

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

---

# **Eficacia y Seguridad del tratamiento con Tocilizumab en pacientes con Artritis Reumatoide**

---

Dra. María Isabel Acosta Colman

**Directores de Tesina**  
**Dra. Sara Marsal**  
**Prof. Vicens Fonollosa**

PERIODO DE CONVOCATORIA: JUNIO-2010

## INDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>4</b>
<b>1. ARTRITIS REUMATOIDE</b>	<b>5</b>
1.1. Concepto y epidemiología de la AR	5
1.2. Etiología y patogenia de la AR	5
1.3. Manifestaciones clínicas de la AR	7
1.4. Diagnóstico de la AR	8
1.5. Tratamiento de la AR	11
1.5.1. Tratamiento con FAMEs	11
1.5.2. Tratamiento con Terapias Biológicas	16
<b>2. TOCILIZUMAB (anti IL-6)</b>	<b>22</b>
2.1. Interleucina-6	23
2.1.1. Descripción	23
2.1.2. Acciones sistémicas	23
2.1.3. Acciones de la IL-6 en la AR	25
2.2. Tocilizumab	26
2.2.1. Descripción	26
2.2.2. Farmacocinética	27
2.2.3. Posología y administración	27
2.2.4. Eficacia clínica	28
2.2.5. Seguridad	31
<b>OBJETIVOS</b>	<b>34</b>
<b>PACIENTES Y MÉTODOS</b>	<b>36</b>
1. ENSAYO CLÍNICO MA2157: ESTUDIO ACT-SURE	37
1.1. Diseño	37
1.2. Población del estudio	37
1.3. Dosis de TCZ	39
1.4. Administración de TCZ	39
1.5. Seguimiento de pacientes	39
1.6. Valoración de la eficacia clínica	40
1.7. Acontecimientos adversos	40
2. ANALISIS ESTADÍSTICO	41
<b>RESULTADOS</b>	<b>42</b>
1.1. Características de los pacientes	43
1.2. Evolución de los parámetros clínicos	43

1.3. Evolución de los parámetros de laboratorio .....	48
1.4. Evolución del DAS28 y la respuesta ACR .....	51
1.5. Eficacia clínica de TCZ .....	53
1.6. Seguridad de TCZ .....	55
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>60</b>
1. Eficacia y seguridad de TCZ .....	61
2. Eficacia y seguridad de los tratamientos biológicos en la AR .....	65
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>68</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>70</b>

# **INTRODUCCIÓN**

## **1. ARTRITIS REUMATOIDE**

### **1.1. CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGIA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE**

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica caracterizada por una inflamación crónica de la membrana sinovial y con destrucción articular. <sup>(1)</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 extraarticulares <sup>(2)</sup>.

La AR afecta al 0,5 % de la población adulta en España, es más frecuente en mujeres (3:1) y su comienzo puede ocurrir a cualquier edad, aunque es más frecuente entre los 40 y 60 años. La incidencia está aumentada 2-3 veces entre familiares de pacientes y en gemelos homocigotos con una concordancia del 30 %, reflejando un evidente componente genético que sigue un modelo de herencia poligénico <sup>(3)</sup>.

Conforme progresa la enfermedad el daño articular se hace irreversible y conduce a una pérdida de la función y a una marcada deformidad. Diversos estudios a largo plazo han demostrado que la AR produce una discapacidad importante, en aproximadamente el 70 % de los pacientes después de más de 10 años de enfermedad <sup>(2)</sup>. Produce un impacto negativo sobre la calidad de vida al limitar de forma importante las actividades de la vida diaria incluyendo la función física, social y ocupacional <sup>(4)</sup>. Por otro lado la AR está asociada con un incremento de la morbilidad y mortalidad de los pacientes con respecto a la población general <sup>(5)</sup>.

### **1.2. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE**

Aunque la patogénesis de la AR 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 <sup>(6)</sup>. Actualmente se conoce que la respuesta inflamatoria es mediada por distintos tipos de células (linfocitos T y linfocitos B, macrófagos, células dendríticas... etc.) que producen citoquinas proinflamatorias directamente involucradas en la destrucción articular <sup>(2)</sup>.

Los agentes infecciosos tienen una marcada influencia en la activación del sistema inmune, por lo que han sido los factores más investigados como potenciales

agentes causales. Como resultado se han publicado algunas observaciones indirectas 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 la AR en sujetos genéticamente predispuestos<sup>(3)</sup>.

Durante el embarazo, un elevado porcentaje de pacientes con AR relativamente estable alcanzan la remisión y en el post-parto los síntomas pueden incluso exacerbarse. Muchos estudios han investigado una posible asociación entre los factores hormonales y el riesgo de padecer AR. Se estima que la mayor incidencia de AR en las mujeres está relacionada de alguna manera con las hormonas sexuales. Los estrógenos tienen un efecto activador sobre el sistema inmunitario y este podría ser un factor que explique la mayor incidencia de esta enfermedad en el sexo femenino<sup>(7)</sup>.

El factor de riesgo genético más fuertemente asociado a la AR se localizó en la región HLA (*Human Leukocyte Antigen*). Determinados alelos del gen HLA-DRB1 están asociados con la AR, específicamente los alelos HLA-DR\*04 y HLA-DR\*01 que comparten una secuencia de aminoácidos similar “glutamina-leucina-arginina-alanina-alanina” (QKRAA) en el dominio implicado en la presentación del antígeno al receptor del linfocito T<sup>(3,8)</sup>. Esta secuencia, común a los diferentes alelos del gen HLA-DRB1 asociados a padecer la AR, se ha denominado epítipo compartido y es la influencia genética más importante en la susceptibilidad a padecer la AR<sup>(3)</sup>. Entre otros genes asociados a la susceptibilidad a la enfermedad, se han descrito el PTPN22 (*Protein Tyrosine Phosphatase, Non-receptor Type 22*), también implicado en la activación y función de los linfocitos T<sup>(1)</sup>.

El efecto de los alelos del gen HLA-DRB1 que no comparten el epítipo compartido es poco conocido. Se realizó un estudio caso-control para analizar su efecto sobre el riesgo de desarrollar anticuerpo contra el péptido citrulinado anticíclico (anti-CCP). El gen HLA-DRB1\*13 se objetivó como un factor de protección para la AR anti-CCP positivo. No se objetivó ninguna asociación con el alelo HLA-DRB1\*03 y la AR con anti-CCP negativos. Por el contrario la combinación de los alelos HLA-DRB1\*03 y DRB1\*13 se asoció de forma significativa con un mayor riesgo de desarrollar AR con anti-CCP negativos<sup>(9,10)</sup>. En cualquiera de los casos estos resultados no son concluyentes y deben confirmarse con otros estudios.

Recientemente se ha demostrado que el hábito tabáquico está asociado al riesgo de producir AR en los sujetos con presencia del epítipo compartido. Estos alelos se asocian principalmente con la AR anti-CCP positiva. La

combinación de tabaquismo y la presencia del epítipo compartido aumentó el riesgo de padecer AR con anti-CCP positivo 36,11 veces y aumentó el riesgo de padecer AR con anti-CCP negativo 12,29 veces, en comparación con el riesgo entre los no fumadores no portadores de dichos alelos. Se demostró que la presencia de esta variación genética y el tabaquismo se asocia con una mayor susceptibilidad de padecer AR, independientemente de la presencia de anticuerpos anti-CCP, aunque la asociación es mayor en este subgrupo<sup>(11)</sup>.

En la patogenia de la AR 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 disregulación 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>(12, 13, 14)</sup>. Los niveles de citocinas en los pacientes con AR han sido correlacionados con ciertos rasgos clínico-patológicos. Por tanto, un cierto número de moléculas y células inmunes son un blanco potencial para la terapia biológica de la AR.

### **1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE**

La AR tiene una distribución simétrica y poliarticular aunque al inicio puede tener una presentación asimétrica. La rigidez matutina de larga duración es uno de los síntomas de comienzo más frecuente. Entre un 8-15% de los pacientes con AR los síntomas tienen un inicio agudo<sup>(3)</sup>.

Las articulaciones más frecuentemente afectadas son las articulaciones metacarpofalángicas (MCP), interfalángicas proximales (IFP), metatarsfalángicas (MTF) y los carpos. Los síntomas en las grandes articulaciones generalmente aparecen después de la afectación de las pequeñas articulaciones.

Un síntoma frecuentemente referido por las pacientes con AR es la fatiga que en algunos pacientes puede llegar a ser tan importante como en el síndrome de fatiga crónica en algunos pacientes. Según un estudio publicado recientemente la fatiga en la AR se ha relacionado preferentemente con el dolor y la función y menos con la inflamación, aunque también se encuentra en gran parte relacionada con los factores psicosociales<sup>(15)</sup>.

