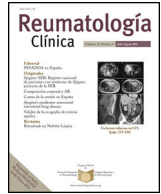




Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



## Carta al Editor

### Eficacia y seguridad de baricitinib en pacientes con artritis reumatoide y respuesta inadecuada a FAME convencionales sintéticos o biológicos: datos de un registro local



#### *Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Conventional Synthetic DMARDs and/or Biological DMARDs: Data from a Local Registry*

Sr Editor

Los inhibidores intracelulares de la vía JAK (JAKi), son un grupo nuevo de fármacos, eficaces por vía oral, para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR). Actúan a nivel intracelular inhibiendo diversas citocinas de los grupos I y II<sup>1</sup>. Si bien, en general, el aumento de infecciones es similar a lo que ocurre con otros fármacos biológicos, parece existir mayor incidencia de infección por herpes zóster, relacionada especialmente con la edad y el tratamiento con corticoides<sup>2</sup>.

Baricitinib (BARI) es un fármaco inhibidor selectivo JAK1-JAK2 que, administrado en dosis única diaria, ha demostrado su eficacia y seguridad en ensayos clínicos en pacientes con AR que no han respondido a fármacos modificadores de la enfermedad convencionales sintéticos (FAMEcs) o a fármacos biológicos (FAMEb)<sup>3-7</sup>. Sin embargo, existe escasa información en pacientes procedentes de la práctica clínica<sup>8-11</sup>.

El objetivo de este estudio, realizado en situación de vida real, ha sido conocer la respuesta a BARI en pacientes con respuesta inadecuada a FAMEcs o a FAMEb.

De octubre de 2017 hasta junio de 2019 se recogieron características de los pacientes (edad, género, comorbilidad, IMC), de la AR y del tratamiento al inicio con BARI y en la última visita registrada (tiempo de evolución, FR y ACPA, DAS28-VSG y CDAI, tratamiento previo o concomitante con FAMEcs o FAMEb, tiempo en BARI, causa de retirada del tratamiento, efectos adversos graves).

De 230 pacientes con AR de nuestro centro, que han recibido algún FAMEb o JAKi, 50 (22%) han sido tratados con BARI. El 84% eran mujeres, con edad media de  $59 \pm 10,5$  años, el IMC medio era de  $28,3 \pm 7$  y la evolución media de la AR de  $10,5 \pm 8,5$  años (rango: 1-39 años). El FR y ACPA eran positivos en el 80 y 82%, respectivamente. 47 (94%) pacientes recibían de forma concomitante algún FAMEcs: metotrexato: 28 (56%), leflunomida: 15 (30%), hidroxiclo-roquina: tres (6%), salazopirina: uno (2%). Al inicio del tratamiento con BARI 23 (57%) pacientes seguían tratamiento con prednisona diaria (media:  $7,2 \pm 4,7$  mg; mediana: 5 mg; rango: 2,5-20 mg).

BARI era el primer fármaco tras el fracaso de FAMEcs (F1) en 27 (54%) pacientes, y en 23 (46%), tras fracaso a algún FAMEb: segundo fármaco (F2) en cuatro (8%), el tercero (F3) en seis (12%), el cuarto (F4) en ocho pacientes (16%) y el quinto (F5) en cinco (10%) pacientes.

Para el análisis, durante el tiempo en tratamiento con BARI, se descartaron 10 pacientes: ocho por proceder de ensayos clínicos y dos por llevar en tratamiento menos de un mes, quedando 20 pacientes en el grupo de F1 y

**Tabla 1**

Pacientes tratados con BARI como F1 o F2-F5: DAS28-VSG y CDAI medio basal y en la última visita. Se excluyen 10 pacientes: ocho por provenir de ECA y dos por tratamiento con BARI < 1 mes

	DAS28-VSG		p	CDAI		P
	Basal	Última visita		Basal	Última visita	
BARI F1	5,1	2,6	0,0001	23,3	5,5	0,001
BARI F2-F5	5,6	3,2	0,0001	29,8	8,8	0,001

20 pacientes en el grupo F2-F5. El tiempo medio global en BARI fue de  $9,6 \pm 3,2$  meses, siendo para F1, F2, F3, F4, F5, de 7,5, 7, 7,4, 7,7 y 11 meses, respectivamente. El tiempo medio en BARI fue 5,4 meses. Se retiró en 10/40 (25%) pacientes: cinco (12,5%) pacientes por pérdida de eficacia, cuatro (10%) por complicaciones y en un (2,5%) paciente por traslado de domicilio.

