los que no, y entre los pacientes que han utilizado más de un biológico previo que los que han utilizado un único biológico previo, con el análisis de Kaplan-Meier y univariante.

Al realizar el análisis multivariante solo las variables de hipertensión arterial y artritis continúan siendo estadísticamente significativa (Tabla 3). Estas variables han sido recogidas en la mayoría de los estudios. (23)(27)

El 33% de nuestros pacientes presentan artritis, un porcentaje menor al de nuestros pacientes tratados con otros anticuerpos monoclonales como el Ustekinumab (42,8%) (39), Secukinumab (53,1%) (40) y Adalimumab (56,7%) (41) o el Apremilast (45,2%) (42). En estas series solo la supervivencia del Ustekinumab, una molécula anti-IL12-23, disminuye por la presencia de artritis. En nuestra serie 4 de los 12 pacientes que suspenden el tratamiento es por un mal control articular (33%).

En la literatura no hemos encontrado relación entre la presencia de artritis y diferencias en la eficacia del fármaco, bien porque no se recoge la variable artritis o porque no resulta estadísticamente significativa: Berenguer (17%) (30) Narcisi (15,2%) (27) Mastorino (16%) (43) Caldarola (16%) (28), Becher (21%) (19), Di Brizzi (17,6%) (44). Es importante señalar que nuestro estudio tiene el mayor porcentaje de pacientes con artritis, por lo que la infrarrepresentación de este grupo en el resto de los estudios pueda llevar aparejado un error de tipo β (las diferencias existen, pero el bajo número no permite encontrarlas).

Por otra parte, en nuestros pacientes la presencia de hipertensión arterial predice la discontinuación del tratamiento, asociación que no hemos encontrado en ningún estudio previo.

Si se ha descrito que la discontinuación es mayor, cuanto mayor es el número de comorbilidades (19) y lo contrario, en un estudio a 5 años en el que no encuentran diferencias entre los pacientes que presentan síndrome metabólico y los que no la presentan (45); y otro, en el que curiosamente se encuentra mejor respuesta en los pacientes que presentan mayor número de comorbilidades, que se atribuye a un peor PASI inicial en estos pacientes (27).

Respecto a la utilización de biológicos previos, uno versus más de uno, en el análisis multivariante no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, similar a lo señalado en la literatura (27) (30). En el análisis univariante si se observa diferencia, que se pierde en el multivariante (con tendencia a que si tenga influencia $p=0,072$) igual a lo comunicado (19) (25) (31) (46) (47).

Nos parece especialmente interesante que al introducir la variable según el número de biológicos utilizados de forma previa, observamos en el estudio univariante, que por cada biológico que se ha utilizado de forma previa disminuye un 20% la tasa de supervivencia, algo

menor a lo que encuentra Becher y colaboradores que encuentran que la probabilidad de respuesta a Tildrakizumab disminuye un 40% por cada biológico utilizado previamente (19).

En este sentido encontramos al año una supervivencia similar a la señalada por Ruiz-Villaverde y colaboradores: pacientes naïve 100%, un biológico previo 92% vs 90%, más de un biológico previo 68 vs 81% (31).

Del total de los pacientes, 16,7% suspenden el tratamiento por fracaso terapéutico, datos similares a los encontrados por Becher (20%) (19). Las causas de la discontinuación del fármaco fueron, en primer lugar, el fracaso primario (11,1%), seguido de mal control articular (5,55%) y un paciente fracaso secundario (1,39%).

Mientras que las tasas observadas de fracaso de tratamiento primario y secundario están en el rango de los resultados publicados anteriormente, no hay interrupción del fármaco debido a efectos adversos graves, similar a lo descrito (4) (27) (31), e inferior a resultados de otros estudios que oscilan entre 1% y 2% (19) (22) (30).

Respecto a los efectos adversos encontramos un 4,2%, similar a lo señalado en la literatura en la que oscilan entre el 5% (19) (27), 8.7% (22) y un 15% en el estudio de Tsianakas (23).

En resumen, Tildrakizumab, en una cohorte de pacientes con alto número de pacientes no-naïve y alto número de pacientes con artritis, presenta una supervivencia en el rango más alto de los artículos publicados.

6.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio tiene diversas limitaciones. En primer lugar, es de naturaleza observacional por lo que está sujeto a los efectos de los sesgos inherentes a este tipo de estudios. Segundo, la selección del tratamiento para cada paciente no es aleatoria en la práctica clínica habitual.