Los nódulos reumatoides son la manifestación extraarticular más frecuente y se presentan aproximadamente en un 10-25 % de los pacientes. Estos se localizan con preferencia en las zonas periarticulares y las expuestas a presiones mecá-

nicas como el olecranon, el tendón de Aquiles y el occipucio. También pueden presentarse en diferentes órganos como el pulmón. Son más frecuentes en pacientes con Factor Reumatoide (FR) positivo y pueden aparecer en pacientes tratados con Metotrexato (MTX). La vasculitis reumatoide clínicamente detectable ocurre en el 1-4 % de los pacientes con AR<sup>(3,16)</sup>. En algunos pacientes pueden presentarse formas graves de vasculitis necrotizante.

La afectación ocular se produce con frecuencia en la AR y puede afectar a todas las capas de los ojos<sup>(17)</sup>. El 25 % de los pacientes con AR tienen manifestaciones oculares que incluyen la queratoconjuntivitis seca, la escleritis, la episcleritis, la queratitis, las úlceras corneales, la vasculitis de la retina ...etc. La queratoconjuntivitis seca es la más frecuente de todas y se observa en un 15 a 20 % de los pacientes<sup>(3)</sup>.

En relación a la afectación neurológica, la AR rara vez es causa de paquime-ningitis y neuritis óptica, no obstante siempre debe ser considerada a la hora de hacer el diagnóstico diferencial<sup>(18)</sup>. En los casos de meningitis reumatoide se ha demostrado una infiltración linfocítica meníngea, asociado a una vasculitis. Puede ser necesario realizar una biopsia cerebral y/o meníngea para establecer el diagnóstico<sup>(19)</sup>.

Los pacientes con AR pueden presentar pericarditis, miocarditis o afectación valvular. La pericarditis es la manifestación cardíaca más frecuente (50 %) pero suele ser asintomática y la incidencia en autopsias se ha detectado en más del 30 %<sup>(3,20)</sup>.

En relación a la afectación pulmonar en la AR se incluye la pleuritis, los nódulos reumatoides 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 broncoalveolar<sup>(20)</sup>.

La afectación renal es relativamente frecuente y clínicamente significativa porque empeora el curso y aumenta la mortalidad de estos pacientes. La mayor parte de los problemas renales en la AR se relacionan con la presencia de vasculitis, amiloidosis y sobre todo en relación con las complicaciones del tratamiento médico de la enfermedad, siendo los principales fármacos nefrotóxicos las sales de oro, la penicilamina y la ciclosporina<sup>(21, 22, 23)</sup>.



Tal y como ya se ha comentado anteriormente la AR se caracteriza por la presencia de una inflamación persistente. Este hecho es un componente clave en el desarrollo de la aterosclerosis que por su importancia debemos considerarla a la hora de evaluar las manifestaciones extraarticulares de la AR.

La inflamación persistente conduce a la activación de las células endoteliales, lo que, a través de un aumento en la expresión de las moléculas de adhesión leucocitaria, promueve un entorno favorable para el desarrollo de la aterosclerosis. Dado que el incremento de la mortalidad cardiovascular asociada a la AR, el seguimiento adecuado de estos pacientes debe incluir la prevención del riesgo cardiovascular, además del control de la actividad de la enfermedad.

#### 1.4. DIAGNÓSTICO DE LA 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. Los criterios de clasificación actualmente vigentes son los postulados por la ACR (*American College of Rheumatology*) en 1987 y se presentan en la siguiente tabla <sup>(24)</sup>.

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

<b>Rigidez matutina</b>	Rigidez matutina articular que dura al menos 1 hora
<b>Artritis de 3 o más grupos articulares</b>	Al menos 3 grupos articulares deben estar inflamados simultáneamente y ser objetivados por un médico. Los 14 grupos articulares son: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsfalángicas
<b>Artritis de las articulaciones de las manos</b>	Al menos una articulación de las manos debe estar inflamada (carpos, metacarpofalángicas, interfalángicas)
<b>Artritis simétrica</b>	Afectación simultánea del mismo grupo articular (definido en el criterio 2) en ambos lados del cuerpo
<b>Nódulos reumatoides</b>	Nódulos subcutáneos en prominencias óseas, superficies de extensión o en zonas yuxta-articulares observados por un médico
<b>Factor reumatoide en suero</b>	Presencia de valores elevados de factor reumatoide por cualquier método con un resultado en controles inferior al 5%
<b>Alteraciones radiológicas</b>	Alteraciones radiológicas típicas de artritis reumatoide en radiografías postero-anteriores de las manos. Debe existir erosión u osteoporosis yuxta-articular clara y definida en articulaciones afectadas

Los marcadores serológicos juegan un importante papel en la detección de la AR. El FR y los antiCCP son claves en el diagnóstico de sospecha en pacientes con AR de inicio<sup>(25)</sup>.

Desde que los estudios de Rose y colaboradores confirmaron los hallazgos de Waaler que relacionaba un factor en el suero de los pacientes con AR con la aglutinación de eritrocitos de cordero normales y sensibilizados, la presencia o ausencia de FR en el suero de pacientes con AR ha centrado la atención de muchos estudios<sup>(24)</sup>.

Sin embargo en los últimos años el descubrimiento de los anticuerpos anti-CCP ha permitido refinar el diagnóstico de la AR. La presencia de los anticuerpos tiene una especificidad del 96 %<sup>(26)</sup> y una sensibilidad del 68 %. Actualmente los criterios diagnósticos de la AR están siendo revisados por un comité de expertos y se prevé su publicación en el próximo congreso del EULAR (*European League Against Rheumatism*). La utilización del FR y la presencia de los anticuerpos anti-CCP permiten el diagnóstico precoz de la AR en pacientes con artritis de reciente comienzo<sup>(26)</sup>.

Aquellos pacientes con una AR activa de forma persistente y con presencia del FR positivo tienen más del 70 % de probabilidades de desarrollar daño articular (i.e. erosiones óseas) a los 2 años del inicio de la enfermedad. A su vez, dentro de los 2 años de evolución y sin tratamiento adecuado, el 70 % de los pacientes van a presentar lesiones radiográficas irreversibles<sup>(2)</sup>.

Desde el punto de vista radiográfico son características la osteoporosis periarticular, la disminución del espacio articular y las erosiones. En fases iniciales puede observarse la tumefacción del tejido subcutáneo periarticular y en fases muy avanzadas subluxaciones y desestructuración articular<sup>(27)</sup>.

Hasta ahora, la radiografía convencional ha sido considerada como el patrón de oro para la detección de las lesiones óseas y la valoración de la progresión de la enfermedad pero su sensibilidad es limitada. Recientemente se han desarrollado otras técnicas de imagen para poder identificar erosiones en forma más precoz y para poder modificar la terapia, si es necesario. Entre estas nuevas técnicas se encuentran la resonancia magnética nuclear (RMN) y la ecografía articular<sup>(26)</sup>.

La RMN permite detectar erosiones óseas en fases muy iniciales, incluso cuando aun 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. Así mismo la detección de neovascularización sinovial mediante

angioresonancia en etapas muy iniciales nos permite detectar aquellos pacientes con más probabilidad de desarrollar una enfermedad inflamatoria crónica<sup>(28)</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. Su incorporación en la práctica diaria es fundamental para el diagnóstico de la AR de inicio y en aquellos pacientes con AR tratados donde el seguimiento requiere valorar la respuesta a la terapia, el daño estructural o incluso la remisión de la enfermedad<sup>(29)</sup>.

Tanto la ecografía de alta resolución con Doppler como la RMN tienen gran valor en la valoración de la remisión de la enfermedad ya que se ha demostrado que la sinovitis subclínica puede provocar una progresión del daño articular en pacientes con remisión clínica aparente. Por medio de estas técnicas actualmente se puede tener una valoración más exacta y un seguimiento más estrecho de la actividad inflamatoria en estos pacientes<sup>(29)</sup>.

## **1.5. TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE**

El tratamiento de la AR ha experimentado avances muy importantes durante la última década. Esto se debe en gran medida a dos circunstancias: el desarrollo de un nuevo tipo de tratamiento, los denominados tratamientos biológicos y el de una estrategia terapéutica más ambiciosa, que utiliza los distintos tratamientos de forma más eficiente para conseguir la remisión clínica de la enfermedad.

### **1.5.1. TRATAMIENTO CON FARMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD**

#### **- GLUCOCORTICOESTEROIDES**

El uso de glucocorticoesteroides (GC) en el tratamiento de la AR es motivo de controversia desde hace más de medio siglo. Durante los años 50 ya se conocía la acción beneficiosa de los GC sobre la enfermedad pero al mismo tiempo su toxicidad asociada limitaba su uso.

