

COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE BARICITINIB Y TOFACITINIB EN LA ARTRITIS REUMATOIDE: PERSPECTIVA DEL MUNDO REAL MEDIANTE AJUSTES DE PUNTUACIÓN DE PROPENSIÓN

María López Lasanta 1, Mariona Colom Saborit 1, Helena Borrell Paños 1, Meritxe Sallés Lizarzaburu 2 , Virginia Ruiz-Esquide 3 , Daniel Roig Vilaseca 4 , Annika Nack 6 , Carolina Perez-Garcia 5 , Julia Bernardez 6 , Andrea Garcia Guillen 7 , Joana Rovira Aguilar 8, Andrea Cuervo 9, Marta Valls Roc 10, Carmen García Gomez 11, Sonia Mínguez 2 , Rosa Morlà Novell 3 , Paula Estrada 4 , Melania Martínez-Morillo 6 , Concepcion Pitarch Grau 7, Noemí Busquets-Pérez 9, Hye Sang Park 12, José A Gómez-Puerta 3 , Susana Holgado Pérez 6 , Nuria Montala Palau 13, Raimon Sanmart i3 , Lourdes Mateo 6, Cesar Diaz-Torne 12, Hèctor Corominas 12, Georgina Salvador Alarcon 14 en nombre del grupo AR-Cat (Grupo de Artritis Reumatoide de la Sociedad Catalana de Reumatología). 1 Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, 2 Servicio de Reumatología, Althaia - Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, Barcelona 3 Servicio de Reumatología, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona 4 Servicio de Reumatología, Hospital Universitari Moisès Broggi, Barcelona 5 Servicio de Reumatología, Hospital del Mar, Barcelona 6 Servicio de Reumatología, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona 7 Servicio de Reumatología, Hospital Dos de Maig. Consorci Sanitari Integral, Barcelona 8Servicio de Reumatología, Fundació Sanitària Mollet, Barcelona 9 Servicio de Reumatología, Hospital de Granollers, Barcelona 10 Servicio de Reumatología, Hospital Josep Trueta Hospital, Girona 11Servicio de Reumatología, Hospital de Terrassa, Barcelona 12 Servicio de Reumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona 13 Servicio de Reumatología, Hospital Santa Maria de Lleida, Lleida 14 Servicio de Reumatología, Hospital Mutua de Terrassa, Barcelona



ANTECEDENTES

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica que requiere tratamientos eficaces para prevenir daños y mejorar la calidad de vida. Los inhibidores de JAK (JAKi), como baricitinib y tofacitinib, son terapias innovadoras. Aunque útiles, los estudios observacionales presentan sesgos, mitigables mediante técnicas estadísticas avanzadas como los puntajes de propensión (PS), que ofrecen estimaciones más robustas del efecto del tratamiento

OBJETIVOS

Comparar la efectividad de baricitinib y tofacitinib en pacientes con AR en la práctica clínica habitual ajustando covariables mediante PS. Los objetivos secundarios incluyen analizar las características basales de la cohorte y evaluar posibles desequilibrios entre los grupos de tratamiento antes del ajuste estadístico; implementar y comparar las metodologías de emparejamiento por PS (PSM) y ponderación por probabilidad inversa (IPW) para ajustar las covariables y minimizar el sesgo de selección y estimar y comparar las medidas del efecto del tratamiento (odds ratio, OR).

MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico de 211 pacientes con AR tratados con tofacitinib (N=94) o baricitinib (N=117) en 14 servicios de reumatología, miembros del Grupo de Trabajo en AR (GT-ARCat) de la Sociedad Catalana de Reumatología (SCR). Se incluyeron pacientes que recibieron JAKi por primera vez (mayo2014-noviembre2022). Se recopilaron variables epidemiológicas y clínicas desde el inicio del tratamiento hasta la semana 52. Los PS se estimaron mediante una regresión logística ajustada con las covariables observadas. La técnica PSM utilizó el emparejamiento del vecino más cercano (1:1, caliper = 0.2 desviaciones estándar del logit(PS)) mientras que IPW ponderó los sujetos por la probabilidad inversa de recibir el tratamiento asignado. Se seleccionó el mejor modelo para cada técnica según el valor de AIC para, posteriormente, evaluar la probabilidad de fracaso al tratamiento (odds ratio, OR). Solo se incluyeron variables con menos del 5% de datos perdidos, y el análisis final se restringió a casos completos.