Tercero, el modesto número de pacientes y el hecho de que continuaban con el tratamiento en la fecha de cierre, puede alterar las cifras de supervivencia del fármaco.

Cuarto, el uso de tratamiento tópico no fue considerado.

7. CONCLUSIONES

1. Las tasas de supervivencia global obtenidas en nuestra serie se encuentran en el rango medio-alto de los estudios publicados, 81%, el primer año; y 73% en el segundo y tercer año.
2. De todas las variables estudiadas solo la presencia de artritis e hipertensión arterial se asocia a una disminución de la supervivencia del Tildrakizumab.
3. El riesgo de discontinuación del tildrakizumab en los pacientes del grupo que presenta artritis es un 36% superior respecto al grupo de los pacientes que no lo presentan. En el grupo que presentan hipertensión arterial el riesgo es un 51% superior respecto al grupo de pacientes que no la presentan.
4. El Tildrakizumab es una alternativa adecuada y eficaz para el tratamiento del grupo de pacientes con psoriasis moderada-grave.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Galluzzo M, Chiricozzi A, Cinotti E, Brunasso G, Congedo M, Esposito M, et al. Tildrakizumab for treatment of moderate to severe psoriasis: an expert opinion of efficacy, safety, and use in special populations. *Expert Opin Biol Ther*. 4 de marzo de 2022;22(3):367-76.
2. Lebwohl M. Psoriasis. *Ann Intern Med*. 3 de abril de 2018;168(7):ITC49-64.
3. Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum: Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*. junio de 2001;26(4):314-20.
4. Galluzzo M, Talamonti M, Cioni A, Maffei V, Shumak RG, Tofani L, et al. Efficacy of Tildrakizumab for the Treatment of Difficult-to-Treat Areas: Scalp, Nail, Palmoplantar and Genital Psoriasis. *J Clin Med*. 7 de mayo de 2022;11(9):2631.
5. Keating GM. Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs*. marzo de 2017;77(4):459-72.
6. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *The Lancet*. abril de 2021;397(10281):1301-15.
7. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 19 de mayo de 2020;323(19):1945.
8. Ruggiero A, Fabbrocini G, Cinelli E, Ocampo Garza SS, Camela E, Megna M. Anti-interleukin-23 for psoriasis in elderly patients: guselkumab, risankizumab and tildrakizumab in real-world practice. *Clin Exp Dermatol*. marzo de 2022;47(3):561-7.
9. Bangert C, Kopp T. Tildrakizumab for the treatment of psoriasis. *Immunotherapy*. septiembre de 2018;10(13):1105-22.
10. Reolid A, Servitje O, Ginarte M, Pérez-Ferriols A, Vélez A, Aragües M, et al. Validación del método de cuantificación del área corporal afectada por la psoriasis mediante lápiz óptico. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. marzo de 2020;111(2):143-8.
11. Fredriksson T, Pettersson U. Severe Psoriasis – Oral Therapy with a New Retinoid. *Dermatology*. 1978;157(4):238-44.
12. Gamo R, López-Estebanz JL. Terapia biológica y psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. enero de 2006;97(1):1-17.
13. Carrascosa JM, Puig L, Belinchón Romero I, Salgado-Boquete L, Del Alcázar E, Andrés Lencina JJ, et al. Actualización práctica de las recomendaciones del Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología (GPS) para el tratamiento de la psoriasis con terapia biológica. Parte 1. «Conceptos y manejo general de la psoriasis con terapia biológica». *Actas Dermo-Sifiliográficas*. marzo de 2022;113(3):261-77.
14. Terapia biológica y psoriasis | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [citado 28 de abril de 2022]. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0001731006733427?token=A7F44C54D03F362E20B115CAB0090B403F801D0A375CE0D187975F03D18279C9C703779CB113B66109E79476FEF6EB01&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220428174044>
15. Ilumetri | European Medicines Agency [Internet]. [citado 11 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ilumetri>
16. Van Den Reek JMPA, Kievit W, Gniadecki R, Goeman JJ, Zweegers J, Van De Kerkhof PCM, et al. Drug Survival Studies in Dermatology: Principles, Purposes, and Pitfalls. *J Invest Dermatol*. julio de 2015;135(7):1-5.
17. Carrascosa JM, Notario J. Supervivencia en terapia biológica. ¿Sabemos a qué nos referimos? ¿ Podemos usarla? *Actas Dermo-Sifiliográficas*. octubre de 2014;105(8):729-33.
18. Sbidian E, Billionnet C, Weill A, Maura G, Mezzarobba M. Persistence of apremilast in

moderate-to-severe psoriasis: a real-world analysis of 14 147 apremilast- and methotrexate-naive patients in the French National Health Insurance database. *Br J Dermatol*. marzo de 2020;182(3):690-7.