La prednisona para la AR generalmente puede indicarse a dosis de 10-20 mg/día en las etapas más agudas y a la dosis de 5 mg/día como dosis de mantenimiento hasta conseguir el control clínico. La eficacia de la prednisona a dosis inferiores de 5 mg/día no ha sido bien establecida<sup>(30)</sup>.

El efecto adverso más frecuente de los GC es el Síndrome de Cushing, que empieza a ser evidente después de al menos 1 mes de tratamiento aunque su incidencia es dosis dependiente. Se observa un fenotipo cushingoide en un 16% de los pacientes expuestos a una dosis de entre 5-7,5 mg /día de prednisona por más de 6 meses<sup>(31)</sup>.

La hipertensión arterial está bien establecida como efecto adverso de los GC y se observa en el 20% de los pacientes expuestos a este tipo de fármaco. En algunos estudios se ha propuesto que el umbral para que los GC induzcan la hipertensión arterial es de 7,5 mg/día<sup>(32)</sup>.

Las dosis inferiores a 5 mg/día durante más de seis meses se han relacionado con edema de miembros inferiores, aumento de los episodios de epistaxis y con ganancia de peso. El glaucoma y la depresión se relaciona con mayor frecuencia a dosis superiores a 7,5 mg/día<sup>(32)</sup>.

## **- METOTREXATO**

El metotrexato (MTX) es el Fármaco Modificador de la Enfermedad (FAME) 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>(33)</sup>.

El MTX oral debe de iniciarse a dosis de entre 10-15 mg/semana con una escalada rápida de 5 mg cada 2-4 semanas hasta 20-30 mg /semana dependiendo de la respuesta clínica y la tolerancia. 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 oral<sup>(34)</sup>. No obstante algunos autores sugieren que el cambio estaría reservado solo en caso de insuficiente respuesta o de intolerancia por vía oral<sup>(35)</sup>.

La prescripción de al menos 5 mg de ácido fólico a la semana en dosis única asociado al tratamiento con MTX está ampliamente recomendado ya que se ha comprobado una mayor tolerancia.

En un estudio realizado por Schnabel y colaboradores se objetivó que el 27% de los pacientes que comenzaron con dosis de 15 mg / semana necesitaban un aumento de la dosis por ineficacia, en comparación con el 3% de los que co-

menzaron con dosis de 25 mg / semana. Aunque se observa a una mayor toxicidad gastrointestinal en el grupo de mayor dosis, el porcentaje de los pacientes con disminución de la dosis debido a la toxicidad fue similar (i.e.9 %) en ambos grupos <sup>(36)</sup>.

El MTX 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 MTX <sup>(35)</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 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>(37)</sup>. La elevación de las enzimas hepáticas ocurre especialmente durante los primeros 4 años de tratamiento (69-88 %). El numero de eventos neurológicos (21-38 %) y de citopenias (20-25 %) también permanecen constantes con el tiempo <sup>(35,37)</sup>.

En otro estudio se objetivó que a los 3 años de tratamiento con MTX el 8,3 % presentaban infecciones serias y la gran mayoría de estas ocurrían durante los primeros 2 años de tratamiento (79 %) <sup>(38,39)</sup>.

La utilización de otros agentes en combinación con el MTX produce un aumento de la eficacia. En varios estudios se ha observado que la combinación de MTX y un antagonista del TNF-alfa fue más eficaz que la monoterapia con MTX en la mejoría del estado funcional y los síntomas, especialmente en la AR grave de inicio. Aunque no se ha comprobado, el riesgo de efectos adversos graves es probable que sea mayor con tales combinaciones. No hay evidencia firme de que otras combinaciones de fármacos antirreumáticos son más eficaces que las combinaciones de TNF-alfa-antagonista y MTX. En pacientes en los que los antagonistas del TNF-alfa habían fracasado, una combinación de Rituximab (RTX) y MTX fue más eficaz que MTX solo <sup>(35,40)</sup>.

Los antagonistas del TNF-alfa (Etanercept y Adalimumab) cuando se utilizan como monoterapia en ensayos clínicos no fueron más eficaces que el MTX en estudios de dos años de seguimiento <sup>(36,37)</sup>

En la práctica, el MTX se sitúa en la primera línea de fármacos antirreumáticos. Si la monoterapia con MTX no es eficaz, o cuando la AR de inicio es grave, la asociación de un antagonista del TNF-alfa puede ser beneficiosa<sup>(41)</sup>.

## - LEFLUNOMIDA

La Leflunomida (LFN) 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 tirosinasa. La DHODH es una enzima clave en la síntesis de las pirimidinas.

La LFN se administra por vía oral y fue autorizada para el tratamiento de la AR en 1998. La LFN tiene una eficacia similar al tratamiento con MTX y la SZP, y solo en un solo estudio se ha demostrado que es superior a estos fármacos a los 24 meses<sup>(36)</sup>.

En un estudio diseñado para comparar la eficacia y seguridad de la LFN vs el MTX en combinación con terapias anti-TNF-alfa se reclutaron 120 pacientes con AR con una elevada actividad de la enfermedad a pesar de ser tratados con MTX (15 mg / semana) o LFN (20 mg / día) durante 3 meses. En cada uno de estos pacientes, el tratamiento con MTX o LFN fue continuado y se asoció al azar con un fármaco anti-TNF-alfa: infliximab, etanercept, o adalimumab<sup>(42)</sup>. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las variaciones del DAS28 (*Disease Activity Score*) y en las respuestas ACR entre los dos grupos. Además, se observó un riesgo significativamente mayor de efectos adversos graves, por el contrario, el tratamiento combinado con LFN y anti-TNF-alfa fue más fácilmente tolerado que la terapia combinada con MTX y anti-TNF-alfa<sup>(42)</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 (SZP) pero mayor que la objetivada con MTX.

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

El metabolito activo de la LFN 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>(41)</sup>.

### **- SALES DE ORO**

Las sales de oro pueden ser administradas por vía oral o intramuscular y se ha demostrado que puede reducir los síntomas y signos de la AR, aunque su mecanismo de acción no está bien definido. El uso temprano de inyecciones de sales de oro puede retrasar la progresión de las erosiones óseas articulares <sup>(24)</sup>.

En un estudio realizado con 126 pacientes con AR que recibieron tiosulfato sódico de oro se demostró la reducción de la actividad de la enfermedad (DAS28) después de los 6 meses de tratamiento. Los efectos secundarios se objetivaron en el 13,8 % de todos los casos <sup>(43)</sup>.

A pesar de su uso continuado durante muchas décadas, su eficacia es discutida y actualmente son medicamentos en desuso que se reservan para pacientes en los que todas las demás alternativas terapéuticas han fracasado. Esto básicamente es debido al elevado número de acontecimientos adversos que ocurren durante su administración y a su efecto terapéutico reducido <sup>(3)</sup>.

### **- SALAZOPIRINA**

La SZP es un FAME alternativo para el tratamiento de la AR cuya eficacia se ha establecido en varios estudios. En pacientes con AR precoz se ha demostrado que la SLZ fue superior al placebo en la reducción de la inflamación y la actividad clínica de la enfermedad <sup>(24)</sup>.

Su administración es por vía oral y su eficacia depende de la liberación intestinal de la parte activa de la molécula, el ácido 5-aminosalicílico, con propiedades antiinflamatorias <sup>(3)</sup>. Principalmente produce toxicidad gastrointestinal y del sistema nervioso central.

Actualmente su uso se limita a la administración aislada en formas leves de AR o en combinación con otros FAMES o terapias biológicas <sup>(24)</sup>.

## **- D-PENICILAMINA**

Utilizada inicialmente con éxito aparente, se demostró que producía un descenso selectivo de las células T CD4<sup>(24)</sup>. La elevada toxicidad de este fármaco ha hecho que cada vez sea menos utilizado. Sus efectos tóxicos son sobre todo hematológicos, renales, mucocutáneos y gastrointestinales. Entre las renales destaca la elevada incidencia del síndrome nefrótico. En un estudio retrospectivo donde se incluyeron registros de Medline desde 1963 hasta 2004 se observó que la dosis media de D-penicilamina en el momento del diagnóstico del síndrome nefrótico fue de 1,09 g/día. La duración media del tratamiento antes del desarrollo del síndrome nefrótico era casi de 1 año. El hallazgo histopatológico más común fue la glomerulonefritis membranosa. La mayoría de los pacientes tuvieron una reducción considerable, e incluso la desaparición de la proteinuria en los 7 meses después de retirar el tratamiento con D-penicilamina<sup>(44)</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 autoantígenos. 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 hidroxiclороquina (HCQ) + MTX y la monoterapia con MTX. La terapia combinada con MTX y HCQ fue más eficaz que la monoterapia con MTX en pacientes con AR<sup>(45)</sup>.