CONCLUSIONES

El uso de técnicas avanzadas basadas en PS, PSM e IPW, permitieron comparar robustamente baricitinib y tofacitinib en la práctica clínica, sugiriendo una eficacia similar con discrepancias menores según la metodología. Estos hallazgos destacan la utilidad de estas técnicas para mitigar sesgos en EO y enfatizan la necesidad de estudios más amplios y a largo plazo para validar estas observaciones

RESULTADOS

Las características basales de la cohorte se detallan en la Tabla 1. PSM e IPW mejoraron el equilibrio de las covariables basales entre los grupos de tratamiento. PSM redujo la muestra en 37%, excluyendo valores extremos de PS, mientras que IPW mantuvo toda la muestra, mejorando el tamaño efectivo tras truncar loa pesos extremos al percentil 95 (P95). Las OR de las covariables obtenidas con ambas metodologías se detallan en la Tabla 2. No se encontraron diferencias significativas en efectividad entre baricitinib y tofacitinib. Sin embargo, bajo IPW con pesos truncados al P95, baricitinib se asoció con menor probabilidad de fracaso del tratamiento (OR=0.542, p=0.038). La enfermedad pulmonar no relacionada con AR y la edad se asociaron consistentemente con el fracaso. El sexo masculino, no fumar, no diabetes, enfermedad articular degenerativa, herpes zóster, anti-IL6 previo y no combinar con FAME se asociaron con mayor probabilidad de fracaso bajo IPW.

Tabla 2: Odds Ratios de las variables incluidas en los modelos outcome dependiendo de la metodología usada para balancear las covariables entre grupos de tratamiento.

Covariable	no-PS	Propensity Score Matching			Inverse Probability Weighting		
		simple	completo	reducido	no trim	trim P ₉₅	trim P ₉₅ reducido
Intercept	0.000	0.320 ***	0.032	2.831	0.000	0.000	1.013
Inhibidor de JAK = Baricitinib	0.704	1.084	1.095	1.156	0.533 .	0.535 .	0.542 *
Edad	0.923 ***	-	0.887 **	0.946 **	0.916 ***	0.916 ***	0.911 ***
Sexo = Masculino	3.552 .	-	6.937 .	1.349	11.109 ***	10.906 ***	6.830 ***
Tabaquismo = Fumador	1.132	-	1.396	-	0.940	0.935	0.939
Tabaquismo = No-fumador	2.465	-	7.350	-	4.001 *	3.972 *	3.566 *
Hipertensión arterial = Sí	0.587	-	0.466	-	0.340 *	0.342 *	0.383 .
Dislipemia = Sí	2.437	-	22.171 **	1.412	4.272 **	4.233 **	3.839 **
Diabetes Mellitus = Sí	0.195	-	0.000	-	0.062 **	0.063 **	0.084 *
Cardiopatía isquémica = Sí	0.567	-	0.000	-	0.304	0.305	0.313
Fractura vertebral = Sí	0.963	-	1.280	-	1.527	1.518	1.550
Depresión = Sí	0.560	-	5.851	-	0.520	0.520	0.484
Úlcera péptica = Sí	1.267	-	2.829	-	1.509	1.493	1.295
Neoplasia = No	1.116x10 ⁸	-	-	-	4.114x10 ⁸	4.220x10 ⁸	6.726x10 ⁸
Neoplasia = Pasado	0.163	-	0.000	-	0.066	0.068	0.117
Enfermedad pulmonar(no-EPID) = Sí	4.718 *	-	12.783 *	4.402 *	5.678 ***	5.599 ***	4.710 **
Accidente vascular cerebral = Sí	13.846	-	-	-	41.580	41.056	3.750
Enfermedad articular degenerativa = Sí	1.637	-	1.262	-	2.658 *	2.662 *	2.637 *
Herpes Zóster = Sí	4.323	-	0.963	-	5.819 *	5.827 **	4.926 *
Trombosis = Sí	0.000	-	-	-	0.000	0.000	0.000
Factor reumatoide = Sí	0.568	-	1.205	-	0.955	0.956	0.957
ACPA = Sí	1.059	-	0.642	-	1.011	1.010	1.012
Erosiva = Sí	1.354	-	2.544	-	1.454	1.463	1.473
Número de FAMEb previos	1.012	-	0.917	-	1.065	1.065	1.068
Anti-TNF = No	0.509	-	0.584	-	0.540	0.540	0.548
Abatacept = No	0.213 **	-	0.318	-	0.249 **	0.249 **	0.246 **
Anti-IL6 = No	1.054	-	0.546	-	0.793	0.795	0.821
Rituximab = No	1.286	-	0.329	-	1.008	1.008	1.023
Número de FAMEc previos	0.792	-	0.723	-	0.664 *	0.664 *	0.679 *
Monoterapia = No	3.847	-	42.688	-	10.770 *	10.825 *	11.036 *
Metotrexato = No	3.753	-	20.081	-	7.882 *	7.885 *	8.119 *
Leflunomida = No	6.853	-	67.823 *	1.565	14.796 **	14.727 **	14.543 **
Salazopirina = No	0.367	-	0.755	-	0.398	0.400	0.407
Hidroxicloroquina = No	1.137	-	1.446	-	1.558	1.558	1.384
Corticosteroides = Sí	1.361	-	3.713 .	-	1.994 .	1.982	1.856
AIC del modelo	235.75	152.42	155.5	146.64	344.26	343.47	335.66

AIC: Medida de Información de Akaike; FAMEb: Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad Biológicos; FAMEc: Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad Sintéticos; EPID: Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa; PS: Puntaje de Propensión; Sí: Sí; No: No; ** p < 0.01; * p < 0.05; . p < 0.1; - : No se calculó.

