

Original

# BIOMARCADORES CLÍNICOS DE REMISIÓN EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADOS CON ANTI-TNF $\alpha$

Isabel Acosta Colman<sup>1,2</sup>, Gabriela Ávila Pedretti<sup>1</sup>, Sara Marsal<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Investigación, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Grup de Recerca de Reumatologia, Barcelona, España

<sup>2</sup> Departamento de Reumatología, Hospital de Clínicas. San Lorenzo, Paraguay

## RESUMEN

**Fecha de envío**

01/04/2015

**Fecha de aprobación**

30/04/2015

**Palabras claves**

Artritis Reumatoide,  
Terapias anti-TNF $\alpha$ ,  
Biomarcadores

El estudio de la fisiopatología de la Artritis Reumatoide (AR) ha permitido el desarrollo de fármacos capaces de actuar de forma precisa en las vías relacionadas con el proceso inflamatorio, logrando un mejor control de la enfermedad con un menor desarrollo de efectos adversos. Sin embargo, existe un porcentaje de pacientes en los que estas terapias no son eficaces. Hasta el momento no existe ningún biomarcador validado que pueda ser utilizado como un predictor de respuesta en la práctica clínica y tampoco se conoce con exactitud el mecanismo biológico por el cual algunos pacientes no responden de forma adecuada a estos tratamientos. El poder predecir que pacientes responderán a un tratamiento determinado permitirá optimizar el tratamiento con estos agentes.

**Objetivo:** Identificar biomarcadores de remisión no genéticos al tratamiento con terapias anti-TNF $\alpha$  en pacientes con artritis reumatoide en una gran cohorte de pacientes.

**Materiales y métodos:** Se incluyó a los 628 pacientes con diagnóstico de AR del proyecto PSE IMID-Kit que iniciaban una terapia biológica (adalimumab n=159, etanercept n=251 e infliximab n=218). Se registraron una serie de variables epidemiológicas (i.e. procedencia, hábitos tóxicos, actividad física, grado de estudios, etc) y un elevado número de variables relacionadas con la propia AR (i.e. edad de inicio, presencia de autoanticuerpos, tratamientos previos, etc). La remisión clínica fue definida como un valor del DAS28 < 2,6 a las 12 semanas del inicio del tratamiento. Para identificar las diferencias entre los tres grupos de tratamiento se utilizó el test estadístico ANOVA. Para el análisis de asociación de las variables clínicas en relación a la remisión, se utilizó la regresión logística univariante y multivariante.

**Resultados:** Se observó que de los 628 pacientes, 127 (20%) alcanzaron la remisión clínica y 501 pacientes (80%) no alcanzaron la remisión a las 12 semanas del inicio del tratamiento anti-TNF $\alpha$ . Entre los pacientes que alcanzaron la remisión se objetivó que 67 pacientes (53%) recibieron tratamiento con ETA, 37 pacientes (29%) con ADA y 23 pacientes (18%) con IFX, observándose un predominio de pacientes en remisión tratados con ETA (P=3,5E-03). En relación a las variables epidemiológicas, se objetivó que el nivel de estudios (P=1,7E-02, OR (IC 95%) = 0,61 (0,40-0,92)), el género masculino (P=4,6E-02, OR (95%)=0,61 (0,38-0,99)) y el hábito tabáquico (P=1,5E-02, OR (95%)=1,65 (1,10-2,48)) fueron variables asociadas significativamente con la remisión clínica solo en el análisis univariante, no observándose significación estadística en el multivariante. Con respecto a los biomarcadores clínicos de remisión, se objetivó una asociación significativa con la actividad de la enfermedad determinada por el índice DAS28 a la semana basal, tanto en el análisis univariante como en el multivariante.

**Conclusión:** En el presente estudio se objetivó una asociación significativa, tanto en el

análisis univariante como en el multivariante, entre el DAS28 basal y la remisión clínica a las 12 semanas del inicio del tratamiento anti-TNF $\alpha$ .

## CLINICAL BIOMARKERS OF REMISSION IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS TREATED WITH ANTI-TNF $\alpha$

### ABSTRACT

#### Keywords

Rheumatoid Arthritis,  
anti-TNF $\alpha$  therapy,  
Biomarkers

The way rheumatoid arthritis (RA) is treated has changed dramatically in the last decade, with the use of molecular targeted therapies. These drugs act in pathways associated with the inflammatory process, improving disease control with less development of adverse effects. However, there are a percentage of patients in whom these therapies are not effective. So far, no validated biomarkers that can be used as a predictor of response in clinical practice has been detected. Being able to predict which patients will respond to a certain treatment will optimize treatment with these expensive drugs.

**Objectives:** To identify biomarkers for anti-TNF therapy remission in patients with rheumatoid arthritis in a large cohort of patients.

**Materials and Methods:** A total of 628 RA patients that have received their first anti-TNF $\alpha$  therapy (n = 159 adalimumab, etanercept and infliximab n = 251 n = 218) were included in the present study. All patients were collected as part of the IMID consortium. A number of epidemiological variables (ie origin, toxic habits, physical activity, level of education, etc.) and a large number of variables related to the AR itself (ie age of onset, presence of autoantibodies, previous treatments, etc) were collected. Clinical remission was defined as a value of DAS28 <2.6. To identify differences between the three treatment groups ANOVA statistical test was used. For association analysis univariate and multivariate logistic regression it was used.