El acontecimiento adverso más importante es la toxicidad retiniana sobre todo en relación a la cloroquina lo que obliga a un revisión oftalmológica periódica<sup>(3,24)</sup>.

## **1.5.2. TRATAMIENTO CON TERAPIAS BIOLÓGICAS**

### **- ACCION ANTI TNF ALFA**

Los tratamientos biológicos representan una verdadera revolución, no solo en el tratamiento de la AR sino también en el campo de otras enfermedades inflamatorias crónicas como son la enfermedad de Crohn, la psoriasis y la espondilitis anquilosante, entre otras.



Desde el descubrimiento del papel del TNF-alfa en la patogenia de la AR, tres inhibidores del TNF-alfa, Infliximab (INF), Etanercept (ETA) y Adalimumab (ADA), han sido ampliamente utilizados para el tratamiento de la AR. Más recientemente, dos nuevos inhibidores del TNF, Certolizumab pegol (CP) y Golimumab (GOL) han aumentando el número de terapias biológicas con este mismo mecanismo de acción.

A finales de la década de los 90, se publicaron los primeros ensayos clínicos con fármacos biológicos anti-TNF y confirmaron la importancia biológica del TNF en la patogénesis de la inflamación crónica. Hasta abril de 2009, más de dos millones de pacientes en todo el mundo habían recibido terapias anti- TNF-alfa. Alrededor del 60 % de los pacientes que no se han beneficiado de los tratamientos no biológicos clásicos para estas enfermedades inflamatorias crónicas responden a los antagonistas del TNF. Al menos la mitad de los pacientes que responden logran la remisión completa de la enfermedad.

En forma paradójica se han reconocido algunos efectos adversos, como la exacerbación de psoriasis en pacientes con AR establecida o la reactivación de una tuberculosis latente con mayor preferencia en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales <sup>(46, 47, 48)</sup>.

## **- INFLIXIMAB**

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano–murino quimérico producido mediante tecnología de ADN recombinante. Este anticuerpo 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>(46)</sup>.

Se ha observado que la terapia con Infliximab (INF) asociado a MTX produce una mejoría sustancial en pacientes con AR activa después del tratamiento con MTX. Esta terapia combinada no solo mejora los síntomas y signos de la AR sino que también mejora la calidad de vida y los indicadores biológicos de la inflamación <sup>(49)</sup>. Se ha objetivado un incremento no significativo de las infecciones en pacientes con terapia combinada de MTX e INF con respecto a pacientes con MTX como monoterapia <sup>(50, 51, 52)</sup>. Se observó además una inhibición significativa del daño estructural, incluyendo las erosiones <sup>(51,53,54)</sup>.

## **- ADALILUMAB**

El adalilumab (ADA) es el primer anticuerpo monoclonal humanizado, administrado por primera vez a un paciente en 1997. El ADA es un anticuerpo del 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 (ADA) más MTX frente a la monoterapia con MTX o ADA en pacientes con AR temprana y agresiva que no habían recibido previamente tratamiento con MTX<sup>(55)</sup>. Después de 2 años de tratamiento, el 49 % de los pacientes que recibieron terapia combinada mostraron remisión de la enfermedad (DAS28 <2,6) y el 49 % mostraron una respuesta clínica importante (respuesta ACR70 mantenida al menos durante 6 meses). Los perfiles de eventos adversos fueron comparables en los tres grupos<sup>(55)</sup>. En este estudio también se demuestra una inhibición progresiva del daño estructural en el grupo de terapia combinada.

En el estudio ARMADA (Long Term Efficacy and Safety of Adalimumab plus Methotrexate in patients with Rheumatoid Arthritis) se utilizó ADA (40 mg /15 días) combinado con MTX y en monoterapia y se comparó con un grupo placebo más MTX. En cuanto a la eficacia tanto en la terapia combinada como en monoterapia el ADA se asoció con mejorías significativamente mayores desde el inicio en cuanto a las respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 con respecto al grupo placebo más MTX. También se asoció a mejorías significativas de la calidad de vida determinado mediante el HAQ y una reducción de la progresión radiológica del daño estructural articular también de manera significativa<sup>(56,57)</sup>.

El ADA fue generalmente bien tolerado tanto en terapia combinada como en monoterapia. En el estudio ARMADA, no hubo diferencias significativas entre ADA y el grupo placebo (en combinación con MTX) en la incidencia de eventos adversos. Sin embargo, la incidencia de reacciones en el sitio de inyección fue significativamente mayor con ADA que en el grupo placebo. No hubo casos de tuberculosis en ningún grupo estudiado<sup>(56, 57, 58)</sup>. Así, el ADA se situó como una opción terapéutica de efecto anti-TNF-alfa para el tratamiento de adultos con AR refractaria a FAMES<sup>(58)</sup>.

## **- ETANERCEPT**

Etanercept (ETA) es una proteína de fusión recombinante obtenida mediante la

unión del receptor soluble p75 (tipo II) del TNF-alfa con la porción Fc de una IgG1 humana. Esta proteína de fusión se une al TNF-alfa impidiendo que interactúe con su receptor.

Está aprobado para su uso por vía subcutánea en el tratamiento de pacientes con AR activa moderada a grave, artritis reumatoide juvenil, psoriasis cutánea y articular, espondilitis anquilosante y psoriasis tanto en los E.E.U.U. como en la Unión Europea desde el año 2000. También se puede utilizar en combinación con MTX en pacientes que no responden adecuadamente a MTX en monoterapia<sup>(59)</sup>.

El estudio TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) incluyó 685 pacientes tratados con ETA combinado con MTX vs un grupo tratado con MTX en monoterapia. En este estudio se demostró que la combinación de ETA y MTX en el tratamiento de la AR es superior a la monoterapia, mejorando la función, la calidad de vida y la progresión radiográfica del daño estructural<sup>(60, 61, 62)</sup>.

#### **- GOLIMUMAB**

Golimumab (GOL) es un fármaco de acción anti-TNF-alfa monoclonal humanizado que bloquea el TNF soluble y el transmembrana. Está indicado en el tratamiento de la AR moderada a severamente activa en combinación con MTX, en pacientes adultos con artritis psoriásica activa y progresiva ya sea solo o en combinación con MTX, y en pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa que han tenido una respuesta inadecuada a las terapias convencionales. El GOL es bien tolerado en los ensayos clínicos con un perfil de seguridad comparable al de otros inhibidores del TNF-alfa actualmente disponibles. La ventaja del producto es que puede ser administrada por vía subcutánea una vez al mes. El GOL está siendo evaluado actualmente en otras enfermedades inflamatorias crónicas<sup>(63, 64)</sup>.

#### **- CERTOLIZUMAB PERGOL**

El Certolizumab pegol (CP) es un nuevo antagonista del TNF que ha demostrado su eficacia en la AR y en la enfermedad de Crohn y ha sido recientemente aprobado por la agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la AR. Se trata del primer antagonista del TNF pegilado, es decir unido a polietilenglicol y libre de región Fc, ello le confiere propiedades farmacológicas distintas a los demás agentes inhibidores de esta citocina. La unión del etilenglicol le permite

incrementar su vida media a unos 14 días y puede contribuir a una mejor distribución en el tejido inflamado. La ausencia de la fracción Fc evita la citotoxicidad mediada por complemento o anticuerpos y reduce la apoptosis, hecho que le diferencia de los otros anticuerpos monoclonales. La monoterapia intravenosa con CP ha demostrado una clara eficacia en el control de signos y síntomas de la AR en ensayos clínicos en fase II.

Los distintos estudios de fase III con CP en la AR han demostrado una marcada eficacia clínica en pacientes con respuesta inadecuada a FAME. Entre las características más llamativas de la eficacia y la seguridad de CP en pacientes con AR merece la pena destacar su rapidez de acción y una mayor tolerancia <sup>(65)</sup>.

## **- OTRAS TERAPIAS BIOLÓGICAS CON DISTINTOS MECANISMOS DE ACCIÓN**

### **- ABATACEPT**

A pesar de la marcada eficacia de las terapias biológicas anti-TNF-alfa, hasta el 30-50 % de los pacientes tienen una respuesta insuficiente a este tipo de terapia. Esta observación ha impulsado la búsqueda de enfoques alternativos específicos. El ABA es un fármaco bloqueador de la coestimulación CTLA4Ig (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 IgG1), formado a partir de la fusión del dominio externo de la CTLA4 humana y la cadena pesada de la región constante de la IgG1 humana <sup>(66)</sup>.