Al comparar los pacientes tratados con BARI como F1 frente al grupo F2-F5, se detectaron diferencias significativas en el tiempo medio de evolución de la AR ( $7,1 \pm 6,8$  vs.  $14,3 \pm 8,5$ ,  $p = 0,003$ ). Entre los pacientes F2-F5, previo al inicio de BARI, nueve (45%) pacientes F2 habían fallado a una diana terapéutica (DT), ocho (40%) F3 a dos DT y tres (15%) pacientes F4-F5 a tres DT. Al comparar los resultados de DAS-VSG y CDAI de la visita basal y la última visita se obtuvieron diferencias significativas en todos los grupos (tabla 1).

En cuatro (20%) pacientes se retiró el tratamiento con BARI: dos de ellos por herpes zóster (un paciente de 58 años, en tratamiento con 2,5 mg de prednisona diarios; un paciente de 71 años sin tratamiento corticoideo; ambos en tratamiento con metotrexato a dosis de 15 mg semanal), un paciente por anemia con hemoglobina menor de 8 g/dL y el paciente restante por aumento de transaminasas, que no se controló al reducir la dosis de BARI a 2 mg. Durante el tiempo del estudio, ninguno de los pacientes presentó un evento trombotico.

En este estudio en vida real el BARI fue eficaz y seguro. Es capaz de alcanzar la remisión clínica o la baja actividad de la enfermedad incluso en pacientes que han fallado previamente a varios FAMEb o a varias dianas terapéuticas. Las pérdidas de BARI, de un 20% en el primer año de tratamiento, suelen ocurrir en los primeros seis meses de tratamiento.

### Conflicto de intereses

J Rosas ha participado en consultorías de Janssen, Lilly; ha recibido honorarios de ponencias de: Abbvie, Celgene, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer. JM Senabre-Gallego ha recibido honorarios de ponencias de: Janssen, Novartis, Pfizer. JA Bernal ha recibido honorarios de ponencias de: Grünenthal, Pfizer. G Santos-Soler, ha recibido honorarios de ponencias de: Grünenthal, Pfizer.

A Pons-Bas, declara que no tiene ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

El estudio fue apoyado con una beca de investigación de la Asociación para la Investigación en Reumatología de la Marina Baixa (AIRE-MB).

## Bibliografía

1. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, Atzeni F, Galli M, Cope AP, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:1755–66.
2. Curtis JR, Xie F, Yang S, Bernatsky S, Chen L, Yun H, et al. Risk for herpes zoster in tofacitinib-treated rheumatoid arthritis patients with and without concomitant methotrexate and glucocorticoids. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71:1249–54.
3. O'shea JJ, Holland SM, Staudt LM. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:161–70.
4. Kubo S, Nakayama S, Tanaka Y. Baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12:911–9.
5. Keystone EC, Taylor PC, Drescher E, Schlichting DE, Beattie SD, Berclaz PY, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:333–40.
6. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludvico C, Krogulec M, Xie L, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2016;374:1243–52.
7. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:652–62.
8. van Vollenhoven R, Helt C, Arora V, Zhong J, Correia AP, de la Torre I, et al. Safety and efficacy of baricitinib in patients receiving conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs or corticosteroids. *Rheumatol Ther*. 2018;5:525–36.
9. Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, Hyslop DL, Macias WL, Rooney T, et al. Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis with over 2 years median time in treatment. *J Rheumatol*. 2019;46:7–18.
10. Tan J, Davies S, Linton S. E061. Retrospective cohort study of early real-life experience with baricitinib in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2019;58(Suppl 3), <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez110.059>.
11. Fitton J, Dass S, Emery P, Nam J, Maya HB. 087. Janus kinase inhibitors demonstrate effectiveness in a real-world multi-biologic DMARD refractory rheumatoid arthritis population. *Rheumatology*. 2019;58(Suppl 3), <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez106.086>.

José Rosas<sup>a,b,c,\*</sup>, José Miguel Senabre-Gallego<sup>a,b,c</sup>,  
Gregorio Santos-Soler<sup>a,b,c</sup>, José Antonio Bernal<sup>a,b,c</sup>,  
Ana Pons Bas<sup>a,b,c</sup> y Grupo Aire-Mb

<sup>a</sup> Sección de Reumatología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante, España

<sup>b</sup> Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario de Elche. Alicante, España

<sup>c</sup> CIO-Universidad Miguel Hernández. Elche. Alicante, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [j.rosas.gs@gmail.com](mailto:j.rosas.gs@gmail.com) (J. Rosas).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.04.011>