19. Becher G, Conner S, Ingram JA, Stephen KE, McInnes AC, Heald AH, et al. A Retrospective Real-World Study of the Effectiveness and Tolerability of Tildrakizumab in UK Adults with Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis. *Dermatol Ther*. octubre de 2022;12(10):2343-54.

20. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tying SK, Sinclair R, Thaçi D, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet Lond Engl*. 15 de julio de 2017;390(10091):276-88.

21. Egeberg A, Jullien D, Gaarn Du Jardin K, Thaçi D. Five-year safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis from two phase 3 trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): number needed to harm for occurrence of adverse events of special interest. *J Dermatol Treat*. diciembre de 2023;34(1):2220447.

22. Drerup KA, Seemann C, Gerdes S, Mrowietz U. Effective and Safe Treatment of Psoriatic Disease with the Anti-IL-23p19 Biologic Tildrakizumab: Results of a Real-World Prospective Cohort Study in Nonselected Patients. *Dermatol Basel Switz*. 2022;238(4):615-9.

23. Tsianakas A, Schwichtenberg U, Pierchalla P, Hinz T, Diemert S, Korge B. Real-world effectiveness and safety of tildrakizumab in long-term treatment of plaque psoriasis: Results from the non-interventional, prospective, multicentre study TILLOT. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. enero de 2023;37(1):85-92.

24. Ruggiero A, Picone V, Martora F, Fabbrocini G, Megna M. Guselkumab, Risankizumab, and Tildrakizumab in the Management of Psoriasis: A Review of the Real-World Evidence. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 16 de agosto de 2022;15:1649-58.

25. Burlando M, Maul JT, Salvi I, Simic D, Cozzani E, Ak M, et al. Psoriasis patients' characteristics associated with high PASI response to tildrakizumab: an international dual center study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. septiembre de 2022;26(18):6772-6.

26. Burlando M, Castelli R, Cozzani E, Parodi A. Treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis with tildrakizumab in the real-life setting. *Drugs Context*. 2021;10:2021-2-6.

27. Narcisi A, Valenti M, Gargiulo L, Ibba L, Amoroso F, Argenziano G, et al. Real-life effectiveness of tildrakizumab in chronic plaque psoriasis: A 52-week multicentre retrospective study-IL PSO (Italian landscape psoriasis). *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. enero de 2023;37(1):93-103.

28. Caldarola G, Galluzzo M, Bernardini N, Calabrese L, Grimaldi M, Moretta G, et al. Tildrakizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis: A multicenter, retrospective, real-life study. *Dermatol Ther*. junio de 2022;35(6):e15488.

29. Heim J, Vasquez JG, Schenkel B, Bhatia N. Real-World Effectiveness and Safety of Tildrakizumab in Patients With Moderate-to-Severe Psoriasis: Week 28 Interim Analysis of a Phase 4 Study. *J Drugs Dermatol JDD*. 1 de agosto de 2023;22(8):754-60.

30. Berenguer-Ruiz S, Aparicio-Domínguez M, Herranz-Pinto P, Ruíz-Villaverde R, López-Ferrer A, Santos-Juanes J, et al. Effectiveness and safety of tildrakizumab for the treatment of psoriasis in real-world settings at 24 weeks: A retrospective, observational, multicentre study by the Spanish Psoriasis Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. diciembre de 2023;37(12):2517-25.

31. Ruiz-Villaverde R, Rodríguez Fernández-Freire L, Font-Ugalde P, Galan-Gutierrez M. Tildrakizumab: Efficacy, Safety and Survival in Mid-Term (52 Weeks) in Three Tertiary Hospitals

in Andalucía (Spain). *J Clin Med.* enero de 2022;11(17):5098.

32. Elgaard CDB, Iversen L, Hjuler KF. Guselkumab, tildrakizumab, and risankizumab in a real-world setting: drug survival and effectiveness in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Dermatol Treat.* diciembre de 2023;34(1):2133531.