**Results:** Of the 628 patients, 127 (20%) achieved clinical remission, and 501 patients (80%) did not achieved it. Among patients who achieved remission, 67 patients (53%) were treated with ETA, 37 patients (29%) with ADA and 23 patients (18%) with IFX, showing a predominance of patients in remission treated with ETA (P = 3.5E-03). In the univariate analysis, it was found that the educational level (P = 1.7E-02, OR (95% CI) = 0.61 (0.40-0.92)), male gender (P = 4.6E-02, OR (95%) = 0.61 (0.38-0.99)) and smoking status (P = 1.5E-02, OR (95%) = 1.65 (1.10 to 2.48)) were significantly associated with clinical remission. No association was found in the multivariable analysis. With respect to clinical variables, a significant association with DAS28 at baseline was found in both, univariate and multivariate analysis.

**Discussion:** In the present study, it was found a significant association in both, univariate and multivariate analysis, between DAS28 at baseline and clinical remission at 12 weeks.

#### Autor para

#### correspondencia

Correo electrónico:  
dr.acostacolman@  
gmail.com  
(I. Acosta Colman)

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, sistémica y autoinmune, con una prevalencia del 0,5% de la población adulta en España y una incidencia de 20 a 50 casos por 100.000 habitantes por año. Predomina en el género femenino con un ratio de 3:1 y tiene un pico de incidencia máximo entre los 40 y 50 años de edad, aunque en los hombres se

presenta en edades más avanzadas<sup>1,2</sup>.

La AR es una enfermedad compleja de etiología desconocida, donde participan factores tanto genéticos como ambientales que dan inicio a esta patología y que influyen no solo en su inicio sino también en su evolución<sup>3</sup>.

El tratamiento de la Artritis Reumatoide ha experimentado avances muy importantes durante la última década<sup>(4,5)</sup>. Esto se debe en gran medida a dos circunstancias principales: el desarrollo de un nuevo tipo de tratamiento, los denominados tratamientos biológicos y el de una estrategia terapéutica más ambiciosa, que utiliza los distintos tratamientos de forma más eficiente para conseguir la remisión de la enfermedad.

En el año 2014 se ha publicado una actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de las terapias biológicas para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide. En dicho consenso se recomienda iniciar el tratamiento con FAME sintéticos (Fármacos Modificadores de la Enfermedad) en cuanto se realice el diagnóstico de AR y se considera que el objetivo terapéutico debería ser obtener un estado de remisión clínica o, en su defecto, un grado de baja actividad inflamatoria de forma persistente, evaluado por índices objetivos y validados<sup>(6)</sup>.

En 1997, se introdujeron nuevos tratamientos para la AR, que específicamente bloquean al TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor-alpha)<sup>7,8</sup>. Durante la última década, la terapia con fármacos con acción anti-TNF $\alpha$  se ha convertido en la alternativa terapéutica más utilizada por los reumatólogos de EEUU y Europa para el tratamiento de la AR. Actualmente, existen cinco agentes anti-TNF $\alpha$  aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la FDA (Food and Drug Administration), que se distinguen principalmente por su estructura, dosis y vías de administración<sup>9</sup>: Infliximab (IFX), Etanercept (ETA), Adalimumab (ADA), Golimumab (GLM) y Certolizumab (CZP). Los fármacos anti-TNF $\alpha$  son claramente eficaces para el tratamiento de los pacientes con AR activa moderada o grave. Su eficacia es aún más notoria cuando se trata de una enfermedad refractaria al MTX<sup>(10)</sup>.

En las enfermedades crónicas como la AR, es necesario valorar la respuesta al tratamiento de una forma objetiva por lo que se han desarrollado herramientas que se utilizan para medir la actividad de la enfermedad en la práctica clínica en respuesta a un determinado tratamiento. En la AR, tanto en los ensayos clínicos como en la práctica clínica, se han utilizado multitud de medidas que hacían muy difícil la comprensión y la homogeneización de los resultados<sup>(11)</sup>. Para dar consistencia y uniformidad, el American College of Rheumatology (ACR) o la European League Against Rheumatism (EULAR), crearon unos criterios para ser utilizados en la práctica diaria y en los ensayos clínicos. La estandarización y utilización de estas medidas junto con el uso de criterios de respuesta clínica nos

va a permitir obtener resultados en salud que nos ayuden a definir el uso de estos tratamientos de una forma más eficiente.

Desde la introducción de las terapias biológicas en el tratamiento de la AR el pronóstico de esta enfermedad ha cambiado de forma considerable. No obstante aproximadamente un 30% de los pacientes con AR no responden a estos tratamientos<sup>12</sup>. Hasta el momento no existe ningún biomarcador validado que pueda ser utilizado como un predictor de respuesta en la práctica clínica y tampoco se conoce con exactitud el mecanismo biológico por el cual algunos pacientes no responden de forma adecuada a estos tratamientos<sup>13</sup>.

## OBJETIVO

El objetivo del presente proyecto es identificar nuevos biomarcadores de remisión no genéticos al tratamiento con terapias anti-TNF $\alpha$  en pacientes con artritis reumatoide en una gran cohorte de pacientes.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio se llevó a cabo en el marco del Proyecto Singular y Estratégico "IMID-Kit". El proyecto PSE IMID-Kit es un proyecto de investigación biomédica financiado a través de la convocatoria "Proyectos Singulares y Estratégicos. Plan Nacional de Biotecnología del Ministerio de Ciencia y Tecnología", que tiene por objetivo la identificación de biomarcadores asociados a las enfermedades IMID (*Immuno Mediated Inflammatory Diseases*) más prevalentes. Este proyecto se ha llevado a cabo gracias a la creación del IMID-Consortium que es un consorcio de investigación biomédica integrado por investigadores de distintas disciplinas y que implica la participación de más de 80 servicios médicos pertenecientes a la red nacional de hospitales.

