

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Eficacia de los agentes anti-TNF $\alpha$ en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide en Costa Rica

## Efficacy of anti-TNF agents in a cohort of patients with rheumatoid arthritis in Costa Rica

José Francisco Díaz-Coto<sup>1</sup>, Francisco Brenes Silesky<sup>2</sup>

### Resumen

**Objetivos:** determinar el grado de eficacia de los agentes anti factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con artritis reumatoide e identificar factores predictores de la respuesta a dicha terapia en un estudio descriptivo de corte transversal.

**Métodos:** fueron incluidos pacientes con AR mayores de 18 años, en control en la seguridad social de Costa Rica y que habían recibido algún agente anti TNF- $\alpha$ . La eficacia de la terapia biológica se determinó según: 1) la continuidad del tratamiento instaurado; 2) el control alcanzado, según el criterio subjetivo del médico tratante; 3) los criterios de mejoría del EULAR; y 4) la remisión clínica según EULAR.

**Resultados:** 66 pacientes completaron los criterios de inclusión. El 45,5% de los casos logró la remisión según el DAS 28. El riesgo relativo (RR) de no alcanzar la remisión fue en los pacientes mayores de 50 años de 2,22 (IC 95% = 1,03-4,77), en los pacientes con un DAS 28 basal > 6 fue de 2,66 (IC 95% = 1,14-6,20) y en los pacientes con una duración de la enfermedad mayor de 10 años el RR fue de 4,0 (IC 95% = 1,30-12,22).

**Conclusiones:** el empleo de los agentes anti TNF- $\alpha$  en los pacientes con enfermedad resistente al tratamiento convencional con DMAR, alcanzó un 45,5% de remisión EULAR. La edad de inicio de la terapia, el tiempo de duración de la enfermedad y un DAS 28 elevado son predictores negativos de la respuesta a la terapia con agentes anti TNF- $\alpha$ .

**Palabras clave:** artritis reumatoide, factor de necrosis tumoral alfa, eficacia del tratamiento.

### Summary

**Objectives:** To determine the efficacy of the anti-TNF- $\alpha$  therapy among patients with rheumatoid arthritis (RA) and to identify predictors of treatment response to these therapy.

**Methods:** RA patients, older than 18, were included. These patients belong to the Costa Rican Social Security System. They are under medical control and have received an anti-TNF- $\alpha$  agent. Efficacy of the biological therapy was determined based in: 1. The continuity of the established treatment, 2. The achieved control, according to the physician's subjective criteria, 3. EULAR good response and 4. EULAR remission.

**Results:** In total, 66 patients were included in the study. 45.5% of the patients achieved EULAR remission. The relative risk (RR) of not achieving remission in patients of more than 50 years old was 2.22%

1. Servicio de Reumatología, Hospital México, Caja Costarricense del Seguro Social, San José-Costa Rica. Apartado Postal: 1295-1200 Pavas, Costa Rica. Fax: (506)22901563.

2. Servicio de Reumatología, Hospital Calderón Guardia. Caja Costarricense del Seguro Social.

(IC 95% = 1.03-4.77%), in patients with DAS 28 score at baseline > 6 was 2.66 (IC 95% = 1.14-6.20) and in patients with more than 10 years of AR diagnosis, the RR was 4.0 (IC 95%= 1.30-12.22).

**Conclusions:** The use of anti-TNF in patients that disease previously resistant to conventional DMAR achieved a 45% EULAR remission. The age in which the therapy starts; long-standing disease and the higher DAS 28, are negative predictors of treatment response to anti-TNF therapy.

**Key words:** rheumatoid arthritis, tumor necrosis factor  $\alpha$ , treatment efficacy.

## Introducción

En la última década, el manejo de la artritis reumatoide (AR) ha cambiado sustancialmente. Este cambio ha obedecido a la consecución de un mayor conocimiento tanto de su epidemiología como de su fisiopatología<sup>1,2</sup>.

La mejor comprensión de la enfermedad ha permitido conceptualizar un nuevo paradigma terapéutico, así como abolir el proceso inflamatorio sinovial o al menos reducir el estado inflamatorio a un grado que no conlleve a la destrucción articular ni a la discapacidad funcional<sup>3</sup>.

Para lograr este objetivo se han desarrollado diferentes estrategias. El tratamiento con drogas modificadoras de la artritis reumatoide (DMAR) en pacientes con artritis temprana y la combinación de las DMAR convencionales son las estrategias más recomendadas<sup>4</sup>. Sin embargo, entre el 10% y el 20% de los pacientes son resistentes al tratamiento convencional y requieren el uso de terapias alternativas como la administración de los agentes que bloquean el factor de necrosis tumoral (anti TNF- $\alpha$ ). Los anti TNF- $\alpha$  y otros agentes biológicos han demostrado ser efectivos y seguros en quienes no han respondido al tratamiento convencional<sup>5-11</sup>.

