ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE LOS INHIBIDORES DE LA INTERLEUCINA 6 EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN FUNCIÓN DE SI SE ENCONTRABAN EN MONOTERAPIA O EN TRATAMIENTO COMBINADO CON FAMES Y/O CORTICOIDES.

I. Fernández-Maeztu Palacín, A. Fernández-Reboul Fernández, P. Muñoz Reinoso, J.L. Rodas Flores, E. Fernández Panadero, J.J. Pérez Venegas

INTRODUCCIÓN

Aunque los fármacos sintéticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) han sido la piedra angular del tratamiento de la Artritis Reumatoide (AR), **el empleo de terapias biológicas en los primeros 12 meses se ha asociado con mejores tasas de remisión** de la enfermedad[1]. **Dosis inferiores a las aprobadas en ficha técnica han mostrado eficacia** para el mantenimiento de la remisión en la AR[2].

OBJETIVOS

Analizar el **tiempo de retención tras la optimización de los inhibidores de la interleucina 6** (IL6), tocilizumab (TCZ) y sarilumab (SRL), en una cohorte de **pacientes con AR** en la práctica clínica habitual de un hospital de tercer nivel en función de la molécula y si se encontraban en **monoterapia o terapia combinada** con FAMEs y/o corticoide.

METODOLOGÍA

Estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron pacientes con AR tratados con IL6 en el servicio de Reumatología del H.U.V.M. entre enero de 2005 y julio de 2022. El **principal desenlace es el tiempo hasta la recaída**, definida como un incremento del DAS28 comparado con el del inicio de la optimización en cualquier evaluación después de optimizar y/o necesidad del incremento de dosis o frecuencia del tratamiento. Para el análisis se ha utilizado el software estadístico R versión 4.2.2.

RESULTADOS

De los 97 pacientes con AR tratados con IL6, 74 (76.29%) tenían **TCZ, 56 (75.7%) optimizaron la dosis** y 26 cambiaron iv a sc, sin cambios en resultados de efectividad. De SRL (23), 6 optimizaron la dosis (26.1%); **al realizar la comparación TCZ vs SRL la diferencia fue estadísticamente significativa** (p = 0.00001). La media de tiempo de retención en pacientes optimizados fue de 64,38(37,26) meses (95% CI 54.83, 73.92). En la tabla 1 se observan los índices de actividad de los pacientes al finalizar el estudio en función de si continúan optimizados.

Tabla 1.	mean(sd)	Remisión, 1.5(0.55)*	Baja actividad, 2.9(0.22)	Moderada actividad, 3.8(0.45)	Alta actividad, 6.2()	Total
Final OPT (DAS28)		32 (57,2%)	5 (8,9%)	18 (32,1%)	1 (1.8%)	56
Continúa optimizado	Sí	28 (93%)	2 (7%)	0	0	30
	No	4 (16%)	3 (12%)	18 (69%)	1 (3%)	26

**Existen 6 datos faltantes de los 62 pacientes OPT en la columna de remisión.*

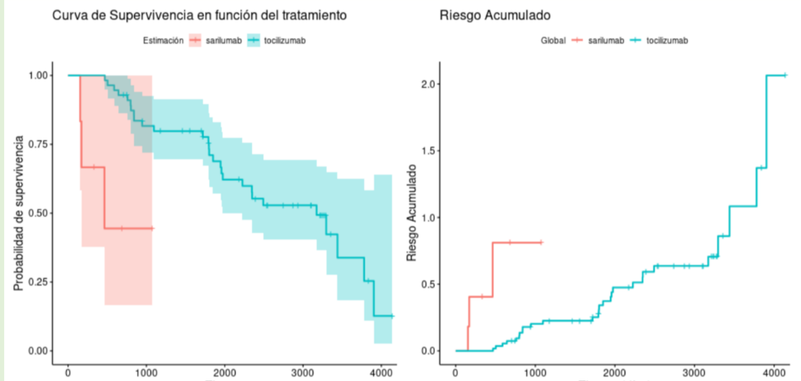
En la tabla 2 se dan los estadísticos muestrales del análisis de supervivencia; **la media está restringida a un límite superior de 4140 días**, tiempo del periodo de estudio, **estando optimizados un 50% al finalizarlo**. No obstante, hay que tener presente el pequeño tamaño muestral de SRL.