33. Galache Osuna C, Gómez-Vila B, Aubán Pariente J, Vázquez Losada B, Gómez de Castro C, Requena López S, et al. Ustekinumab Drug Survival in Patients with Psoriasis: A retrospective Study of Real Clinical Practice. *Medicina (Mex).* 30 de octubre de 2020;56(11):584.

34. Gómez-de Castro C, Mir-Bonafé M, Arias-Martínez A, Martínez-Cambor P, Díaz-Coto S, Santos-Juanes J. Comment on 'Baseline patients' characteristics as predictors for therapeutic survival and response in patients with psoriasis on biological treatments'. *Australas J Dermatol* [Internet]. agosto de 2019 [citado 29 de marzo de 2022];60(3). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajd.13016>

35. Palacios-García L, Gómez-de Castro C, Mir-Bonafé M, Calzón C, Galache C, Santos-Juanes J. Comment on "Secukinumab drug survival in patients with psoriasis: A multicenter, real-world, retrospective study". *J Am Acad Dermatol.* septiembre de 2019;81(3):e81-2.

36. Thaci D, Piaserico S, Warren RB, Gupta AK, Cantrell W, Draelos Z, et al. Five-year efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who respond at week 28: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2). *Br J Dermatol.* agosto de 2021;185(2):323-34.

37. Ricceri F, Chiricozzi A, Peris K, Prignano F. Successful use of anti-IL-23 molecules in overweight-to-obese psoriatic patients: A multicentric retrospective study. *Dermatol Ther.* 2022;35(11):e15793.

38. Griss J, Ratzinger G, Maul JT, Weger W, Thaci D, Carrascosa JM, et al. No impact of disease duration on response to tildrakizumab treatment among patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Post hoc analyses from two phase 3 (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) and one phase 4 (TRIBUTE) studies. *Skin Health Dis.* octubre de 2023;3(5):e263.

39. Galache Osuna C, Gómez-Vila B, Aubán Pariente J, Vázquez Losada B, Gómez de Castro C, Requena López S, et al. Ustekinumab Drug Survival in Patients with Psoriasis: A retrospective Study of Real Clinical Practice. *Med Kaunas Lith.* 30 de octubre de 2020;56(11):584.

40. Palacios-García L, Gómez-de Castro C, Mir-Bonafé M, Calzón C, Galache C, Santos-Juanes J. Comment on «Secukinumab drug survival in patients with psoriasis: A multicenter, real-world, retrospective study». *J Am Acad Dermatol.* septiembre de 2019;81(3):e81-2.

41. Gómez-de Castro C, Mir-Bonafé M, Arias-Martínez A, Martínez-Cambor P, Díaz-Coto S, Santos-Juanes J. Comment on «Baseline patients» characteristics as predictors for therapeutic survival and response in patients with psoriasis on biological treatments'. *Australas J Dermatol.* agosto de 2019;60(3):e258-9.

42. Galache-Osuna C, Reyes-García S, Salgueiro E, Bordallo-Landa J, Lozano A, Vázquez-López F, et al. Retrospective study of apremilast drug survival in psoriasis patients in a daily practice setting: A long-term experience. *Dermatol Ther.* julio de 2022;35(7):e15583.