El ABA ha demostrado una clara eficacia en pacientes con AR y una respuesta inadecuada a MTX que es comparable a los observados en los estudios realizados con anti-TNF. Su eficacia ha sido confirmada en grupos de pacientes en las que había fracasado una o más terapias, con una eficacia también confirmada en el grupo de pacientes que han fracasado con la terapia con anti-TNF <sup>(67)</sup>. ABA en combinación con MTX ha demostrado su eficacia en la limitación de la progresión del daño estructural en pacientes con AR después de un año de tratamiento <sup>(66, 67)</sup>.

### **- ANAKINRA**

La proteína antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1Ra) es una glicoproteína inhibidora de la 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>(2)</sup>.

Fue aprobado en el año 2001 en E.E.U.U. y en el año 2002 en Europa para el tratamiento de la AR. La eficacia del ANA ha sido demostrada en monoterapia y en combinación con MTX en pacientes con AR en la mejora de los signos y síntomas y en retardar la progresión radiológica del daño articular<sup>(68)</sup>.

El primer ensayo que se llevó a cabo en Europa en pacientes con AR activa y ANA en monoterapia demostró que el tratamiento con ANA fue más eficaz que el placebo en la mejora de los signos y síntomas de la AR y en retardar la progresión radiológica. Sin embargo aunque no existen estudios comparativos directos su eficacia en general puede ser menor que las descrita en relación a otras terapias biológicas. Además su administración persistente se asocia en un determinado subgrupo de pacientes a episodios claros de reactivación de la enfermedad<sup>(68)</sup>.

El efecto adverso más significativo asociado al tratamiento con ANA fue la presencia de reacción en la zona de inyección en un elevado número de pacientes<sup>(69)</sup>.

Su uso está actualmente muy limitado a casos claramente refractarios a otros tratamientos<sup>(70,71)</sup>.

## **- RITUXIMAB**

Es un 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 (RTX) se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína transmembrana no glucosilada, expresada en los linfocitos pre B y B maduros causando la depleción selectiva de los linfocitos CD20+<sup>(72)</sup>.

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 principales estudios que evalúan la seguridad y eficacia del RTX en el tratamiento de la AR son el estudio DANCER de fase Iib<sup>(73)</sup> de valoración de dosis y el estudio REFLEX fase III<sup>(74)</sup> de respuesta insuficiente a fármacos antagonistas del TNF-alfa.

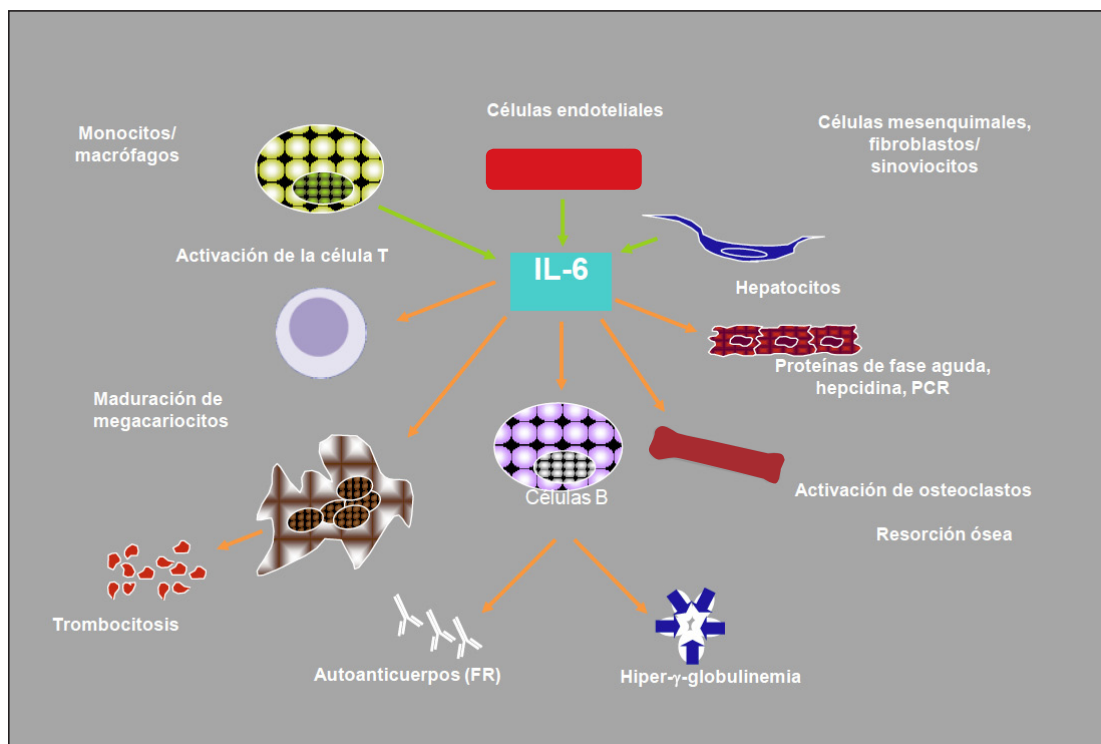
## 2. TOCILIZUMAB (ANTI-IL6)

### 2.1. INTERLEUCINA 6

#### 2.1.1. DESCRIPCIÓN DE LA INTERLEUCINA 6

La interleucina 6 (IL-6) es una citoquina proinflamatoria que fue identificada en 1986 como un factor soluble producido por los linfocitos T, con efectos estimuladores del crecimiento celular y en la síntesis de inmunoglobulinas por los linfocitos B.

Esta interleucina es producida por una amplia variedad de tipos celulares que incluye macrófagos endoteliales, células gliales, queratinocitos y fibroblastos. Estos parecen la fuente celular más abundante de la IL-6 en el estroma de la médula ósea y en la membrana sinovial inflamada (Figura 1) <sup>(3,24,75,76)</sup>.



**Figura 1: Producción de IL-6 por varios tipos de células y su participación en numerosas actividades biológicas.**

Adaptado de: Choy E Rheum Dis Clin N Am 2004;30(2):405–15

## - RECEPTORES DE IL-6

Esta interleucina actúa a través de la unión a dos tipos de receptores específicos:

- Receptores de IL-6 unidos a membranas (mIL-6R). Estos receptores se encuentran en la superficie de los hepatocitos, neutrófilos y en un subgrupo de células T.
- Receptores solubles de la IL-6 (sIL-6R).

El complejo IL-6/IL-6R se asocia a dos moléculas ancladas a la membrana por medio gp130 (*glycoprotein130*), las cuales son traductoras de la señal y transmiten la información hacia el interior de las células<sup>(76, 77)</sup>.

La forma soluble sIL-6R es capaz de acoplar la IL-6 a su receptor funcional gp130 induciendo su señalización en células que carecen de IL-6R de membrana. Este mecanismo es conocido con el nombre de transeñalización<sup>(78)</sup>.

El tipo de señal que transmite la gp 130 fosforila una proteína intracelular JAK (Jano Cinasa) que a su vez fosforila a STAT-3 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 3*) un factor de transcripción capaz de trasladarse al núcleo y activar la expresión de sus genes diana. Uno de ellos es el gen del inhibidor SOCS (*Suppressors of Cytokine Signaling*) que actúa como un mecanismo de retroalimentación negativa, interfiriendo con la fosforilación de STAT3 con lo que se cierra esta cascada<sup>(79)</sup>.

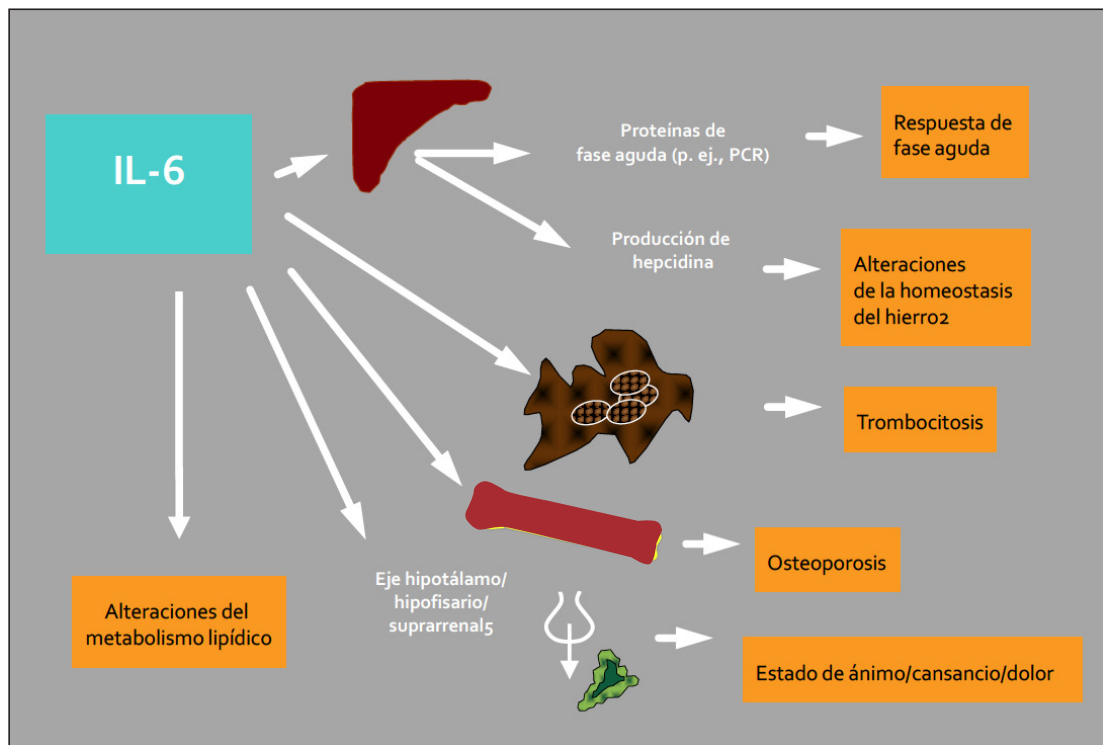
### 2.1.2. ACCIONES SISTÉMICAS DE LA IL-6