En el proyecto PSE IMID-Kit se incluyeron 2.313 pacientes con AR de los cuales 881 pacientes habían sido tratados con terapia anti-TNF $\alpha$  y de estos, en 628 pacientes se disponía de los datos clínicos completos referentes a la respuesta al tratamiento anti-TNF $\alpha$ . El reclutamiento de los pacientes no estuvo sujeto a ningún tipo de muestreo, sino que se les propuso la participación a todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión, atendidos de forma consecutiva en las consultas externas de cada uno de los Servicios de Reumatología de los centros participantes.

Para este estudio en particular se consideraron los siguientes criterios: A.) Criterios de inclusión: Pacientes que cumplan los criterios diagnósticos de AR definidos por el ACR (1987)<sup>(14)</sup>, AR de más de dos años de evolución desde el inicio de los síntomas, edad  $\geq$  a 18 años, caucásico, abuelos y padres de origen español, pacientes con AR que habían recibido un fármaco anti-TNF $\alpha$  (infiximab (IFX), etanercept (ETA) y adalimumab (ADA)) como primera terapia biológica (n=881), pacientes con el apartado de terapia biológica del cuestionario específico de AR debidamente cumplimentado (valores del índice DAS28 a la semana basal (SB) y a la semana 12 (S12)) (n=661), pacientes con un índice DAS28 a la semana basal  $>3,2$  (n=628) y en la semana 12 igual o inferior a 2,6. B.) Criterios de exclusión: Antecedentes de psoriasis cutánea, antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn o Colitis Ulcerosa).

Se registraron una serie de variables epidemiológicas (i.e. procedencia, hábitos tóxicos, actividad física, dieta, grado de estudios, etc) y un elevado número de variables relacionadas con la propia AR (i.e. edad de inicio, presencia de autoanticuerpos, epítipo compartido, erosiones, manifestaciones extraarticulares, tratamientos previos, cirugía, etc).

Un total de 628 pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión específicos, participaron en el estudio para la identificación de biomarcadores de respuesta no genéticos (i.e. clínicos, epidemiológicos y serológicos). Para el análisis de las variables clínicas los datos fueron exportados a una base de datos en una hoja de cálculo de Microsoft Excel versión 97-2003 para facilitar su exploración y análisis. El análisis descriptivo incluyó para las variables continuas, la media y la desviación estandar (DE) y para las categóricas las frecuencias. Para identificar las diferencias más importantes entre los tres grupos de tratamiento (IFX, ETA, ADA) se utilizó el test estadístico ANOVA. Para el análisis de asociación de las variables clínicas en relación a la respuesta se utilizó la regresión logística univariante y multivariante con el objetivo de identificar biomarcadores de remisión y evaluar la posible existencia de variables de confusión. Los resultados de ambos modelos fueron representados por el OR con su intervalo de confianza (IC) del 95% correspondiente

## RESULTADOS

En el proyecto PSE IMID-Kit se incluyeron 2.313 pacientes con AR procedentes de 13 Servicios de Reumatología de diferentes hospitales universitarios españoles. A partir de esta cohorte en el presente proyecto

se incluyeron 628 pacientes con AR que habían recibido tratamiento con terapia anti-TNF $\alpha$ . La obtención de las variables epidemiológicas, clínicas y serológicas se realizó por medio de los cuestionarios epidemiológicos y clínicos específicos para la AR anteriormente descritos. En el conjunto global de pacientes del proyecto PSE IMID-Kit a través de la implementación de unas medidas estrictas de seguimiento y control de calidad se consiguió un 90% de cumplimentación de las diferentes variables clínicas y epidemiológicas.

Las características epidemiológicas, clínicas y serológicas de los pacientes incluidos en este estudio se describen en la tabla 1.

**Tabla 1** Características epidemiológicas, clínicas y serológicas de la cohorte a estudio

Variables*		n (%)
<b>Género</b>	Masculino	106/628 (17%)
	Femenino	522/628 (83%)
<b>Nivel de estudios</b>	Básico	354/581 (61%)
	Medio/Alto	227/581 (39%)
<b>Tabaco</b>	Fumador activo	156/598 (26%)
	Exfumador	109/598 (18%)
	No Fumador	333/598 (56%)
<b>Consumo de Alcohol</b>	Si	450/609 (74%)
	No	159/609 (26%)
<b>Tratamiento</b>	Infiximab	218/628 (35%)
	Etanercept	251/628 (40%)
	Adalimumab	159/628 (25%)
<b>Autoanticuerpos</b>	FR positivo	489/625 (78%)
	Anti-CCP positivo	431/592 (73%)
<b>N° de FAMES previos <math>\geq 2</math></b>		295/627 (47%)
<b>N° de comorbilidades previas <math>\geq 2</math></b>		94/627 (15%)
<b>Años de evolución de la enfermedad</b>		9,4 $\pm$ 7,8
<b>Edad al inicio del tratamiento anti-TNF<math>\alpha</math></b>		52,9 $\pm$ 12
<b>DAS28 (SB)</b>		5,5 $\pm$ 1,1
<b>DAS28 (S12)</b>		3,9 $\pm$ 1,4
<b><math>\Delta</math>DAS28</b>		1,6 $\pm$ 1,3

\* Variables del cuestionario clínico y epidemiológico definidas en las páginas 97, 98, 99 del apartado de metodología SB: semana basal, S12: semana 12, FAMES: fármacos modificadores de la enfermedad. Para las variables dicotómicas se calculó las frecuencias y para las continuas las medias y la DE.