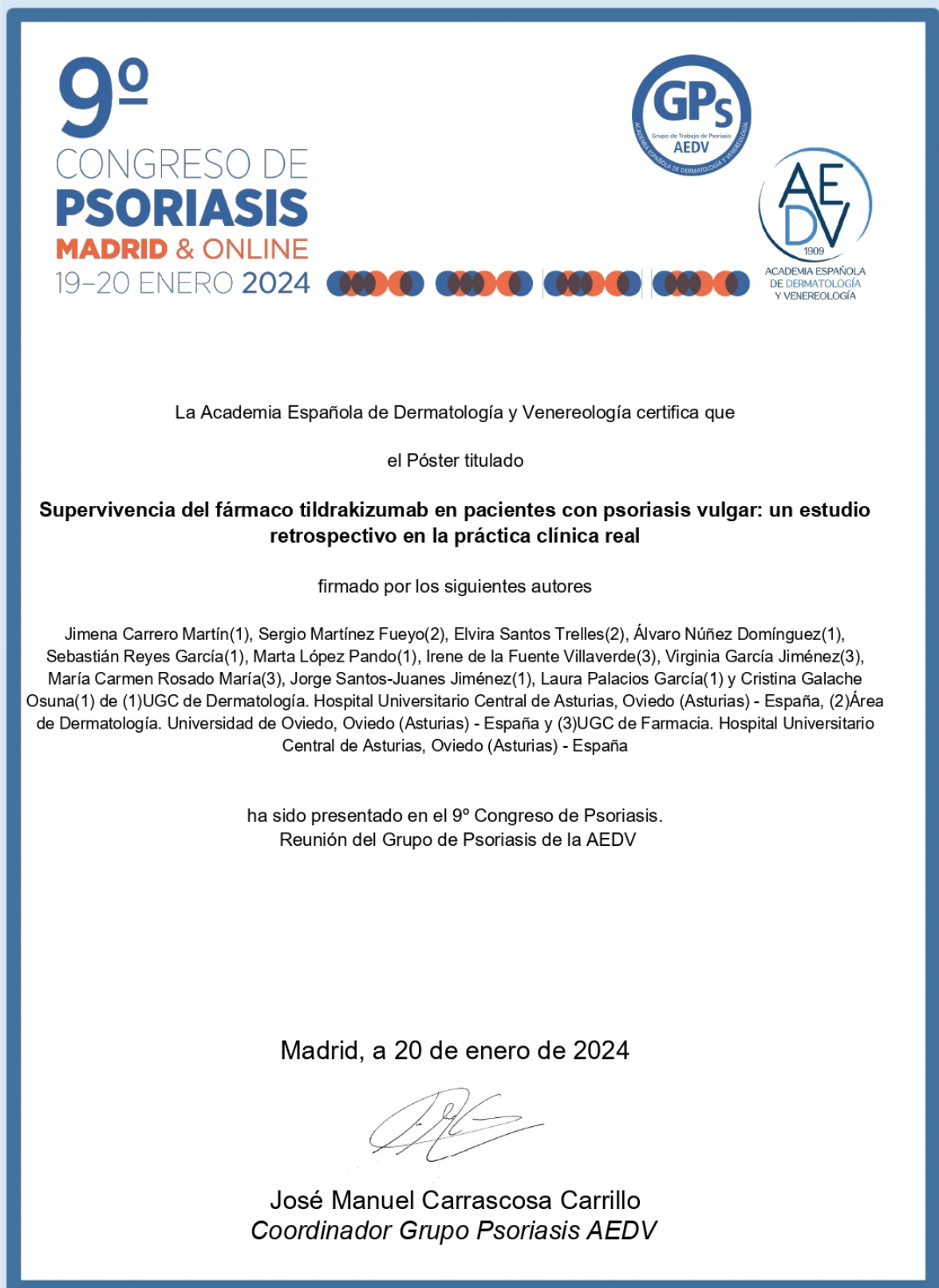
43. Mastorino L, Dapavo P, Susca S, Cariti C, Siliquini N, Verrone A, et al. Drug survival and clinical effectiveness of secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab, risankizumab, tildrakizumab for psoriasis treatment. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges* [Internet]. [citado 12 de diciembre de 2023];n/a(n/a). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ddg.15251>

44. Di Brizzi EV, Buononato D, Benvenuto P, Argenziano G, De Pasquale R, Fiorella CS, et al. Effectiveness and Safety After a Switch to Tildrakizumab: A Real World Multicenter Italian Study in Psoriasis. *Dermatol Pract Concept.* 1 de octubre de 2023;13(4):e2023215.

45. Fernandez A p., Dauden E, Gerdes S, Lebwohl M g., Menter M a., Leonardi C l., et al. Tildrakizumab efficacy and safety in patients with psoriasis and concomitant metabolic syndrome: post hoc analysis of 5-year data from reSURFACE 1 and reSURFACE 2. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(10):1774-83.
46. Campione E, Lambiase S, Gaeta Shumak R, Galluzzo M, Lanna C, Costanza G, et al. A Real-Life Study on the Use of Tildrakizumab in Psoriatic Patients. *Pharm Basel Switz.* 31 de marzo de 2023;16(4):526.
47. Mastorino L, Cariti C, Susca S, Sciamarrelli N, Borriello S, Ortoncelli M, et al. Tildrakizumab in real-life shows good efficacy in moderate-to-severe psoriasis regardless of previous use of biologic drugs and joint involvement. *Dermatol Ther.* noviembre de 2022;35(11):e15818.