En estudios clínicos controlados, con criterios estrictos de selección y con protocolos rígidos de seguimiento, se logra una respuesta ACR 70 de entre el 15% y el 30%.

En la práctica clínica diaria las características de los pacientes regulares no solo difieren de las de aquellos seleccionados para los estudios clínicos controlados en cuanto a la severidad de la enfermedad, el historial terapéutico y los antecedentes patológicos, sino también en cuanto a los esquemas terapéuticos concomitantes utilizados. Por lo tanto, es esperable que el porcentaje de pacientes que responde a los agentes anti TNF- $\alpha$

difiera del observado en los pacientes de los estudios clínicos.

Los anti TNF- $\alpha$  fueron introducidos al sistema de la seguridad social de Costa Rica como una opción de tratamiento en enero de 2005. Para optar por esta alternativa, se requiere que el paciente no haya tenido respuesta terapéutica al uso de ninguno de los DMAR disponibles (metotrexate, sulfasalazina, leflunomida, hidroxycloquina, ciclosporina y aurotiomalato). Actualmente, se desconoce cuál ha sido la eficacia que se ha logrado en el grupo de pacientes con AR en terapia con agentes anti TNF- $\alpha$ . El objetivo primario es determinar el porcentaje de eficacia de esta terapia. Otro objetivo es identificar características demográficas y clínicas que pudieran determinar la mayor o menor respuesta a dichos agentes.

## Material y métodos

Es un estudio descriptivo de corte transversal de pacientes con AR mayores de 18 años, tanto hombres como mujeres de cualquier etnia y nacionalidad, que se encuentren en control con algún reumatólogo de la seguridad social de Costa Rica y que hayan recibido un agente biológico (anti TNF- $\alpha$ ) como parte del tratamiento de su enfermedad, desde enero del 2005 hasta diciembre del 2008.

Los sujetos tuvieron que haber mostrado resultados negativos a todos los tratamientos con DMAR disponibles (metotrexate, sulfasalazina, leflunomida, hidroxycloquina, ciclosporina y aurotiomalato), o experimentado algún efecto adverso a causa de alguno de ellos que impidiera su utilización. Fueron excluidos quienes hayan recibido o reciban tratamiento con agentes biológicos como parte de algún estudio clínico patrocinado por la industria farmacéutica.

Se les solicitó a todos los reumatólogos (14) que trabajan en los diferentes hospitales de la seguridad social de Costa Rica que incluyeran a todos los pacientes con AR que cumplieran con los criterios de inclusión.

Los pacientes debían tener una valoración de la actividad de su enfermedad según el DAS 28, previa al inicio de la aplicación del agente biológico y otra cercana a la recolección de la información. Para valorar la terapia biológica en esta población, se consideraron los siguientes criterios de respuesta: 1) el continuar o no con el tratamiento instaurado; 2) la respuesta clínica al tratamiento según la opinión subjetiva del médico tratante utilizando una escala de Likert de cinco puntos (1 = muy buena, 2 = buena, 3 = aceptable, 4 = mala y 5 = muy mala); 3) los criterios de respuesta de la European League against Rheumatism (EULAR)<sup>12</sup>. Se definió como eficacia: 1) el continuar con el tratamiento instaurado, 2) la respuesta subjetiva del médico de buena o muy buena, 3) la buena respuesta EULAR (se considera una buena respuesta EULAR cuando se logra una mejoría de al menos 1,2 unidades entre el DAS basal y el control post-tratamiento y un valor absoluto del DAS post-tratamiento menor a 3,2.); 4) la remisión clínica según los criterios de EULAR (DAS 28 < 2,6).

Con el fin de identificar posibles predictores de respuesta a los agentes biológicos, la población se dividió en dos grupos. Pacientes en remisión (DAS 28 < 2,6) y pacientes con actividad (DAS 28 > 2,6). Se compararon las variables de sexo, edad, tiempo de duración de la enfermedad, el uso de monoterapia (solo el agente biológico), tratamiento esteroideal y el valor del DAS

28 entre ambos grupos; las variables continuas fueron analizadas con el modelo estadístico T-Test, mientras que la prueba chi cuadrado se utilizó para las variables categóricas. El nivel de significancia escogido fue  $p < 0,05$ . Las variables que mostraron diferencia estadística entre ambos grupos se les calculó el riesgo relativo con un intervalo de confianza del 95% mediante una tabla de contingencia 2x2.

