

**República Dominicana**

**UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA – UNIBE**



**Facultad de Ciencias de la Salud**

**Escuela de Medicina**

**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE TOCILIZUMAB SC CADA 10 DIAS EN UNA  
COHORTE DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE CON  
TOCILIZUMAB EV Y TOCILIZUMAB SC SEMANAL DEL SERVICIO DE  
REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DOCENTE PADRE BILLINI, SANTO  
DOMINGO, REPÚBLICA DOMINICANA.  
MAYO 2020 A OCTUBRE 2020**

**Realizado por:**

*Teresandris Polanco Mora*

*Matricula: 19-1130*

**Asesorado por:**

*Asesor metodológico: Dra. Matilde Peguero, MD, PhD*

*Asesor clínico: Dr. Roberto Muñoz Louis*

Los conceptos  
expuestos en la presente  
investigación son de la exclusiva  
responsabilidad del autor.

Santo Domingo, Distrito Nacional.

1 de noviembre del 2020

## Tabla de Contenido

Contenido	Páginas
Introducción	
<b>Capítulo 1: El problema</b>	
1.2 Pregunta de investigación	
1.3 Objetivos	
1.3.1 Objetivo General	
1.3.2 Objetivos específicos	
1.4 Hipótesis	
1.5 Justificación	
1.6 Limitaciones	
<b>Capítulo 2: Marco teórico:</b>	
2.1 Antecedentes	
2.2 Marco conceptual	
<b>2.2.1 Artritis reumatoide</b>	
2.2.1.1 Concepto y epidemiología	
2.2.1.2 Etiología	
2.2.1.3 Inmunopatología de la artritis reumatoide	
2.2.1.4 Manifestaciones clínicas articulares y extra articulares	
2.2.1.5 Diagnóstico de la artritis reumatoide	
2.2.1.6 Diagnóstico Diferencial	
2.2.1.7 Tratamiento de la artritis reumatoide	
2.2.1.8 Cuantificación de la actividad de la artritis reumatoide	
<b>2.2.2 Tocilizumab</b>	
2.2.2.1 Interleucina 6	
2.2.2.2 Receptores de la interleucina 6	
2.2.2.3 Acciones sistémicas de la interleucina 6	
2.2.2.4 Papel de la interleucina 6 en la artritis reumatoide	
2.2.2.5 Mecanismo de acción del Tocilizumab	
2.2.2.6 Uso, dosis recomendada y ajuste de dosis	
2.2.2.7 Farmacocinética del Tocilizumab	
2.2.2.8 Uso en poblaciones especiales	
2.2.2.9 Resultados de ensayos clínicos en artritis reumatoide	

2.2.2.10 Seguridad del Tocilizumab	
<b>2.3 Contextualización</b>	
2.3.1 Reseña del sector	
2.3.2 Reseña institucional	
<b>2.3.3 Aspectos sociales</b>	
<b>2.3.4 Marco especial</b>	
<b>Capítulo 3: Diseño metodológico</b>	
<b>Contexto</b>	
<b>Modalidad del proyecto</b>	
3.1 Tipo de estudio	
3.2 Variables y sus operacionalizaciones	
3.3 Método y técnica de investigación	
3.4 Instrumento de recolección de datos	
3.5 Selección de población y muestra	
3.5.1 Universo	
3.5.2 Población	
3.5.3 Muestra	
3.5.4 Criterios de inclusión	
3.5.5 Criterios de exclusión	
3.6 Procesamiento y análisis de datos	
3.7 Consideraciones éticas	
<b>Referencias Bibliográficas</b>	
<b>Cronograma</b>	
<b>Presupuesto:</b>	
<b>Apéndice:</b>	
<b>Anexo 1:</b> Instrumento de recolección de datos	
<b>Anexo 3:</b> Formulario solicitud de examen proyecto final	

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria multisistémica con un alto porcentaje de morbimortalidad, sus características de destrucción articular y daño funcional ha cambiado con el advenimiento de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, un tratamiento precoz y oportuno ha logrado disminuir el impacto de la misma en la calidad de vida de los pacientes<sup>1,2</sup>.

Actualmente disponemos de terapias biológicas que han demostrado ser efectivas, alcanzando tasas significativas de remisión de la enfermedad sin embargo hay que tomar en cuenta la toxicidad de estos y su elevado costo<sup>3,4</sup>.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor soluble y de membrana de la interleuquina-6, en el mercado se encuentra en dos presentaciones EV y SC, pese a que ambos están aprobados para artritis reumatoide, solo el endovenoso se puede utilizar en monoterapia<sup>5</sup>.

La presentación endovenosa se administra de manera mensual a dosis de 4-8 mg/kg, la dosis subcutánea se administra 162 mg semanal.

En un ensayo clínico multicéntrico doble ciego en fase III (MUSASHI) verificó la no inferioridad de tocilizumab sc a dosis de 162mg cada 2 semanas frente a 8mg/kg iv cada 4 semanas<sup>6</sup>. Además, otros 2 estudios internacionales en fase III, SUMMACTA y BREVACTA<sup>7,8</sup>, verificaron no solo la no inferioridad de tocilizumab subcutáneo frente a iv, sino también la superioridad de tocilizumab sc frente a placebo. Entre los factores relacionado con la no inferioridad se encontraron respuesta ACR20 69.9 vs 52,5%,  $p < 0,001$  a la semana 24, los valores de PCR estuvieron dentro del rango de la normalidad a partir de la semana 12 en ambos grupos.

La seguridad del uso de Tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide se evaluó utilizando los datos recolectados de 4 ensayos clínicos fase III: OPTION, TOWARD, RADIATE, AMBITION<sup>5</sup>, dentro de los eventos adversos más reportados encontramos neutropenia no asociada a infecciones observada en un 38%, trombocitopenia leve 1.7%, aumento de transaminasas, aumento del colesterol total, LDL, HDL, los triglicéridos, reacciones infusionales leves y cutáneas 6.9%, infecciones graves siendo las más frecuentes neumonías, celulitis, herpes zóster, gastroenteritis y diverticulitis.

Con la emergente pandemia del COVID 19, y tras evidenciarse beneficios tras el uso del Tocilizumab EV en estos pacientes, las autoridades de Salud Pública de nuestro país consideraron oportuno el cambio de formulación y administración de este fármaco en aquellos pacientes que lo utilizaban, por lo que se emitió la orden de cambio a tocilizumab SC cada 10 días, a partir de mayo del presente año, con el objetivo de poder racionalizar y evitar escases de este y utilizar el Tocilizumab EV en los pacientes con COVID 19.

En la actualidad no se disponen de datos acerca del cambio de tocilizumab endovenoso a subcutáneo que no obedezca a fallo o efectos secundarios; acerca del intervalo de administración del SC cada 10 días, solo se evidencia estudios donde valoran la efectividad de este en aquellos pacientes con remisión sostenida a dosis intervalo habitual semanal.

El propósito de este estudio es determinar la efectividad y seguridad del Tocilizumab SC cada 10 días a las 24 semanas, en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide que previamente utilizaban Tocilizumab EV o SC semanal del servicio de reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana, en el período Mayo del 2020 a octubre del 2020.

## **1. Capítulo 1. El problema**

### **1.1. Planteamiento del problema.**

El tocilizumab un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de interleucina 6, a pesar de que sus dos presentaciones tanto endovenosa como subcutánea han mostrado ser eficaz en alcanzar el objetivo terapéutico de remisión o baja actividad en los pacientes con artritis reumatoide, la presentación endovenosa ha mostrado ser más eficaz, razón por la cual esta es aprobada la IV en monoterapia en estos pacientes.

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha actualizado con fecha 28 de marzo un documento donde realiza un análisis de distintas alternativas farmacológicas frente al COVID-19, describiendo para cada fármaco varios aspectos de interés. El tocilizumab ofrece información específica acerca de las vías de acceso al fármaco, su posología, efectos adversos y criterios de los pacientes candidatos a recibirlo. Por lo que respecta a su evidencia científica, a la fecha de hoy el tocilizumab no presenta evidencia clínica sólida frente al COVID-19 y tampoco ha recibido la aprobación de la autoridad sanitaria para esta indicación en ningún país, sin embargo, dada la respuesta observada en pacientes con Covid 19 con afección hematológica y respiratoria este se ha empleado de manera empírica en estos pacientes

Actualmente no existe un tratamiento efectivo bien validado para el COVID-19.

Tocilizumab está autorizado en España para pacientes con afectación grave del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) inducido por células T-CAR en pacientes con Covid 19.

La dosis de tocilizumab sc en pacientes con artritis reumatoide es eficaz administrada semanal, en aquellos pacientes con remisión sostenida de la enfermedad o baja actividad en pacientes crónicos, se ha planteado optimizar dosis, espaciando su administración cada 10 días, resultando esta en los distintos reportes de casos y estudios aleatorizados eficaz para mantener los pacientes en baja actividad, sin embargo en aquellos pacientes que se encuentran en moderada actividad o alta se desaconseja optimizar dosis de la misma.

Dada la pandemia COVID 19 y la escasez en nuestro país de las presentaciones del tocilizumab y en vista de que la presentación endovenosa es la empleada en pacientes con afección grave por Covid19, la dirección de alto costo de

medicamentos con el objetivo de racionalizar el medicamento y poder brindar el Tocilizumab endovenoso a pacientes graves de COVID 19, dispuso la colocación cada 10 días de Tocilizumab SC.

La falta de datos que denoten que es confiable y seguro el uso de tocilizumab SC cada 10 días nos obliga a plantearnos la siguiente interrogante: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del tocilizumab SC cada 10 días en pacientes con artritis reumatoide que se encuentran utilizando dosis SC semanal y tocilizumab EV del servicio de reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana?

## **1.2. Preguntas de investigación**

- ¿Cuál es el porcentaje de pacientes con artritis reumatoide que se encontraban en monoterapia tras el cambio a tocilizumab SC cada 10 días ameritaron agregar fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad DMARDsc del servicio de reumatología del HDPB?
- ¿Cuál es el porcentaje de pacientes con artritis reumatoide que tras el cambio a tocilizumab SC cada 10 días ameritaron cambio de diana a un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico bDMARD del servicio de reumatología del HDPB?
- ¿Cuál es el porcentaje de pacientes con artritis reumatoide que tras el cambio a tocilizumab SC cada 10 días alcanzaron remisión o baja actividad de la enfermedad?
- ¿Cuál es el porcentaje de pacientes con artritis reumatoide en moderada a alta actividad de la enfermedad tras el cambio a tocilizumab SC cada 10 días?
- ¿Cuáles fueron los eventos adversos reportados tras el uso de tocilizumab SC cada 10 días en pacientes con artritis reumatoide del servicio de reumatología del HDPB?

## **1.3. Objetivos del estudio.**

### **1.3.1. Objetivo General**

Evaluar la efectividad y seguridad de Tocilizumab SC cada 10 días a las 24 semanas, en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide que previamente utilizaban Tocilizumab EV y tocilizumab SC semanal del servicio de reumatología del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana, mayo 2020 a octubre 2020.

### **1.3.2. Objetivos específicos.**

- Promediar la presentación de Tocilizumab mas empleada en pacientes con artritis reumatoide del servicio de reumatología del HDPB.
- Determinar mediante score de actividad DAS 28, CDAI, SDAI el nivel de actividad basal de la enfermedad de los pacientes con artritis reumatoide
- Determinar mediante score de actividad DAS 28, CDAI, SDAI el nivel de actividad a las 24 semanas de la enfermedad tras el uso de Tocilizumab SC cada 10 días en pacientes con artritis reumatoide del servicio de reumatología del HDPB.
- Comparar el índice de actividad de los pacientes que utilizaron tocilizumab SC cada 10 días en monoterapia versus el grupo de pacientes que lo utilizo combinado con scDMARD
- Analizar el porcentaje de pacientes que ameritaron agregar fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad scDMARD o cambio de terapia biológica, tras el uso de tocilizumab SC cada 10 días
- Identificar los eventos adversos reportados tras el uso de tocilizumab SC cada 10 días en pacientes con artritis reumatoide del servicio de reumatología del HDPB

## **1.4. Hipótesis**

### **1.4.1. Hipótesis nula (H0)**

H0: Los pacientes con artritis reumatoide que tras el estado de pandemia frente a covid 19 que utilizaban tocilizumab EV o SC semanal, mantienen baja actividad y/o remisión tras el cambio a Tocilizumab SC cada 10 días.

### **1.4.2. Hipótesis alternativa (H1)**

H1: Los pacientes con artritis reumatoide que tras el estado de pandemia frente a covid 19 que utilizaban tocilizumab EV o SC semanal, alcanzan moderada y/o alta actividad de la enfermedad tras el cambio a Tocilizumab SC cada 10 días.

## **1.5. Justificación**

La artritis reumatoide es una enfermedad de afección multisistémica con una alta incidencia de discapacidad, con el advenimiento de las terapias biológicas se ha reducido en etapas tempranas de la enfermedad su progresión clínica y radiográfica.

El tocilizumab el cual se comercializa en dos presentaciones endovenosa y subcutánea ha mostrado ser eficaz y lograr el objetivo terapéutico que es la remisión de la enfermedad y/o baja actividad, sin embargo, solo la presentación endovenosa del tocilizumab es la que está aprobada por la FDA en monoterapia, la presentación subcutánea semanal no es tan eficaz y está aprobada en combinación con fármacos modificadores de la enfermedad convencionales DMARDsc.

Diferentes estudios han demostrado la no inferioridad de Tocilizumab SC comparado con Tocilizumab Endovenoso: a dosis de 162 mg cada 10 días resulta ser menos efectiva que la dosis semanal en aquellos pacientes con moderada a alta actividad.

Conocer la eficacia del uso del Tocilizumab Sc cada 10 días permitirá optimizar dosis en aquellos pacientes que se encuentren en remisión o baja actividad de la enfermedad, disminuyendo así los potenciales efectos secundarios del fármaco, de demostrarse que el mismo a las 24 semanas alcanza este objetivo.

## **1.6. Limitaciones**

- Negación de los pacientes al cambio a Tocilizumab SC cada 10 días
- Interrupción de su uso por falta de eficacia y/o evento adverso

## **2. Capítulo 2. Marco teórico.**

### **2.1. Antecedentes y referencias**

En el tratamiento de la artritis reumatoide una diana terapéutica eficaz es la Interleuquina-6 (IL-6), una citocina pro inflamatoria producida por diversos tipos celulares, principalmente linfocitos, monocitos y fibroblastos.

La Interleuquina-6 interviene en múltiples procesos inflamatorios en la artritis reumatoide, como son la diferenciación de linfocitos B en células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas, la activación de los linfocitos T, la inducción de reactantes de fase aguda por los hepatocitos o la producción de plaquetas,



contribuye al desarrollo de osteoporosis y de destrucción articular mediante la proliferación de los fibroblastos sinoviales y de la diferenciación de los osteoclastos, y sus niveles se correlacionan positivamente con la actividad de la enfermedad <sup>1</sup>.

Tocilizumab se desarrolló conjuntamente por la universidad de Osaka, la compañía farmacéutica japonesa Chugai y la suiza Roche, comercializado bajo el nombre comercial Roactemra, actemra. En Japón ha sido aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Castleman, artritis idiopática juvenil y artritis reumatoide. En Europa ha sido aprobado, en combinación con metotrexate, para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide en moderada-severa actividad con respuesta inadecuada o intolerancia al menos a un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (DMARDsc) o a un agente anti-TNF- $\alpha$ . En los casos de intolerancia al metotrexato si éste estuviera contraindicado, se puede utilizar con otros DMARDsc o incluso en monoterapia.

El estudio europeo CHARISMA (*Chugai Humanised Anti-human Recombinant Interleukin-Six Monoclonal Antibody*) de fase II evidenció que la dosis de 8mg/kg/iv resultó ser la más eficaz <sup>9</sup>. Éste es un ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, que consta de 7 brazos terapéuticos en los que los pacientes reciben Tocilizumab a diferentes dosis (2, 4 y 8mg/kg cada 4 semanas), tanto en combinación con metotrexate o en monoterapia, además de un grupo placebo solo con metotrexate en monoterapia. Demuestra que la eficacia clínica basada en las respuestas ACR 20, 50 y 70 sólo es significativamente superior con Tocilizumab a dosis de 8mg/kg/iv cada 4 semanas asociado a metotrexate, y sólo a estas dosis altas se consigue la normalización mantenida de la proteína C reactiva (PCR).

Los datos del estudio CHARISMA <sup>9</sup> fueron posteriormente confirmados en numerosos estudios fase III desarrollados tanto en Japón (SATORI <sup>10</sup>, SAMURAI <sup>11</sup>) como en otros países (OPTION <sup>12</sup>, LITHE <sup>13</sup>, TOWARD <sup>14</sup>, RADIATE <sup>15</sup>, AMBITION <sup>16</sup>).

En Artritis reumatoide precoz (SAMURAI y brazo del AMBITION), artritis reumatoide sin fallo previo a metotrexate (AMBITION), artritis reumatoide refractaria a metotrexate (SATORI, OPTION, LITHE) como a cualquier DMARDsc (TOWARD), y por último en artritis reumatoide refractaria a anti-TNF- $\alpha$  (RADIATE).

Su eficacia también ha sido demostrada en monoterapia (SAMURAI, SATORI y AMBITION). Los datos de eficacia y seguridad obtenidos en los citados estudios han sido recientemente ratificados en dos ensayos fase IIIb desarrollados en la práctica clínica habitual (estudios TAMARA <sup>17</sup> y ACT-SURE <sup>18</sup>)

El estudio OPTION (*Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis*) incluyó a pacientes con artritis reumatoide en

moderada-severa actividad de larga duración refractarios a metotrexate, que fueron aleatorizados en 3 brazos recibiendo Tocilizumab 8mg/kg, 4mg/kg o placebo asociados a metotrexate (10-25mg/semana)<sup>12</sup>.

El diseño del estudio TOWARD<sup>11</sup> (Significant and rapid reduction in disease activity with tocilizumab in combination with six different DMARDS) fue muy parecido, realizado con 1,216 pacientes de 130 centros en 18 países, incluyendo a los Estados Unidos (41%), Canadá y Europa, con la diferencia de que los pacientes eran refractarios a cualquier DMARDsc y el único brazo terapéutico recibió Tocilizumab 8mg/kg combinado con DMARDsc. Ambos estudios obtuvieron resultados similares, consiguiendo respuestas ACR20, 50 y 70 de en torno al 60, el 40 y el 20%, respectivamente, y una remisión clínica DAS28 de alrededor del 30% tras 24 semanas de tratamiento.

El estudio RADIATE (More treatment options for patients with an inadequate response to tumor necrosis factor antagonist) realizado con pacientes refractarios a anti-TNF- $\alpha$ , obtiene unas respuestas ACR ligeramente inferiores a las mencionadas en los estudios OPTION y TOWARD. Sin embargo, el porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión clínica (DAS28) en la semana 24 es también de un 30%, incluso en pacientes refractarios a 2 o 3 anti-TNF- $\alpha$ <sup>15</sup>.

AMBITION (Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis) un estudio que incluyó a pacientes sin fallo previo a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDsc), demuestra la superioridad en monoterapia comparado con metotrexate en todos los parámetros de eficacia (respuestas ACR20, 50, 70, remisión DAS28 y HAQ).