9. ANEXOS

- Certificado de presentación de póster al Congreso de Psoriasis (Enero/2024)



CSV: 21151845J2C23256 Verificable en https://365.dataeventservices.net/verify_csv/?id=211

- Póster presentado al Congreso de Psoriasis (Enero/2024)

SUPERVIVENCIA DEL FÁRMACO TILDRAKIZUMAB EN PACIENTES CON PSORIASIS VULGAR: UN ESTUDIO RETROSPECTIVO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA REAL

Jimena Carrero Martín¹, Sergio Martínez Fueyo², Elvira Santos Trelles², Álvaro Núñez Domínguez¹, Sebastián Reyes García¹, Marta López Pando¹, Irene de la Fuente Villaverde³, Virginia García Jiménez³, María Carmen Rosado María³, Jorge Santos-Juanes Jiménez^{1,2}, Laura Palacios García¹ y Cristina Galache Osuna¹ de ¹UGC de Dermatología. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (Asturias) - España, ²Área de Dermatología. Universidad de Oviedo, Oviedo (Asturias) - España y ³UGC de Farmacia. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (Asturias) - España

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

El Tildrakizumab, un anticuerpo monoclonal perteneciente al grupo de los inhibidores de la IL 23, fue aprobado en 2018 por la FDA para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave. En estudios recientes, ha mostrado dar una buena respuesta ante áreas difíciles de tratar como cuero cabelludo y uñas y ante pacientes con comorbilidades como síndrome metabólico, edad avanzada o enfermedad cardiovascular. Además, ofrece un perfil de seguridad muy adecuado con una ratio de efectos adversos muy similar a los del placebo. En la literatura actual existen pocos estudios en práctica clínica real para el uso de tildrakizumab. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la supervivencia a largo plazo del fármaco tildrakizumab en pacientes diagnosticados de psoriasis en placas en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) y estudiar los factores que predicen la discontinuación del tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha diseñado un estudio observacional retrospectivo en práctica clínica real en un hospital terciario. Se incluyeron 72 pacientes diagnosticados de psoriasis moderada-grave que recibieron tratamiento con tildrakizumab desde el 1 de Enero de 2021 hasta el 15 de Noviembre de 2023. La evaluación de la supervivencia se realizó mediante un análisis de supervivencia de Kaplan Meier utilizando el paquete estadístico SPSS versión 27. El análisis univariante y multivariante se realizó con el método de regresión de Cox. Se estudiaron los factores asociados a la persistencia del fármaco.

RESULTADOS

Las características de la cohorte de 72 pacientes se recogen en la tabla 1. La edad media al inicio del tratamiento fue de 48,9 ± 14,9 años. Los hombres representaban el 48,6% del total. El 41,7% tenía obesidad (IMC > 30 kg/m²). El 62,5% de los pacientes presentaba antecedentes familiares de psoriasis. Respecto al resto de comorbilidades, el 18,1% tenía DM, el 22,2% HTA, el 54,2% DL, y el 33,3% artropatía psoriásica. El 98,6% de todos los pacientes había recibido tratamiento con otros biológicos previamente. Al final del estudio, 60 de los 72 pacientes (83,3%) continuaron el tratamiento con tildrakizumab. La supervivencia global del tildrakizumab fue del 81% el primer año y del 73% el segundo y tercer años. La media de supervivencia fue 26,7 meses (IC 95% de 23 a 29,7 meses) (Figura A). Con el long-rank test no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia del fármaco en relación con historia familiar de psoriasis (p = 0,997), edad de inicio de psoriasis mayor a 40 años (p = 0,496), obesidad (p = 0,596), diabetes (p=0,204) o sexo (p = 0,593). Sin embargo, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas según la presencia de artritis (p<0,001), hipertensión arterial (p<0,001) y número de biológicos previos mayor a 1 (p=0,002) (Figuras B, C, D).