Tabla 1: Características basales de la cohorte de pacientes con AR tratados con Baricitinib o Tofacitinib

	Total (n = 211)	Baricitinib (n = 117)	Tofacitinib (n = 94)	p-valor
Edad ^a	55.16 (12.14)	55.29 (12.02)	55.00 (12.35)	.863
Sexo ^a = Hombre	24 (11.4)	12 (10.3)	12 (12.8)	.724
Tabaquismo ^a	-	-	-	.439
Ex Fumador	25 (11.8)	11 (9.4)	14 (14.9)	
Fumador	42 (19.9)	25 (21.4)	17 (18.1)	
No Fumador	144 (68.2)	81 (69.2)	63 (67.0)	
Hipertensión Arterial ^a = Sí	54 (25.6)	26 (22.2)	28 (29.8)	.274
Dislipemia ^a = Sí	53 (25.1)	28 (23.9)	25 (26.6)	.777
Diabetes Mellitus ^a = Sí	15 (7.1)	5 (4.3)	10 (10.6)	.129
Cardiopatía isquémica ^a = Sí	6 (2.8)	2 (1.7)	4 (4.3)	.491
Fractura vertebral ^a = Sí	11 (5.2)	7 (6.0)	4 (4.3)	.803
Fractura no vertebral ^a = Sí	21 (10.0)	17 (14.5)	4 (4.3)	.025
Depresión ^a = Sí	42 (19.9)	25 (21.4)	17 (18.1)	.674
Úlcera péptica ^a = Sí	6 (2.8)	3 (2.6)	3 (3.2)	1.000
Neoplasia ^a	-	-	-	.289
Activa	1 (0.5)	1 (0.9)	0 (0.0)	
No	199 (94.3)	112 (95.7)	87 (92.6)	
Pasada	11 (5.2)	4 (3.4)	7 (7.4)	
Enfermedad pulmonar(no-EPID) ^a = Sí	25 (11.8)	17 (14.5)	8 (8.5)	.258
Accidente vascular cerebral ^a = Sí	3 (1.4)	1 (0.9)	2 (2.1)	.848
Enfermedad articular degenerativa ^a = Sí	55 (26.1)	27 (23.1)	28 (29.8)	.344
Herpes Zóster ^a = Sí	12 (5.7)	5 (4.3)	7 (7.4)	.490
Trombosis ^a = Sí	1 (0.5)	1 (0.9)	0 (0.0)	1.000
Factor reumatoide ^a = Sí	157 (74.4)	94 (80.3)	63 (67.0)	.041
ACPA ^a = Sí	168 (79.6)	95 (81.2)	73 (77.7)	.644
Erosiva ^a = Sí	136 (64.5)	75 (64.1)	61 (64.9)	1.000
Número de FAMEb previos ^a	2 (2)	1 (3)	2 (2)	.012
Anti-TNF ^a = No	74 (35.1)	49 (41.9)	25 (26.6)	.030
Anti-IL6 ^a = No	148 (70.1)	90 (76.9)	58 (61.7)	.024
Abatacept ^a = No	152 (72.0)	93 (78.6)	60 (63.8)	.026
Rituximab ^a = No	183 (86.7)	107 (91.5)	76 (80.9)	.040
Número de FAMEc previos ^a	2 (2)	2 (2)	2 (2)	.734
Monoterapia ^a = No	118 (55.9)	73 (62.4)	45 (47.9)	.049
Metotrexato ^a = No	136 (64.5)	73 (62.4)	63 (67.0)	.580
Leflunomida ^a = No	167 (79.1)	90 (76.9)	77 (81.9)	.474
Salazopirina ^a = No	209 (99.1)	116 (99.1)	93 (98.9)	1.000
Hidroxicloroquina ^a = No	199 (94.3)	109 (93.2)	90 (95.7)	.613
Corticosteroides ^a = Sí	132 (62.6)	75 (64.1)	57 (60.6)	.709
Discontinuasión tratamiento ^a = Sí	43 (20.4)	22 (18.8)	21 (22.3)	.644
Fallo JAKi ^a = Sí	49 (23.2)	23 (19.7)	26 (27.7)	.229
Semanas inicio-fin seguimiento ^a	52.29 (33.5)	48.9 (32.7)	54.6 (27.7)	.035

^a media (SD), p-valor (t-test); n (%), p-valor (χ²); * mediana (IQR), p-valor (Wilcoxon test); EPID: Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa; FAMEb: Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad Biológicos; FAMEc: FAME sintético convencional