La eficacia del Tocilizumab aumenta con el tiempo, esto demostrado en los datos del estudio de extensión a 3,5 años que incluye a 3.368 pacientes procedentes de los estudios OPTION, RADIATE, TOWARD, y LITHE<sup>19</sup>. El porcentaje de pacientes que alcanzaron la respuesta ACR50, 70 y remisión DAS28 fue aumentando continuamente hasta la semana 180 en los pacientes refractarios a DMARDsc y hasta la semana 144 en refractarios a anti-TNF- $\alpha$ .

La extensión del estudio AMBITION a 3 años confirmó el incremento de la eficacia a lo largo del tiempo también en pacientes en monoterapia<sup>20</sup>.

El estudio SAMURAI (Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor) desarrollado en Japón con pacientes diagnosticados de artritis reumatoide precoz refractaria a DMARDsc, recibieron tocilizumab 8mg/kg en monoterapia o DMARDsc. En la semana 52, los pacientes demostraron una progresión radiológica significativamente menor en el índice de Sharp modificado por Van der Heijde, tanto en el *score* total (2,3 versus 6,1), como en sus componentes de erosión y pinzamiento articular. Además, el porcentaje de pacientes que en este periodo no tuvieron progresión radiológica fue también mayor

en el grupo de Tocilizumab (56% comparado con 39%). Los resultados de extensión del estudio SAMURAI muestran que estos resultados se mantienen tras 3 años de tratamiento<sup>11</sup>.

El estudio LITHE comparo la progresión radiológica de pacientes con artritis reumatoide refractaria a metotrexate durante 52 semanas con Tocilizumab (4 y 8mg/kg) + metotrexate o solo con metotrexate que fue el grupo placebo y demostró una inhibición significativa en el daño radiológico comparado con el metotrexate, que también se mantuvo a lo largo del tiempo, como confirma el estudio de extensión del LITHE a 2 años.

Con respecto a la seguridad del fármaco, el análisis combinado de los pacientes incluidos en los estudios fase III a 24 semanas realizados fuera de Japón<sup>21</sup>, demuestran que es un tratamiento seguro y bien tolerado. La mayoría de los efectos adversos descritos son leves o moderados, ya sea en monoterapia o en combinación con DMARDsc. El efecto adverso serio más frecuente son las infecciones de vías respiratorias altas.

Se evaluó la seguridad utilizando los datos combinados provenientes de 4 ensayos clínicos de registro de fase III con duración de 24 semanas: OPTION, TOWARD, RADIATE, AMBITION y del análisis intermedio a los 6 meses del estudio LITHE.

Estos resultados son confirmados a largo plazo en el estudio de extensión a 2,6 años presentado en el congreso EULAR 2010, que demuestra que la tasa de efectos adversos graves se mantiene estable en el tiempo (14,6/100 pacientes año)<sup>22</sup>.

La incidencia de neoplasias en pacientes tratados con Tocilizumab es de 1.6/100 pacientes-año tras 2,6 años de exposición al fármaco.

Se observan reacciones infusionales (6% frente al 0% en placebo)<sup>21</sup>. Éstas son leves y transitorias, siendo las más frecuentes náuseas, exantema, hipertensión arterial, cefalea y prurito.

El uso de Tocilizumab está asociado con una disminución de neutrófilos, de forma transitoria y leve, el 38% presentó un recuento de neutrófilos inferior a  $2 \times 10^9/l$ , mientras que solamente en menos del 1% el recuento fue inferior a  $0,5 \times 10^9/l$ <sup>21</sup>.

También se han descrito Hipertransaminasemia e hiperbilirrubinemia en los ensayos clínicos<sup>21</sup>. En la mayoría de los casos es leve (< 3 veces el límite normal) y transitoria, normalizándose los valores tras la suspensión temporal del fármaco.

Según los datos del análisis combinado de los diferentes ensayos fase III a 24 semanas, el incremento de Alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) mayor de 3 veces el límite normal se produjo en el 3,6 y 1,4%<sup>21</sup>.

La alteración del perfil lipídico consistente en un aumento del colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, HDL-colesterol, triglicéridos y apolipoproteína A1 y B tras el uso de Tocilizumab se ha descrito en un 7.8% <sup>21</sup>.

## **2.2. Marco conceptual**

### **Definición de Artritis Reumatoide**

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica caracterizada por una inflamación crónica de la membrana sinovial y con destrucción articular <sup>23</sup>.

Es una enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por su carácter simétrico, erosivo y que produce una marcada discapacidad funcional y una amplia gama de complicaciones extra articulares <sup>24</sup>.

### **Definición de Tocilizumab**

Anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige contra el receptor soluble de la interleucina - 6 (IL6R) <sup>25,26</sup>.

## **2.2.1 ARTRITIS REUMATOIDE**

### **2.2.1.1 Concepto y epidemiología**

La artritis reumatoide es la artropatía inflamatoria crónica más frecuente y con mayor impacto socio sanitario <sup>23,24</sup>.

Posee una prevalencia distinta según la población. Se estima una prevalencia del 0,5%-1% de la población general. El estudio español EPISER demostró que la artritis reumatoide afectó a 1 de cada 200 adultos mayores de 20 años <sup>27</sup>. Las prevalencias más elevadas se han observado en algunas poblaciones indias norteamericanas.

Su incidencia anual oscila entre 8 y 50 casos nuevos por 100.000 habitantes, con 1 diferencias marcadas en distintas poblaciones <sup>28,29</sup>.

Afecta principalmente a mujeres con una relación mujer/ hombre de 3:1.

Su pico máximo de incidencia se presenta entre los 30 y 60 años de edad. En los niños ocurre en un 12% apenas y se denomina artritis idiopática juvenil.

Distintos estudios a largo plazo han demostrado que la artritis reumatoide produce una discapacidad importante, en aproximadamente el 70 % de los pacientes después de más de 10 años de enfermedad <sup>9</sup>. A medida que progresa la enfermedad el daño articular se hace irreversible y conduce a una pérdida de la función y a una marcada deformidad.

Está asociada con un incremento de la morbilidad y mortalidad de los pacientes con respecto a la población general <sup>12</sup>.

### 2.2.1.2 Inmunopatología de la artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune sistémica que produce manifestaciones inflamatorias en diferentes órganos, aunque la mayor parte de los efectos relevantes de la enfermedad ocurren en la membrana sinovial de las articulaciones diartrodiales.

La patogénesis permanece aún poco clara, se han postulado múltiples desencadenantes exógenos, endógenos o ambos que actúan en presencia de un componente genético que predispone a iniciar y/o perpetuar una respuesta autoinmune en el compartimento sinovial.

Los agentes infecciosos son los factores más investigados como potenciales agentes causales. Se han publicado algunos estudios que relacionan determinados agentes infecciosos como el virus de Epstein Barr, parvovirus B19, retrovirus y algunas bacterias, pero no existen datos concluyentes que impliquen de forma directa a un agente infeccioso específico en el desarrollo de artritis reumatoide en personas genéticamente predispuestos <sup>10</sup>.

El factor de riesgo genético más fuertemente asociado se localizó en la región HLA (*Human Leukocyte Antigen*). Determinados alelos del gen HLA-DRB1 están asociados, específicamente los alelos HLA-DR\*04 y HLA-DR\*01 que comparten una secuencia de aminoácidos similar “glutamina-leucina-arginina-alanina-alanina” en el dominio implicado en la presentación del antígeno al receptor del linfocito T <sup>10,15</sup> esta secuencia se denomina en artritis reumatoide epitopo compartido y se considera la influencia genética más importante <sup>7</sup>.

Otros genes asociados a la susceptibilidad la enfermedad, son el PTPN22 (*Protein Tyrosine Phosphatase, Non-receptor Type 22*), también implicado en la activación y función de los linfocitos T <sup>30</sup>.

La membrana sinovial es un tejido especializado de estructura mesotelial donde una única capa de células mesenquimales, sinoviocitos o fibroblastos sinoviales, llamada “revestimiento” o *lining*, la misma separa la cavidad articular del tejido conectivo subyacente. La membrana sinovial une al hueso a través de los márgenes del cartílago.

El líquido sinovial lubrica el cartílago y permite la difusión de los nutrientes que le llegan desde la MS. Por lo tanto, la MS es la estructura que conecta hueso, cartílago, líquido sinovial y estructuras adyacentes.

Se observa un crecimiento hiperplásico de la membrana sinovial en los pacientes con artritis reumatoide junto con un intenso infiltrado inflamatorio <sup>31</sup>.

La membrana sinovial puede proliferar y convertirse en un tejido, denominado *pannus*, que cubre la superficie del cartílago e invade la interfase cartílago-hueso, En consecuencia, tanto el tejido óseo como el cartilaginoso sufren un proceso de degradación que puede conducir a su destrucción <sup>32</sup>.

La génesis de la artritis reumatoide se atribuye a una interacción genético-ambiental que conduce a una activación anómala de las células T y a la producción de

autoanticuerpos (factor reumatoide (FR) y anticuerpos contra péptidos/proteínas anticitrulinados (Anti-CCP/ACPA)) por las células plasmáticas. La inflamación de la membrana sinovial es un proceso posterior y por el momento no se conocen sus desencadenantes, aunque se sospecha que el pulmón, la mucosa oral (periodontitis) y los ganglios linfáticos pueden estar implicados en su origen <sup>33</sup>.

La enfermedad se caracteriza por la presencia de auto anticuerpos específicos: el factor reumatoide (FR), que reconoce epítomos en la región Fc de las IgG, y los anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (anti-CCP), que reconocen múltiples proteínas con residuos citrulinados. Estos residuos aparecen como resultado de la acción de la enzima peptidil amino deaminasa (PADI), que convierte la arginina en citrulina <sup>34</sup>.

Los órganos linfoides centrales y secundarios son los sitios donde ocurren los procesos celulares involucrados en la respuesta autoinmune. La liberación de células B autorreactivas de los órganos linfoides centrales y su deficiente eliminación en sangre periférica son los principales mecanismos propuestos para la aparición de la autoinmunidad <sup>35</sup>.

En la patogenia de la artritis reumatoide la interacción entre el medio ambiente y la genética es crucial. El hábito tabáquico y la enfermedad periodontal están implicados en la formación de anti-CCP en las mucosas respiratoria y oral, estudios funcionales y de imagen han demostrado que una gran proporción de pacientes tienen inflamación subclínica en el tejido pulmonar <sup>36</sup>.

Los macrófagos son los mejores marcadores de sinovitis. Esto es consistente con la eficacia de los agentes bloqueantes del TNF-alfa, ya que los macrófagos son los principales, aunque no exclusivos, productores de esta citoquina. Sin embargo, los mecanismos implicados en este proceso no han sido aclarados del todo <sup>37</sup>.

Se ha demostrado de forma contundente el papel principal del TNF-alfa (*Tumor Necrosis Factor*), la IL-6 (*Interleukin 6*) y la IL-1 (*Interleukin 1*) en el desarrollo y mantenimiento de la inflamación articular. Existe también una desregulación de los niveles de la IL-10 (*Interleukin 10*) y la IL-15 (*Interleukin 15*), IL-17 (*Interleukin 17*), IL-2 (*Interleukin 2*) y un aumento en la producción de metaloproteasas <sup>19,20,21</sup>.

#### 2.2.1.4 Manifestaciones Clínicas

Afecta principalmente articulaciones de tamaño pequeño y mediano, se considera que el compromiso articular siempre será la piedra angular del cuadro clínico <sup>38</sup>.

Características de la presentación clínica de la artritis reumatoide

- Inicio:** agudo o insidioso [1] [SEP]
- Localización:** poliarticular simétrico o asimétrico, oligoarticular [1] [SEP]
- Patrón:** periférico o axial [1] [SEP]
- Dolor:** localizado o referido [1] [SEP]
- Duración:** rigidez matutina, rigidez post-reposo [1] [SEP]
- Compromiso:** articular o extra articular [1] [SEP]

La inflamación articular condicionan artralgiás, dolor en los arcos de movilidad articular o estrés articular, y posteriormente derrame o articular, lo cual condicionaría discapacidad en el paciente. La progresión del compromiso sinovial termina con el daño y la destrucción de la arquitectura articular <sup>39</sup>.

##### 2.2.1.4.1 Manifestaciones articulares

Las articulaciones más afectadas son las metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales (IFP), y las muñecas. Se presenta de manera simétrica en la mayoría de los casos. O, por lo regular la clínica no remiten por completo mientras se desarrollan en otras articulaciones, por consiguiente, no presenta un patrón migratorio <sup>38</sup>.

La inflamación persistente lleva a destrucción del tejido cartilaginoso y óseo, así como de los tejidos blandos con la consecuente deformidad y mal alineamiento articular. Las deformidades se evidencian en los casos muy evolucionados en donde no se realiza un diagnóstico temprano, ni tratamiento de forma adecuada.

##### - **Afección en manos**

Inflamación de metacarpofalángicas (MCF) e interfalanges proximales (IFP) (**figura 1**), con edema fusiforme posterior. El compromiso de las interfalanges distales (IFD) es raro y debe realizarse diagnóstico diferencial con la artritis psoriásica y la artrosis <sup>38</sup>.



Figura 1. Sinovitis IFP a predominio derecho. Foto del archivo del Hospital Docente Padre Billini

En la exploración de manos también se pueden encontrar características extra articulares como fenómeno de Raynaud y eritema palmar siendo estas manifestaciones pocas frecuentes en manos.

### **Metacarpofalángicas (MCF)**

Subluxación palmar y ulnar la causa de ésta es la sinovitis, que produce debilidad de las estructuras dorsales y radiales, produciendo la distensión de los ligamentos colaterales (**figura 2**).





Figura 2. Desviación cubital con sinovitis de MCF y atrofia de músculos interóseos. Foto del archivo del Hospital Docente Padre Billini

### **Interfalangicas Proximales (IFP)**

Las deformidades se presentan por pérdida del soporte de los ligamentos colaterales secundario al derrame articular, se aprecian dos tipos de deformidades en esta articulación:

**Dedo en botonero u ojal (figura 4):** Por una laxitud de los ligamentos con un desplazamiento central y palmar de las bandas laterales, con extensión secundaria de las IFD.



Figura 3. Hiperextensión de MCF, hiperflexion de IFP e hiperextensión de IFD. Foto del archivo del Hospital Docente Padre Billini

**Dedo en cuello de cisne (figura 4):** se produce por una laxitud de los ligamentos con desplazamiento dorsal de las bandas laterales, hiperextensión de las IFP y hiperflexión de las IFD.



Figura 4. Hiperextensión de IFP e hiperflexion de IFD. Foto del archivo del Hospital Docente Padre Billini

## **Primer Dedo**

La deformidad característica de un estadio avanzado es el dedo en “Z”, el cual se presenta por la subluxación de la MCF e hiperextensión de la interfalángica (**figura 5**).



Figura 5. Hiperextensión de MCF e hiperflexión de IF. Foto del archivo del Hospital Docente Padre Billini

## **Carpo**

La inflamación de la apófisis estiloides cubital o ulnar y la disminución de la extensión del carpo son las manifestaciones tempranas de la artritis reumatoide. La sinovitis normalmente produce debilidad y compromiso del lado ulnar del carpo.

### **- Afeción de Codos**

Se afectan con frecuencia, la pérdida de la extensión es un signo temprano de la enfermedad. En etapas tardías, la sinovitis en la cara lateral puede producir compresión del nervio radial en la rama posterior interósea <sup>40</sup>.

### **- Afeción de Hombros**

Se presenta en pacientes con enfermedad avanzada. Pueden presentarse erosiones en la cabeza humeral, afeción de la articulación acromio clavicular y el síndrome del manguito rotador y/o ruptura de tendones.

### **- Afeción de la articulación temporomandibular**

Se afecta de manera frecuente, con dolor y limitación para la apertura bucal, produciendo

deformidad de mandíbula retraída. Más de la mitad de los pacientes presentan síntomas mandibulares en algún momento de la evolución y los únicos datos específicos de la AR en estas articulaciones son las erosiones y los quistes del cóndilo mandibular.

#### **-Afección de columna cervical**

El compromiso cervical se da hasta en el 30% de los pacientes con artritis reumatoide. La afección de C1-C2 se produce en el espacio formado por el arco del atlas y el proceso odontoides del axis, este espacio normalmente debe medir 3mm, cualquier incremento de este valor, se considera una luxación atlantoaxoidal <sup>41</sup>.

#### **-Afección de la cadera**

La articulación coxofemoral se observa afectada entre el 15% y 20% de los pacientes. Los síntomas tempranos pueden manifestarse por alteración en la marcha o inconformidad al pararse, ya que la sinovitis produce destrucción de cartílago hialino y, posteriormente, de forma tardía puede desarrollar cambios secundarios artrósicos de la articulación <sup>42</sup>.

#### **-Afección de Rodilla**

Se compromete cerca del 50% de los pacientes, en etapas iniciales como en tardías de la enfermedad. El primer signo de su afección es el derrame sinovial, con el signo de la ola positivo y signo de ténpano positivo. Se acompaña de atrofia del músculo cuádriceps, inestabilidad articular y tendencia a una posición antálgica en flexión. El compromiso de rodilla ocurre más frecuentemente en el compartimiento femorotibial externo que en el interno, lo que con el tiempo ocasiona una posición en valgo de la rodilla. En ocasiones se puede observar el quiste de Baker o poplíteo <sup>43</sup>.

#### **-Afección de tobillo**

Las articulaciones del tobillo más afectadas son la subtalar y la articulación del tarso. En el tendón de Aquiles pueden aparecer nódulos reumatoides y presentarse ruptura del tendón en casos de inflamación granulomatosa difusa <sup>44</sup>.

#### **-Afección en pie**

El 90% de los pacientes presentan compromiso de los pies en algún momento de su enfermedad y más de un tercio tienen una patología significativa del pie <sup>45</sup>. En orden decreciente se afectan las articulaciones metatarsofalángicas, talo navicular y la articulación del tobillo o tibio talar.

#### **Retropié:**

El compromiso del retropié se ve en etapas más tardías siendo las articulaciones subtalar y talo navicular las más afectadas, la sinovitis de esta área causa dolor y rigidez. Se observa un incremento de la deformidad en valgus, con la consecuente pérdida del arco longitudinal medial y aplanamiento del arco.

## **Antepié:**

Sinovitis de las metatarsfalángicas lo que produce dolor intenso e incapacidad de movilidad. Los dedos en garra o en martillo son característicos de la artritis reumatoide en fases tardías y no tratadas.

### **2.2.1.4.1 Manifestaciones extra articulares**

La presentación de las manifestaciones extrarticulares se ha relacionado con algunos factores de riesgo genéticos, clínicos y medioambientales. Los factores de riesgo descritos son el sexo masculino, la presencia del HLA-DRB1, Factor reumatoide (FR), anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos anti péptido cíclico citrulinados (anti-CCP). Otro factor es el tabaquismo<sup>46</sup>.

#### **-Nódulos Reumatoides**

Se presentan en 20% a 30% de los pacientes con artritis reumatoide, asociados con la presencia de anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados y factor reumatoide. Su presencia refleja severidad de la enfermedad y el nivel de actividad de la misma.