En el análisis univariante se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos según la presencia de artritis, hipertensión arterial y número de biológicos utilizados. En el modelo multivariante la presencia de artritis y de hipertensión arterial mantienen las diferencias de forma estadísticamente significativa (Tabla 2). Abandonaron el tratamiento 12 pacientes (16,7%) por las siguientes razones: fracaso primario (ausencia de eficacia inicial antes de las 16 semanas de tratamiento) (8 pacientes; 11,1%), fracaso secundario (ausencia de eficacia después de las 16 semanas) (1 paciente; 1,39%), falta de control de la actividad articular (4 pacientes; 5,55%). Uno de los pacientes presentó fracaso primario y brote de artritis como causa de suspensión. Ningún paciente suspendió el tratamiento por efectos adversos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en cuanto a fracaso primario, fracaso secundario y mal control articular.

Inició de pacientes (n = 164)	
Sexo	37 mujeres (51,4%)
Edad media de inicio de tratamiento	48,9 ± 14,9
Historia familiar de Ps	45 pacientes (82,2%)
Desarrollo temprano de Ps (<40 años)	60 pacientes (16,4%)
Duración media del tratamiento	28,7 (IC95% 23-29,7)
PASI al inicio	12,9 ± 8,26
Edad al iniciar el tratamiento (>40 años)	23(31,9%)
Comorbilidades asociadas	
Obesidad (IMC>30)	30 (41,7%)
Diabetes mellitus	13 pacientes (16,1%)
Hipertensión arterial	16 pacientes (22,2%)
Dislipemia	39 pacientes (54,2%)
Artritis psoriásica	24 pacientes (33,3%)
Tratamiento previo con biológicos	71 (98,6%)
Un biológico previo	50 pacientes (89,4%)
Dos biológicos previos	11 pacientes (15,3%)
Tres biológicos previos	4 pacientes (5,9%)
Cuatro biológicos previos	3 pacientes (4,2%)
Cinco biológicos previos	3 pacientes (4,2%)

Tabla 1. Características de los pacientes.

ANÁLISIS UNIVARIANTE	Valor p	HR (IC 95%)
Edad de inicio >40 años	0,398	1,700 (0,497 - 5,817)
Sexo (masculino)	0,813	0,887 (0,294 - 2,843)
Obesidad (IMC >30)	0,402	1,662 (0,507 - 5,447)
Artritis: sí	0,005	6,019 (1,731 - 20,923)
Hipertensión arterial: sí	0,002	6,886 (2,004 - 23,809)
Dislipemia: sí	0,165	2,523 (0,882 - 9,327)
Historia familiar de Ps: sí	0,991	3,858 (0,281 - 2,800)
Diabetes: sí	0,173	2,539 (0,665 - 9,700)
Biológicos previos > 1	0,007	5,260 (1,578 - 17,531)
ANÁLISIS MULTIVARIANTE	Valor p	HR (IC 95%)
ARTRITIS	0,041	3,686 (1,054 - 12,981)
HTA	0,010	5,102 (1,481 - 17,581)
Biológicos previos > 1	0,072	3,147 (0,904 - 10,961)

Tabla 2. Análisis univariante y multivariante con valor p e intervalos de confianza del 95%.

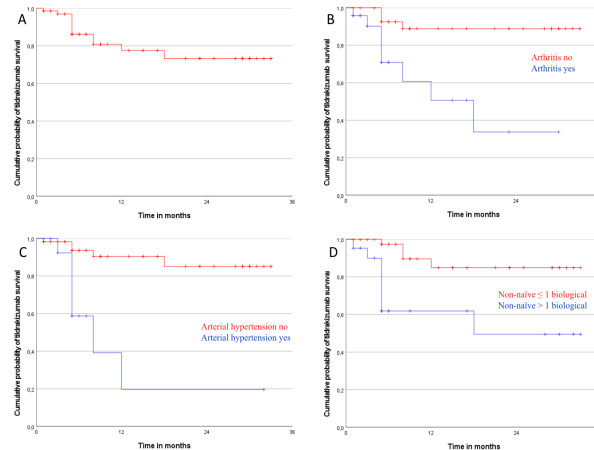


Figura A. Curva de supervivencia del tildrakizumab.
 Figura B. Curvas de supervivencia del tildrakizumab según la presencia de artritis (p<0,001).
 Figura C. Curvas de supervivencia del tildrakizumab según la comorbilidad hipertensión arterial (P<0,001).
 Figura D. Curvas de supervivencia del tildrakizumab según biológicos previos (ninguno o uno versus > uno) utilizados (P=0,002).