Una interesante observación fue la detección de IL-6 en el medio de cultivo de las células tumorales del mixoma cardiaco. Este tumor se acompaña de manifestaciones sistémicas que incluyen fiebre, anemia, aumento de las reactantes de fase aguda y producción de autoanticuerpos y que desaparece tras su extirpación<sup>(78)</sup>.

La IL-6 es una citoquina pleiotrópica que se expresa más en el tejido sinovial de pacientes con AR, 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 AR que a veces se correlaciona con la actividad de la enfermedad y la destrucción articular<sup>(80,81)</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>(82)</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 hematopoyosis de las tres series detectándose en sangre periférica leucocitosis, neutrofilia y trombocitosis (Figura 2)<sup>(82)</sup>.



**Figura 2: Efectos sistémicos de la IL-6 en la AR**

Adaptado de: Choy E Rheum Dis Clin North Am 2004;30(2):405–15



### 2.1.3. ACCIONES DE LA IL-6 EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

La IL-6 juega un papel relevante en los procesos inflamatorios e inmunes, así como en la hematopoyesis, el metabolismo óseo y la oncogénesis. También participa en la patogenia de diversas enfermedades, entre las que se incluyen las enfermedades reumáticas inflamatorias, la osteoporosis, neoplasias y el envejecimiento. Se ha comunicado la existencia de niveles elevados de IL-6 en suero de pacientes con AR en comparación con los controles sanos y en el líquido sinovial en comparación con el suero, 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>(83, 84)</sup>.

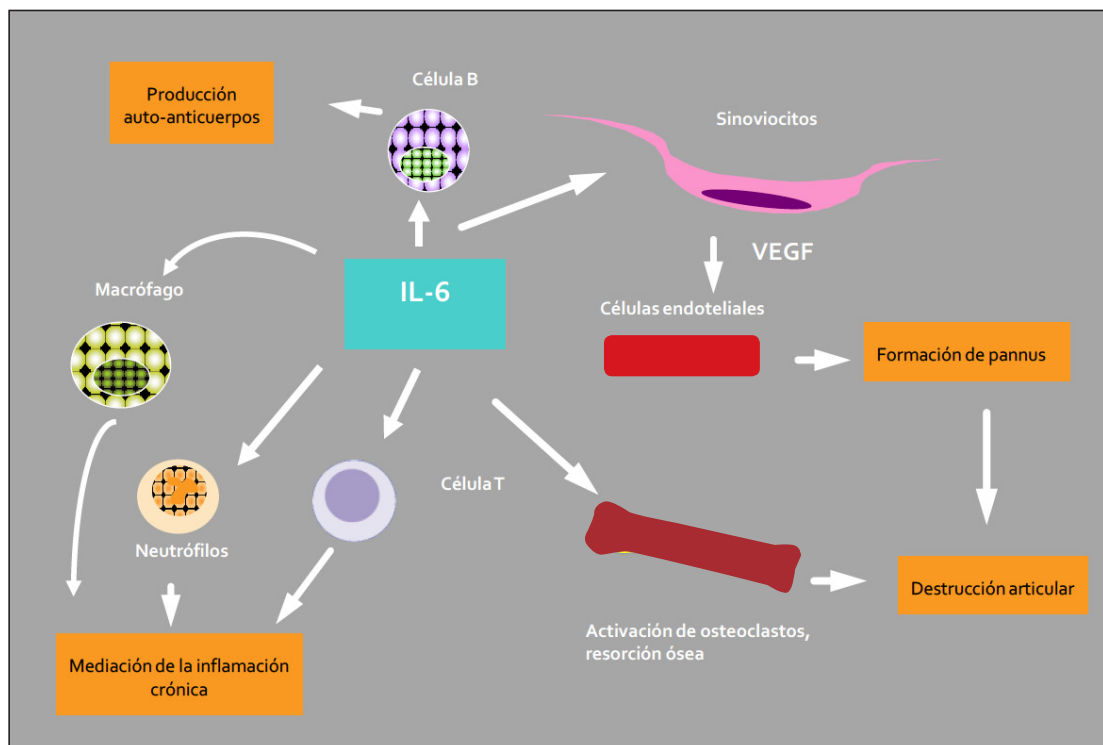
Muchas de las células implicadas en la sinovitis (condrocitos, sinoviocitos, fibroblastos, endoteliales) no tienen receptor IL-6R y sin embargo, son sensibles a los efectos de la IL-6 mediante el mecanismo conocido como transeñalización. Se ha detectado abundante sIL-6R en el medio articular procedente de los leucocitos infiltrantes, lo que garantiza la acción de la IL-6 sobre todos estos elementos celulares <sup>(85)</sup>.

Ya se han comentado anteriormente los efectos generales de la IL-6 en los linfocitos T y B. Estos efectos también pueden ser locales, modulando la actividad de los linfocitos infiltrantes del tejido sinovial. Otra célula importante del infiltrado local son los macrófagos. La actividad de la IL-6 sobre estas células incluye el reclutamiento de sus precursores, monocitos, y contribuye a su diferenciación y activación.

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 (Figura 3).

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 trasmisión de señales de esta citocina podría ofrecer un enfoque terapéutico específico para pacientes con esta patología.



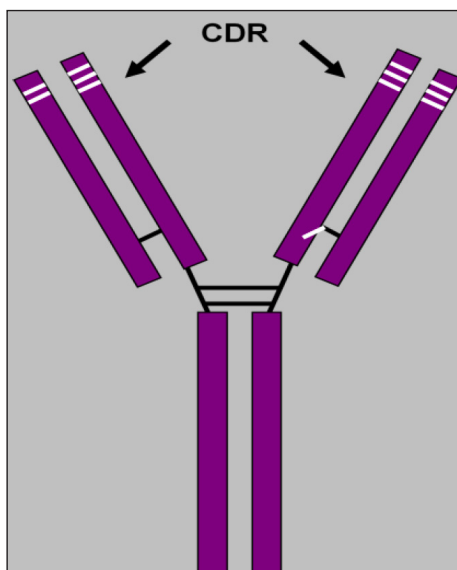
**Figura 3: Efectos articulares de IL-6 en la AR**

Adaptado de: Choy E Rheum Dis Clin North Am 2004;30(2):405–15

## 2.2. TOCILIZUMAB

### 2.2.1. DESCRIPCIÓN

Roche y Chugai Pharmaceutical han desarrollado el Tocilizumab (Actemra, RoActemra) un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de la interleucina-6 (IL-6R). El Tocilizumab (TCZ) se comercializa en Japón para la enfermedad de Castleman y varios tipos de artritis como la artritis idiopática juvenil y actualmente está siendo estudiado para la enfermedad de Crohn<sup>(77,79)</sup>. El producto está aprobado en la Unión Europea para el tratamiento de la AR moderada a severa, y recientemente por la FDA (Food and Drug Administration) para su comercialización en E.E.U.U. (Figura 4).