La nodulosis reumatoidea es una presentación rara caracterizada por la presencia de múltiples nódulos diseminados, más frecuentemente en hombres, con baja actividad de la enfermedad<sup>47</sup>.

Los lugares donde con frecuencia se deben buscar los nódulos son áreas de presión (codos, dedos, prominencias sacras, occipucio, tendón del calcáneo) y superficies extensoras (**figura 6**). Generalmente, son duros, firmes y adyacentes al periostio. terapéutica, con lo cual disminuye su tamaño con la mejoría de la enfermedad.



Figura 6. Nódulos reumatoides en superficies extensoras codo y tobillo. Foto del archivo del Hospital Docente Padre Billini

### - **Afección Hematológica**

La linfadenopatía en regiones axilares, inguinales y epitrocleares, de características móviles y no dolorosas son frecuentes en los pacientes con artritis reumatoide. La asociación con síndrome de Sjögren incrementa el riesgo de linfoma <sup>48</sup>.

El síndrome de Felty caracterizado por la tríada de artritis reumatoide, neutropenia persistente y esplenomegalia de tamaño variable es rara en los pacientes con artritis reumatoide oscila en un 1% <sup>49</sup>.

### - **Afección pulmonar**

El 5% de los pacientes con artritis reumatoide presentan manifestaciones pulmonares, describiéndose en los primeros cinco años desde el inicio de la enfermedad, contribuyen de manera significativa a la tasa de morbilidad y son las causantes del 10% al 20% de la mortalidad general de la artritis reumatoide <sup>50,51</sup>.

Las comorbilidades que comprometen al pulmón se han relacionado con el hábito tabáquico, el sexo masculino, la enfermedad articular grave y erosiva, la positividad del factor reumatoide y la presencia de nódulos reumatoides subcutáneos.

En relación a la afección pulmonar se incluye la pleuritis, los nódulos reumatoides pulmonares y la enfermedad pulmonar intersticial crónica. La enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con AR puede llegar a ser desde leve hasta una neumonitis con fibrosis pulmonar grave. En ocasiones también puede manifestarse en forma de una bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, que es sensible al tratamiento con glucocorticoesteroides. A pesar de que la biopsia pulmonar a cielo abierto es el procedimiento definitivo para confirmar el diagnóstico, en la práctica diaria suele ser suficiente realizar una biopsia pulmonar transbronquial y el lavado bronco alveolar

### - **Afección cardiaca**

La afección cardiaca en los pacientes con artritis reumatoide incluye pericarditis, valvulitis, miocarditis y un aumento de la prevalencia de enfermedad coronaria aterosclerótica.

La pericarditis es la manifestación cardiaca más frecuente en estos pacientes y es asintomática con una incidencia que oscila entre el 1% y 10. En general, tienen curso benigno con recidiva de un 15% <sup>52,53</sup>.

La enfermedad miocárdica es poco frecuente y su prevalencia es baja. La miocarditis puede ser granulomatosa o intersticial, considerándose la granulomatosa como específica de los pacientes con artritis reumatoide. Usualmente, se asocia a la presencia de artritis y vasculitis. Son raros los bloqueos auriculoventriculares. La insuficiencia mitral es la valvulopatía más frecuente en la artritis reumatoide en la AR que en población control <sup>52</sup>.

La mayor incidencia de mortalidad cardiovascular está asociada al aumento de la aterogénesis <sup>53</sup>.

### - **Afección neurológica**

Las manifestaciones neurológicas en la artritis reumatoide se clasifican en afectación del sistema nervioso central, afectación neurológica por patología osteoarticular, afectación de sistema nervioso periférico y afectación muscular.

La afección más característica es la subluxación atlantoaxoideal que se debe a erosión de la apófisis odontoide o del ligamento transverso de C1 y puede ser de varios tipos: subluxación anterior que es la más frecuente, posterior, vertical y lateral <sup>54</sup>. La vasculitis del sistema nervioso central es una complicación rara.

Las alteraciones del sistema nervioso periférico que se presentan en los pacientes con artritis reumatoide incluyen neuropatías por atrapamiento, neuropatía sensorial difusa, mononeuritis múltiple y la neuropatía autonómica.

El síndrome del túnel carpiano tiene una prevalencia de un 10% y una incidencia durante los diez primeros años de 8%, en pacientes con artritis reumatoide <sup>55</sup>. Sin embargo, el síndrome del túnel del tarso debido al atrapamiento del nervio tibial anterior ocurre en un 25%.

Las polineuritis y mononeuritis múltiples son formas distales simétricas o formas asimétricas con peor pronóstico. Están relacionadas con la presencia de vasculitis sistémicas.

### - **Afección Ocular**

La queratoconjuntivitis seca o síndrome seco es la manifestación ocular más frecuente en los pacientes con artritis reumatoide, afecta entre 10% y 35% <sup>10</sup>.

La episcleritis y la escleritis son otras de las manifestaciones oculares, que se asocian a actividad de la enfermedad <sup>56</sup>.

### - **Afección renal**

La afección renal observada en los pacientes con artritis reumatoide se asocia a la presencia de entidades como la vasculitis y la amiloidosis, además como complicación del tratamiento empleado para la misma, siendo los fármacos más nefrotóxicos usados en la artritis reumatoide los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), las sales de oro, la penicilamina y la ciclosporina <sup>57,58,59</sup>.

### **2.2.1.5 Diagnóstico de artritis reumatoide**

El diagnóstico de la AR debe realizarse mediante criterios establecidos basados en la anamnesis, la exploración física y las pruebas de laboratorio y radiografías. Ninguna manifestación aislada permite un diagnóstico definitivo.

El Factor reumatoide y los anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados son claves en el diagnóstico de sospecha en pacientes con artritis reumatoide <sup>60</sup>.

En las radiografías es característico encontrar osteoporosis peri articular, disminución del espacio articular y erosiones. En fases iniciales puede observarse la tumefacción del tejido subcutánea peri articular y en fases muy avanzadas subluxaciones y desestructuración articular <sup>61</sup>.

La Resonancia magnética permite detectar erosiones óseas en fases muy iniciales, incluso cuando aún no son visibles mediante la radiografía convencional. Actualmente un hallazgo de gran valor predictivo para el desarrollo de erosiones es la presencia de edema óseo <sup>62</sup>.

La ecografía del aparato musculoesquelético se ha convertido en una herramienta de gran utilidad para mejorar el diagnóstico y el seguimiento de esta enfermedad. La misma permite detectar sinovitis subclínica además su incorporación en la práctica diaria es útil para el diagnóstico de la AR de inicio y en aquellos pacientes con artritis reumatoide tratados para valorar la respuesta a la terapia, el daño estructural o incluso la remisión de la enfermedad <sup>63</sup>.

#### **Criterios diagnósticos o de clasificación**

Hasta hace pocos años el diagnóstico de artritis reumatoide se basó en el uso de los criterios de clasificación del colegio americano de reumatología ACR del año 1987, se muestran en la Tabla 1 <sup>64</sup>.

Estos criterios habían sido desarrollados utilizando cohortes de pacientes con la enfermedad establecida, teniendo en cuenta características típicas de este tipo de pacientes, como la presencia de nódulos reumatoides y erosiones articulares.

Demostraron una elevada especificidad (90%) y sensibilidad ( $\approx 80\%$ ) en cohortes de pacientes con artritis reumatoide de larga evolución, pero al aplicarlos a cohortes de pacientes con artritis de reciente comienzo han mostrado una especificidad y sensibilidad menor (74% y 61%, respectivamente), por lo que no serían una herramienta adecuada para la clasificación o diagnóstico de pacientes con AR de inicio reciente.



Tabla 1. Criterios ACR de clasificación de artritis reumatoide (1987)

<b>Criterio</b>	<b>Definición</b>
Rigidez matutina	Rigidez matutina de al menos 1h de duración
Artritis de 3 o más articulaciones	Al menos 3 articulaciones tumefactas de partes blandas o derrame articular observado por un médico. Los 14 grupos articulares: MCF, IFP, carpos, codos, rodillas, tobillos y metatarsofalángicas
Artritis de las articulaciones de las manos	Tumefacción de al menos 1 articulación: carpo, MCF o IFP
Artritis simétrica	Afección simultánea de las mismas articulaciones en los 2 lados del cuerpo
Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos en superficies extensoras o prominencias óseas o en zonas yuxtaarticular observada por un medico
Factor reumatoide	Aumento anormal del FR sérico
Cambios Radiológicos	Cambios típicos en manos y carpos de artritis reumatoide: erosiones, osteopenia yuxtarticular

Los criterios 1 a 4 deben estar presentes durante al menos seis semanas. Un paciente será clasificado como AR si cumple al menos 4 de los 7 criterios. MCF: metacarpofalángicas. IFP: interfalángica proximal.

### **Criterios clasificatorios de artritis reumatoide ACR/EULAR 2010**

Con el objetivo de diagnosticar artritis reumatoide de manera precoz en los pacientes con recién inicio de la enfermedad, fueron desarrollados los nuevos criterios de clasificación para la artritis reumatoide en 2010, los cuales fueron elaborados en conjunto por el grupo europeo (EULAR) y norteamericano (ACR) (tabla 2).

Su objetivo principal fue la identificación (clasificación) precoz de aquellos pacientes con artritis indiferenciada de reciente comienzo que presentaban una mayor probabilidad de evolucionar a una artritis persistente y/o erosiva y que, por tanto, se beneficiarían del inicio precoz de un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (DMARDsc).

Estos criterios deben ser aplicados ante la presencia de un paciente con tumefacción clínicamente evidente en al menos una articulación, en ausencia de un diagnóstico alternativo que pueda explicar mejor la artritis. Para clasificar a un paciente como artritis reumatoide debe sumar 6 o más puntos.

Tabla 2. Criterios clasificatorios ACR/EULAR 2010 para artritis reumatoide

Afectación articular <sup>a</sup>	
1 articulación grande	0
2-10 articulaciones grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	3
>10 articulaciones (al menos 1 pequeña) <sup>b</sup>	5
Serología	
Anti- CCP y FR negativos	0
Anti- CCP y FR positivos a títulos bajos	2
Anti- CCP y FR positivos a títulos altos	3
Reactantes de fase aguda	
PCR y VSG normales	0
PCR y VSG elevados	1
Duración de los síntomas	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

<sup>a</sup>La afectación articular se refiere a la presencia de dolor o tumefacción a la exploración en cualquier articulación. En caso de duda puede ser confirmada por pruebas de imagen (ecografía, RM). Se excluyen de la valoración las articulaciones interfalángicas distales, primeras carpometacarpianas y primeras metatarsofalángicas. Las articulaciones grandes son hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos, y se incluyen en el grupo de articulaciones pequeñas a metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, 2o a 5o metatarsofalángicas, interfalángicas del 1o dedo y carpos. <sup>b</sup>Al menos una articulación afectada debe ser pequeña. Puede incluir combinaciones grandes y pequeñas, así como otras articulaciones en distintas localizaciones (temporomandibular, acromioclavicular, esternoclavicular, etc.). <sup>c</sup>Se consideran niveles bajos valores  $\leq 3$  veces mayores que el límite superior de la normalidad. Niveles altos a valores  $> 3$  veces el límite superior de la normalidad. En caso de que solo conozcamos si el factor reumatoide es positivo o negativo (y no sus niveles), un resultado positivo se puntuará como positivo-bajo. anti-CCP: anticuerpos anti péptidos citrulinados; PCR:

### **2.2.1.6 Diagnóstico diferencial de artritis reumatoide<sup>65</sup>**

El diagnóstico diferencial puede ser un gran desafío, y debe realizarse con todas aquellas enfermedades que puedan cursar con oligoartritis o poliartritis simétrica. En este sentido será de mucha utilidad la correcta anamnesis, exploración física completa y el estudio inmunológico.

#### **- Artritis Psoriasica**

Artritis de inicio insidioso, oligo o poli articular, con afectación de pequeñas articulaciones de las manos principalmente interfalángicas distales (IFD). Puede presentar entesitis o dactilitis. Será de utilidad en estos pacientes el antecedente de psoriasis cutánea personal o en familiar directo, afectación ungueal, uveítis y presencia del HLA-B27.

#### **- Espondilitis anquilosante**

Su patrón de afectación articular es de tipo oligoartritis de extremidades inferiores. Se caracteriza por la afectación de articulación sacroilíaca y columna, suele asociarse a entesitis.

#### **- Artritis Virales**

Artritis autolimitadas que pueden durar varios meses. El patrón articular es variable, aunque suelen afectar pequeñas articulaciones de las manos y carpos. La infección por parvovirus B19 en adultos es poco frecuente y suele presentarse como un cuadro febril con artritis y artralgias, siendo la edad más frecuente de presentación entre los 20 y 45 años. También se han descrito otros como el citomegalovirus, Epstein-Baar y los virus de hepatitis B y C.

#### **- Polimialgia Reumatica**

Se caracteriza por la afectación de cinturas escapular y pélvica, aunque no es raro que presente también afectación de pequeñas articulaciones de las manos y carpos de forma simétrica. Es característica la elevación de los reactantes de fase aguda. Se presenta en pacientes mayores de 60 años.

#### **- Artropatías microcristalinas**

La artritis gotosa y la enfermedad por depósitos de pirofosfato de calcio dihidratado. En ambas patologías el estudio del líquido sinovial permitirá el diagnóstico definitivo.

-

-

- **Otras enfermedades reumáticas sistémicas:**

El lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, la esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo, dermatomiositis, vasculitis, sarcoidosis, pueden presentar artritis simétrica y de pequeñas articulaciones de las manos y carpos.

**2.2.1.7. Tratamiento de la artritis reumatoide**

El objetivo de tratamiento de la artritis reumatoide es obtener un estado de remisión clínica de la enfermedad persistente y la ausencia de progresión de la enfermedad <sup>66</sup>.

El tratamiento se basa en medidas no farmacológicas y farmacológicas. Dentro de las medidas no farmacológicas se incluirían: reposo relativo en fases de actividad de la enfermedad, fisioterapia individualizada, mantener buenos hábitos de vida, evitar el sobrepeso y abandono del hábito tabáquico. La piedra angular del tratamiento son los fármacos y, dentro de ellos, los denominados DMARD o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, que se clasifican en sintéticos convencionales y biológicos.

**Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad sintéticos convencionales (DMARDsc)**

Constituyen el pilar del tratamiento en pacientes con artritis reumatoide. Se denominan así ya que evitan la progresión radiográfica y por tanto el daño estructural, el cual es considerado el final común de los múltiples mecanismos fisiopatológicos implicados en la enfermedad <sup>67</sup>.

Son un grupo heterogéneo de fármacos, que en su mayoría no fueron desarrollados para el tratamiento de la artritis reumatoide, pero iniciaron a usarse de manera empírica. Hoy en día se sabe que todos modulan la respuesta inmune, inhibiendo la proliferación de un amplio número de dianas humorales y celulares.

Dentro de los DMARDsc el metotrexate es el más utilizado, seguido de otros como la leflunomida o la sulfasalazina.

La utilización de otros DMARDsc, como los antimaláricos, sales de oro por vía parenteral o la ciclosporina ha ido disminuyendo progresivamente, mientras que otros, como la penicilamina o la azatioprina, han dejado prácticamente de utilizarse en esta enfermedad.

- **Metotrexate**

Es el Fármaco Modificador de la Enfermedad (DMARDsc) de primera elección en el tratamiento de la AR y también es un fármaco utilizado en otras enfermedades reumáticas. A pesar de su uso generalizado y con más de dos décadas de experiencia existe una variación

considerable entre los reumatólogos en la prescripción del MTX, incluyendo la dosis, el suplemento de ácido fólico y la vigilancia de los acontecimientos adversos <sup>68</sup>.

La dosis oral se inicia a dosis de 10-15 mg/semana con una escalada rápida de 5 mg cada 2-4 semanas siendo su dosis máxima de 25 mg/semanal. Con respecto a la mejor vía de administración, determinados estudios retrospectivos sugieren una mayor eficacia y menor toxicidad de la administración parenteral que la vía <sup>69</sup>.

El metotrexate se encuentra disponible en España en comprimidos de 2,5 mg o en forma de jeringas precargadas de 7, 10, 15, 22,5, y 30 mg (administración subcutánea), así como solución inyectable de 25 mg/ml (administración intramuscular). El tratamiento con metotrexate debe ir siempre acompañado de ácido fólico, una dosis de 5-15 mg/semanal debe ser administrada entre las 12-24 horas pos-metotrexate, ya que disminuye los efectos adversos asociados a su uso.

El metotrexate puede causar efectos adversos como la citopenia, infecciones serias, elevación de las enzimas hepáticas y problemas mucocutáneos. La neumonitis por hipersensibilidad puede ocurrir durante la terapia con metotrexate <sup>72</sup>.

Kremer y colaboradores realizaron un estudio longitudinal observacional en pacientes tratados con MTX a dosis medias de 12,5 y 15 mg/semana y realizaron un seguimiento durante 104 meses para valorar la presencia de efectos adversos. Se incluyeron 29 de los cuales 20 pacientes permanecieron en el estudio después de 79 meses. El porcentaje de pacientes que experimentaron efectos adversos después de 2 años de tratamiento fue del 79-85 % y estos se mantuvieron constantes en el tiempo <sup>73</sup>.

La elevación de las enzimas hepáticas ocurre especialmente durante los primeros 4 años de tratamiento (69-88 %). El número de eventos neurológicos (21-38 %) y de citopenias (20-25 %) también permanecen constantes con el tiempo <sup>72,73</sup>.

El metotrexate puede utilizarse en monoterapia, pero en caso de respuesta parcial puede combinarse con otros DMARDsc, como leflunomida o la asociación hidroxiclороquina más salazopirina <sup>74</sup>.

#### - Leflunomida

Es un derivado del isoxazol que es un inhibidor no citotóxico de la proliferación estimulada por los linfocitos T y linfocitos B. Es un potente inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) y de la tirosina cinasa.

Se administrada por vía oral y fue autorizada para el tratamiento de la artritis reumatoide en 1998. Tiene una eficacia similar al tratamiento con metotrexate y la Sulfazalazina, y solo en un solo estudio se ha demostrado que es superior a estos fármacos a los 24 meses <sup>72</sup>.

Los eventos adversos asociados al tratamiento con LFN incluyen molestias gastrointestinales, hipertensión arterial, cefalea, hepatotoxicidad y caída de cabello, así como una mayor predisposición a las infecciones. La incidencia de efectos adversos gastrointestinales de la LFN es similar a la salazopirina, pero mayor que la objetivada con metotrexate

La hepatotoxicidad grave inducida por la leflunomida que conducen a la hospitalización es poco frecuente (0,02%), aunque se han documentado muertes aisladas por insuficiencia hepática.

El metabolito activo de la leflunomida es teratogénico en estudios con animales y también se secreta en la leche materna. Por lo tanto, se aconseja la anticoncepción, tanto en hombres como en mujeres de edad fértil. Debe usarse con precaución en los pacientes de edad fértil y con afectación pulmonar y hepática preexistente<sup>73</sup>.

- Hidroxicloroquina y Cloroquina

Son derivados amoniquinolónicos. Su mecanismo de acción no es del todo conocido, pero se ha demostrado su capacidad de atenuación de la presentación de los auto antígenos. También inhiben la liberación de prostaglandinas, de enzimas lisosomales y la producción de inmunoglobulinas.

