



# EFFECTIVIDAD DE LOS INHIBIDORES JAK TRAS FRACASO PREVIO A UN INHIBIDOR DE LA IL6 EN CONDICIONES DE PRÁCTICA CLÍNICA REAL

Jorge Juan Fragío Gil<sup>1</sup>, Roxana González Mazarío<sup>2</sup>, Marta de La Rubia Navarro<sup>1</sup>, Cristóbal Pávez Perales<sup>1</sup>, Samuel Leal Rodríguez<sup>1</sup>, Carmen Riesco Barcena<sup>1</sup>, Anderson Huaylla Quispe<sup>1</sup>, José Ivorra Cortés<sup>1</sup>, Elena Grau García<sup>1</sup>, Elvira Vicens Bernabeu<sup>1</sup>, Francisco Ortiz Sanjuán<sup>1</sup>, Rosa Negueroles Albuixech<sup>1</sup>, Cristina Alcañiz Escandell<sup>1</sup>, José Eloy Oller Rodríguez<sup>1</sup>, Isabel Martínez Cordellat<sup>1</sup>, Inés Cánovas Olmos<sup>1</sup>, Carmen Nájera Herranz<sup>1</sup>, Antonio José Cañada Martínez<sup>3</sup> y José Andrés Román Ivorra<sup>1</sup>

1. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España. 2. Servicio de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España. 3. Unidad de Bioestadística. IIS La Fe. Valencia. España.

## INTRODUCCIÓN

Muchas de las citoquinas implicadas en la patogénesis de la artritis reumatoide (AR) como la IL6, actúan a través de la vía de las Janus quinasas (JAK).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo unicéntrico, en el que se incluyeron pacientes adultos que cumplían los criterios ACR/EULAR 2010 y que habían iniciado tratamiento con Baricitinib o Tofacitinib tras un fracaso previo a un inhibidor de la IL6 (incluyendo Sarilumab o Tocilizumab) desde septiembre-2017 hasta enero-2020. La población de control seleccionada fueron pacientes adultos con AR con fracaso previo a un FAMEb (no inhibidor de la IL6). Se recogieron variables demográficas, clínicas, de laboratorio, de eficacia y de seguridad al inicio y en los meses 1, 3, 6, 12, 18 y 24.

La efectividad se evaluó mediante los cambios en la DAS28-PCR, el SDAI, el HAQ y los reactantes de fase aguda con respecto a los valores iniciales. El análisis de seguridad incluyó los eventos adversos (EA) debidos a cualquier causa, incluida infección o intolerancia. La infección se consideró grave si implicaba hospitalización. Los acontecimientos adversos de especial interés fueron la trombosis venosa profunda, cualquier evento cardiovascular y el herpes zoster. Para evaluar la evolución del DAS28-PCR, SDAI, y HAQ entre grupos se ajustó a un modelo de regresión ordinal bayesiano incluyendo el efecto monotónico en cada visita. Los resultados se expresaron como Odds Ratio (OR). Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software R (versión 3.6.1).

## OBJETIVOS

Muchas de las citoquinas implicadas en la patogénesis de la artritis reumatoide (AR) como la IL6, actúan a través de la vía de las Janus quinasas (JAK).