**Figura 4: Estructura de Tocilizumab**

(CDR: Complementarity-Determining Region). Roche-generated image.P-MOA-ND-001

### 2.2.2. FARMACOCINÉTICA

El TCZ se administra a través de una perfusión intravenosa de una hora de duración. Después de la administración intravenosa, el TCZ experimenta una distribución bifásica de la circulación. El aclaramiento total del TCZ fue dependiente de la concentración y es la suma del aclaramiento lineal y no lineal. El aclaramiento lineal se estimó como parámetro en el análisis de farmacocinética de poblaciones y fue de 12,5 ml/h. El aclaramiento no lineal dependiente de la concentración desempeña un papel importante a concentraciones bajas de tocilizumab. Una vez saturada la vía de aclaramiento no lineal, a concentraciones mayores, la eliminación viene determinada fundamentalmente por la eliminación lineal. Después de una dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas la vida media eficaz se redujo con concentraciones descendentes dentro de un intervalo de 14 a 8 días. <sup>(77,86, 87)</sup>

### 2.2.3. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

La posología recomendada de TCZ es de 8 mg/kg de peso corporal, pero no menos de 480 mg, administrados una vez cada cuatro semanas. 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 2, 3 y 4 se presenta el ajuste de dosis de TCZ en función de estos parámetros. Estos datos se han obtenido de la ficha técnica del producto <sup>(77)</sup>.

**Tabla 2. Ajuste de dosis de TCZ según el recuento de Plaquetas**

Valor de laboratorio (celulas x 103/ $\mu$ l)	Acción
50 a 100	Interrumpir el tratamiento con RoACTEMRA®. Cuando el recuento de plaquetas > 100 x 103/ $\mu$ l reestablecer el tratamiento con RoACTEMRA® 4 mg/kg e incrementar la dosis a 8 mg/kg si es clínicamente apropiado
<50	Interrumpir el tratamiento con RoACTEMRA®.

**Tabla 3. Ajuste de dosis de TCZ según el recuento absoluto de neutrófilos**

Valor de laboratorio (células x 109/l)	Acción
Recuento absoluto de Neutrófilos > 1	Mantener la dosis.
Recuento absoluto de Neutrófilos 0,5 a 1	Interrumpir el tratamiento con RoACTEMRA®. Cuando el RAN aumente > 1 x 109/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 4. Ajuste de dosis de TCZ según las alteraciones de las enzimas hepáticas.**

Valor de las enzimas hepáticas	Acción
> 1 a 3 x LSN	Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante MTX. Si el incremento continúa 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

ALT: alanina aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa,

LSN: Límite superior de normalidad

#### 2.2.4. EFICACIA CLINICA DE TOCILIZUMAB

Los primeros ensayos para evaluar la eficacia del TCZ en la AR fueron realizados con dos estudios clínicos que probaron diferentes dosis, en pacientes ambulatorios en el Reino Unido y Japón<sup>(87, 88, 89)</sup>.

En el primer estudio se observó que una dosis única de TCZ de 5 mg/kg o de 10 mg /kg reducía la actividad de la enfermedad de forma significativa desde la segunda semana. Así mismo se observó que un mayor número de pacientes del grupo tratado con la dosis única de 10 mg/kg de TCZ alcanzaron una mayor respuesta ACR20 y ACR50 a la semana 8 de forma significativa y en comparación con el grupo placebo<sup>(89)</sup>.

En un estudio Japonés se compararon tres dosis diferentes (2, 4 y 8 mg/kg) profundidas cada dos semanas y se observó que en un 60 % de los pacientes habían alcanzado una respuesta ACR20 a las 6 semanas de tratamiento. Sin embargo aunque la dosis de 8 mg/kg fue la más eficaz, no se encontró diferencias significativas entre las diferentes dosis utilizadas<sup>(87)</sup>.

En el estudio europeo de Fase II, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos y de búsqueda de dosis (CHARISMA: *Chugai Humanised Anti- human Recombinant Interleukin-Six Monoclonal Antibody*) realizado por Chugai, los pacientes con una AR activa y una respuesta inadecuada a MTX recibieron 2, 4 u 8 mg/kg mensual de TCZ en monoterapia o en combinación con MTX. Se observó que en todos los grupos de tratamiento con TCZ, a excepción del grupo con 2 mg/kg de TCZ en monoterapia, tenían un porcentaje mayor de respondedores ACR20 en la semana 16 que aquellos que recibieron MTX solo. Además el porcentaje de respondedores ACR50 o ACR70 en la semana 16 fue significativamente mayor en pacientes tratados con TCZ 8 mg/Kg + MTX en comparación con aquellos que recibieron MTX en monoterapia<sup>(90)</sup>. Este estudio demostró que la dosis más óptima era de 8 mg/kg especialmente en combinación con el MTX.

El estudio OPTION (*Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis*) se diseñó para evaluar la seguridad y la eficacia del TCZ en pacientes con AR y una respuesta inadecuada al MTX, se evaluaron dos dosis de TCZ (4 y 8 mg/kg) en combinación con MTX frente a MTX en monoterapia. Se incluyeron un total 622 pacientes con AR moderada a grave. A la semana 24 el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 fue superior en el grupo de pacientes tratado con TCZ<sup>(80)</sup>.

En el estudio SAMURAI (*Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor*) se evaluó la eficacia del TCZ para inhibir la progresión del daño estructural evaluado por medio de los cambios radiográficos. La eficacia fue ya manifiesta a la semana 28 y más evidente a la semana 52 con cambios significativamente menores que en los pacientes tratados únicamente con FAMEs. A la semana 52 la prevención de la pérdida ósea con el tratamiento con TCZ fue superior que con el tratamiento con FAMEs, sustentado por una elevación significativa de la osteocalcina en el suero así como menores reducciones de la densidad mineral ósea lumbar<sup>(91)</sup>.

Uno de los ensayos clínicos más importantes fue el estudio TOWARD (*Significant and rapid reduction in disease activity with tocilizumab in combination with six different DMARDs*) realizado con 1.216 pacientes de 130 centros en 18 países, incluyendo a los Estados Unidos (41%), Canadá y Europa. El estudio se diseñó para evaluar la seguridad y la reducción de los signos y síntomas de AR tras 24 semanas de tratamiento con TCZ (8 mg/kg) en combinación con tratamiento con FAMEs frente al tratamiento con FAMEs en monoterapia. Se observaron diferencias significativas en las respuestas ACR20 ya en la semana 2 de tratamiento. En la semana 24, una gran proporción de pacientes tratados con TCZ + FAMEs lograron mejoría significativa en los síntomas de la enfermedad comparado con el grupo placebo más FAMEs. La mejoría en la enfermedad fue también observada en los parámetros de la calidad de vida relacionada con la salud y la función, tales como la medida de la fatiga, la salud física y mental valorada con el SF36, así como con disminuciones significativas en las puntuaciones HAQ y los reactantes de fase aguda, sobre todo la PCR<sup>(92)</sup>.

En el estudio RADIATE (*More treatment options for patients with an inadequate response to tumor necrosis factor antagonist*) se constata que los pacientes que habían fallado previamente al tratamiento anti-TNF-alfa independiente del número y tipo de anti-TNF-alfa previo, respondieron al tratamiento con TCZ. El resultado de este ensayo sugiere que el TCZ es una opción eficaz para aquellos pacientes refractarios a las terapias anti-TNF-alfa y que el número de agentes anti-TNF-alfa previos tiene poco impacto sobre la eficacia de TCZ<sup>(93)</sup>.

En el estudio AMBITION (*Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis*), un estudio de Fase III, multicéntrico de no inferioridad en el que se comparó la monoterapia con TCZ (8 mg/kg) con la monoterapia con MTX, el análisis demostró que TCZ fue superior al tratamiento con MTX (respuesta ACR20 69,9 vs 52,5%,  $p < 0,001$ ) a la semana 24. Los valores de la PCR estuvieron dentro del rango de la normalidad a partir de la semana 12 en el grupo tratado con TCZ,

mientras que se mantuvieron elevados con el grupo que recibió MTX<sup>(94)</sup>.

### **2.2.5. SEGURIDAD DE TOCILIZUMAB**

En el estudio AMBITION la incidencia de acontecimientos adversos graves con TCZ fue de 3,8% vs 2,8% con MTX ( $p = 0,50$ ) y de infecciones graves fue de 1,4% frente a 0,7%, respectivamente. Hubo una mayor incidencia de neutropenia de grado 3 reversible en el grupo con TCZ (3,1% vs 0,4%) y el aumento del colesterol total mayor o igual a 240 mg / dl (13,2% vs 0,4%). En cambio se objetivó una mayor incidencia de elevaciones de alanina aminotransferasa entre 3-5 veces de límite superior de la normalidad en el grupo tratado con MTX (1,0% vs 2,5%)<sup>(94)</sup>.

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<sup>(95)</sup>. En la Tabla 5 se registran los eventos adversos incluidos en la ficha técnica<sup>(77)</sup>.