En un estudio comparativo se evaluó la eficacia del tratamiento con hidroxicloroquina combinado con metotrexate y la monoterapia con metotrexate. La terapia combinada fue más eficaz que la monoterapia con metotrexate en pacientes con artritis reumatoide. Sin embargo, tanto al hidroxicloroquina como la cloroquina han demostrado ser poco eficaz en pacientes con artritis reumatoide en monoterapia<sup>74</sup>.

El acontecimiento adverso más importante es la toxicidad retiniana sobre todo en relación a la cloroquina lo que obliga a una revisión oftalmológica periódica<sup>10, 75</sup>.

## **Terapias Biológicas**

### **Inhibidores del TNF**

Tras el descubrimiento del papel del Factor de necrosis tumoral TNF-alfa en la patogenia de la artritis reumatoide, 3 inhibidores del TNF-alfa, Infliximab, Etanercept y Adalimumab, han sido ampliamente utilizados para el tratamiento de la enfermedad. Más recientemente, se desarrolló el Certolizumab pegol y Golimumab.

El primer fármaco aprobado en Europa fue infliximab, anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor TNF tanto soluble como transmembrana. Se administra de forma intravenosa a dosis de 3 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas y, posteriormente, cada ocho semanas.

Posteriormente, se aprobó etanercept, fármaco también anti-TNF. Se trata de una proteína de fusión constituida por la fracción Fc de la inmunoglobulina humana unida al receptor TNF p75. Se administra de forma subcutánea en dosis de 50 mg cada semana.

Adalimumab fue el primer fármaco anti-TNF completamente humano. Es un anticuerpo monoclonal que neutraliza la actividad biológica del TNF alfa mediante su unión a la forma soluble y transmembrana del TNF. Se administra de forma subcutánea en dosis de 40 mg subcutáneos cada dos semanas.

Los tres fármacos han demostrado su eficacia en pacientes refractarios a metotrexate en los diferentes estudios clínicos realizados, obteniendo tasas de respuestas similares (respuesta ACR 20 en el 60%-70% de los pacientes). mecanismo de acción.

En 2010, se aprobaron los dos anti-TNF más recientes: golimumab y certolizumab pegol. Golimumab un anticuerpo monoclonal completamente humano que se administra en dosis de 50 mg subcutáneo mensual y ha demostrado una eficacia similar a los anti-TNF anteriores.

Finalmente, certolizumab pegol es el único fármaco biológico que no contiene la fracción Fc de la inmunoglobulina (Ig). Está compuesto por la fracción Fab de la Ig, con especificidad por TNF, y dos moléculas de polietilenglicol que le permiten aumentar su vida media. Su pauta de administración es de 200 mg subcutáneos cada dos semanas.

- Infliximab

Anticuerpo monoclonal IgG1 humano–murino quimérico producido por tecnología de ADN recombinante, se une con gran afinidad a la porción soluble y a la porción unida a membrana del TNF-alfa, impidiendo la unión del TNF-alfa a su receptor. Varios estudios han demostrado su eficacia en mejorar los síntomas y signos de la enfermedad y reducir la progresión del daño estructural <sup>76</sup>.

La terapia con Infliximab combinado con metotrexate produce una mejoría en pacientes con artritis reumatoide activa después del tratamiento con metotrexate. Esta terapia combinada no solo mejora los síntomas y signos, también mejora la calidad de vida y los indicadores biológicos de la inflamación <sup>77</sup>.

Se observó además una inhibición significativa del daño estructural, incluyendo las erosiones <sup>78,79,80</sup>.

- Adalimumab

Administrado por primera vez a un paciente en 1997. Es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG1 que se une específicamente al TNF-alfa, neutralizando su actividad. En el estudio PREMIER (A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment ) se comparó la eficacia y seguridad de adalimumab combinado con metotrexate frente a la monoterapia con metotrexate o adalimumab o en pacientes con artritis reumatoide temprana y agresiva que no habían recibido previamente tratamiento con metotrexate <sup>81</sup>, el 49 % de los pacientes que recibieron terapia combinada mostraron a los 24 meses alcanzaron la remisión de la enfermedad (DAS28 <2,6), se demuestró una inhibición progresiva del daño estructural en el grupo de terapia combinada.

Generalmente es bien tolerado tanto en terapia combinada como en monoterapia. En el estudio ARMADA, no hubo diferencias significativas entre adalimumab y el grupo placebo en la incidencia de eventos adversos. Sin embargo, la incidencia de reacciones en el sitio de inyección fue significativamente mayor con adalimumab que en el grupo placebo <sup>82,83,84</sup>.

- Etanercept

Está aprobado para su uso por vía subcutánea en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, artritis idiopática juvenil, psoriasis, artritis psoriasica, espondilitis anquilosante tanto en los E.E.U.U. como en la Unión Europea desde el año 2000 <sup>85</sup>.

Es una proteína de fusión recombinante obtenida mediante la unión del receptor soluble p75 del TNF-alfa con la porción Fc de una IgG1 humana.

También se puede utilizar en combinación con MTX en pacientes que no responden adecuadamente a MTX en monoterapia.

El estudio TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) incluyó 685 pacientes tratados con etanercept combinado con metotrexate versus un grupo tratado con metotrexate en monoterapia. Este estudio demostró que la combinación de etanercept con metotrexate en el tratamiento de la artritis reumatoide es superior a la monoterapia, mejorando la función, la calidad de vida y la progresión radiográfica del daño estructural <sup>86,87,88</sup>.

### **Otras terapias biológicas no Anti-TNF**

#### **- Abatacept**

Es un fármaco bloqueador de la coestimulación CTLA4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4), formado a partir de la fusión del dominio externo del CTLA4 humano y la cadena pesada de la región constante de la IgG1 humana <sup>89</sup>.

Puede administrarse de forma endovenosa (EV) o Subcutánea (SC). La administración SC es semanal a dosis de 125 mg. La dosis de administración EV es 10 mg/kg, ajustada según rango de peso, y se administra en 30 minutos cada cuatro semanas, con una dosis de carga inicial y a las dos y cuatro semanas. El estudio clínico AIM demostró su eficacia en pacientes refractarios a metotrexate y el estudio ATTAIN en aquellos refractarios a anti-TNF. Recientemente, datos del estudio AMPLE han demostrado una eficacia similar de abatacept frente a adalimumab, ambos combinados con metotrexate.

#### **- Anakinra**

Antagonista del receptor de la Interleucina 1 (IL-1Ra), es una glicoproteína inhibidora de la Interleucina 1 (IL-1) que se une al receptor de alta afinidad de la IL-1 de la superficie celular sin activarlo pero antagoniza los efectos de la IL-1 <sup>9</sup>.

Aprobado en el año 2001 en E.E.U.U. y en el año 2002 en Europa para el tratamiento de la artritis reumatoidea. La eficacia del anakinra ha sido demostrada en monoterapia y en combinación con metotrexate en pacientes con artritis reumatoide en la mejora de los signos y síntomas y en retardar la progresión radiológica del daño articular <sup>90</sup>, sin embargo, ha demostrado poca eficacia en la práctica clínica en estos pacientes.

#### **- Tocilizumab**

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la interleucina (IL) 6 tanto soluble como transmembrana. Ha demostrado su eficacia en diferentes poblaciones de pacientes con artritis reumatoide de inicio reciente, refractarias a metotrexate u otros DMARDsc, refractarias a anti-TNF, y es el único que ha demostrado una eficacia superior al metotrexate en monoterapia.

Tocilizumab está disponible en formulación endovenosa (EV) y Subcutánea (SC). La administración EV se hace en dosis de 8 mg/kg cada cuatro semanas y dura 60 minutos. La administración SC es a dosis de 162 mg semanal.



## - Sarilumab

Aprobado en 2017 por la FDA para el tratamiento de artritis reumatoide combinando con metotrexate a dosis de 200 mg SC cada 2 semanas.

Es un anticuerpo monoclonal humano (subtipo IgG1) que se une específicamente a los receptores IL-6 (IL-6R $\alpha$ ) tanto solubles como unidos a membrana, e inhibe la transmisión de señales mediadas por IL-6 lo que implica a la glicoproteína 130 transductora de señales (gp130), de distribución ubicua y al transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT-3).

## - Rituximab

Anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano obtenido por ingeniería genética constituido por una inmunoglobulina glicosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas. Rituximab se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína transmembrana no glicosilada, expresada en los linfocitos pre B y B maduros causando la depleción selectiva de los linfocitos CD20+ <sup>91</sup>.

Produce una depleción de células B que puede ser mediada por diferentes mecanismos: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo, citotoxicidad mediada por complemento e inducción de apoptosis, desencadenando una rápida eliminación de células B circulantes en plasma, asociándose esta depleción linfocitaria a una mejoría clínica y analítica de la actividad inflamatoria en pacientes con artritis reumatoide.

En julio del 2006 fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos y en enero del 2007 por la Agencia Española de Medicamentos para el tratamiento de pacientes con AR sin respuesta adecuada al tratamiento anti-TNF-alfa.

Los estudios que evaluaron la seguridad y eficacia del RTX en el tratamiento de la artritis reumatoide son el estudio DANCER de fase IIB <sup>92</sup>, de valoración de dosis y el estudio REFLEX fase III <sup>93</sup> de respuesta insuficiente a fármacos antagonistas del TNF-alfa.

La pauta de administración de rituximab en pacientes con artritis reumatoide es, un bolus de inducción de 2 g administradas en un intervalo de 0 y 15 días y luego dosis de mantenimiento anual de infusiones de 1 g de rituximab administradas en un intervalo de 0 y 15 días, con pre medicación de paracetamol (1 g/oral), difenhidramina (5 mg/ IV) y metilprednisolona (100 mg/IV) antes de cada infusión. Al tratarse de una terapia de depleción celular, su efecto sobre la actividad clínica no se observa de forma tan rápida como con las terapias anti citoquinas, sino que la mejoría de la actividad inflamatoria suele observarse a partir de las semanas 12-16.

## - Tofacitinib

Aprobada en 2012 para pacientes con artritis reumatoide en monoterapia a dosis de 5 mg cada 12 horas vía oral.

Es una molécula pequeña con alta afinidad y actividad inhibitoria contra JAK3 y casi tan alta actividad contra JAK1. Tiene una actividad algo menor contra JAK2 y muy baja actividad

contra TYK2.

El bloqueo de JAK3 interfiere con las acciones de IL-2, IL-4, IL-15 e IL-21 y otras citocinas; el bloqueo de JAK1 inhibe la señalización por IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-6 y otros; y el bloqueo de JAK2 disminuye la señalización de IL-3, IL-5 e IFN- $\gamma$ , pero también los factores de crecimiento hematopoyético eritropoyetina, trombopoyetina y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

- Baricitinib

Aprobado en 2017 para pacientes con artritis reumatoidea a dosis de 4 mg al día vía oral.

Es una molécula pequeña con alta afinidad y capacidad inhibitoria de las tirosin kinasas JAK1 y JAK 2.

- Upadacitinib

Aprobado en 2019 en artritis reumatoide a dosis de 15 mg al día vía oral en monoterapia o combinado con metotrexate

Es un inhibidor selectivo de la tirosin kinasa JAK1

### **2.2.1. 8 Cuantificación de la actividad de la enfermedad**

El recuento articular se considera la medida cuantitativa más importante para la evaluación del estado de la enfermedad en los pacientes con artritis reumatoide <sup>94</sup>.

Para evaluar las articulaciones dolorosas nos valemos de técnicas, como la “regla del pulgar” que consiste en hacer presión con el dedo índice y pulgar sobre la articulación del paciente, hasta que se torne pálido el lecho ungueal del examinador; de esta forma sabemos la presión necesaria que debemos aplicar para causar dolor.

El dolor articular se debe valorar en reposo, a la digitopresión, a la movilización articular y tras interrogar al paciente sobre el dolor que tenga con la actividad física.

La tumefacción articular la valoramos como la fluctuación que se produce a la palpación de la articulación y la limitación en el rango de movimiento de la misma <sup>95</sup>.

Las escalas visuales se utilizan para estadiar el nivel de dolor, pueden ser graduada (EVG) o analógica (EVA); esta última tiene 10 cm de longitud y va del 0 (ausencia de dolor) a 10 (máximo dolor); sólo se diferencia de la escala graduada por tener las marcas en milímetros y centímetros. A través de las mismas podemos medir la valoración global del médico y la valoración global del paciente <sup>94</sup>.

La rigidez matutina se valora midiendo su duración en minutos al preguntar al paciente cuánto

tiempo dura la misma desde que se levanta o comienza a caminar, hasta que alcanza la máxima mejoría <sup>94</sup>.

La proteína C-reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG), no son medidas específicas de inflamación, pero se correlacionan con otras medidas de actividad y ambas son sensibles al cambio <sup>95</sup>.

### **Disease Activity Score (DAS)**

Combina diferentes aspectos de la actividad de la enfermedad en una sola medida continua en los pacientes con artritis reumatoide: articulaciones dolorosas e inflamadas (recuento de 44), Velocidad de eritrosedimentación globular (VSG) y actividad global de la enfermedad; también se ha realizado un nomograma, para su cálculo con proteína C reactiva (PCR), cuando éste sea el valor que tengamos disponible. Por otro lado, tenemos el DAS28, el cual requiere menor tiempo de aplicación, debido al menor número de articulaciones que incluye (recuento de 28); su resultado final es más elevado que el DAS original <sup>95,96,97</sup>.

El DAS/DAS28 debe medirse aproximadamente cada tres meses, ya que nos permite hacer un buen seguimiento de la enfermedad, ver la adherencia de los pacientes al tratamiento, así como la respuesta al mismo <sup>98</sup>.

El puntaje arroja el índice compuesto de actividad de la enfermedad

<2.6 Remisión

≤ 3.2 Baja actividad

>3.2 y ≤ 5.1 Moderada actividad

>5.1 Alta actividad

### **El Simplified Disease Activity Index (SDAI)**

Creado debido a la complejidad que presenta el cálculo del DAS en la práctica clínica habitual; este índice está compuesto por la sumatoria de articulaciones dolorosas y tumefactas (recuento de 28), evaluación global de la enfermedad, realizada tanto por el paciente como por el médico, siguiendo una escala de 0 a 10 y la proteína C reactiva (PCR) medida en mg/dL <sup>94,99</sup>.

Los puntos de corte establecidos para el SDAI son

<3,3 remisión

≤11 baja actividad

≤ 26 actividad moderada

> 26 actividad severa

## **Clinical Disease Activity Index (CDAI)**

Se calcula sumando las cuatro primeras variables del SDAI (articulaciones dolorosas y tumefactas, la valoración global del médico y valoración global del paciente); no toma en cuenta la proteína C reactiva (PCR), haciéndolo más rápido de realizar en la práctica clínica habitual. Como desventaja, no incluye pies o tobillos en la valoración.

Sus puntos de cortes son:

< 2,8	Remisión
> 2,8 y ≤ 10	Baja actividad
>10 y ≤ 22	Moderada actividad
>22	Alta actividad

## **2.2.2 TOCILIZUMAB**

### **2.2.2.1 Interleucina 6**

La interleucina-6 (IL-6) es un miembro de la familia IL-6, que consta de citocinas polipéptido con una estructura de cuatro hélices  $\alpha$  y una masa molecular de 21 a 28 kDa. Fue identificada en 1986. Anteriormente llamada factor 2 estimulante de células B, IL-6 es una citoquina multifuncional producida por células T, células B, monocitos, fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales, células mesangiales y varias células tumorales <sup>100</sup>.

### **2.2.2.2 Receptores de Interleucina 6**

El receptor de IL-6 (IL-6R) pertenece a la familia de receptores de citocinas de clase I y tiene dos componentes: una proteína de unión a IL-6 de 80 kDa (cadena  $\alpha$ ) y un transductor de señal de 130 kDa conocido como glicoproteína 130 (gp130) ( $\beta$ ) <sup>101</sup>.

IL-6R existe en dos formas: un receptor de IL-6 soluble (sIL-6R) y un receptor de IL-6 unido a membrana (o transmembrana) (mIL-6R). La señalización trans de IL-6 se produce a través de sIL-6R, que activa las células que expresan mIL-6R <sup>102</sup>. La unión de IL-6 a IL-6R conduce a la homodimerización o heterodimerización de la subunidad gp130, lo que da como resultado la formación de la alta afinidad Complejo IL-6-IL-6-gp130.

Este complejo activa la vía tirosina quinasa / transductor de señal y activador de la transcripción (STAT) de Janus. Las proteínas de unión potenciadoras STAT y CCAAT (C / EB) se unen al ADN y regulan la expresión de genes que responden al tipo IL-6.

### **2.2.2.3 Efectos sistémicos de la interleucina 6**

La IL-6 tiene una amplia gama de actividades biológicas, que incluyen regulación inmunitaria, hematopoyesis, inflamación y oncogénica (figura 7) <sup>103</sup>.

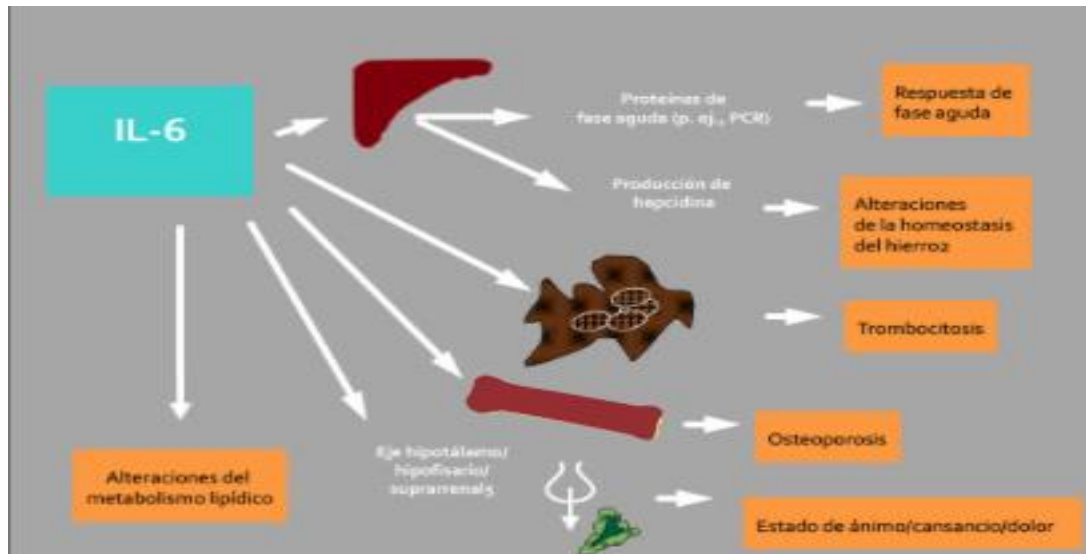


Figura 7. Efectos sistémicos de la interleucina 6. Adaptado de: Choy E Rheum Dis Clin North Am 2004;30(2):405–15

Es una citoquina pleiotrópica que se expresa más en el tejido sinovial de pacientes con artritis reumatoide, con aumento de las concentraciones en suero y líquido sinovial. La IL-6 afecta a la función de los neutrófilos, linfocitos T, linfocitos B, monocitos y osteoclastos y es el principal inductor de las proteínas hepáticas de fase aguda, que es también una característica clave de la artritis reumatoide que a veces se correlaciona con la actividad de la enfermedad y la destrucción articular<sup>104,105</sup>.