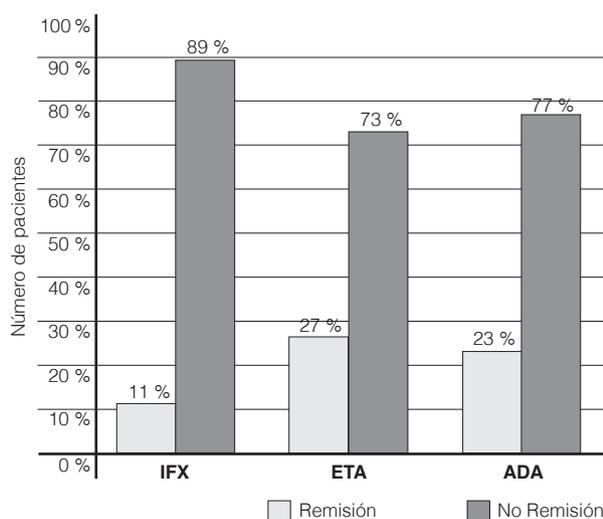
Utilizando los criterios que se han descrito previamente, se observó que de 628 pacientes, 127 (20%) alcanzaron la remisión y 501 pacientes (80%) no alcanzaron la remisión a la semana 12 de tratamiento anti-TNF $\alpha$ . Entre los pacientes que alcanzaron la remisión se objetivó que 67 pacientes (53%) eran tratados con ETA, 37 pacientes (29%) con ADA y 23 pacientes (18%) con IFX, observándose un predominio de pacientes en remisión tratados con ETA ( $P=3,5E-03$ ). Entre los pacientes que no alcanzaron la remisión se observó que 195 pacientes (39%) eran tratados con IFX, 184 pacientes (37%) con ETA y 122 pacientes (24%) con ADA observándose un predominio de pacientes tratados con IFX ( $P=9,7E-05$ ) tal y como se observa en la tabla 2.

**Tabla 2** Remisión clínica en función del tratamiento anti-TNF $\alpha$

Tratamiento	Remisión	No Remisión	P	OR	IC95%
Infliximab	23/218 (10,5%)	195/218 (89,4%)	9,7E-05	2,89	1,69-4,93
Etanercept	67/251 (26,7%)	184/251 (73,3%)	3,5E-03	0,53	0,34-0,81
Adalimumab	37/159 (23,3%)	122/159 (76,7,4%)	2,8E-01	0,77	0,47-1,24

Los valores de P son resultado del análisis univariante, OR = odds ratio estimado a la no respuesta

Si evaluamos los porcentajes de remisión clínica dentro de cada grupo de tratamiento observamos que 67 pacientes (27%) tratados con ETA, 37 pacientes (23%) con ADA y 23 pacientes (11%) con IFX alcanzaron la remisión a la semana 12 de tratamiento, tal y como se observa en el figura 1.



**Figura 1** Remisión clínica en función del tratamiento anti-TNF $\alpha$

En la tabla 3 se observan las variables epidemiológicas, clínicas y serológicas de los pacientes que alcanzan o no la remisión a las 12 semanas de tratamiento.

De los 127 pacientes que alcanzaron la remisión 29 pacientes (23%) fueron de género masculino y 98 pacientes (77%) de género femenino. El 25 % de estos pacientes tenían un nivel de estudios medio-alto y el 17% de los pacientes de un nivel de estudios básico. En relación al hábito tabáquico, 64 pacientes (50%) eran fumadores o ex fumadores al iniciar la terapia anti-TNF $\alpha$ , mientras que 54 pacientes (43%) nunca habían fumado. El consumo de alcohol fue positivo en el 20% de los pacientes que alcanzaron la remisión.

En relación a las variables clínicas de los pacientes que alcanzaron la remisión, el valor de la media de la edad y de los años de evolución de la enfermedad al inicio del tratamiento anti-TNF $\alpha$  fue de  $52,28 \pm 12,6$  y de  $9,3 \pm 7,8$  años, respectivamente. El valor de la media del DAS28 (SB) fue de  $4,83 \pm 0,97$ . Los resultados relativos al número de FAMES, de comorbilidades y a las características serológicas se observan en la Tabla 3.

En la cohorte estudiada, 501 pacientes (80%) no alcanzaron la remisión. De estos 424 pacientes (81%) eran de género femenino y 77 pacientes (15%) de género masculino. El 42% de los pacientes eran fumadores o exfumadores al inicio de la terapia anti-TNF $\alpha$ , mientras que el 58% de los pacientes no eran fumadores. El consumo de alcohol fue positivo en el 74% de los pacientes que no alcanzaron la remisión.

El valor de la media de la edad y de los años de evolución de la enfermedad al inicio de la terapia biológica era de  $53,08 \pm 11,8$  y  $9,4 \pm 7,9$  años respectivamente. El valor medio del DAS28 (SB) fue de  $5,72 \pm 1,14$ .

En relación a las variables epidemiológicas se observó que el nivel de estudios medio-alto se asociaba a la remisión en el análisis univariante ( $P=1,7-02$ , OR (IC95%)=0,61 (0,40-0,92)) pero al realizar el análisis multivariante esta asociación no alcanzó la significación estadística. En relación al género se observó que el género masculino estaba asociado de forma significativa a la remisión pero solo en el análisis univariante ( $P=4,6E-02$ , OR (IC95%)=0,61 (0,38-0,99)). El hábito tabáquico se asoció a la remisión en el análisis univariante ( $P=1,5E-02$ , OR (IC95%)=1,65 (1,10-2,48)) pero al igual como se observó al analizar la respuesta clínica esta asociación desaparece en el análisis multivariante.