## Resultados

De los 14 reumatólogos a quienes les fue solicitada la inclusión de sus pacientes, un 85% contribuyó con un total de 75 pacientes. 66 pacientes completaron los criterios de inclusión. El 76,9% de los sujetos eran mujeres; la edad media fue de 44,4 años (23-63) y la duración media de la enfermedad, previa al inicio del tratamiento con anti TNF, fue de 9,68 años (1-28); la severidad media de la enfermedad a nivel basal, según el DAS 28, fue de  $5,64 \pm 1,24$  (Tabla 1).

Según los criterios que se determinaron para valorar la eficacia de la terapia con agentes biológicos, se encontró que al momento de la evaluación, el 84,8% de los pacientes continuaban con el agente anti TNF. Los médicos reumatólogos tratantes consideraron, en el momento del análisis, que el control de la enfermedad con el uso del agente biológico era de bueno a muy bueno en el 80% de los casos. El 83% de los pacientes obtuvo una buena respuesta EULAR. En 30 de los casos (45,5%) se logró la remisión según el DAS 28 (Tabla 2). En la Tabla 3 se comparan las variables demográficas y clínicas entre el grupo de pacientes en remisión y el grupo de pacientes con actividad. No se encontró diferencia estadística

**Tabla 1.** Características clínicas y demográficas de los pacientes con artritis reumatoide que recibieron un agente biológico desde enero 2005 a diciembre 2008.

Número de pacientes enrolados	75
Número de pacientes incluidos	66
Sexo (femenino) %	77,3
Edad (años) al iniciar el tratamiento biológico	44,4 (23 y 66)
Duración de la enfermedad (años) al iniciar el tratamiento biológico	9,68 ( $\pm 7,34$ )
DAS 28 basal previo al inicio del tratamiento biológico	5,64 ( $\pm 1,24$ )
Número de combinaciones de DMARD previos al inicio de la terapia biológica	4,5

**Tabla 2.** Porcentaje de eficacia según los diferentes criterios de respuesta en los 66 pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con agentes biológicos.

Continúan en tratamiento con el agente biológico	84,8%
Respuesta subjetiva del médico de Buena o Muy buena	80% (53)
Buena respuesta Eular	83% (54)
Nivel de Actividad x DAS 28	
Remisión (= 2,6)	45,5% (30)
Bajo (> 2,6 – 3,2)	15,1% (10)
Moderado (> 3,2 – 5,1)	30,3% (20)
Alto (> 5,1)	9,1% (6)

**Tabla 3.** Comparación de las variables demográficas y clínicas entre el grupo de pacientes en remisión (DAS = 2,6) y el grupo de pacientes con actividad (DAS 28 > 2,6).

Variable	Remisión (45,5%)	Actividad (54,5%)	Nivel de significancia
Porcentaje de sexo femenino	65,4	84,6	p = 0,06 <sup>1</sup>
Edad media	40,2	47	p = 0,009 <sup>2</sup>
Media de años de duración de la enfermedad	5,42	10,71	p = 0,003 <sup>2</sup>
DAS 28 medio basal	5,39	6,00	p = 0,01 <sup>2</sup>
Porcentaje de Anti-TNF monoterapia	27,6	13,9	p = 0,14 <sup>1</sup>
Porcentaje de uso de esteroides	75,9	83,3	p = 0,23 <sup>1</sup>
Número medio de combinaciones de DMARD	4,12	4,80	NS <sup>1</sup>

<sup>1</sup> X<sup>2</sup>      <sup>2</sup> T- test

en cuanto al sexo, el uso de monoterapia y la utilización de esteroides entre ambos grupos. La edad promedio a la que se inició la terapia biológica fue de 40,2 años en el grupo que logró la remisión y fue de 47 años en el grupo con actividad (p = 0,009). En cuanto a los años de duración de la enfermedad previos a la instauración de los agentes anti TNF- $\alpha$ , se encontró que en el grupo en remisión fue 5,42 mientras que en el otro grupo fue de 10,71 (p = 0,003). El grupo de pacientes en remisión tenía un DAS 28 basal medio de 5,39 unidades, con respecto a las 6,00 unidades del grupo de pacientes que no alcanzó remisión (p = 0,01). El riesgo relativo (RR) de no presentar remisión fue de 2,22 (IC 95% = 1,03-4,77) en los pacientes mayores de 50 años. En los pacientes con un DAS 28 basal mayor de 6,0 unidades, el RR de no presentar remisión fue del 2,66 (IC 95% = 1,14-6,20). Una duración mayor

de cinco años de la enfermedad, antes del inicio del tratamiento biológico, tiene un RR de no remisión de 2,16 (IC 95% = 1,16-4,01) (Tabla 4).