La IL-6 es liberada sistémicamente desde el foco inflamatorio a la circulación y es capaz de alcanzar y actuar sobre los hepatocitos, quizá el tipo celular más relevante en sus acciones sistémicas. Los efectos en la expresión génica son de signo variable, por un lado, tiene un efecto represor de la expresión de genes de proteínas fisiológicas como la albúmina, y por otro lado un efecto activador de la expresión de genes de las proteínas que conocemos como reactantes de fase aguda: fibrinógeno, proteína amiloide, PCR (C-Reactive Protein) etc. La PCR es predominantemente secretada por el hígado y tejido adiposo en respuesta al estrés inflamatorio y está regulada en gran parte, por la IL-6<sup>106</sup>.

Otra proteína hepática de gran interés inducida por la IL-6 es la hepcidina, que causa el secuestro de los depósitos macrofágicos de hierro y es capaz de interferir en su absorción intestinal. Esta proteína es el mediador fundamental de la anemia asociada a las enfermedades inflamatorias crónicas. Además de este mecanismo indirecto de la anemia, la IL-6 tiene acciones directas en la hematopoyesis de las tres series detectándose en sangre periférica leucocitosis, neutrofilia y trombocitosis<sup>106</sup>.

#### 2.2.2.4 Papel de la interleucina 6 en Artritis reumatoide

Se ha comunicado la existencia de niveles elevados de IL-6 en suero de pacientes con artritis reumatoide comparado con los controles sanos, lo que refleja la producción local de IL-6 por el sinovio. La IL-6 estimula la diferenciación de los osteoclastos a partir de sus células precursoras, lo que indica un papel en la resorción ósea y destrucción articular<sup>107,108</sup>.

Los efectos de la IL-6 sobre los fibroblastos sinoviales incluyen el estímulo en su crecimiento, aumentando su supervivencia, y sus efectos moduladores de la síntesis de otros factores fibroblásticos como quimiocinas, y RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B-

ligand). De esta manera puede contribuir a la inflamación crónica (aumentando el reclutamiento celular y la angiogénesis) y a la erosión ósea.

La IL-6 actúa también sobre los condrocitos bloqueando la síntesis de proteínas de la matriz del cartílago. Además, tienen un efecto osteoclastogénico a través de la inducción del RANKL en células del estroma y osteoclastos. Por lo tanto, tiene efectos en el remodelado óseo con capacidad de inducir osteoclastogénesis y erosiones óseas locales

La evidencia que involucra a la IL-6 en la patogénesis de la AR, por medio de sus amplios efectos sobre las respuestas inmune e inflamatoria y su influencia significativa en la sintomatología de la AR, sustenta la base científica que sugiere que el bloqueo de la transmisión de señales de esta citocina podría ofrecer un enfoque terapéutico específico para pacientes con esta patología. (Figura 8)<sup>109</sup>.

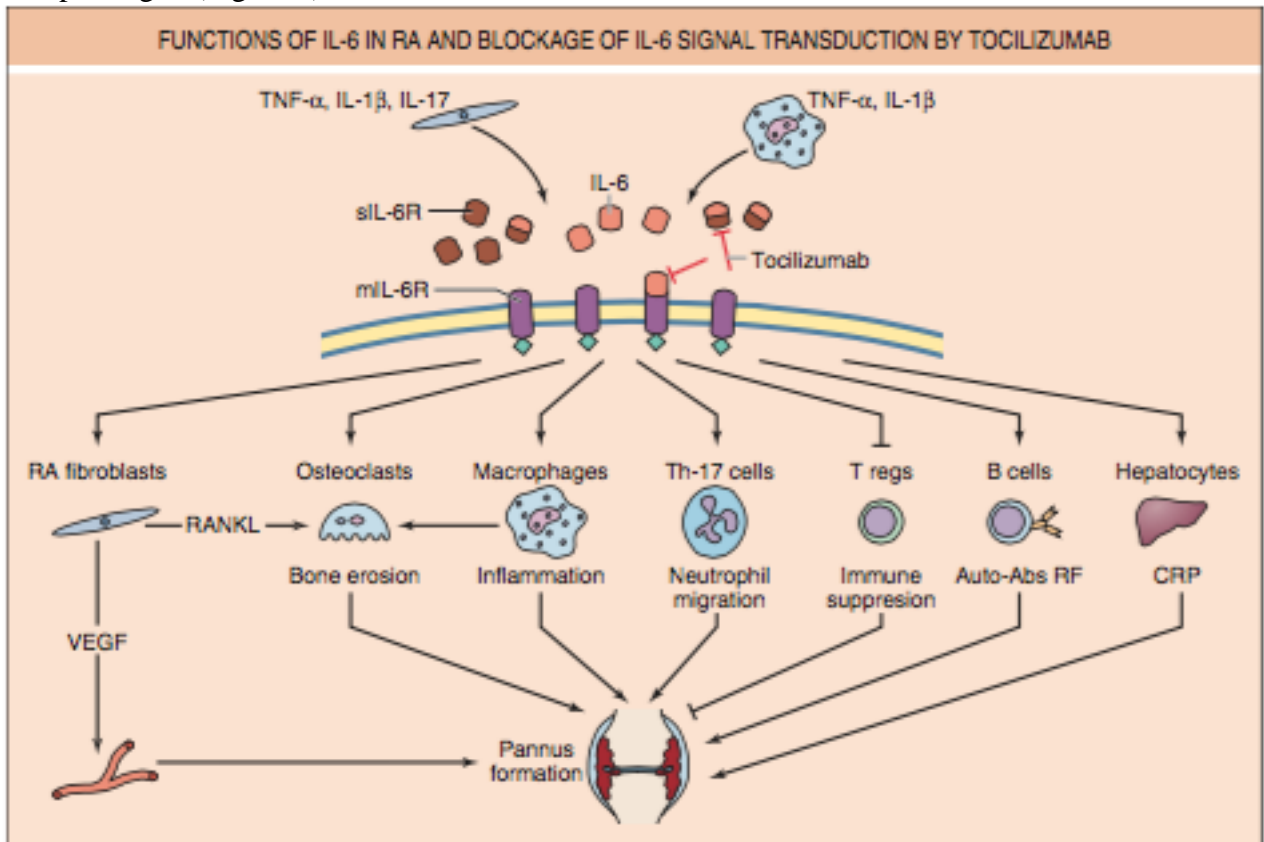


Figura 8. Papel de la interleucina 6 en artritis reumatoide. From Shetty A, Hanson R, Korsten P, et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond. Drug Des Devel Ther 2014;28;8: 349-64.

### 2.2.2.5 MECANISMO DE ACCION DEL TOCILIZUMAB

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal modificado genéticamente humanizado a partir de un anticuerpo IL-6R antihumano de ratón. TCZ reconoce el sitio de unión de IL-6 del

IL-6R humano e inhibe la señalización de IL-6 a través del bloqueo competitivo del sitio de unión de IL-6. Puede unirse tanto a sIL-6R (Receptor soluble) como a mL-6R (Receptor transmembrana) o gp130, respectivamente (Figura 8) <sup>109</sup>.

Reconoce IL-6R e inhibe la unión de IL-6 a sus receptores sin bloquear la señalización de otras citocinas de la familia de IL-6. Bloquea la acción de IL-6 sin aumentar su vida media. A pesar de ser un anticuerpo IgG1, en humanos, no causa citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos ni citotoxicidad dependiente del complemento en células que expresan IL-6R.

#### **2.2.2.6 USO, DOSIS RECOMENDADA Y AJUSTE DE LA DOSIS**

El tocilizumab debe administrarse en combinación con metotrexato u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDsc). Se puede hacer una excepción para pacientes con intolerancia o contraindicación para metotrexate; entonces Tocilizumab se puede administrar como monoterapia <sup>25</sup>.

En el estudio ACTRAY, se comparó tocilizumab en monoterapia con Tocilizumab combinado con metotrexate. Aunque la combinación fue superior a tocilizumab en monoterapia, las diferencias entre los dos brazos no fueron clínicamente relevantes, lo que demuestra que el tocilizumab puede administrarse fácilmente como monoterapia. Se recomienda para pacientes que tienen una respuesta inadecuada a uno o más DMARDsc o antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). Tocilizumab también está indicado para pacientes de 2 años o más con artritis idiopática juvenil sistémica (AIJ).

Desde febrero de 2015, cuando salió al mercado la variante subcutánea, existen dos formas de administración en adultos. En niños (<18 años), no se recomienda la administración subcutánea debido a la falta de resultados de seguridad.

#### **Administración intravenosa**

La dosis inicial recomendada en América del Norte para pacientes adultos es de 4 mg / kg administrados cada 4 semanas como una infusión intravenosa durante un período de 1 hora seguida de un aumento a 8 mg / kg, según la respuesta clínica. Para pacientes europeos o japoneses, la dosis inicial es de 8 mg / kg. En pacientes con un peso corporal superior a 100 kg, no se recomiendan dosis superiores a 800 mg por perfusión. Se debe considerar el ajuste de dosis para el manejo de cambios de laboratorio relacionados con la dosis, incluyendo enzimas hepáticas elevadas (alanina transaminasa [ALT] y aspartato aminotransferasa [AST]), neutropenia y trombocitopenia <sup>25</sup>.

La dosis recomendada en niños mayores de 2 años es de 8 mg / kg administrados cada 4 semanas si el peso corporal es de 30 kg o más o de 10 mg / kg cada 4 semanas si el peso

corporal es inferior a 30 kg. No hay resultados de seguridad para niños menores de 2 años, por lo que no se recomienda la administración.

### **Administración subcutánea**

La dosis recomendada es de 162 mg, administrados semanalmente por vía subcutánea. Cuando se desee cambiar de la administración intravenosa a la subcutánea, se debe administrar la primera dosis en lugar de la dosis intravenosa planificada. La respuesta clínica permanece después del cambio <sup>25</sup>.

Debe realizarse un ajuste de dosis en base a los siguientes parámetros: recuento de plaquetas, de neutrófilos y valores de enzimas hepáticas. En las tablas 3, 4 y 5 se presenta el ajuste de dosis de Tocilizumab en función de estos parámetros. Estos datos se han obtenido de la ficha técnica del producto <sup>25</sup>.

**Tabla 3. Ajuste de dosis del Tocilizumab según el recuento de plaquetas<sup>25</sup>**

Valor reportado (Células x 10 <sup>3</sup> / µl)	Acción
50 a 100	Interrumpir el tratamiento con RoACTEMRA®. Cuando el recuento de plaquetas > 100 x 10 <sup>3</sup> / µl reestablecer el tratamiento con RoACTEMRA® 4 mg/kg e incrementar la dosis a 8 mg/kg si es clínicamente apropiado
< 100	Interrumpir el tratamiento con RoACTEMRA®.



**Tabla 4. Ajuste de dosis del Tocilizumab según el recuento de neutrófilos<sup>25</sup>**

Valor reportado (Células x 10 <sup>9</sup> / l)	Acción
Recuento absoluto de Neutrófilos > 1	Mantener a dosis
Recuento absoluto de Neutrófilos 0,5 a 1	Interrumpir el tratamiento con RoACTEMRA®. Cuando el RAN aumente > 1 x 10 <sup>9</sup> /l reestablecer el tratamiento con RoACTEMRA® 4 mg/kg e incrementar la dosis a 8 mg/kg si es clínicamente apropiado.
Recuento absoluto de Neutrófilos < 0,5	Interrumpir el tratamiento con RoACTEMRA®

**Tabla 5. Ajuste de dosis del Tocilizumab según el recuento de enzimas hepáticas<sup>25</sup>**

2.2.2.7

ALT: alanina aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa, LSN: Límite superior de normalidad

Valor reportado	Acción
> 1 a 3 x LSN	Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante MTX. Si el incremento continuo dentro de este rango, reducir la dosis de RoACTEMRA® a 4 mg/kg o interrumpir la administración de RoACTEMRA® hasta que los valores de ALT o AST se normalicen. Reestablecer la administración de RoACTEMRA® con 4 mg/kg o 8 mg/kg, según sea clínicamente apropiado
> 3 a 5 x LSN	Debe interrumpirse el tratamiento con hasta que < 3 x LSN. Cuando los valores encontrados sean < 3 x LSN, puede reiniciarse el tratamiento con a dosis de 4 u 8 mg/kg. Si continúan los valores > 3 x LSN hay que interrumpir el tratamiento.
> 5 x LSN	Interrumpir el tratamiento con RoACTEMRA®

## **FARMACOCINÉTICA**

### **Administración intravenosa**

La vida media del tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide depende de su concentración; la semivida aparente dependiente de la concentración es de hasta 11 días para 4 mg / kg y de hasta 13 días para 8 mg / kg administrados cada 4 semanas en pacientes con artritis reumatoide en estado estacionario <sup>25</sup>.

La vida media del tocilizumab en niños con artritis idiopática juvenil en estado estacionario osciló entre 18,4 y 22,4 días a 8 mg / kg en aquellos con un peso corporal de 30 kg o más y de 19,2 a 23 días a 12 mg / kg en aquellos con peso corporal pesos inferiores a 30 kg.

### **Administración subcutánea**

La semivida aparente dependiente de la concentración es de hasta 13 días para la administración semanal de 162mg en pacientes con artritis reumatoide en estado estable.

No se ha encontrado que el alcohol, la edad y la raza afecten la farmacocinética del tocilizumab<sup>110</sup>. Hasta el momento, no hay estudios que aborden el efecto de la insuficiencia hepática o renal sobre la farmacocinética de Tocilizumab. No parece ser necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal leve. Aunque se han realizado pocos estudios específicos de interacción farmacológica con Tocilizumab, se debe considerar su posible efecto restaurador sobre la expresión de las enzimas CYP450 en pacientes con artritis reumatoide cuando se usa en combinación con sustratos CYP450 conocidos que requieren una monitorización intensa o tienen requisitos de dosificación estrechos. Los estudios in vivo mostraron que los niveles de omeprazol y simvastatina disminuyeron un 28% y un 57% una semana después de la infusión de Tocilizumab. Tras el inicio o la interrupción de Tocilizumab, los fármacos con un margen terapéutico estrecho (sustrato CYP450) como la warfarina deben controlarse de cerca <sup>25</sup>.

### **2.2.2.3.8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

#### **Embarazo y lactancia**

Los datos sobre los resultados del embarazo en mujeres expuestas a Tocilizumab durante el embarazo son limitados. No hay información sobre si el tocilizumab se excreta en la leche materna o se absorbe sistémicamente después de la ingestión <sup>111</sup>. La decisión de interrumpir la lactancia o Tocilizumab debe equilibrarse con la importancia del fármaco para la madre.

#### **Uso en adultos mayores**

De los 2644 pacientes que recibieron Tocilizumab en estudios clínicos, 435 tenían 65 años o más, incluidos 50 pacientes de 75 años o más, y la frecuencia de infecciones graves fue mayor

en estos pacientes que en los menores de 65 años. Esto no es inesperado porque la población de adultos mayores tiene una mayor incidencia de infección en general <sup>25</sup>.

### **Insuficiencia hepática o renal**

No se ha evaluado la seguridad del Tocilizumab en pacientes con insuficiencia hepática. De acuerdo con las pautas de prescripción actuales, no debe iniciarse en pacientes con un nivel de alanina aminotransferasa (ALT) superior a 1,5 veces el normal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve <sup>25</sup>. El Tocilizumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave.

### **2.2.2.9 RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS EN ARTRITIS REUMATOIDE**

La eficacia de la terapia combinada con Tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide de moderada a grave se ha demostrado en varios ensayos controlados aleatorios multicéntricos, doble ciego, con metotrexate y otros DMARD convencionales.

Uno de los primeros estudios de fase 2 de 24 semanas de 12,220 pacientes que recibieron 8 mg / kg de Tocilizumab en combinación con DMARDs convencionales versus DMARDsc solos <sup>112</sup>. La respuesta de mejora del 20% (ACR20) del colegio americano de reumatología (ACR20) del grupo que recibió Tocilizumab más DMARDsc a las 24 semanas fue significativamente mayor que la respuesta en el grupo de control (61% frente a 25%). Las respuestas ACR50 / 70, la puntuación de la actividad de la enfermedad de 28 articulaciones (DAS28), las tasas de remisión del DAS28, las respuestas de la Liga Europea contra el Reumatismo y los cambios en la proteína C reactiva (PCR) y la hemoglobina demostraron la superioridad de Tocilizumab más DMARDsc sobre DMARDsc solos.

Un estudio de fase 3 de 24 semanas de 623 pacientes con una respuesta inadecuada al metotrexate, evaluó el Tocilizumab en dosis de 4 y 8 mg / kg frente a placebo más metotrexate<sup>113</sup>. A las 24 semanas, las respuestas ACR20 en el grupo de 4 mg / kg (48%) y el grupo de 8 mg / kg (59%) fueron superiores a las del grupo que recibió placebo más metotrexate (26%), el nivel medio de PCR se normalizó en el grupo de 4 mg / kg a las 24 semanas, pero lo hizo en el grupo de 8 mg / kg en 2 semanas.

En otro estudio de fase 3, se evaluaron dosis de 4 y 8 mg / kg de Tocilizumab más metotrexate en un estudio de 2 años de 1196 pacientes para examinar el daño estructural<sup>114</sup>. Al año, se observó una progresión significativamente menor en la puntuación de Sharp modificada por Genant (G-SS) en el Tocilizumab de 4 mg / kg (0,34 unidades G-SS) y 8 mg / kg (0,28 unidades G-SS) más metotrexate que en los grupos de metotrexate más placebo (1,13 unidades G-SS).

Se evaluó tocilizumab en combinación con metotrexate en pacientes refractarios a los inhibidores del TNF. En un estudio de fase 3 de 24 semanas de 499 pacientes, se evaluó la eficacia del tocilizumab en dosis de 4 y 8 mg / kg más metotrexate frente a placebo más

metotrexate <sup>115</sup>. Se logró a las 24 semanas respuestas ACR20 en el 50,0%, 30,4% y 10,1% de los pacientes en los grupos de Tocilizumab de 8 y 4 mg / kg y de control, respectivamente.

La monoterapia con Tocilizumab mostró una eficacia similar a la administrada en combinación con DMARDsc, incluido el metotrexate, en varios estudios.

En uno de los primeros se evaluó Tocilizumab en 359 pacientes en dosis de 2, 4 y 8 mg / kg, ya sea como monoterapia o en combinación con metotrexate; Se utilizó metotrexate más placebo como control <sup>116</sup>. El 63% y el 74% de los pacientes que recibieron dosis de 4 y 8 mg / kg de tocilizumab con metotrexate lograron una respuesta ACR20, respectivamente, en comparación con el 61% y el 63% de los pacientes que recibieron monoterapia, respectivamente, y el 41% de los pacientes recibir placebo más metotrexate. Se observó una reducción relacionada con la dosis de DAS28 a partir de la semana 2 en todos los pacientes que recibieron 2 mg / kg de TCZ en monoterapia. El nivel de PCR se normalizó en las primeras 2 semanas de terapia, excepto en los que recibieron 2 mg / kg y los que recibieron 4 mg / kg en monoterapia. La dosis de 8 mg / kg produjo una disminución más sostenida.