**Tabla 3** Características epidemiológicas, clínicas y serológicas en función de la remisión al tratamiento anti-TNF $\alpha$

Variables*		Remisión	No Remisión	Análisis Univariante P OR (95% CI)	Análisis Multivariante P OR (95% CI)
<b>Género</b>	Masculino	29/106 (27 %)	29/106 (27 %)	4,6E-02 0,61 (0,38-0,99)	9,1E-01 0,96 (0,51-1,83)
	Femenino	98/522 (19 %)	98/522 (19 %)		
<b>Nivel de estudios</b>	Básico	60/354 (17 %)	60/354 (17 %)	1,7E-02 0,61 (0,40-0,92)	3,6E-01 0,79 (0,47-1,31)
	Medio/Alto	57/227 (25 %)	57/227 (25 %)		
<b>Tabaco</b>	Fumador/ Exfumador	64/264 (24 %)	64/264 (24 %)	1,5E-02 1,65 (1,10-2,48)	1,7E-01 1,46 (0,85-2,49)
	No Fumador	54/333 (16 %)	54/333 (16 %)		
<b>Consumo de Alcohol</b>	Si	88/450 (20 %)	88/450 (20 %)	6,2E-01 1,12 (0,72-1,75)	6,7E-01 0,89 (0,52-1,53)
	No	34/159 (21 %)	34/159 (21 %)		
<b>FR</b>	Positivo	100/489 (20,4%)	100/489 (20,4%)	7,3E-01 0,92 (0,57-1,49)	8,0E-01 0,92 (0,51-1,68)
	Negativo	26/136 (19 %)	26/136 (19 %)		
<b>Anti-CCP</b>	Positivo	87/431 (20 %)	87/431 (20 %)	9,3E-01 1,02 (0,65-1,60)	6,5E-01 0,88 (0,50-1,54)
	Negativo	33/161 (20 %)	33/161 (20 %)		
<b>Edad al inicio del tratamiento anti-TNF<math>\alpha</math></b>		52,28 $\pm$ 12,6	52,28 $\pm$ 12,6	5,1E-01 1,01 (0,99-1,02)	1,0E+00 1,00 (0,98-1,02)
<b>Años de evolución de la enfermedad</b>		9,35 $\pm$ 7,8	9,35 $\pm$ 7,8	8,8E-01 1,00 (0,98-1,03)	4,4E-01 0,99 (0,96-1,02)
<b>N° de FAMES previos</b>		2,05 $\pm$ 1,4	2,05 $\pm$ 1,4	1,3E-03 1,23 (1,08-1,40)	8,6E-02 1,15 (0,98-1,36)
<b>N° de comorbilidades previas</b>		0,47 $\pm$ 0,9	0,47 $\pm$ 0,9	9,3E-02 1,23 (0,97-1,56)	5,5E-01 1,09 (0,82-1,45)
<b>DAS28 (SB)</b>		4,83 $\pm$ 1	5,72 $\pm$ 1,1	3,0E-13 2,16 (1,76-2,66)	1,1E-10 2,22 (1,74-2,83)

\*Variables del cuestionario clínico y epidemiológico definidas en las páginas 97, 98, 99 del apartado de metodología. SB: semana basal, S12: semana 12, FAMES: fármacos modificadores de la enfermedad. Para las variables dicotómicas se calculó las frecuencias y para las continuas las medias y la DE. Los valores de P son resultados del análisis realizado con el test de regresión logística univariante y multivariante. OR = odds ratio estimado a la no respuesta.

Entre las variables clínicas, se objetivó que el número de FAMES previos estaba asociado de forma inversa con la remisión en el análisis univariante ( $P=1,3-03$ , OR (IC95%)= 1,23 (1,08-1,40)) pero no en el multivariante. Tal y como se observa en la tabla 3 el valor del índice DAS28 a la SB se asoció de forma inversa con la remisión clínica tanto en el análisis univariante ( $P=3,0E-13$ , OR (IC95%)=2,16 (1,76-2,66)) como en el multivariante ( $P=1,1E-10$ , OR (IC95%)=2,22 (1,74-2,83)).

## DISCUSIÓN

Al inicio del desarrollo de los tratamientos biológicos los distintos ensayos clínicos tenían como objetivo

primario alcanzar una respuesta ACR20<sup>15,16</sup>.

Actualmente este grado de respuesta ya se considera insuficiente y los ensayos clínicos más recientes están diseñados para alcanzar respuestas ACR50, ACR70 o incluso la remisión (i.e ACR 90 o remisión EULAR)<sup>17,18</sup>. Los últimos consensos sobre la indicación de terapia biológica ya constatan que el objetivo fundamental en el tratamiento de la AR es alcanzar la remisión o un grado mínimo de actividad, lo que se denomina como LDA (*Low Disease Activity*)<sup>19, 20, 21</sup>. En la práctica clínica este objetivo es una realidad ciertamente posible si se utilizan las estrategias de tratamiento más adecuadas para cada paciente y se realiza un control estricto de la actividad de la enfermedad mediante el uso continuo de medidas de de-

senlace y la atención al paciente por parte de facultativos altamente especializados y personal sanitario de apoyo entrenado. Por tanto en este contexto ampliamente consensuado, uno de los retos más importantes en investigación biomédica, ya no es solo encontrar biomarcadores asociados a la respuesta clínica sino analizar si estos biomarcadores también son válidos para predecir la remisión o en su defecto identificar biomarcadores específicos de remisión.

En base a esta necesidad clínica prioritaria se ha realizado un subanálisis para identificar biomarcadores no genéticos de remisión en pacientes con artritis reumatoide activa que reciben tratamiento anti-TNF $\alpha$ . En nuestra serie 127 pacientes, que representan un 20% de todos los sujetos a estudio, han alcanzado la remisión a las 12 semanas de tratamiento. El porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión es el esperado, tal y como comentaremos posteriormente, y suficiente para realizar un subanálisis que nos permita identificar biomarcadores clínicos de remisión.