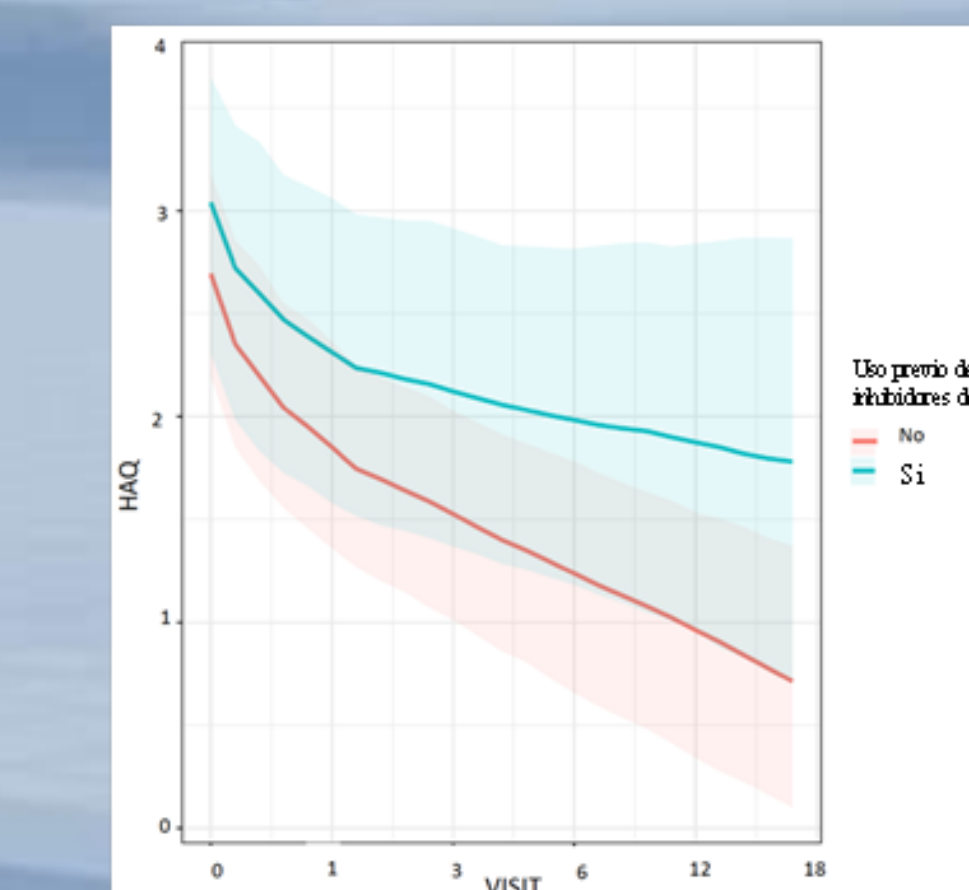
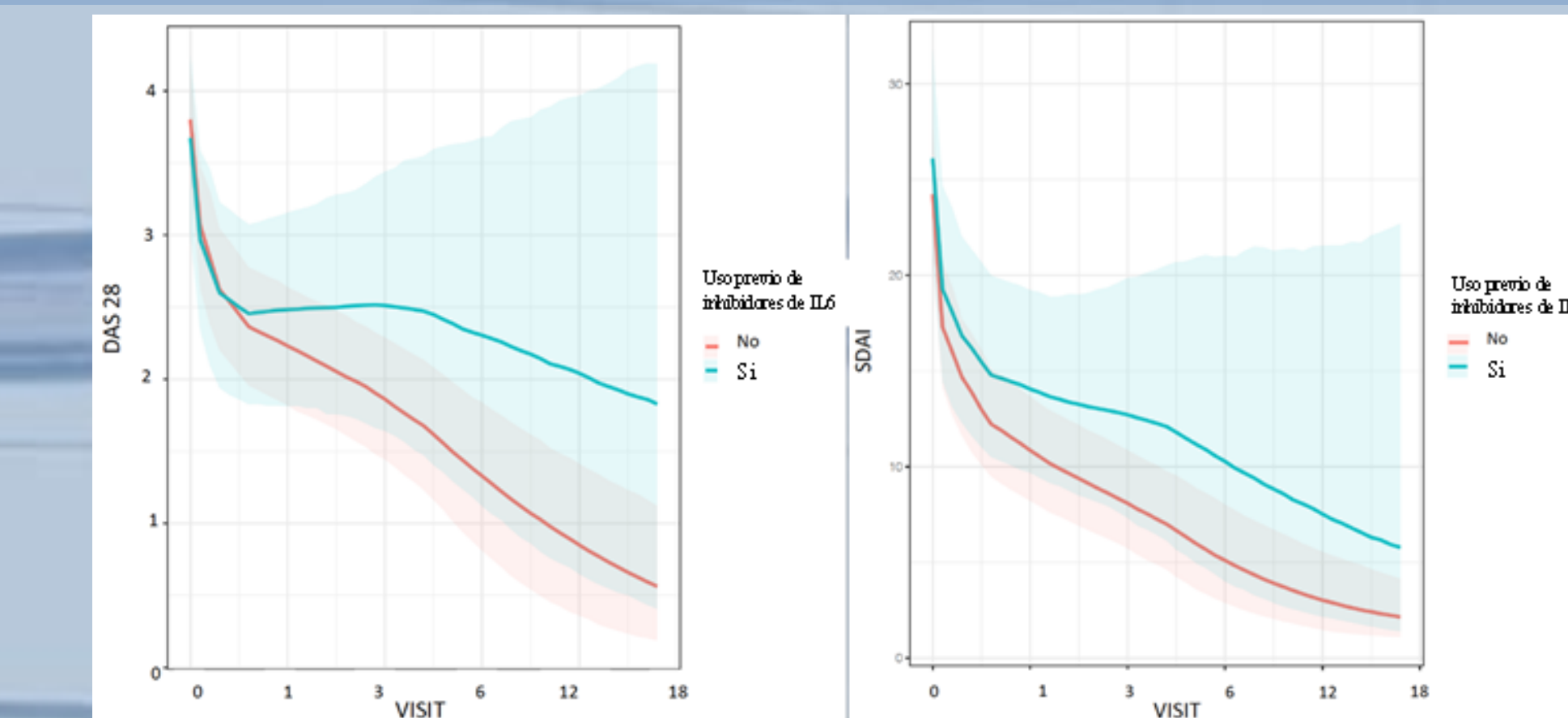
TABLA 1	No uso previo de inhibidores IL6 n= 40	Uso previo de inhibidores IL6 n= 17
Edad (años)	51.2 (12.1)	52.4 (12.4)
Sexo femenino - total (%)	39 (97.5)	13 (76.47)
Raza - total (%)		
Caucásica	37 (92.5)	13 (76.47)
Latinoamericana	3 (7.5)	4 (23.53)
Duración de la enfermedad (años)	11.7 (6.5)	12.1 (7.1)
Enfermedad erosiva - total (%)	38 (95)	15 (88.24)
Seropositividad - total (%)	25 (62.5)	12 (70.59)
FR (mediana - 1er, 3er Q.)	81 (10, 208)	19 (10, 498.5)
ACPA (mediana - 1er, 3er Q.)	105 (1.4, 340)	333 (1.15, 340)
Manifestaciones extraarticulares - total (%)	6 (15)	6 (23.53)
Comorbilidades - total (%)		
HTA	13 (32.5)	3 (17.65)
Dislipemia	13 (32.5)	5 (29.41)
Diabetes Mellitus	4 (10)	0 (0)
1 FAMEb previo	14 (35)	3 (17.65)
2 FAMEb previos	12 (30)	2 (11.76)
3 ó mas FAMEb previos	14 (35)	12 (70.58)
JAKi (%)		
Baricitinib	12 (30)	6 (35.3)
Tofacitinib	28 (70)	11 (64.7)
Paciente que toman glucocorticoides - total (%)	27 (67.5)	14 (82.35)
Dosis media de glucocorticoides - mg	3.81 (2.89)	6.4 (4.67)
FAMEs (%)		
Metotrexato	8 (20)	8 (47.06)
Leflunomida	5 (12.5)	4 (23.53)
Hidroxicloroquina	4 (10)	0 (0)
DAS28-PCR - media	4.02 (1.42)	4.06 (1.37)
SDAI - media	16.3 (10.14)	19.29 (12.23)
HAQ - media	1.35 (0.55)	1.47 (0.46)
Reactantes de fase aguda		
PCR (mg/L)	3 (0.9, 6.5)	4 (1, 11)
VSG (mm/h)	26 (17, 39.75)	25 (14.5, 45.75)