### Discusión

Este estudio descriptivo de corte transversal de 66 pacientes con AR refractaria a todos los DMARD disponibles en forma de monoterapia o de terapia combinada mostró una eficacia según los diferentes criterios considerados del 80% al 85%. En el momento del corte el 45,5% de los pacientes se encontraban en remisión, según DAS 28. El periodo para la valoración de la eficacia no estuvo programado; así, el momento en que se llevó a cabo la evaluación varió en cada caso, con una media de 15,83 meses (1 a 42 meses).

En los estudios clínicos aleatorizados con los diferentes agentes biológicos en pacientes con AR refractaria a los DMARD tradicionales, el porcen-

**Tabla 4. Predictores de respuesta de no lograr la remisión (DAS 28) al tratamiento con agentes anti TNF- $\alpha$**

Predictor	Remisión 45,5%	Actividad 54,5%	RR (IC 95% )
DAS 28 basal			
DAS 28 > 5,1	16 (61,5%)	33 (84,6%)	1,37 (0,98-1,91)
DAS 28 > 6,0	5 (20%)	20 (80%)	2,66 (1,14-6,20)
Edad de inicio del anti TNF			
> 40 años	13 (32,5%)	27 (67,5%)	1,38 (0,89-2,14)
> 50 años	6 (23,1%)	20 (76,9%)	2,22 (1,03-4,77)
Duración de la enfermedad previa al anti TNF			
> 3 años	14 (31,1%)	31 (68,9%)	1,47 (0,99-2,18)
> 5 años	8 (23,5%)	26 (76,5%)	2,16 (1,16- 4,01)
> 10 años	3 (11,5%)	18 (46,2%)	4,0 (1,30-12,22)

RR = Riesgo Relativo, IC = Intervalo de Confianza.

taje de pacientes que alcanzaron la remisión varió entre un 15% y un 30%<sup>5-11</sup>. En los estudios observacionales longitudinales de grandes cohortes de pacientes con AR refractaria con terapia biológica en la práctica clínica diaria han demostrado que entre el 9% y el 25% de los pacientes logran la remisión (DAS 28 < 2,6) a los seis meses<sup>14,15</sup> y un 16% al año<sup>13</sup>.

Se identificaron como predictores de respuesta a los agentes biológicos la edad de inicio del agente biológico, los años de duración de la enfermedad previo a la instauración del agente biológico y el valor medio del DAS basal. La identificación de los predictores de respuesta a los anti-TNF varían según los diferentes estudios. Listing y sus colaboradores señalan que el valor basal del DAS 28 es el predictor más fuerte de remisión. Observaron que los pacientes con un DAS 28 basal de entre > 5,1 y 6,0 alcanzaba la remisión a los seis meses en el 22,1%, porcentaje que se reducía al 11,1% si el DAS 28 basal se encontraba entre > 6,0 y 7,0. Descubrieron que a mayor edad de los pacientes en el momento de iniciar la terapia biológica, menor la probabilidad de alcanzar la remisión. En cuanto a la duración de la enfermedad, describieron que una duración menor de dos años se asociaba con una mayor probabilidad de remisión. Sin embargo,

esta asociación no fue estadísticamente significativa. Reportaron como predictores de poca probabilidad de remisión el haber fallado a más de tres DMAR previos, un mayor grado de discapacidad y la presencia de osteoporosis<sup>13</sup>. Kristensen y sus colaboradores encontraron una relación inversa entre el valor basal del DAS 28 y la probabilidad de remisión. También encontraron evidencia de que a mayor incapacidad se hace menor la probabilidad de remisión<sup>14</sup>. Sin embargo, Hyrich y sus colaboradores no encontraron que el valor basal del DAS 28 sea un factor predictivo de remisión. Tampoco encontraron evidencia de que la edad de los pacientes en el momento de iniciar la terapia biológica, ni la duración de la enfermedad, se asociaran significativamente con la remisión. Como factores predictivos de poca probabilidad de remisión señalaron la pertenencia al sexo femenino y el grado de incapacidad funcional. Para acumular la fuerza de los factores predictivos independientes, generaron una fórmula de predicción de la remisión. Los parámetros que incluyeron fueron: el sexo, el valor basal del DAS 28, el grado de incapacidad, el empleo de antiinflamatorios no esteroideos, el uso concomitante de metotrexate y el número de tratamientos fallidos con DMAR. La utilidad de dicha fórmula ha de ser corrobora-