Tabla 2. Fármaco\Estadístico	casos(n)	eventos	% opt.	media restringida	sd	mediana	0.95LCL*	0.95UCL*
SRL o TCZ	62	31	50	2568	185	3173	1958	NA
SRL	6	3	50	1997	852	464	170	NA
TCZ	56	28	50	2675	183	3173	1975	NA

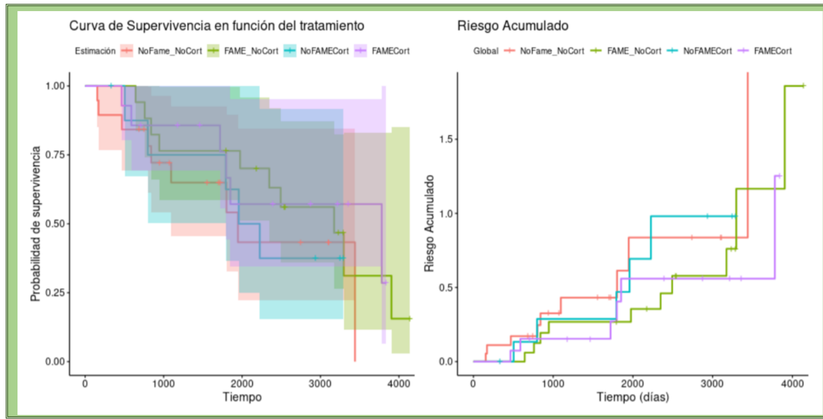
*Upper and lower limits of the 95% confidence interval surrounding the median value.

En la tabla 3 se observan los estadísticos muestrales, **siendo mayor el porcentaje de optimizados con FAMEs y corticoides** (57,1%), no existiendo diferencias significativas.

Tabla 3. Combinación\Estadístico	casos(n)	% casos	eventos	% opt.	media restringida	sd	mediana	0.95LCL	0.95UCL
Solo Biológico	19	32.2	9	52.6	2115	333	1947	1096	NA
Biológico y FAMEs	17	28.8	10	41.2	2716	315	3173	2347	NA
Biológico y corticoides	9	15.3	5	44.4	2462	497	2092	1792	NA
Biológico, FAMEs y corticoides	14	23.7	6	57.1	2849	394	3780	1798	NA
TOTAL	59	100.0	30	49.2					



En la imagen 1 se muestran las curvas de supervivencia de TCZ vs SRL durante la optimización, existiendo diferencias significativas (p = 0.0003).



En la imagen 2 se aprecian las curvas de supervivencia durante la optimización en función del tratamiento (p = 0.6).

CONCLUSIONES

En nuestra serie, **la reducción de dosis de TCZ y en SRL ha demostrado ser efectiva en el 50% de los pacientes en remisión**, incluso cuando cambian de iv a sc. Del total de pacientes optimizados, el **67.8% estaban en terapia combinada**. Dado que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de supervivencia en función del tratamiento recibido, **sería necesario realizar más estudios para afirmar la necesidad de mantener un tratamiento combinado en pacientes en los que se ha alcanzado la optimización con TCZ**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mena-Vázquez N, Manrique-Arija S, Rojas-Giménez M, Ureña-Garnica I, Jiménez-Núñez FG, Fernández-Nebro A. Analysis of effectiveness, safety and optimization of tocilizumab in a cohort of patients with rheumatoid arthritis in clinical practice. Análisis de la efectividad, seguridad y optimización de tocilizumab en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide en práctica clínica. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019;15(1): 21-26. doi:10.1016/j.reuma.2017.05.012

2. Maneiro JR, Perez-Pampin E, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Observational study of optimization of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a single-centre experience. *Rheumatol Int*. 2014;34(8):1059-1063. doi:10.1007/s00296-013-2839-4

Junta de Andalucía
Consejería Salud y Consumo
Servicio Andaluz de Salud

Hospital Universitario Virgen Macarena