TABLA 2	No uso previo de inhibidores IL6 n= 40	Uso previo de inhibidores IL6 n= 17
Cualquier efecto adverso - total (%)	9 (22.5)	4 (23.53)
Efectos adversos graves - total (%)	8 (20)	3 (17.65)
Fallecimiento	0 (0)	0 (0)
Infecciones	6 (15)	2 (11.76)
Graves	3 (7.5)	1 (5.88)
Neumonía	2 (5)	1 (5.88)
Celulitis	1 (2.5)	0 (0)
Herpes Zóster	0 (0)	1 (5.88)
Intolerancia al tratamiento	8 (20)	4 (23.5)
Interrupciones de tratamiento	4 (10)	2 (11.8)
Interrupción temporal	8 (20)	3 (17.65)
Interrupción definitiva	0 (0)	1 (5.9)
Fallo primario	1 (2.5)	0 (0)
Fallo secundario	5 (12.5)	2 (11.75)
Evento adverso	1 (2.5)	0 (0)
Infecciones	1 (2.5)	0 (0)
Embarazo		

## RESULTADOS

En total, se incluyeron 57 pacientes en el estudio, de los cuales 17 estaban en el grupo de fracaso de IL6 (29,8%). Un solo paciente tuvo un fracaso previo a Sarilumab y 16 a Tocilizumab. Las características basales fueron comparables entre los grupos y se exponen en la Tabla 1. Se observó una reducción significativa de las puntuaciones de actividad de la enfermedad en ambos grupos. Los pacientes expuestos al inhibidor de la IL6 tuvieron la misma evolución del DAS28-PCR (OR=0,742 IC95% [0,138-3,621]), SDAI (OR=1,662 IC95% [0,335-8,32]) y del HAQ (OR=2,617 IC95% [0,201-32,178]). Los pacientes expuestos a los inhibidores de la IL6 tuvieron una reducción significativa del DAS28-PCR (OR=0,837 IC95% [0,787-0,88]), SDAI (OR=0,82 IC95% [0,768-0,867]) y del HAQ (OR=0,789 IC95% [0,73-0,847]) sin diferencias entre los no expuestos en DAS28-PCR (OR=1,099 IC95% [0,989-1,233]), SDAI (OR=1,066 IC95% [0,955-1,209]) y HAQ (OR=1,091 IC95% [0,964-1,24]). Estos resultados se exponen en la Figura 1.

En general, se observaron un total de 13 EA, de los cuales 11 fueron graves. Todos ellos se exponen en la Tabla 2 y fueron comparables entre los grupos. Ningún paciente de ninguno de los dos grupos sufrió tuberculosis, trombosis, malignidad, muerte atribuida a infección o eventos adversos cardiovasculares importantes.



## CONCLUSIONES

Los inhibidores de JAK resultaron efectivos tras el fracaso de un inhibidor de IL6 en condiciones de práctica clínica real.