En otro estudio, 556 pacientes fueron aleatorizados durante 2 años a Tocilizumab (8 mg / kg) en monoterapia o para continuar con Tocilizumab en combinación con metotrexate <sup>117</sup>. A las 24 semanas, la velocidad de sedimentación globular (VSG) DAS28 para la monoterapia con Tocilizumab no fue estadísticamente diferente de la de la combinación de Tocilizumab y metotrexate (40,4% frente a 34,8%). No se observaron diferencias en la progresión radiográfica en los dos grupos.

Se estudió la monoterapia con Tocilizumab (8 mg / kg) versus adalimumab 40 mg cada 2 semanas en un estudio de 24 semanas, se aleatorizaron un total de 326 pacientes con una duración de la enfermedad de 6,3 a 7,3 años que eran intolerantes al metotrexate o para los que el tratamiento continuado con metotrexate no era apropiado. El cambio medio en DAS28 a las 24 semanas fue significativamente mayor con Tocilizumab (-3,3) que con adalimumab (-1,8). Este estudio demostró superioridad sobre adalimumab con respecto a las tasas de remisión de DAS28 (39,9 frente a 10,5), las tasas de estado de enfermedad baja de DAS28 (51,5 frente a 19,8) y las tasas de remisión de CDAI (frente a 9,3)<sup>118</sup>.

#### **2.2.2.10 SEGURIDAD**

Los eventos adversos notificados con mayor frecuencia en la población de ensayos clínicos fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, dolores de cabeza, hipertransaminasemia y dolor abdominal. El riesgo de eventos adversos graves no aumenta con la exposición prolongada a Tocilizumab; la mayoría de los eventos adversos que conducen a la interrupción se producen durante los primeros 6 meses de tratamiento, siendo los más comunes la infección y la hipertransaminasemia <sup>119</sup>.

#### **Infecciones**

En una revisión de seguridad integrada de la población principal de ensayos clínicos controlados (n = 4199), los eventos adversos graves más comunes notificados (> 0,3 por 100 pacientes-año) fueron neumonía, celulitis, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sepsis, y herpes zoster <sup>120</sup>.

Las tasas de infección grave en esta población controlada fueron 3,5 por 100 personas año para el grupo de control, 3,5 por 100 personas año para el grupo Tocilizumab de 4 mg / kg y 4,9 por 100 personas año para el grupo de 8 mg / kg. En los pacientes incluidos en las fases de control y extensión de estos ensayos, se observaron infecciones oportunistas graves en 14 pacientes e incluyeron tuberculosis; candidiasis (sistémica, esofágica, gastrointestinal, osteomielitis); infecciones por hongos; y Mycobacterium avium, Pneumocystis jiroveci y neumonía criptocócica en el grupo de Tocilizumab de 8 mg / kg.

La infección grave más común fue la neumonía bacteriana. La incidencia global de infecciones graves durante el período de seguimiento de este estudio fue de 3,67 / 100 años.

### **Perforación gastrointestinal**

Se han documentado 18 casos de perforación gastrointestinal inferior (16 de los cuales tenían diverticulitis) en actas de congresos recientes después del tratamiento con tocilizumab en ensayos clínicos, con una tasa de perforación gastrointestinal inferior de 1,9 por 1000 personas año.

En una extensión a largo plazo de un estudio de vigilancia post comercialización observacional de un solo brazo en Japón, la incidencia global de perforación gastrointestinal durante el período de seguimiento fue del 0,65% (0,24 / 100 persona año), que no aumentó con el tiempo <sup>121</sup>.

### **Neoplasias**

La tasa general de malignidad, incluido el cáncer de piel no melanoma, fue de 1,1 por 100 personas año, con tasas de 0,3 por 100 para el cáncer de piel no melanoma, 0,7 por 100 persona año para el cáncer sólido, 0,1 por 100 persona año para la neoplasia maligna hematológica o linfática, y ninguno para otros cánceres <sup>122</sup>.

Los metanálisis del riesgo de malignidad en pacientes tratados con tocilizumab no revelaron un aumento del riesgo de malignidad en general, ni de tumores sólidos <sup>123</sup>.

### **Reacciones infusionales**

La tasa de reacciones a la infusión notificadas con Tocilizumab durante o dentro de las 24 horas posteriores a la infusión (8% con 4 mg / kg y 7% con 8 mg / kg) fue solo ligeramente mayor que la notificada en el grupo de control de DMARDsc más placebo (5%).

El desarrollo de hipertensión e hipotensión fue similar con ambas dosis (1%) y fue el evento informado con más frecuencia durante la perfusión. Los eventos notificados con mayor frecuencia dentro de las 24 horas posteriores a la finalización de una infusión fueron dolor de cabeza y reacciones cutáneas (ambos al 1% para ambas dosis)<sup>124</sup>.

En un informe de seguridad consolidado de 2011 de cinco estudios básicos de fase III, 8 pacientes experimentaron reacciones anafilácticas clínicamente significativas, 7 de que ocurrió durante las primeras cuatro infusiones de Tocilizumab. Se informaron cinco eventos en el grupo de 4 mg / kg y se informaron tres eventos en el grupo de 8 mg / kg. Los ocho pacientes con anafilaxia debían interrumpir el tratamiento con Tocilizumab <sup>120</sup>.

### **Hematológicos**

Se ha observado una disminución relacionada con la dosis en el recuento medio de neutrófilos en las primeras 2 semanas después del inicio del fármaco.

Se observaron recuentos de neutrófilos entre 500 y 1000 / mm<sup>3</sup> en el 4,1% de los pacientes, inferiores a 500 mm<sup>3</sup> en el 0,6% de los pacientes, casi todos los cuales se normalizaron con la interrupción de Tocilizumab <sup>25</sup>.

Se observó una disminución en el recuento medio de plaquetas a las 2 semanas con el tratamiento con Tocilizumab, pero la mayoría de los recuentos de plaquetas permanecieron en el rango normal. Se observó trombocitopenia (<50.000 / mm<sup>3</sup>) en el 0,8% de los pacientes.

### **Perfil Lipídico**

Puede producirse un aumento del colesterol total, los triglicéridos y las LDL en pacientes tratados con Tocilizumab; posiblemente se deban a una lipólisis atenuada y una expresión reducida del receptor de LDL hepático.

Esta elevación se describe tanto en monoterapia como en terapia combinada con DMARDsc, y en los grupos de tocilizumab de 4 y 8 mg / kg. Esto suele ser evidente en la semana 6 y puede requerir tratamiento con estatinas si se producen elevaciones clínicamente significativas (LDL > 130 mg / dl), aunque la importancia de estas elevaciones de lípidos aún no se ha determinado <sup>120,125</sup>.

## **2.3. Contextualización**

### **2.3.1. Reseña del sector**

La ciudad colonial es el lugar donde empezó la historia del nuevo mundo. Se encuentra ubicado a un lado de la desembocadura del río Ozama. Fue fundada por Bartolomé Colon el 5 de agosto de 1498 y trasladada en el 1502 por Nicolás de Ovando, fue además la primera





En ella se encuentran sepultados los restos del hombre que con tanto mérito gobernó la ciudad: Doctor Pedro Antonio Delgado. Durante su larga trayectoria el hospital ha contado con el apoyo y la confianza de los pacientes provenientes de todas partes del país y que lo han escogido como el centro de su preferencia.

Como parte de la tradición en la formación de médicos especialistas en diversos campos de la medicina, desde el año 2013 hasta la fecha, el hospital cuenta con una residencia de reumatología en donde se forman reumatólogos capacitados, entrenados en base a los avances y actualizaciones continuas del Colegio Americano de Reumatología ACR y de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR); al mismo tiempo que relizan un período de formación académica internacional en centros de reconocimiento mundial de la reumatología.

## **2.4. Aspecto Social**

La población a estudiar es de nivel escasos recursos económicos, que acuden al servicio de reumatología procedente de todas las regiones del país. Son pacientes a partir de los 18 años de edad, sin distinción de sexo, condición socioeconómica y nacionalidad.

## **2.5. Marco espacial.**

El Hospital Docente Padre Billini se encuentra delimitado, al Norte, por la calle arzobispo Noel; al Sur, por la calle Padre Billini; al Este, por la calle Sánchez, y al Oeste, por la calle Santomé de la zona Colonial en el Distrito Nacional y pertenece al área V de salud de la región metropolitana.

# **3. Capítulo 3: Diseño metodológico**

## **3.1. Contexto**

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica que sin tratamiento puede causar destrucción articular y daño funcional<sup>20</sup>. Aunque los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos (DMARDsc) han sido el pilar de la terapia durante muchos años, el uso de los tratamientos biológicos se ha asociado con mayores tasas de remisión en la artritis reumatoide <sup>21</sup>.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor soluble y de membrana de la interleucina-6 <sup>28</sup>. Aunque tocilizumab fue inicialmente aprobado para un uso endovenoso (EV) <sup>22</sup>, La aprobación posterior de una formulación subcutánea (sc) ha supuesto una mejora económica y de calidad de vida para el paciente <sup>17</sup>. En un ensayo clínico multicéntrico doble ciego en fase III (MUSASHI) verificó la no inferioridad de tocilizumab sc a dosis de 162 mg cada 2 semanas frente a 8 mg/kg iv cada 4 semanas <sup>17</sup>.

Este estudio busca evaluar la eficacia y seguridad del Tocilizumab Subcutáneo (Sc) cada 10 días en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide que previamente utilizan Tocilizumab endovenoso (EV) y Tocilizumab Subcutáneo (Sc) semanal del servicio de reumatología del

Hospital Docente Padre Billini en un período comprendido entre mayo del 2020 y octubre del 2020.

### **Modalidad del proyecto**

El presente estudio está diseñado bajo la modalidad de proyecto de evaluación, este detalla con precisión y claridad el plan de investigación, con el fin de evaluar la eficacia y seguridad del Tocilizumab Subcutáneo (Sc) cada 10 días en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide que previamente utilizan Tocilizumab endovenoso (EV) y Tocilizumab Subcutáneo (Sc) semanal

### **3.2. Tipo de estudio**

Se realizará un estudio observacional descriptivo, prospectivo y longitudinal basado en la revisión de historias clínicas de pacientes con artritis reumatoide del servicio de reumatología del Hospital Docente Padre Billini, que durante la pandemia COVID 19 se cambiaron de Tocilizumab endovenoso (EV) o Tocilizumab Subcutáneo (SC) semanal a Tocilizumab SC cada 10 días. El estudio tiene carácter retrospectivo porque la información de la población sujeta a estudio fue obtenida a través del tiempo. Es longitudinal debido a que los datos de las variables de estudio serán obtenidos en diferentes períodos.

### 3.3. Variables y su operacionalización

Variable	Tipo y subtipo	Definición	Indicador
Eritrosedimentación globular	Cuantitativa discreta	Medida indirecta del grado de inflamación mediante la medición de la velocidad con la que sedimentan los eritrocitos de la sangre, provenientes de una muestra de plasma	Valor reportado
Proteína C reactiva	Cuantitativa continua	Proteína hepática de fase aguda que se eleva en inflamación	Valor reportado
DAS 28	Cuantitativa continua	Índice de actividad de artritis reumatoide	Puntaje obtenido ➤ < 2,6 remisión ➤ 2,6 - 3,1 b a

			j a a c t i v i d a d ➤ 3 · 2 - 5 · 1 m o d e r a d a a c t i v i
--	--	--	--

			<p>d a d ➤ &gt; 5 . 1 a l t a a c t i v i d a d</p>
CDAI	Cuantitativa continua	Índice de actividad de artritis reumatoide	<p>Puntaje obtenido ➤ r e m i s i o n</p>

			➤ 2 , 8 - 1 0 b a j a a c t i v i d a d ➤ 1 0 , 1 - 2 2 m o d e r a
--	--	--	--

			d a a c t i v i d a d
			>22 alta actividad
SDAI	Cuantitativa continua	Índice de actividad de la enfermedad	Puntaje obtenido
			➤ < 3,4 remisión
			➤ 3,4 -

			1 1 b a j a a c t i v i d a d d ➤ 1 1 - 2 6 m o d e r a d a a c t i
--	--	--	---



			v i d a d
			>26 alta actividad
scDMARD	Cualitativa Nominal	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales	Metotrexate Sulfazalazina Leflunomida Hidroxicloroquina Azatioprina

### **3.4. Métodos y técnicas de investigación**

Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, en el cual se determinará la eficacia y seguridad del uso de Tocilizumab SC cada 10 días en pacientes con artritis reumatoide del servicio de reumatología del Hospital Docente Padre Billini que previamente utilizaban tocilizumab EV o SC semanal, que por la pandemia del COVID 19 en nuestro país se dispuso el cambio de dosificación y frecuencia de uso para así racionalizar el medicamento y utilizar el Tocilizumab EV en pacientes con COVID 19. Para obtener dicha información se seleccionaron pacientes ya diagnosticados con artritis reumatoide que utilizan Tocilizumab endovenoso o subcutáneo en monoterapia o combinado con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDsc) y fueron revisados sus expedientes clínicos. Todos los pacientes son normalmente seguidos prospectivamente en la unidad de terapia biológica, según un protocolo preestablecido de recogida sistemática de datos. Este protocolo incluye, entre otras variables, datos sobre la actividad de la enfermedad, la función física y los efectos adversos, se revisa a los pacientes en la semana 0, 4, 12 y 24.

### **3.5. Instrumento de recolección de datos**

La recolección de datos se realizó mediante la aplicación de un formulario de ocho preguntas con respuestas numéricas, dicotómicas y politómicas; estructurado con el propósito de responder y alcanzar las metas propuestas en los objetivos generales y específicos de esta investigación a partir de las variables utilizadas en la misma, el cual fue llenado con los datos de los expedientes clínicos del servicio de reumatología Hospital Docente Padre Billini. Este Incluye variables sociodemográficas (Edad y sexo), variables clinimétricas (Cantidad de articulaciones dolorosas, cantidad de articulaciones inflamadas, evaluación global del paciente, evaluación del médico), variables de laboratorio (Velocidad de eritrosedimentación globular, proteína C reactiva) antecedentes de utilización de DMARDsc (Metotrexate, azatioprina, Hidroxicloroquina, leflunomida, sulfazalacina) uso de esteroides, eventos adversos relacionados con el uso de tocilizumab. Este formulario solo fue aplicado a quienes cumplía criterios de inclusión y exclusión.

### **3.6. Selección de Población y Muestra**

#### **3.6.1. Universo**

Este estuvo comprendido por un total de 1217 pacientes registrados en base de datos del servicio de reumatología del Hospital Docente Padre Billini desde el periodo Mayo del 2020 a Octubre del 2020.

#### **3.6.2 Población**

Pacientes de ambos sexos con diagnóstico de artritis reumatoide según los criterios del colegio americano de Reumatología (ACR), del servicio del Hospital Docente Padre Billini.

#### **3.6.2. Muestra**

Está compuesta por 287 pacientes diagnosticados con artritis reumatoide que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión

#### **3.6.3. Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Artritis reumatoide según los criterios establecidos por Colegio Americano de Reumatología (ACR) pertenecientes al servicio de reumatología del hospital Padre Billini.
- Pacientes tratados con Tocilizumab endovenoso (EV) mensual o Tocilizumab 162 mg semanal subcutáneo (Sc)

#### **3.6.4. Criterios de exclusión**

- Pacientes con otras enfermedades reumáticas autoinmunes

### **3.7. Procedimientos para el procesamiento y análisis de datos**

La información fue recolectada mediante la elaboración de un cuestionario, el cual fue completado a partir de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, registrados en la base de datos del servicio de Reumatología del HDPB.

Este fue aplicado a los distintos pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide del servicio de reumatología.

Previo a esto se les suministro un consentimiento informado, detallando la aplicación de dicha información y en la cual se omitirá datos personales del paciente que acepte.

Todos los análisis se realizarán con el programa de análisis estadístico SPSS 20.0.

### **3.8. Consideraciones éticas**

La presente investigación fue ejecutada con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki y las pautas del Consejo de Organizaciones internacionales de la Ciencias Médicas (CIOMS).

Confidencialidad y anonimato de los nombres de los pacientes, en la información obtenida durante la revisión de expedientes clínicos, que permitió proteger la identidad de los pacientes.

El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para la misma fueron sometidos a la revisión del Comité de Ética del hospital y de la coordinación de la Unidad de investigación, así como a la Unidad de enseñanza del hospital Docente Padre Billini, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implicó el manejo de datos identificativos obtenidos del archivo del Hospital Docente Padre Billini, los mismos fueron manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por el investigador.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/las informantes contenida en los expedientes clínicos será protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente pueda identificar a cada personal de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente investigación, tomada de los autores, será justificada por su llamada correspondiente.

## **I. CAPITULO**

### **I.1.1. Resultados**

119 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. De los cuales 93,2 % (111) eran mujeres.

Respecto al uso de otros tratamientos concomitantes para el control de la artritis reumatoide se evidencia que el 78,15 % (93) utilizaban fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos dirigidos (scDMARD) concomitante, además de un 21,8 % (26) pacientes en Monoterapia y 12,6 % (15) se encontraban utilizando glucocorticoides.

Al momento de captar los pacientes se reportaron los siguientes índices de actividad de la artritis reumatoide medida por la escala DAS28, observandose que el 65,54 % (78) se encontraban baja actividad, 23,5 % (28) en remisión, 9,2 % (11) en actividad moderada actividad de la enfermedad y un 1,6 % (2) en alta actividad de la artritis. Con una Media del DAS28 de referencia: 2,75.

Mientras que el índice d actividad basal de la enfermedad medida por CDAI: 52,94 % (63) en remisión, 44,53 %, (53) baja actividad y 2,52 % (3) actividad moderada de la enfermedad, con una media de referencia CDAI: 2. 76.

A las 12 semanas de la utilización de tocilizumab subcutáneo cada 10 días, se encontraron los siguientes índices de actividad medidos por la escala DAS28: 62,1 % (74) baja actividad, 26,8 % (32) en remisión y 10,9 % (13) en actividad moderada moderada de su enfermedad, mientras que el índice de actividad a las 12 semanas evaluado por CDAI reflejó : 55,46 % (66) en remisión, 31 % (40) en baja actividad y 10,92 % (13) en actividad moderada moderada de la artritis reumatoide.

Al finalizar el estudio a la Semana 24 el índice de actividad de la artritis reumatoide de los pacientes que se encontraban recibiendo tocilizumab subcutáneo cada 10 días mediante DAS 28 resultó : 58,8 % (70) en baja actividad, 16,8 % (20) en remisión, 14,2 % (17) en actividad moderada y 3,3 % (4) en alta actividad de su enfermedad. Mediante la escala CDAI a las 24 semanas encontramos que el 83,19 % (99) estaba remisión, 10,92 % (13) en actividad baja, 2,52 % (3) en actividad moderada y un 2,52% (3) en actividad alta de la enfermedad.

Cuadro No.1. Características socio demográficas, según sexo de los pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide, que asistieron a la aplicación de terapia biológica de tipo tocilizumab subcutáneo cada 10 días en el servicio de reumatología en el Hospital Docente Padre Billini en el periodo mayo 2020 a octubre 2020.