El concepto de remisión a pesar de que es un objetivo terapéutico alcanzable está sometido a la contradicción de su definición. Desde el punto de vista clínico se utiliza el término remisión como sinónimo de remisión clínica y en este contexto es tal y como se ha utilizado en el presente proyecto. Sin embargo está ampliamente aceptado que remisión clínica no es sinónimo de remisión biológica y que un porcentaje elevado de pacientes que se considera que están en remisión clínica la enfermedad progresa lentamente<sup>(22)</sup> y la inflamación subclínica puede llevar a una mayor destrucción articular y una mayor discapacidad funcional. Además se conoce que un 50% aproximadamente de los pacientes que están en remisión presentan una reactivación de la enfermedad dentro de los siguientes 6 o 12 meses<sup>23</sup>.

En un estudio a gran escala como el del presente proyecto en el que participan un elevado número de investigadores, la utilización de técnicas de imagen para la medición de la actividad de la enfermedad queda actualmente limitado por sí mismo. Por tanto en este proyecto, hemos utilizado un criterio clínico para definir la remisión y el más utilizado en los distintos ensayos clínicos, registros y práctica clínica, un valor de DAS28<2,6.

En nuestra muestra de 628 pacientes con AR de más de dos años de evolución, se observó que el 20% de los pacientes había alcanzado la remisión a los tres meses de iniciado el tratamiento anti-TNF $\alpha$ . Este porcentaje es claramente superior al observado en el registro de la cohorte británica<sup>24</sup> donde se utilizó el

mismo criterio (i.e. DAS28<2,6) para definir la remisión a las 24 semanas de iniciado el tratamiento con IFX y ETA. En este registro se observó un porcentaje de remisión del 9%. Los comentarios realizados en relación a la respuesta son aquí también aplicables en relación a la comparación de ambos registros. El menor porcentaje de remisión puede ser debido a que en el registro británico se incluyen pacientes con AR más avanzadas que los pacientes con AR incluidos en nuestro estudio (9 vs 14 años) y sobre todo a la indicación más tardía del tratamiento anti-TNF $\alpha$  en la población inglesa. Las diferencias en el periodo en el que se determina la remisión y un DAS28 basal más elevado también explican parte de las diferencias en el porcentaje de remisión alcanzado entre ambos estudios.

Sin embargo nuestros resultados coinciden con el estudio de Burmester et al<sup>12</sup> que analizaron una población de 6.610 pacientes con AR tratados con ADA y analizaron la remisión utilizando varios criterios entre ellos el criterio del DAS28<2,6 a las 12 semanas de iniciado el tratamiento. En este estudio al igual que en el nuestro, el 20% de los pacientes alcanzaron la remisión a las 12 semanas de iniciado el tratamiento anti-TNF $\alpha$ . No obstante ambos estudios difieren en el tratamiento analizado ya que el estudio de Burmester et al<sup>(12)</sup> solo se incluyeron pacientes tratados con ADA.

En un segundo estudio publicado por Mancarella et al<sup>(25)</sup> se incluyeron 1.257 pacientes tratados con los tres anti-TNF $\alpha$  más comercializados (IFX, ETA y ADA) y observaron que un 25% de los pacientes alcanzaron un índice DAS28<2,6 a las 24 semanas de tratamiento. Estos resultados coinciden con el estudio de la cohorte DANBIO<sup>26</sup> que incluyó 1.839 pacientes con AR tratados con los mismos anti-TNF $\alpha$  y en donde se observó una remisión determinada por el criterio del DAS28 a los 6 meses de tratamiento del 26% de los pacientes.

En la actualidad no existen estudios head-to-head cuyo objetivo principal sea evaluar la eficacia de los distintos tratamientos anti-TNF $\alpha$  para alcanzar la remisión. No obstante existen registros anteriormente comentados como el registro DANBIO en el que se observó que los pacientes tratados con ADA alcanzaban con mayor frecuencia la remisión a los 6 meses de iniciado el tratamiento, mientras que los pacientes tratados con IFX alcanzaron una menor tasa de remisión en relación a los demás tratamientos<sup>26</sup>.

Coincidiendo parcialmente con los resultados del registro DANBIO, en nuestro estudio se ha observado que el tratamiento con IFX estaba asociado de forma

estadísticamente significativa con un mayor porcentaje de pacientes que no alcanzaban la remisión a las 12 semanas de tratamiento (OR= 2,89) y que el tratamiento con ETA estaba asociado de forma significativa con un mayor porcentaje de pacientes que alcanzaban la remisión (OR= 0,53).

En relación a los biomarcadores no genéticos de respuesta existen varios estudios<sup>24,25,12</sup> en los que se contempla evaluar la relación entre el género de los pacientes y la remisión al tratamiento anti-TNF $\alpha$ . En los estudios de Hyrich, Mancarella y Burmester, se observó que el género masculino es un biomarcador asociado a la remisión en pacientes con AR y que reciben tratamiento anti-TNF $\alpha$ . Forslind et al<sup>27</sup> incluyeron 698 pacientes con AR de reciente comienzo ( $\leq 1$  año) que habían recibido tratamiento con FAMES convencionales al inicio del estudio y posteriormente en algunos pacientes se asoció la terapia biológica. En este estudio se utilizó como parámetro de valoración de la remisión el índice DAS28 a los 18, 24 y 60 meses y observaron que el género masculino era el predictor más robusto de remisión en pacientes con AR de reciente comienzo independientemente del valor del DAS28 a la semana basal. En el presente proyecto hemos observado una débil asociación ( $P=4,6E-02$ ) entre el género masculino y la remisión, pero solo en el análisis univariante, ya que al realizar el análisis multivariante esta asociación no se mantuvo. Estos resultados pueden explicarse porque en nuestra muestra el grupo de pacientes de género masculino presentó un DAS28 a la semana basal inferior de forma significativa en comparación con el de los pacientes de género femenino (datos no presentados en el presente artículo).

