

María López1; Helena Borrell1; Meritxell Salles3; Virginia Ruiz-Esquiú2; Daniel Roig4; Annika Nack5; Carolina Pérez6; Julia Bernardez7; Andrea García8; Joana Rovira9; Andrea Cuervo10; Marta Valls11; Carmen García12; Sonia Minguez3; Rosa Morlà2; Paula Estrada4; Melania Martínez5; Conxita Pitarch8; Sebastian Sandoval1; Noemi Busquets10; Hye Park8; Jose Gómez-Puerta2; Susana Holgado5; Nuria Montala14; Raimon Sanmartí2; Lourdes Mateo5; Cesar Diaz8; Hèctor Corominas8; Georgina Salvador7



1Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona); 2Hospital Clínic (Barcelona); 3Xarxa Assistencial Universitaria de Manresa (Barcelona); 4Hospital Universitari Moisès Broggi (Barcelona); 5Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Barcelona); 6Hospital del Mar-Parc de Salut Mar (Barcelona); 7Hospital Mutua de Terrassa (Barcelona); 8Hospital Sant Pau-Dos de Maig (Barcelona); 9Hospital de Mollet (Barcelona); 10Hospital de Granollers (Barcelona); 11Hospital Josep Trueta (Girona); 12Hospital de Terrassa (Barcelona); 13Fundació Hospitalaria de Mollet del Vallès (Barcelona); 14 Hospital Santa Maria (Lleida)

Introducción

Los fármacos inhibidores de Janus kinasa (JAKi) están aprobados para su uso en adultos con artritis reumatoide (AR) de actividad moderada a severa. Los estudios de práctica clínica son necesarios ya que proporcionan datos de gran interés que complementa la información proporcionada por los ensayos clínicos de registro.

Objetivos

Analizar el uso de los JAKi para el tratamiento de la AR en condiciones de práctica clínica.