Características sociodemográficas.	N=119	Por ciento
Sexo		%
Masculino	8	6.8%
Femenino	111	93.2%
<b>Total</b>	<b>119</b>	

Fuente: Arch. Serv. de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini

En la distribución general según el sexo como características sociodemográficas encontramos que estuvo representado mayormente por el sexo femenino en un 93.2 por ciento.

Cuadro No.2 Características sociodemográficas, según edad de los pacientes con artritis reumatoide que asisten a la aplicación de tocilizumab subcutáneo cada 10 días en el servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini durante el periodo mayo 2020 a octubre 2020.

Edad	N=119	Por ciento
30-49 años	34	40.00%
50- 69 años	71	57.14%
≥70 años	6	2.86%
<b>Total</b>	<b>119</b>	<b>100.0%</b>

Fuente: Arch. Serv. de Reumatología del Hospital Padre Billini.

En la distribución de pacientes según la edad, de 30-49 años 34 casos (40.0%); de 50- 69 años 71 casos (57.14%); y pacientes con edad superior a los 70 años 6 casos (2.86%). Siendo el mayor porcentaje entre los de 50 y 69 años alcanzando así el 57.14% de los casos.

Cuadro No.3. Distribución de Tratamientos utilizados concomitante al uso de terapia biológica de tipo tocilizumab subcutáneo cada 10 días por los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide del servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini durante el periodo mayo 2020 a octubre 2020.

Tratamientos	Cantidad	Porcentaje
DMARDsc	93	65.6%
Glucocorticoides	15	12.6%
Monoterapia con tocilizumab	26	21.8%

Fuente: Arch. Serv. de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini.

La distribución según el tipo de tratamiento utilizado en conjunto a tocilizumab subcutáneo cada 10 días resultó ser : 93 (65.6%) pacientes utilizando fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales DMARDsc; 15 pacientes ( 12.6%) utilizando glucocorticoides y 26 pacientes (21.8%) en monoterapia. Siendo más frecuente la utilización de DMARDsc en conjunto con tocilizumab subcutáneo.

Cuadro No.4. Índice de actividad basal de los pacientes con artritis reumatoide que asistieron a la aplicación de tocilizumab subcutáneo cada 10 días en el servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini durante el periodo mayo 2020 a octubre 2020.

Índice de actividad Artritis Reumatoide DAS28 BASAL	N=119	Porcentaje
DAS28 remisión	28	23.50%
DAS28 baja actividad	78	65.54%
DAS28 moderada actividad	11	9.20%
DAS28 alta actividad	2	1.60%

Fuente: Arch. Serv. de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini .

Las actividad basal de la enfermedad medida por el score DAS28 fueron: 65,54 % (78) baja actividad; 23,5 % (28) remisión; 9,2 % (11) actividad moderada y 1,6 % (2) alta actividad. Encontrándose la mayoría de los pacientes en baja actividad de la artritis reumatoide

Cuadro No.5. Índice de actividad a la semana 12 de los pacientes con artritis reumatoide que asistieron a la aplicación de tocilizumab subcutáneo cada 10 días en el servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini durante el periodo mayo 2020 a octubre 2020.

Índice de actividad Artritis Reumatoide DAS28 SEMANA 12	N=119	Porcentaje
DAS28 remisión	32	26.8%
DAS28 baja actividad	74	62.1%
DAS28 moderada actividad	13	10.9%

Fuente: Arch. Serv. de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini .

Las actividad a la semana 12 de la enfermedad medida por el score DAS28 fueron: 62,1 % (74) baja actividad; 26,8 % (32) remisión y 10,9 % (13) actividad moderada. Encontrándose la mayoría de los pacientes en baja actividad de la artritis reumatoide a las 12 semanas y ninguno en alta actividad de la enfermedad.

Cuadro No.6. Índice de actividad a la semana 24 de los pacientes con artritis reumatoide que asistieron a la aplicación de tocilizumab subcutáneo cada 10 días en el servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini durante el periodo mayo 2020 a octubre 2020.

Índice de actividad Artritis Reumatoide DAS28 SEMANA 24	N=119	Porcentaje
DAS28 remisión	20	16.8%
DAS28 baja actividad	70	58.8%
DAS28 moderada actividad	17	14.2%
DAS28 alta actividad	4	3.3%

Fuente: Arch. Serv. de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini .

Las actividad a la semana 24 de la enfermedad medida por el score DAS28 fueron: 58,8 % (70) baja actividad; 16,8 % (20) remisión; 14,2 % (17); Actividad moderada y 3,3 % (4) actividad alta. Encontrándose la mayoría de los pacientes en baja actividad de la artritis reumatoide a las 24 semanas.



Cuadro No.7. Tipo de eventos adversos presentados en los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que asistieron a la aplicación de tocilizumab subcutáneo cada 10 días en el servicio de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini durante el periodo mayo 2020 a octubre 2020.

Evento adverso Presentado	Cantidad	Porcentaje
Reacción en el sitio de la inyección	2	1.56%
Hipertransaminasemia	3	2.52%

Fuente: Arch. Serv. de Reumatología del Hospital Docente Padre Billini.

## I.2. Discusión

Las enfermedades reumatológicas más conocidas son la artritis reumatoide (AR), artritis reumatoide juvenil, artritis psoriásica, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, arteritis de células gigantes, polimialgia reumática, gota, síndrome de Sjögren y espondilitis anquilosante. Estos hallazgos demuestran la naturaleza dinámica de la incidencia y prevalencia de estas condiciones, un reflejo del impacto de los factores genéticos y ambientales.

La última década también ha traído nuevos conocimientos sobre la comorbilidad asociada con las enfermedades reumáticas, incluso con el tratamiento; las personas con enfermedades reumatológicas tienen un alto riesgo de desarrollar varios trastornos comórbidos, que estas afecciones pueden tener características atípicas y, por lo tanto, pueden ser difíciles de diagnosticar, y experimentan peores resultados después de la comorbilidad en comparación con la población general. En conjunto, estos hallazgos subrayan la complejidad de las enfermedades reumáticas y destacan el papel clave de la terapia biológica.

Los agentes biológicos han hecho avanzar sustancialmente el tratamiento de los trastornos inmunológicos, incluidas las enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas. Sin embargo, estos medicamentos a menudo se asocian con eventos adversos, que incluyen reacciones alérgicas, inmunológicas y otras reacciones no deseadas. Los agentes biológicos pueden afectar a casi cualquier órgano o sistema del cuerpo y pueden ocurrir inmediatamente,

en cuestión de minutos a horas, o con un retraso de varios días o más después del inicio de la terapia biológica. Aunque algunas reacciones adversas son una consecuencia directa de la inhibición funcional de antígenos dirigidos por agentes biológicos, la patogenia de otros, resultando un desequilibrio inducido por fármacos del sistema inmunológico, factores intermediarios y cofactores, una complejidad que complica su predicción.

El estudio de los doctores Pérez-Zafrilla B, Descalzo MA, Loreto Carmona L. en España tras realizar un análisis, para estimar la frecuencia de aparición de las reacciones relacionadas con la administración de las terapias biológicas, encontrando un 19,6 por ciento de acontecimientos adversos.

Por otro lado, Grado D, Tejeda B. realizaron un estudio sobre la seguridad y dosificación del tocilizumab (TCZ). Donde se reportó que tocilizumab para la artritis reumatoide (AR) que inhibe la IL-6. Encontraron efectos adversos leves o moderados, dentro de ellos se comentó la frecuencia de los episodios de neutropenias las cuales se presentaron en menos de 2 por ciento en comparación con otros efectos adversos, la cual no requirió ningún tratamiento.

El estudio de Titto et al; reportó en el 2003, registro 1,037 pacientes de los cuales 750 usaban biológicos, siendo el sexo femenino más frecuente en el 68.9% y la edad promedio de 46 años. Entre las patologías más frecuente se destaca la artritis reumatoide en el 62.1 por ciento y espondilitis anquilosante en el 16 por ciento. Los efectos adversos se presentaron en el 32 por ciento, siendo acontecimiento grave en el 2 por ciento.

Gómez-Reino et al; observó los efectos adversos en el 46 por ciento, con un 2.5 por ciento de los cuales con eventos mortales. El 90 por ciento de los pacientes presentaba una artritis agresiva, con evidencia de erosiones, a pesar de tratamiento y diagnóstico temprano dicha enfermedad.

Las terapias biológicas están emergiendo como una opción terapéutica importante para muchas personas con enfermedades autoinmunes e inflamatorias debilitantes. A medida que se sigue observando una expansión en el número de agentes aprobados por la FDA, es probable que ocurran más reacciones adversas imprevistas.

### **I.3. Conclusiones**

Luego de ser analizados y discutidos los resultados relacionados a la efectividad y seguridad de tocilizumab subcutáneo cada 10 días en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide y de haber dado respuesta a cada uno de los objetivos del estudio, se formulan las siguientes conclusiones:

Se demuestra que la optimización de la dosis de Tocilizumab Subcutáneo cada 10 días es eficaz para mantener la remisión clínica y/o la baja actividad durante al menos 6 meses.

Tocilizumab SC cada 10 días permite mantener la remisión o la baja actividad clínica, reduciendo los costos y podría ser una alternativa en nuestros países para optimizar el tratamiento.

El cambio en la vía de administración y el tiempo de aplicación de Tocilizumab no demostró exacerbación, esta opción evaluada circunstancialmente podría ser una posibilidad de optimización de la dosis en pacientes con baja actividad clínica o remisión durante al menos 6 meses y un buen perfil de seguridad, lo que reduciría los costos a largo plazo.

### **I.4. Recomendaciones**

Luego de analizar los resultados obtenidos en este estudio, sugerimos las siguientes recomendaciones:

1. Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, se recomienda llevar a cabo la creación de programas de educación sobre las terapias biológicas, enfatizando en los efectos secundarios que estos pudiesen ocasionar y como prevenirlos, con el fin de ayudar a evitar las complicaciones que conlleva el uso de terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumatológicas.
2. A la Unidad de Terapias Biológicas del Hospital Padre Billini, se recomienda continuar los esfuerzos para seguir brindando educación y atención de alta calidad a

los pacientes con enfermedades autoinmunes que requieren la administración y monitorización de medicamento biológicos.

3. Al servicio de Reumatología del Hospital Francisco E. Moscoso Puello incluir en las evaluaciones regulares la optimización de terapias biológicas de tipo tocilizumab para reducir costos al sistema de salud.
4. Utilizar los conceptos y resultados de este estudio como una importante fuente de información que se pueda utilizar en estudios futuros relacionados con la medicación de alta complejidad en los pacientes con enfermedad reumática.
5. Se les recomienda a los pacientes crear conciencia con el buen manejo de sus consultas periódicas ya que esto garantiza la buena monitorización del médico reumatólogo ante la necesidad de optimizar los tratamientos y de esta manera reducir los eventos adversos.
6. Utilizar las herramientas de medición de actividad de la enfermedad DAS28 y CDAI en cada consulta y medicación para evaluar la eficacia y seguridad de las terapias biológicas en especial tocilizumab.

## Referencias Bibliograficas

1. A. Pasma, A. van't Spijker, J.M. Hazes, J.J. Busschbach, J.J. Luime. Factors associated with adherence to pharmaceutical treatment for rheumatoid arthritis patients: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.*, 43 (2013), pp. 18-28
2. J.L. Nam, K.L. Winthrop, R.F. van Vollenhoven, K. Pavelka, G. Valesini, E.M. Hensor, *et al.* Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis.*, 69 (2010), pp. 976-986
3. J.R. Maneiro, E. Perez-Pampin, E. Salgado, L. Carmona, J.J. Gomez-Reino. Observational study of optimization of biologic therapies in rheumatoid arthritis: A single-centre experience. *Rheumatol Int.*, 34 (2014), pp. 1059-1063
4. K. Yamamoto, H. Goto, K. Hirao, A. Nakajima, H. Origasa, K. Tanaka, *et al.* Long-term safety of tocilizumab: Results from 3 years of followup postmarketing surveillance of 5573 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol.*, 42 (2015), pp. 1368-1375
5. N. Ishiguro, T. Atsumi, M. Harigai, T. Mimori, N. Nishimoto, T. Sumida, *et al.* Effectiveness and safety of tocilizumab in achieving clinical and functional remission, and sustaining efficacy in biologics-naive patients with rheumatoid arthritis: The FIRST Bio study. *Mod Rheumatol.*, 27 (2017), pp. 217-226
6. A. Ogata, T. Atsumi, T. Fukuda, Y. Hirabayashi, M. Inaba, N. Ishiguro, *et al.* Sustainable efficacy of switching from intravenous to subcutaneous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).*, 67 (2015), pp. 1354-1362
7. A. Kivitz, E. Olech, M. Borofsky, B.M. Zazueta, F. Navarro-Sarabia, S.C. Radominski, *et al.* Subcutaneous tocilizumab versus placebo in combination with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).*, 66 (2014), pp. 1653-1661
8. G.R. Burmester, A. Rubbert-Roth, A. Cantagrel, S. Hall, P. Leszczynski, D. Feldman, *et al.* Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients with RA at week 97 (SUMMACTA). *Ann Rheum Dis.*, 75 (2016), pp. 68-74
9. Cohen S, Hurd E, Cush J, *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with

- methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46(3): 614-24.
10. Gómez Reino C. Artritis Reumatoide. Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. 5o Edición. 2008; 26:185-198.
  11. Coombs J H, Blom BJ, Breedveld, et al. Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active Janus Kinase (JAK) inhibitor: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 413-416.
  12. Pincus T, Callahan LF. Reassessment of twelve traditional paradigms concerning the diagnosis, prevalence, morbidity and mortality of rheumatoid arthritis. *Scan J Rheumatol Suppl* 1989; 79: 67-96.
  13. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2572-81.
  14. K T Jorgensen, B V Pedersen, S Jacobsen, R J Biggar, M Frisch. National Cohort study of reproductive risk factor for rheumatoid arthritis in Denmark: a role for Hypermesis gestational hypertension and preeclampsia. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 358-363.
  15. EW Karlson, S C Chang, J Cui, et al. Gene-environment interaction between HLA – DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 54-60.
  16. De Vries RR, Huizinga TW, Toes RE. Redefining the HLA and RA association: to be or not to be anti-CCP positive. *J Autoimmun* 2005; 25 Suppl: 21-5.
  17. Lundström E, Källberg H, Smolnikova M, et al. Opposing effects of HLA-DRB1 13 alleles on the risk of developing anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 924-30.
  18. Bang SY, Lee KH, Cho SK, Lee HS, Lee KW, Bae SC. Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 369-77.
  19. Nishimoto N. Interleukin-6 as a therapeutic target in candidate inflammatory diseases. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 483-7.
  20. De Paz B, Alperi LM, Ballina GF, et al. Interleukin 10 and tumor necrosis factor-alpha genotypes in rheumatoid arthritis-association with clinical response to glucocorticoids. *J Rheumatol* 2010; 37: 503-11.
  21. Smith J, Haynes M. Rheumatoid Arthritis a molecular understanding. *Ann Intern Med* 2002; 136: 908-922.
  22. Van Hoogmoed D, Fransen J, Bleijenberg G, Van Riel P. Physical and psychosocial correlates of severe fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20353956.
  23. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2009;373(9664):659-72.

24. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376(9746):1094-108.
25. Ficha técnica de Tocilizumab, ROCHE Farma, SA.
26. Venkiteshwaran A. Tocilizumab. *MAbs* 2009; 1: 432-8.
27. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Bal- lina J, Gabriel R, Laffon A;EPISER Study Group. The prevalence of rheumatoid arthritis in the gen- eral population of Spain. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(1):88-95. <sup>[11]</sup><sub>SEP</sub>
28. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheu- matoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005;4(3):130-6.
29. Carbonell J, Cobo T, Balsa A, Descalzo MA, Carmona L; SERAP Study Group. The incidence of rheumatoid arthritis in Spain: results from a nation- wide primary care registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(7):1088-92.
30. S W Syversen, G L Goll, D Van Der Heijde, et al. Prediction of Radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 345-351.
31. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-19.
32. Jimenez-Boj E, Nöbauer-Huhmann I, Hanslik-Schna- bel B, et al. Bone erosions and bone marrow edema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1118-24.
33. Van de Sande MG, de Hair MJ, van der Leij C, et al. Different stages of rheumatoid arthritis: features of the synovium in the preclinical phase. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):772-7.
34. Samuels J, Ng YS, Coupillaud C, Paget D, Meffre E. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis. *J Exp Med*. 2005;201(10):1659-67.
35. Vang T, Congia M, Macis MD, et al. Autoimmune-associated lymphoid tyrosine phosphatase is a gain-of-function variant. *Nat Genet*. 2005;37(12):1317-9.
36. Mahdi H, Fisher BA, Källberg H, Plant D, et al. Specific interaction between genotype, smoking and autoimmunity to citrullinated alpha-enolase in the etiology of rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2009;41(12):1319-24.
37. Haringman JJ, Gerlag DM, Zwinderman AH, et al. Synovial tissue macrophages: a sensitive biomarker for response to treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(6):834-8.
38. Desiree MFM, van dern Heidje DM, van Piet LCM et al. Older versus younger onset rheumatoid arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective followup study of early rheumatoid arthritis. *J Rheuma tol*. 1991;18(9):1285-9.
39. Lansbury J, Haut DD. Quantitation of the manifestations of rheumatoid arthritis. 4. Area of joint surfaces as an index to total joint inflammation and deformity. *Am J Med Sci*. 1956;232(2):150-5.

40. Chang LW, Gowans JD, Granger CV, Millender LH. Entrapment neuropathy of the posterior interosseous nerve. A complication of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1972;15(4):350-2.
41. Winfield J, Cooke D, Brook AS, Corbett M. A prospective study of the radiological changes in the cervical spine in early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis.* 1981;40(2):109-14.
42. Hastings DE, Parker SM. Protrusio acetabuli in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 1975;(108):76-83.
43. Gerber NJ, Dixon AS. Synovial cysts and juxta-articular bone cysts (geodes). *Semin Arthritis Rheum.* 3. ed 9.;1974:323-348.
44. Rask MR. Achilles tendon rupture owing to rheumatoid disease. Case report with a nine-year follow-up. *JAMA.* 1978;239(5):435-6.
45. Vidigal E, Jacoby RK, Dixon AS, Ratliff AH, Kirkup J. The foot in chronic rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1975;34(4):292-7.
46. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, et al. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study. *J Rheumatol.* 2011;38(6):983-9. [SEP]
47. Wisnieski JJ, Askari AD. Rheumatoid nodulosis. A relatively benign rheumatoid variant. *Arch Intern Med.* 1981;141(5):615-9.
48. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med.* 1978;89(6):888-92.
49. Liu X, Loughran TP Jr. The spectrum of large granular lymphocyte leukemia and Felty's syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2011;18(4):254-9.
50. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(3):360-6.
51. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1583-91. [SEP]
52. Roldan CA, DeLong C, Qualls CR, Crawford MH. Characterization of valvular heart disease in rheumatoid arthritis by transesophageal echocardiography and clinical correlates. *Am J Cardiol.* 2007;100(3):496-502.
53. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008;59(12):1690-7.
54. Naranjo A, Carmona L, Gavrila D, et al; EMECAR Study Group. Prevalence and associated factors of anterior atlantoaxial luxation in a nation-wide sample of rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(4):427-32.
55. Carmona L, González-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, et al. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(9):897-900.