DISCUSIÓN

En la literatura se pueden encontrar numerosos estudios sobre la eficacia y seguridad del tildrakizumab; sin embargo, existen pocos artículos sobre la supervivencia del fármaco (1,2,3,4). En nuestra serie es importante señalar el alto número de pacientes no-naïve (98,6%). La supervivencia global del tildrakizumab fue del 81% el primer año, siendo sólo superado por el estudio de Ruiz-Villaverde (86% primer año), con más pacientes naïve que en nuestra serie (4,91%) (1). Hemos observado que los pacientes que recibieron tildrakizumab durante más de un año tienden a permanecer en tratamiento. Con el long-rank test y el análisis univariante hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia del fármaco en relación con la presencia de artritis, HTA y número de biológicos previos mayor a 1. La tasa de supervivencia disminuye un 20% por cada fármaco biológico utilizado previamente, aunque Becher encuentra un 40% (3), lo que concuerda con las mejores respuestas al tildrakizumab cuando se utiliza como primera o segunda línea (3). La menor supervivencia del fármaco en los pacientes que presentan artritis, puede atribuirse a que el 33% de nuestros pacientes padecen artritis y 4 de los 12 (33%) que abandonan el tratamiento lo hacen por mal control articular. La presencia de HTA predice la suspensión del tratamiento, pero no hemos encontrado en la literatura ninguna referencia a esta asociación. Se ha observado que, en promedio, se producen tasas más altas de interrupción del fármaco en pacientes con comorbilidades (3).

CONCLUSIONES

La tolerabilidad de tildrakizumab en este estudio es similar a informes anteriores de ensayos clínicos aleatorizados y a estudios de casos. No hay diferencias en la tolerabilidad de las dosis de 100 mg y 200 mg de tildrakizumab y ningún paciente suspende el tratamiento por eventos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

- Ruiz-Villaverde R, Rodríguez Fernández-Freire L, Font-Ugáde P, Galán-Gutiérrez M. Tildrakizumab: Efficacy, Safety and Survival in Mid-Term (52 Weeks) in Three Tertiary Hospitals in Andalucía (Spain). J Clin Med. enero de 2022;11(17):5098.
- Bereganuer-Ruiz S, Aparicio-Domínguez M, Herranz-Pinto P, Ruiz-Villaverde R, López-Ferrer A, Santos-Juanes J, et al. Effectiveness and safety of tildrakizumab for the treatment of psoriasis in real-world settings at 24 weeks: A retrospective, observational, multicentre study by the Spanish Psoriasis Group. J Eur Acad Dermatol Venereol. diciembre de 2023;37(12):2517-25.
- Becher G, Conner S, Ingram JA, Stephen KE, McInnes AC, Heald AH, et al. A Retrospective Real-World Study of the Effectiveness and Tolerability of Tildrakizumab in UK Adults with Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis. Dermatol Ther. octubre de 2022;12(10):2343-54.
- Heim J, Vasquez JG, Schenkel B, Bhatta N. Real-World Effectiveness and Safety of Tildrakizumab in Patients With Moderate-to-Severe Psoriasis: Week 28 Interim Analysis of a Phase 4 Study. J Drugs Dermatol. 1 de agosto de 2023;22(8):754-60.



- Acreditación del Comité de Ética

GOBIERNO DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Principado de Asturias
CONSEJERÍA DE SALUD	Hospital Universitario Central de Asturias N-1, S3.19 Avda. de Roma, s/n 33011 Oviedo Tfno: 9851079 27 (ext. 37927/38028), ceim.asturias@asturias.org
Dirección General de Calidad, Transformación y Gestión del Conocimiento	

Oviedo, 3 de noviembre de 2023

El Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación (Trabajo Fin de Grado) T.F.G. código del CEImPA nº 2023.468, titulado **“Supervivencia del fármaco tildrakizumab en pacientes con psoriasis vulgar: un estudio retrospectivo en la práctica clínica real”**. Investigador Principal Jorge Santos-Juanes Jimenez, Co-Tutora, Dra. Cristina Galache Osuna (Hospital Universitario Central de Asturias y Universidad de Oviedo)
Alumnos: Elvira Santos Trelles y Sergio Martínez Fueyo (Universidad de Oviedo).

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

HIP/CI: Exención (base de datos seudonimizada)

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.

Fdo: PABLO ISIDRO MARRON
Secretario del Comité de Ética de la Investigación
del Principado de Asturias