rada posteriormente<sup>15</sup>. Kristensen y sus colaboradores, basados en el estudio de vida real de la base de datos sueca, señalaron que los pacientes con tratamientos biológicos con metotrexate tienen mayor probabilidad de remisión, al igual que los pacientes con el uso concomitante con otros de DMAR<sup>16</sup>. Hetland y colaboradores del registro danés de agentes biológicos reconocen como factores predictores de mala respuesta a los anti TNF una mayor edad, un mayor grado de incapacidad, el uso concomitante de prednisolona y el mayor número de DMAR previos<sup>17</sup>.

En nuestro estudio, el 27% de los pacientes en remisión utilizaba algún agente anti TNF- $\alpha$  como monoterapia, mientras que el 14% de los pacientes que no logró la remisión no se asoció con ningún DMAR, diferencia no estadísticamente significativa. El 76% de los pacientes en remisión se encontraba en tratamiento esteroideo, en comparación con el 83% de los pacientes que no logró la remisión, diferencia que no fue estadísticamente significativa. No se evaluaron las características del tratamiento con DMAR concomitante.

El empleo de los agentes anti TNF- $\alpha$  en los pacientes refractarios al tratamiento convencional con múltiples DMAR puede considerarse eficaz ya que logra un porcentaje del 45,5% de remisión en un periodo de 16 meses. La mayor edad de inicio de la enfermedad, el mayor tiempo de duración de la enfermedad y el DAS<sub>28</sub> más elevado representan variables de menor respuesta al tratamiento biológico. El análisis de la respuesta a los agentes anti TNF- $\alpha$  debe de realizarse de forma sistematizada, preferiblemente de cada 6 a 12 meses. La capacidad de funcional y la calidad de vida deben considerarse entre los parámetros de respuesta. Los DMAR concomitantes al uso del agente anti TNF- $\alpha$  deben ser evaluados y analizados.

### Agradecimientos

Se le agradece a los reumatólogos: Alpízar Raúl, Arias Christian, Arrieta Dina, Avilés Eduardo, Badilla Álvaro, Brenes Francisco, Castro Álvaro, Cordero Marisol, García Hernán, Méndez Alexis, Monge Pablo, Morejón Miriam y Vega J. Manuel por su contribución desinteresada en este estudio.

### Referencias

1. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, et al. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984;27:864-872.
2. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1530-1542.
3. Emery P, Salmon M. Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission? *Ann Rheum Dis* 1995;54:944-947.
4. Sokka T, Hetland ML, Mäkinen H, Kautiainen H, et al. Remission and rheumatoid arthritis: Data on patients receiving usual care in twenty-four countries. *Arthritis Rheum* 2008;58:2642-2651.
5. Lipsky PE, van der Heijde D, St Clair WF, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-1602.
6. van Riel PLCM, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab H W, Pedersen R, et al. for the ADORE (Add Enbrel or Replace Methotrexate). Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1478-1483.
7. Weinblatt M, Keystone E, Furst D, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMA-DA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
8. Weinblatt M, Keystone E, Furst D, Kavanaugh AF, Chartash EK, Segurado OG. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:753-759.
9. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, Racewicz AJ, et al. for the DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-1400.
10. McGonagle D, Tan AL, Madden J, Taylor L, Emery P. Rituximab use in everyday clinical practice as a first-line biologic therapy for the treatment of DMARD-resistant rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47:865-867.
11. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, 3 Mysler EF, da Silva NA, Alecock, et al. E. Interleukin-6 Receptor Inhibition With Tocilizumab Reduces Disease Activity in Rheumatoid Arthritis With Inadequate Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Arthritis Rheum* 2008;58:2968-2980.
12. Van Gestel AM, Haagsma CJ, Van Riel PLCM. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998;41:1845-1850.

13. Listing J, Strangfeld A, Rau R, Kekow J, Gromnica-Ihle E, Klopsch T, et al. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low - results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R66.
14. Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gülfe A, Söderlin M, et al. Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology* 2008;47: 495-499.
15. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons D.P.M. and the BSR Biologics Register. Predictors of response to anti-TNF- $\alpha$  therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* 2006;45:1558-1565.
16. Kristensen LE, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six year observational study in southern Sweden. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R174.
17. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with Adalimumab, Etanercept, or Infliximab. *Arthritis Rheum* 2010;62:22-32.