Teniendo en cuenta los datos publicados y comentados previamente, no podemos descartar que no exista una asociación entre el género masculino y la remisión, y que esta asociación no este influenciada por la actividad de la enfermedad determinada por el DAS28 a la semana basal.

En relación al resto de los biomarcadores epidemiológicos analizados en el presente trabajo no se han objetivado diferencias significativas entre el nivel de estudios, el hábito tabáquico y el consumo de alcohol, y la remisión determinada por el índice DAS28 a las 12 semanas de haber iniciado un tratamiento anti-TNF $\alpha$ . Con respecto a los biomarcadores clínicos de remisión en pacientes con AR que reciben tratamiento anti-TNF $\alpha$  únicamente se ha objetivado una asociación significativa con la actividad de la enfermedad determinada por el índice DAS28 a la semana basal. En nuestra población de pacientes se ha observado de forma robusta que a menor valor del DAS28 al ini-

cio del tratamiento existe una mayor probabilidad de alcanzar la remisión a las 12 semanas de seguimiento. El valor de la media del DAS28 en los pacientes que alcanzaron o no la remisión fue de  $5,72 \pm 1,1$  y  $4,83 \pm 1,1$ , respectivamente. Prácticamente para una diferencia en un punto en el valor de la media del DAS28 a la semana basal se determina esta marcada diferencia en el porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión. La diferencia de asociación se mantiene significativa en el análisis multivariante. Los resultados de nuestro estudio están en consonancia con la mayoría de los datos publicados en lo que respecta a la remisión.

En un estudio publicado en el año 2007 que incluyó 881 con AR y terapia biológica (IFX, ETA, ADA y ANK) y 265 con terapia con un FAME convencional, todos procedentes del registro alemán RABBIT (*German acronym for Rheumatoid Arthritis- Observation of Biologic Therapy*), se observó que los pacientes que recibían tratamiento con terapias biológicas tenían el doble de probabilidad de alcanzar la remisión en comparación con los pacientes que fueron tratados con FAMES convencionales. Entre los pacientes que alcanzaron la remisión se observó que un valor bajo en el DAS28 a la semana basal y una puntuación en el HAQ $<1,75$  eran claros predictores de respuesta al tratamiento<sup>23</sup>.

Aletaha et al<sup>28</sup> observaron que aquellos pacientes que presentaban una actividad moderada o baja de la enfermedad a la semana basal tenían una mayor probabilidad de alcanzar la remisión de la enfermedad a los 12 meses de iniciado el tratamiento en comparación con aquellos pacientes que iniciaban el tratamiento con una actividad elevada de la enfermedad. Además se observó que aquellos pacientes que alcanzaron la remisión al año de seguimiento eran aquellos pacientes que ya habían alcanzado bajos valores del índice SDAI a los tres meses de tratamiento. Estos datos sugieren que la respuesta alcanzada a los 3 meses de iniciado el tratamiento se correlaciona de forma positiva con la actividad de la enfermedad al año de tratamiento. Al igual que en nuestro estudio, estos resultados también se confirmaron con los diferentes esquemas terapéuticos analizados (MTX y anti-TNF $\alpha$  ambos en monoterapia y anti-TNF $\alpha$  en combinación con MTX). De nuevo estos resultados coinciden con otros estudios, como el estudio publicado por Keystone et al<sup>29</sup> que incluyeron pacientes procedentes del estudio TEMPO ( $n=677$ ) tratados con MTX y ETA en monoterapia y ETA combinado con MTX ( $n=167$ ) y del estudio ERA ( $n=414$ ) tratados con MTX y ETA en monoterapia y observaron que los pacientes con una actividad moderada alcanzaron con mayor frecuencia la remisión o una actividad más baja valorada por el índice DAS28 al año de tratamiento con MTX y/o ETA en

comparación con los pacientes con una actividad más elevada de la enfermedad al inicio del tratamiento.

En nuestro estudio, la edad al inicio del tratamiento anti-TNF $\alpha$  no estaba asociada con la remisión a las 12 semanas de seguimiento. Esto difiere de los resultados del estudio publicado por Burmester et al<sup>12</sup> que observó que la edad al inicio del tratamiento anti-TNF $\alpha$  estaba asociada de forma significativa con la remisión. En este estudio que incluyó 6.051 pacientes tratados con ADA se observó que los pacientes menores de 52 años tenían mayor probabilidad de alcanzar la remisión a las 12 semanas en comparación con los pacientes mayores de esa edad. Estos resultados coinciden con los resultados publicados por Mancarella et al<sup>25</sup> donde observaron que los pacientes más jóvenes alcanzaban la remisión a los 6 meses del tratamiento anti-TNF $\alpha$  con mayor frecuencia que los pacientes de mayor edad.

De forma similar a lo observado en el análisis de los biomarcadores serológicos de respuesta EULAR, cuando analizamos los biomarcadores serológicos de remisión no hemos observado ninguna asociación significativa entre la presencia del FR y los anticuerpos anti-CCP y la remisión a las 12 semanas de tratamiento. Sin embargo al igual como ocurre con los resultados publicados en relación a la asociación de los anticuerpos y la respuesta EULAR, la relación entre la presencia del FR y los anticuerpos anti-CCP y la remisión no está bien establecida.