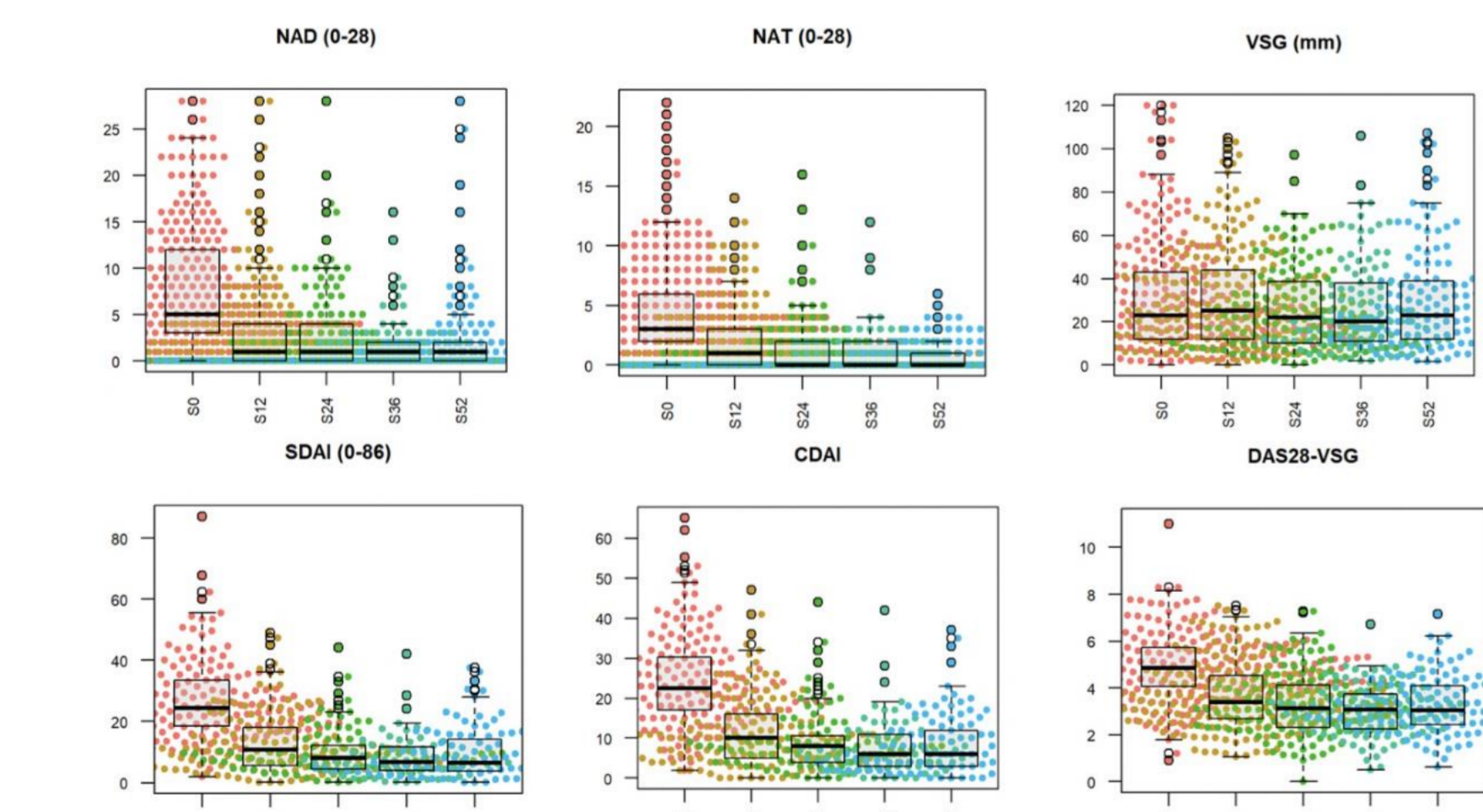
Métodos

Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico de una cohorte de pacientes con AR tratados con un JAKi y con seguimiento en n=14 Servicios de Reumatología, miembros del Grupo de Trabajo de AR (GT-ARCat) de la Sociedad Catalana de Reumatología (SCR). Se han incluido datos de pacientes que han realizado un JAKi entre mayo de 2014 y noviembre de 2022. Se han recogido variables epidemiológicas y clínicas desde la semana basal (S0) hasta la 52 (S52) de tratamiento. Se ha realizado el análisis del uso de un primer JAKi.

Resultados

Se incluyeron 256 pacientes (87% mujeres), con una media de edad de 57.31 años y un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 12.17 años. Las características de la cohorte se detallan en la Tabla 1. Un 53.5% de la cohorte había recibido baricitinib, un 41.8% tofacitinib y un 4.7% upadacitinib. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las características epidemiológicas y clínicas según tipo de JAKi. El 65.6 % de los pacientes tenía al menos una de las siguientes características (edad ≥ 65 años, fumador o exfumador, HTA, dislipemia, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, neoplasia, accidente vascular cerebral o trombosis). Un 36% había realizado ≥ 4 terapias biológicas (TB) de forma previa. Durante el tiempo en seguimiento, se retiró el tratamiento con un JAKi en un 39.1% (n=100) de los casos incluidos. El principal motivo de retirada fue la ineficacia en el 57% (31% primaria, 26% secundaria), seguido de 26% efectos adversos y 17 % otros motivos. Tras la retirada del tratamiento con un JAKi, en la mayoría de pacientes (31.3%) se inició un fármaco antiTNF, seguido de un inhibidor de IL6 (20.2%) u otro JAKi (18.2%). En relación a la eficacia del tratamiento con JAKi se observó una reducción de los parámetros e índices de actividad a lo largo del seguimiento según se muestra en la Figura 1. Se detalla la proporción de pacientes respondedores en las semanas de seguimiento en las Tablas 2 y 3. El análisis comparativo entre respondedores y no respondedores no mostró diferencias estadísticamente significativas en las variables descriptivas y de la enfermedad, excepto el no de TB (2 [RIQ 0,3] vs 2 [RIC 1,4], p=0,041, el uso previo de antiTNF (57.8% vs 76.8%, p=0.011) y rituximab (7.4% vs 23.2%, p=0.003). Se observa un mayor porcentaje de pacientes con DAS28 ≤ 2.6 en el grupo de monoterapia respecto a tratamiento combinado (30,3% vs 17%, p 0,037). La mediana de supervivencia fue de 3,15 años y mayor en monoterapia, aunque sin diferencias estadísticamente significativas, Figura 2.