1699-258X/ © 2020 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

## Tendencia creciente en la mortalidad por lupus eritematoso sistémico en América Latina como expresión de las desigualdades sociales en salud



### Increasing Trend in Mortality From Systemic Lupus Erythematosus in Latin America as an Expression of Social Disparities in Health

Sr. Editor:

A pesar de que las estrategias diagnósticas, terapéuticas y preventivas en el lupus eritematoso sistémico (LES) han mejorado en las 2 últimas décadas, su impacto sobre la mortalidad específica por esta enfermedad sigue siendo desconocido<sup>1,2</sup>. Este hecho ha motivado la utilización de los datos provenientes de los registros de mortalidad para realizar investigaciones costo-efectivas con un método estandarizado, sobre el comportamiento epidemiológico de la mortalidad por LES a nivel poblacional y en largos períodos de tiempo<sup>1,3–5</sup>. La evidencia resultante de estos estudios ha contribuido al mejor entendimiento de la enfermedad y a su reconocimiento como un importante problema de salud por las autoridades sanitarias de algunos gobiernos<sup>2,5,6</sup>. Sin embargo, América Latina vive una realidad muy diferente en materia de políticas y resultados de salud respecto al LES.

Recientemente, Scherlinger M et al. publicaron en la revista *Autoimmunity Reviews* las tendencias mundiales de la mortalidad por enfermedades autoinmunes sistémicas en el período 2001 a 2014. Utilizaron para ello la base de datos de mortalidad de la Organización Mundial de la Salud<sup>3</sup>. Su principal conclusión fue que la tasa estandarizada de mortalidad por LES en América Latina era 5 veces mayor que la de Europa, fenómeno que no se observó con el resto de las enfermedades autoinmunes sistémicas estudiadas. Así mismo, durante el período 2003–2014, en América Latina y Asia se constató una tendencia significativamente creciente en las tasas estandarizadas de mortalidad por LES, mientras que en Europa, América del Norte y Oceanía mostraron una tendencia decreciente y en África permanecieron estables<sup>3</sup>. Un análisis posterior de los mismos autores logró establecer una correlación inversa entre la riqueza de los países y la tasa estandarizada de mortalidad por LES<sup>1</sup>.

Estas investigaciones confirmaron los hallazgos de 3 estudios anteriores sobre el tema que se basaron en registros de mortalidad con una metodología similar<sup>4,7,8</sup>.

La desigualdad domina al continente americano<sup>9</sup>. En este contexto, mucho se ha discutido sobre si la mayor severidad y mortalidad observada en pacientes latinoamericanos con LES es consecuencia de factores genéticos o expresión de la influencia sobre la salud de los determinantes sociales en que viven este grupo de pacientes. La gran mayoría de los estudios concluyen que la causa principal de estos resultados adversos se deben a desigualdades que afectan a grupos minoritarios donde confluyen factores individuales (pobreza, malnutrición, falta de adherencia al tratamiento, percepción adversa y comportamientos no adaptativos relacionados con la enfermedad), factores concernientes al sistema de salud (falta de acceso a los servicios especializados, aislamiento geográfico) y a la sociedad (falta de apoyo social, políticas públicas inadecuadas y bajo producto interno bruto)<sup>2,10,11</sup>.

Es importante destacar que las investigaciones mencionadas comparten las limitaciones inherentes a la calidad de las estadísticas de mortalidad de cada país y no brindan información sobre las causas de muerte, actividad de la enfermedad ni daño orgánico acumulado. A pesar de estas limitaciones metodológicas, sus resultados son relevantes porque identifican la *punta del iceberg* de este problema de salud en la región y obligan a la comunidad científica latinoamericana a reconocerlo y priorizarlo.

La escasa evidencia regional sobre la extensión del problema, sus factores asociados y las posibles intervenciones efectivas para abordarlo, son barreras que impiden la toma de decisiones oportunas, y aumentan las brechas entre los resultados sanitarios de los pacientes latinoamericanos con LES y los del resto del mundo.

A más de una década del informe de la Comisión sobre Determinantes Sociales de la Organización Mundial de la Salud: *Subsanar las desigualdades en una generación*; la investigación y acción sobre los determinantes individuales y contextuales que moldean las desigualdades en salud, se ha consolidado<sup>9,12</sup>. Este argumento hace cada vez más claro que solo una aproximación ecológica desde la perspectiva de la epidemiología social, permitirá desentrañar las *causas de las causas* de esta tendencia epidemiológica en la región y abrirá las puertas a estrategias multinivel que permitan su control.