56. Tsumi E, Lifshitz, T, Bu-Shakra M. Eye involvement in rheumatoid arthritis in children and adults. *Harefuah* 2006; 145: 451-6
57. Ishii W, Kishida D, Suzuki A, Shimojima Y, Matsuda M, Hoshii Y, Ikeda SI. A case with rheumatoid arthritis and systemic reactive AA amyloidosis showing rapid regression of amyloid deposition on gastroduodenal mucosa after a combined therapy of corticosteroid and etanercept. *Rheumatol Int* 2009 Oct 10. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19820941.
58. Nordin H, Pedersen LM. Kidney function problems in rheumatoid arthritis. *Ugeskr Laeger* 1996 May 27; 158: 3137-40.
59. Icardi A, Araghi P, Ciabatonni M, Romano U, Lazzarini P, Bianchi G. Kidney involvement in rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2003; 55: 76-85.
60. Luime JJ, Colin EM, Hazes JM, Lubberts E. Does anti-mutated citrullinated vimentin have additional value as a serological marker in the diagnostic and prognostic investigation of patients with rheumatoid arthritis? A systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 337-44.
61. Jiang Y, Genant HK, Watt I, Cobby M, Bresnihan B, Aitchison R, McCabe D. A multi-center, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1001-9.
62. Suresh E. Recent advances in rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J* 2010; 86(1014):243-50
63. Vasanth LC, Foo LF, Potter HG, et al. Using Magnetic Resonance Angiography to Measure Abnormal Synovial Blood Vessels in Early Inflammatory Arthritis: A New Imaging Biomarker? *J Rheumatol* 2010. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20360190
64. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-24. <sup>[1]</sup><sub>SEP</sub>
65. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2569-81.
66. Jayakumar K, Norton S, Dixey J, et al; Early Rheumatoid Arthritis Study (ERAS). Sustained clinical remission in rheumatoid arthritis: prevalence and prognostic factors in an inception cohort of patients treated with conventional DMARDs. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(1):169-75.
67. Pincus T, Ferraccioli G, Sokka T, et al. Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 review. *Rheumatology (Oxford)*.

- 2002;41(12):1346-56.
68. American College of Rheumatology Ad hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 723 -31.
  69. K Visser, D Van Heijde. Optimal Dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68: 1094-1099.
  70. Kremer JM. Safety, efficacy, and mortality in a long-term cohort of patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate: followup after a mean of 13,3 years. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 984-5.
  71. De Jong PH, Hazes JM, Han HK, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1331-9.
  72. Schnabel A, Herlyn K, Burchardi C, Reinhold-Keller E, Gross WL. Long term tolerability of methotrexate at doses exceeding 15 mg per week in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1996; 15: 195-200.
  73. Alcorn N, Saunders S, Madhok R. Benefit-risk assessment of leflunomide: an appraisal of leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing. *Drug Saf*. 2009; 32: 1123-34.
  74. Ciompi ML, Amoresano C, Balzarini P, et al. Sodium gold thiosulfate therapy: an open, viewed, multicenter trial in rheumatoid arthritis patients followed for two years. *Reumatismo* 2002; 54:251-6.
  75. Firestein G. Artritis Reumatoide. Kelley Tratado de Reumatología. Vol II .2006: 65: 1053- 1109.
  76. Ravinder M, E Willian St Clair et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alfa monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *The Lancet* 1999; 354: 1932-1939. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy
  77. Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-602
  78. Maini R N. Sustained Improvement over two years in physical function, structural damage, and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and metotrexate 2004; 50: 1051-1065.
  79. Anaka Y, Takeuchi T, Mimori T, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remi- cade in RA) study. *Ann Rheum Dis*. 2010. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20360136.

80. Mulleman D, Méric JC, Paintaud G, et al. Infliximab concentration monitoring improves the control of disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11: 178.
81. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006 Jan; 54: 26-37.
82. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, 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: 753-9.
83. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate; the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003. 48: 35.
84. Bang LM, Keating GM. Adalimumab: a review of its use in rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 2004; 18: 121-39.
85. Yung RL. Etanercept Immunex. *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2: 216- 21.
86. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. 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; 28: 675-81.
87. Van der Heijde D, Klareskog L, Singh A, et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 328-34.
88. Van der Heijde D, Landewé R, van Vollenhoven R, Fatenejad S, Klareskog L. Level of radiographic damage and radiographic progression are determinants of physical function: a longitudinal analysis of the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1267-70.
89. Buch MH, Boyle DL, Rosengren, S et al. Mode of action of abatacept in rheumatoid arthritis patients having failed tumour necrosis factor blockade: a histological, gene expression and dynamic magnetic resonance imaging pilot study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1220- 1227.
90. Cohen SB, Rubbert A. Bringing the clinical experience with anakinra to the patient. *Rheumatology* 2003; 42: 36-40.
91. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B-cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83: 435-445.
92. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1390-400.
93. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. REFLEX trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating

- primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793-2806.
94. Schneeberger EE, Marengo MF, Papisidero SB, et al. Clinimetría en Artritis Reumatoidea. *Rev Arg Reumatol* 2008;19(2):8-23.
  95. van Riel PLCM, van Gestel AM, Scott DL, on behalf of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials. The EULAR handbook of clinical assessments in rheumatoid arthritis. Alpen a den Rijn. The Netherlands: *Van Zuiden Communications*, 2000;2:7-37.
  96. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):38-43.
  97. Mäkinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Möttönen T, et al. Disease activity score 28 as an instrument to measure disease activity in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34(10):1987-91.
  98. Vinicio C. Clínicimetría en Reumatología. *Fundamentos de medicina.* 7a ed. Editorial CIB. 2011;13; pp, 159-178.
  99. Guías argentinas de práctica clínica en el tratamiento de artritis reumatoidea. *Rev Argent Reumatol.* 2008; 2(19):3-27.
  100. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res.* 2002;4(suppl 3): S233-S242. [L]  
[SEP]
  101. Yamasaki K, Taga T, Hirata Y, et al. Cloning and expression of the human interleukin-6 (BSF-2/IFN beta 2) receptor. *Science.* 1988; 241:825-828. [L]  
[SEP]
  102. Rose-John S, Scheller J, Elson G, et al. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol.* 2006; 80:227-236.
  100. Choy E *Rheum Dis Clin North Am* 2004;30(2):405–15
  101. Morcos PN. Relationship of Tocilizumab Dose and Neutrophil Counts. ACR/ARHP. Pennsylvania Convention Center. October, 2009
  102. Gonzales A, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and general population. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3583-7.
  103. Bergman GJ, Hochberg MC, Boers M, Wintfeld N, Kielhorn A, Jansen JP. Indirect Comparasion of Tocilizumab and other biologic Agents in Patients with Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Semin Arthritis Rheumato* 2010; PubMed PMID: 20223500.
  104. Tamura T, Udagawa N, Takahashi N, et al. Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11924-8.
  105. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2968-80.
  106. Shetty A, Hanson R, Korsten P, et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond. *Drug Des Devel Ther* 2014;28;8: 349-64.
  107. Actemra (tocilizumab) [prescribing information]. South San Francisco: Genentech, Inc.; 2010. [L]  
[SEP] Rubbert-Roth A, Goupille PM, Moosavi S, et al. First experiences with pregnancies in RA patients (pts) receiving tocilizumab (TCZ) therapy. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:384. [L]  
[SEP]

108. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008; 58:2968-2980.
109. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2010; 375:2099-2108.
110. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:609-621. <sup>[L]</sup><sub>SEP</sub>
111. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a <sup>[L]</sup><sub>SEP</sub> 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67:516-523. <sup>[L]</sup><sub>SEP</sub>
112. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:2817-2829.
113. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis.* 2013; 72:43-50.
114. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy is superior to adalimumab monotherapy in reducing disease activity in patients with rheumatoid arthritis: 24 weeks data from the ADACTA trial. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(suppl 3):152.
115. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, et al. Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *Rheumatol.* 2013;40(6):768-780.
116. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2011;13: R141.
117. Yamamoto K, Goto H, Hirao K, et al. Longterm safety of tocilizumab: results from 3 years of followup postmarketing surveillance of 5573 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol.* 2015;42(8):1368-1375.
118. Genovese MC, Sebba A, Rubbert-Roth A, et al. Long-term safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis clinical trials [abstract 2217]. Presented at the Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology and Association of Rheumatology Health Professionals: Arthritis and Rheumatism Conference. Chicago, 2011.
119. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2012; 308:898-908.
120. Product Monograph. HC Drugs and Health Products. Available at <http://webprod5.hc->

[sc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?code=83533&lang=eng](https://sc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?code=83533&lang=eng).

121. Strang AC, Bisioendial RJ, Kootte RS, et al. Pro-atherogenic lipid changes and decreased hepatic LDL receptor expression by tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2013;229(1):174-181.

**Cronograma:**

<b>Variables</b>	<b>Tiempo: 2017-2018</b>
Redacción del título	<b>Abril 2020</b>
Revisión bibliográfica	<b>Mayo 2020</b>
Esquema del ante proyecto	<b>Octubre 2020</b>
Objetivos de la investigación	<b>Noviembre 2020</b>
Justificación	<b>Noviembre 2020</b>
Elaboración del marco teórico	<b>Diciembre 2020</b>
Elaboración del instrumento	<b>Diciembre 2020</b>
Recolección de datos	
Procesamiento y análisis de datos	
Redacción del trabajo final	
Presentación definitiva	
Encuadernación	

**Presupuesto:**

<b>Actividades</b>	<b>Descripciones</b>	<b>Costo RD\$</b>
Impresión de anteproyecto	Imprimir anteproyecto con fin de aprobación	<b>\$ 1800</b>
Transporte	Gasolina	<b>\$ 5,000</b>
Impresión de cuestionario	Imprimir instrumento con fin de recolección de datos	<b>\$ 700</b>
Impresión de trabajo final	Imprimir tesis y empastar	<b>\$ 4,500</b>
Material gastable	Papel bond, calculadora, resaltadores, lapiceros	<b>\$ 1,500</b>
Total		<b>\$ 43,500</b>



Apéndice

**Anexo 1. Instrumento de recolección de datos.**

**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE TOCILIZUMAB SC CADA 10 DIAS EN UNA  
COHORTE DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE CON  
TOCILIZUMAB EV Y TOCILIZUMAB SC SEMANAL DEL SERVICIO DE  
REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DOCENTE PADRE BILLINI, SANTO  
DOMINGO, REPÚBLICA DOMINICANA.  
MAYO 2020 A OCTUBRE 2020**

Iniciales del paciente \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_

Sexo: F ( ), M ( )

Velocidad de eritrosedimentacion globular (VSG): Basal T0 \_\_\_\_ Semana 4\_\_\_\_ semana 12  
\_\_\_\_ Semana 24\_\_\_\_

Proteina c Reactiva (PCR): Basal T0 \_\_\_\_ Semana 4\_\_\_\_ semana 12 \_\_\_\_ Semana 24\_\_\_\_

Tocilizumab: EV ( ), SC ( )

DMARDsc: si ( ), no ( )

DMARDsc: Metotrexate ( ), Leflunomida ( ), Hidroxicloroquina ( ), Cloroquina ( ),  
Azatioprina ( ), Otros ( )

DAS 28: Basal T0 \_\_\_\_ semana 4\_\_\_\_ semana 12\_\_\_\_ semana 24\_\_\_\_

CDAI: Basal T0 \_\_\_\_ semana 4\_\_\_\_ semana 12\_\_\_\_ semana 24\_\_\_\_

SDAI: Basal T0 \_\_\_\_ semana 4\_\_\_\_ semana 12\_\_\_\_ semana 24\_\_\_\_

### Anexo 3 Formulario solicitud de examen proyecto final



## Trabajo Profesional II Escuela Medicina Formulario Solicitud de Examen Proyecto Final

### Informaciones importantes:

- 1.- Los estudiantes entregaran esta solicitud de examen final a través de su profesor de Trabajo Profesional II junto a tres ejemplares encuadernados en espiral que corresponderán a los tres jurados del examen (Asesor Metodológico, Asesor Clínico y Profesor lector).
- 2.- Se programara la presentación final en el horario de clases y en el aula asignada, invitando a un Profesor Lector, por lo menos con una semana de antelación.

Semestre \_\_\_ Fecha Solicitud: \_\_\_\_\_

### I.- Integrantes del grupo solicitante

Nombre completo	Matrícula	Teléfonos	Correo
1) Teresandris Polanco Mora		809-984-0671	<u>tpolancomora gmail.com</u> Teresandris_pm@hotmail.com

### II. Tema:

**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE TOCILIZUMAB SC CADA 10 DIAS EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE CON TOCILIZUMAB EV Y TOCILIZUMAB SC SEMANAL DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DOCENTE PADRE BILLINI, SANTO DOMINGO, REPÚBLICA DOMINICANA. MAYO 2020 A OCTUBRE 2020**

.....  
PARA SER LLENADO EN LA ESCUELA DE MEDICINA

Asesor Metodológico: \_\_\_\_\_ Asesor Clínico: \_\_\_\_\_

Profesor Lector: \_\_\_\_\_

Hoja Evaluación del Informe Final

República Dominicana



Facultad de Ciencias de la Salud Escuela de Medicina <sup>[1]</sup><sub>SEP</sub>  
Hoja de Evaluación Final

**Sustentante**

---

**Teresandris Polanco Mora**

**Asesores**

---

**Dra. Matilde Peguero**  
Asesor Metodológico

---

**Dr. Roberto Muñoz Louis**  
Asesor Clínico

---

**Dra. Carmen Beltre**  
Jefe de Enseñanza e Investigación clínica

---

**Dr. Rafael Alba Férez**  
Jurado/Lector

---

**Dr. Edral Bautista**  
Jurado/Lector

---

**Dr. Tirso Valdez Lorie**  
Jurado/Lector

**Autoridades Escuela de Medicina**

---

**Dr. Marcos Núñez**  
Decano

---

**Dra. Violeta González Pantaleón**  
Directora Académica

**Calificación:** \_\_\_\_\_ **Fecha:** \_\_\_\_\_

Anexo 9: Formularios Evaluación Presentación Oral Trabajo Profesional II

**Universidad Iberoamericana (UNIBE) Escuela de Medicina**

**Formulario de Evaluación del trabajo profesional II Evaluación de la presentación oral**

**Nombre del Estudiante:** Teresandris Polanco Mora **Semestre:** \_\_\_\_\_ **Profesor**  
**Fecha** \_\_\_\_\_ **Título del Proyecto:** Efectividad y seguridad del tocilizumab SC cada 10 días en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide con tocilizumab EV y Tocilizumab SC semanal del servicio del Hospital Docente Padre Billini, Santo Domingo, República Dominicana. Mayo 2020-octubre 2020

1. Calidad de la comunicación verbal y presentación personal.

Habla claramente, su expresión oral es muy buena. Proyecta buena imagen personal.

Habla claramente, su expresión oral muestra titubeos pausas y repetición de palabras. Proyecta una imagen per

Habla claramente, su expresión oral es inexacta con frecuencia usa muletillas. Su imagen personal es descuidada

No habla claramente, lee directamente sus apuntes. Su expresión oral es inexacta y usa tantas muletillas que pro  
imagen personal es inadecuada.

2. Uso de material de apoyo

Presenta material bien elaborado y adecuado, haciendo referencias adecuadas a éste

Presenta material adecuado, pero hace sólo algunas referencias a éste

Presenta algún material, no adecuado al tema. Hace pocas referencias a éste.

No presenta material

3. Estructura del trabajo

Sintetiza adecuadamente los contenidos, con una buena secuencia de ellos. Responde correctamente las pregun

Presenta una síntesis incompleta del trabajo pero con una secuencia adecuada. Responde correctamente las pre

Presenta una síntesis incompleta del proyecto y su secuencia inadecuada. Responde algunas preguntas

No presenta los elementos básicos de la estructura de la presentación oral.

4. Uso de lenguaje científico

Emplea correctamente una amplia variedad de lenguaje científico, presenta información detallada y compleja a  
más difíciles usando un lenguaje científico eficazmente.

Reconoce y emplea una variedad razonable de vocabulario científico para presentar la mayor parte de la información y comunica la mayoría de sus ideas usando un lenguaje científico eficazmente.

Reconoce vocabulario científico básico, muestra cierta capacidad de presentar información en una forma apropiada y comunica ideas usando cierto lenguaje científico eficazmente.

No utiliza en forma apropiada el lenguaje científico, presenta la información desordenadamente.

5. Uso del tiempo asignado

Aprovecha el tiempo asignado en forma óptima, completando su presentación a tiempo.

Se ajusta al tiempo asignado pero no lo aprovecha bien

Se ajusta al tiempo asignado pero no termina su presentación.

Excede el tiempo asignado o le resulta insuficiente.

Se obtendrá un promedio entre los tres profesores evaluadores) Nota Final \_\_\_\_\_ (

(15 %):<sup>[1]</sup><sub>SEP</sub>Firma Profesor: \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_



Decanato de Investigación Académica UNIBE  
Comité de Ética Institucional  
Sub Comité de Ética Estudiantil



Nombre y matrícula del/bs Estudiante/s: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Escuela: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_ Correo: \_\_\_\_\_

El siguiente formulario está diseñado para determinar si las investigaciones de Trabajo de Grado propuestas por los estudiantes de la Universidad requieren el sometimiento de una aplicación completa al Comité de Ética Institucional. Por favor conteste las siguientes preguntas:

1. El estudio es retrospectivo:  Sí  No
2. El estudio contempla una intervención:  Sí  No
3. La población que se estudiará en su investigación está conformada por:  
 Niños  Adolescentes  Adultos  Personas de la tercera edad

Si sus participantes son adultos, indique si estos tienen alguna de las siguientes características (seleccione todas las que apliquen):

<input type="checkbox"/> Discapacidad fisicomotora	<input type="checkbox"/> VIH/SIDA	<input type="checkbox"/> Gay/Lesbiana/Bisexual
<input type="checkbox"/> Discapacidad física	<input type="checkbox"/> Embarazo	<input type="checkbox"/> Trabajadoras sexuales
<input type="checkbox"/> Discapacidad cognitiva	<input type="checkbox"/> Usuarios de drogas	<input type="checkbox"/> Hombres que tienen sexo con hombres
<input type="checkbox"/> Enfermedad mental		<input type="checkbox"/> Transgénero
<input type="checkbox"/> Personas encarceladas	<input type="checkbox"/> Otro, especifique:	<input type="checkbox"/> Inmigrantes
<input type="checkbox"/> Personas que han estado encarceladas		<input type="checkbox"/> Indocumentados

Título del proyecto: \_\_\_\_\_

Describa brevemente el procedimiento a utilizar en su investigación y el tipo de diseño del mismo:

PARA USO ADMINISTRATIVO

Número de Aplicante: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Decisión del DIA:  Aprobado  Someter aplicación completa

Si su formulario ha sido aprobado puede proceder a realizar la investigación. \_\_\_\_\_

Firma