En el estudio publicado por Mancarella et al<sup>25</sup> se incluyeron un total de 1.257 pacientes con AR que iniciaron el tratamiento con anti-TNF $\alpha$  y se objetivó remisión clínica en el 24% de los pacientes con FR positivo y en el 36% de los pacientes con FR negativo. La asociación negativa entre el FR y la remisión, aunque débil, fue estadísticamente significativa ( $P=3E-02$ ). Sin embargo, los resultados de nuestro estudio coinciden con los de otros estudios, como el publicado por Burmester et al<sup>12</sup> que analizó la remisión en 6.610 pacientes con AR y tratamiento con ADA, de los cuales 1.257 alcanzaron la remisión a las 12 semanas. En este estudio tampoco se observó una asociación estadísticamente significativa entre el estatus del FR y la remisión. En este estudio no se evaluó la relación entre los anticuerpos anti-CCP y la remisión. Así mismo, los resultados de Burmester y los del presente proyecto coinciden con los resultados del estudio de la cohorte británica<sup>24</sup> que incluyó 2.879 pacientes y que valoraron la remisión a los 6 meses del tratamiento con ETA y con IFX. En este estudio tampoco se observó una asociación significativa entre la presencia del FR y la remisión.

Los resultados publicados por Atzeni et al<sup>30</sup> en relación a la cohorte italiana también objetivan unos resultados similares. En esta cohorte se incluyeron 1.005 pacientes con AR y se evaluó la remisión utilizando el criterio del DAS28 <2,6 y se observó que la presencia del FR positivo y de los anticuerpos anti-CCP positivos no estaban asociados con la remisión al tratamiento con anti-TNF $\alpha$ .

En este estudio se han identificado biomarcadores no genéticos asociados a la remisión al tratamiento con terapias anti-TNF $\alpha$  en pacientes con artritis reumatoide. En nuestra serie se ha objetivado una asociación entre el DAS28 a la semana basal en los pacientes con AR y la remisión clínica determinada por un índice DAS28 <2,6 al tratamiento con terapias anti-TNF $\alpha$ .

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010; 24(6): 733-45.
2. Kvien TK, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1069: 212-22.
3. Zhang J, Zhang Y, Jin J, Li M, Xie K, Wen C, et al. Cytokine The 1082A / G polymorphism in the Interleukin-10 gene and the risk of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Cytokine*. 2011; 56(2): 351-5.
4. Bijlsma JWJ, Weinblatt ME. Optimal use of methotrexate: the advantages of tight control. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(11): 1409-10.
5. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007; 370(9602): 1861-74.
6. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Cáliz R, et al. 2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2015. pii: S1699-258X (15)00075-3.
7. Kievit W, Adang EM, Fransen J, Kuper HH, van de Laar M a FJ, Jansen TL, et al. The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(9): 1229-34.
8. Busquets N, Carmona L, Suris X. Systematic review: safety and efficacy of anti-TNF in elderly patients. *Reumatol Clin*. 2011; 7(2): 104-12.
9. Greenberg JD, Reed G, Decktor D, Harrold L, Furst D, Gibofsky A, et al. A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: results from the US CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(7): 1134-42.
10. Marengo de la Fuente JL, Solís Díaz R. [Anti-TNF drugs: New results on efficacy]. *Reumatol Clin*. 2009; 5S1: 71-6.

11. Tugwell P, Boers M, Baker P, Wells G SJ. Endpoints in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*.1994;21(42): 2-8.
12. BurmesterGR, FerraccioliG, FlipoR-M, Monteagudo-SáezI, Unnebrink K, Kary S, et al. Clinical remission and/or minimal disease activity in patients receiving adalimumab treatment in a multinational, open-label, twelve-week study. *Arthritis Rheum*. 2008; 59(1): 32-41.
13. Cui J, Saevarsdottir S, Thomson B, Padyukov L, Mil AHMVDH-van, Nititham J, et al. Rheumatoid Arthritis Risk Allele PTPRC Is Also Associated With Response to Anti – Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Therapy. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(7): 1849-61
14. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988; 31(3): 315-24.
15. Smolen JS, Han C, van der Heijde DMFM, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(6): 823-7.
16. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 363(9410):675-81.
17. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009; 374(9685): 210-21.
18. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST-4WARD study. *Ann Rheum Dis*.2009; 68(6): 805-11.
19. Sociedad Española de Reumatología. Guía de Práctica Clínica en España. Madrid; 2011. <http://www.ser.es>
20. Singh J a, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64(5): 625-39.
21. Deighton C. The updated BSR guidelines for anti-TNF in adults with RA: what has changed and why? *Musculoskeletal Care*. 2005; 3(3): 122-30.
22. Felson D. Defining remission in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71 Suppl 2: i86-8.
23. 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(3): R66
24. Hyrich KL, Watson KD, Silman a J, Symmons DPM. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45(12): 1558-65.
25. Mancarella L, Bobbio-Pallavicini F, Ceccarelli F, Falappone PC, Ferrante A, Malesci D, et al. Good clinical response, remission, and predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor-alpha blockers: the GISEA study. *J Rheumatol*. 2007; 34(8): 1670-3.
26. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(1): 22-32
27. Forslind K, Hafström I, Ahlmén M, Svensson B. Sex: a major predictor of remission in early rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(1): 46-52.
28. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56(10): 3226-35.
29. Keystone E, Freundlich B, Schiff M, Li J, Hooper M. Patients with moderate rheumatoid arthritis (RA) achieve better disease activity states with etanercept treatment than patients with severe RA. *J Rheumatol*. 2009; 36(3): 522-31.
30. Atzeni F, Antivalle M, Pallavicini FB, Caporali R, Bazzani C, Gorla R, et al. Predicting response to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun Rev*. 2009; 8(5): 431-7.