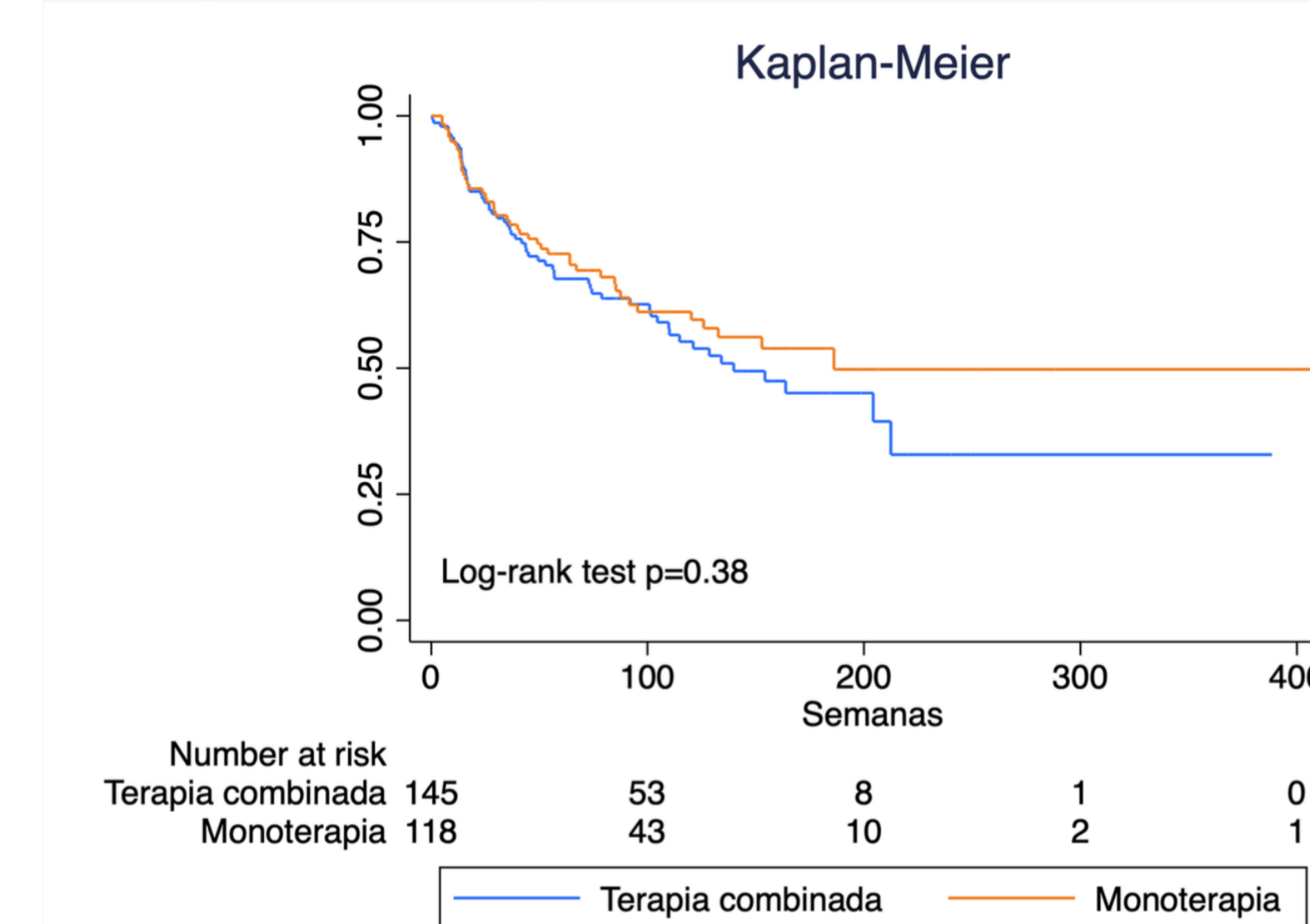
Figura 1. Evolución de parámetros e índices por semana de tratamiento



NAD: Número de articulaciones dolorosas; NAT: Número de articulaciones tumefactas; VSG: velocidad de sedimentación globular; SDAI: Simplified Disease Activity Index; CDAI: Clinical Disease Activity Index

Para cada variable se ha calculado la media y la desviación típica -mean(sd)-, junto al intervalo de confianza para la media al 95% -IC [I]- y la mediana y el rango intercuartílico, median [IQR].

Figura 2. Supervivencia del JAKi según monoterapia o terapia combinada



Conclusiones

Los JAKi han sido eficaces en diferentes perfiles de pacientes con AR manteniendo un buen perfil de seguridad. En nuestra cohorte, aunque según las últimas recomendaciones de la EMA (European Medicines Agency), en más de la mitad de pacientes el uso de JAKi estaría limitado, la tasa de retirada por efecto adverso ha sido baja, si bien sería necesario un mayor tiempo de seguimiento.

Tabla 2. Proporción de pacientes respondedores y no respondedores a JAKi en S12, n=204

CRITERIO DE VALORACIÓN	N (%) [exact cI]	
DeltaDas28 > 1.2	Respondedor	111 (54.4) [47.3; 61.4]
	No respondedor	93 (45.6) [38.6; 52.7]
Respuesta EULAR	Buena/moderada	135 (66.2) [59.2; 72.6]
	No respuesta	69 (33.8) [27.4; 40.8]

Tabla 3. Proporción de pacientes en remisión, baja, moderada o alta actividad según CDAI y semana de seguimiento

	S12	S24	S36	S52
CDAI	N (%) [Exact CI]			
<2.8	16 (11.2%) [6.5; 17.5]	13 (13.1%) [7.2; 21.4]	14 (20%) [11.4; 31.3]	25 (24%) [16.2; 33.4]
>2.8 ≤ 10	60 (42%) [33.8; 50.5]	61 (61.6%) [51.3; 71.2]	36 (51.4%) [39.2; 63.6]	45 (43.3%) [33.6; 53.3]
>10 ≤ a 22	48 (33.6%) [25.9; 41.9]	18 (18.2%) [11.1; 27.2]	17 (24.3%) [14.8; 36]	29 (27.9%) [19.5; 37.5]
> 22	19 (13.3%) [8.2; 20]	7 (7.1%) [2.9; 14]	3 (4.3%) [0.9; 12]	5 (4.8%) [1.6; 10.9]
N	143	99	70	104

Tabla 1. Características epidemiológicas y clínicas de la cohorte

VARIABLE	N(%) [IC 95%]	N
Tabaquismo		248
- No fumador	163 (65.7%) [59.5; 71.6]	
- Fumador	51 (20.6%) [15.7; 26.1]	
- Exfumador	34 (13.7%) [9.7; 18.6]	
HTA	68 (26.6%) [21.3; 32.4]	256
Dislipemia	69 (27%) [21.6; 32.8]	256
Diabetes Mellitus	18 (7%) [4.2; 10.9]	256
Cardiopatía isquémica	10 (3.9%) [1.9; 7.1]	256
Fractura vertebral	15 (5.9%) [3.3; 9.5]	255
Fractura no vertebral	26 (10.3%) [6.8; 14.7]	253
Depresión	54 (21.2%) [16.3; 26.7]	255
Úlcera péptica	7 (2.7%) [1.1; 5.6]	256
Neoplasia		252
- No	236 (93.7%) [89.9; 96.3]	
- Pasada	15 (6%) [3.4; 9.6]	
- Activa	1 (0.4%) [0; 2.2]	
Enfermedad pulmonar no EPID	31 (12.2%) [8.4; 16.8]	255
Accidente vascular cerebral	3 (1.2%) [0.2; 3.4]	254
Enfermedad articular degenerativa	65 (25.5%) [20.3; 31.3]	255
Herpes Zoster	15 (6%) [3.4; 9.7]	250
Trombosis	2 (0.8%) [0.1; 2.8]	256
Manifestaciones extraarticulares		235
- Escleritis/epiescleritis	2 (0.9%) [0.1; 3]	
- Pleuritis	4 (1.7%) [0.5; 4.3]	
- Pericarditis	1 (0.4%) [0; 2.3]	
- Vasculitis	2 (0.9%) [0.1; 3.1]	
- Amiloidosis	1 (0.4%) [0; 2.4]	
- EPID	7 (3%) [1.2; 6.1]	
Portador de prótesis articulares	23 (9.8%) [6.3; 14.4]	234
1 prótesis	14 (60.9%) [38.5; 80.3]	
2 prótesis	6 (26.1%) [10.2; 48.4]	
3 prótesis	1 (4.3%) [0.1; 21.9]	
4 o más	2 (8.7%) [1.1; 28]	
Síndrome seco	32 (14.1%) [9.8; 19.3]	227
Luxación atlo-axoidea	7 (3%) [1.2; 6.1]	232
Tratamiento previo con biológicos	195 (76.5%) [70.8; 81.5]	
Número de biológicos, mediana [IQR]	2 [1,3]	255
Tipos de biológicos previos		256
Anti-TNF1	167 (65.2%) [59.1; 71.1]	
Anti-IL6	79 (30.9%) [25.3; 36.9]	
Abatacept	72 (28.1%) [22.7; 34.1]	
Rituximab	32 (12.5%) [8.7; 17.2]	
Número de FAMEs convencionales previos, mediana [IQR]	2 [1,3]	254
Monoterapia	113 (44.1%) [38; 50.5]	256
Tipos de tratamiento combinado		255
- Metotrexato	91 (35.5%) [29.7; 41.7]	
- Leflunomida	57 (22.3%) [17.3; 27.9]	
- Salazopirina	2 (0.8%) [0.1; 2.8]	
- Hidroxicloroquina	15 (5.9%) [3.3; 9.5]	
Tratamiento concomitante con corticoides	159 (62.4%) [56.1; 68.3]	
Ha discontinuado alguna vez el tratamiento?	SI 48 (18.9%) [14.3; 24.3] No 206 (81.1%) [75.7; 85.7]	254
Tiempo discontinuación	< 1 semana: 7 (14.6%) [6.1; 27.8] 1-4 semanas: 32 (66.7%) [51.6; 79.6] ≥ 4 semanas: 9 (18.8%) [8.9; 32.6]	48
Herpes Zoster durante el tratamiento con JAKi?	SI 11 (5.1%) [2.6; 8.9] NO 205 (94.9%) [91.1; 97.4]	216