Un efecto adverso del TCZ es la neutropenia, que suele ser leve, transitoria y no asociada a infecciones<sup>(96, 97, 98)</sup>. Es un efecto relativamente frecuente y un 38% de los pacientes con TCZ tienen una cifra inferior a  $2 \times 10^9/l$ , aunque en menos del 1% es inferior a  $0,5 \times 10^9/l$ . En cualquier caso, el análisis de los pacientes con neutropenia demostró que ésta no se relaciona con el incremento de los procesos infecciosos<sup>(98)</sup>. La neutropenia está relacionada con la dosis de TCZ y es independiente del MTX. Se cree que más que un efecto adverso se trata de un efecto farmacodinámico, debido a que la IL-6 fisiológicamente aumenta la cifra circulante de neutrófilos al disminuir su reserva marginal, por lo que su inhibición con TCZ puede producir el efecto contrario.

Se registraron descensos del recuento de plaquetas por debajo de 100.000 plaquetas /ul en un 1,7% de los pacientes tratados con TCZ combinado con MTX sin asociarse este descenso a episodios de hemorragias<sup>(77)</sup>.

La mayoría de los aumentos registrados de transaminasas fueron leves (inferior a 3 veces el valor límite), puntuales y no se relacionaron con la elevación de la bilirrubina. No se describieron casos de hepatitis o disfunción hepática grave. Aunque se desconoce el mecanismo, se sabe que la IL-6 tiene una acción antiapoptótica hepática fisiológica, por lo que se postula que favorece su regeneración<sup>(98)</sup>.

**Tabla 5. Acontecimientos adversos en pacientes con AR que reciben tratamiento con TCZ en monoterapia o en combinación con FAMEs.**

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuentes	Poco frecuentes
<b>Infecciones</b>	Infección de las vías respiratorias superiores	Celulitis, neumonía, herpes simple oral, herpes zóster	Diverticulitis
<b>Trastornos digestivos</b>		Ulceración oral, gastritis	Estomatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Erupción y prurito	Urticaria
<b>Trastornos del sistema nervioso central</b>		Cefalea y mareos	
<b>Exploraciones complementarias</b>		Elevación de las transaminasas hepáticas	Elevación de la bilirrubina total
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipertensión	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		Leucopenia, neutropenia	
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>		Hipercolesterolemia	Hipertriglicéridemia
<b>Trastornos generales y en el lugar de administración</b>			Reacciones de hipersensibilidad
<b>Trastornos oculares</b>		Conjuntivitis	

El tratamiento con TCZ se asoció a un aumento del colesterol total, LDL, HDL, los triglicéridos, la apolipoproteína A1 y B, y del cociente LDL/HDL<sup>(99)</sup>. Este aumento es precoz y mantenido sin elevaciones adicionales posteriores. La elevación simultánea del HDL es un hecho diferencial con el patrón lipídico de las dislipidemias habituales y contribuye a la corrección del perfil aterogénico.

Las reacciones infusionales a TCZ en general son leves, transitorias, bien toleradas. Se estima una incidencia del 6,9% en los pacientes que reciben terapia



combinada de TCZ y MTX<sup>(77)</sup>. Las náuseas, el exantema, la hipertensión arterial, la cefalea y el prurito son las reacciones observadas más frecuentes. Por otra parte, TCZ se asocia a una producción baja de autoanticuerpos y de inmunogenicidad. La presencia de HAHA (Human Anti-human Antibodies) es rara y su presencia no aumenta con TCZ en monoterapia<sup>(100, 101)</sup>.

La incidencia de infecciones graves es similar a la descrita con los agentes anti-TNF. Las infecciones graves más frecuentes fueron las neumonías, celulitis, herpes zóster, gastroenteritis y diverticulitis. Las infecciones por gérmenes oportunistas se han descrito de forma excepcional, incluyendo a las micobacterias<sup>(100)</sup>. Tampoco se ha visto aumento de las neoplasias en pacientes que recibieron TCZ con respecto a la población en general.

La tasa de muertes ajustada en pacientes que reciben tratamiento con TCZ a dosis de 8 mg /kg es de 2,4 muertes por 100 pacientes/año, similar a la objetivada en la población con AR (2,4 y 2,5 muertes por 100 pacientes con AR/años, para mujeres y hombres respectivamente)<sup>(102)</sup>.

# **OBJETIVOS**

**Los objetivos del presente trabajo son:**

- Evaluar la eficacia del tratamiento con Tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide
- Evaluar la seguridad del tratamiento con Tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide

# **PACIENTES Y MÉTODOS**

## 1. ENSAYO CLINICO MA21573 (ACT-SURE)

El estudio ACT-SURE hace referencia a un ensayo clínico en Fase III cuyas características se detallan a continuación. Se trata de un estudio internacional, multicéntrico, en el que han participado las Dras. Ma. Isabel Acosta y Sara Marsal. Este estudio fue aprobado por el CEIC del Hospital Universitari Vall d'Hebron y se inició en Marzo de 2009. La selección de los pacientes ha sido realizada por la Dra. S Marsal y todos los controles de seguimiento así como la introducción de los datos en el CRD (*Cuaderno de Recogida de Datos*) ha sido realizada por la Dra. Ma. Isabel Acosta, bajo la supervisión de la Dra. Sara Marsal.

La participación en este estudio ha permitido la utilización de Tocilizumab en pacientes refractarios o en los que no estaban indicadas otras terapias biológicas, antes de su aprobación por la AEM (*Agencia Española del Medicamento*). En este proyecto se presentan los datos referentes a las pacientes seleccionadas en la consulta externa monográfica de artritis reumatoide del Hospital Universitari Vall d'Hebron. Estos mismos resultados fueron presentados en la Sesión Interna de la Unidad de Reumatología y en los Servicios de Reumatología del Hospital Mutua de Tarrasa y el Hospital de Manresa, por la Dra. Isabel Acosta. Se presentan los datos relativos a 7 pacientes y en la actualidad en la CCEE de artritis reumatoide se controlan más de 15 pacientes que reciben tratamiento con Tocilizumab.

**1.1. Diseño:** Estudio de Fase IIIb, multinacional, abierto, de una rama en pacientes con AR activa de moderada a grave actividad que no han obtenido una respuesta clínica adecuada a los FAMES no biológicos o al tratamiento con anti-TNF alfa.

**1.2. Población del Estudio:** En este estudio se incluyeron hombres y mujeres adultos con AR activa de moderada a grave que no tenían una respuesta clínica adecuada estable de FAME no biológico y /o tratamiento anti-TNF.

**Tabla 6. Criterios de Exclusión**

<b>A</b>	Intervenciones quirúrgicas importantes 8 semanas antes y 6 meses después del reclutamiento
<b>B</b>	Otra colagenopatía diferente a AR excepto el Síndrome de Sjögren
<b>C</b>	AR de clase funcional IV según la clasificación de la ACR
<b>D</b>	Enfermedad articular inflamatoria distinta a AR
<b>E</b>	Tratamiento con anakinra e inhibidores de la calcineurina 4 semanas antes del reclutamiento
<b>F</b>	Tratamiento previo con fármacos de depleción celular incluidos agentes en fase de investigación
<b>G</b>	Tratamiento previo con Abatacept
<b>H</b>	Tratamiento con LFN + MTX
<b>I</b>	CE intraarticulares o intravenosos dentro de las 6 semanas previas al reclutamiento
<b>J</b>	Inmunización con una vacuna viva /atenuada en las 4 semanas previas a la visita basal
<b>K</b>	Tratamiento con con agentes alquilantes previo
<b>L</b>	Tratamiento con inmunoglobulinas en los 6 meses anteriores a la visita
<b>M</b>	Criterios de Exclusión de laboratorio : Creatinina serica < 142 umol /l ,Enzimas hepáticas elevadas 1,5 veces el valor normal ,Plaquetas menos de 100.000 ,Hemoglobina < 85 g/l ,Leucos < 1000 / mm <sup>3</sup> , Hepatitis B y C, Trigliceridos > 10 mmol/l
<b>O</b>	Enfermedad grave concomitante no controlada (cardiopulmonar, hepática, renal etc)

**Tabla 7. Criterios de Inclusión**

<b>A</b>	Hombres o mujeres no embarazada y que no estén lactando
<b>B</b>	> de 18 años
<b>C</b>	Diagnostico de AR de más de 6 meses y actividad de la enfermedad moderada y severa (DAS 28 $\geq$ 3,2) en la visita de selección
<b>D</b>	Pacientes que reciban tratamiento ambulatorio
<b>E</b>	$\geq$ de 1 FAME no biológico y /o terapia anti- TNF a una dosis estable durante un periodo de $\geq$ 8 semanas en cualquier momento antes del tratamiento (Semana Basal)
<b>F</b>	Pacientes con una respuesta clínica inadecuada a una dosis estable de FAME no biológico o tratamiento anti-TNF
<b>G</b>	Dosis de corticoesteroides estable 25 días antes de inicio del tratamiento
<b>H</b>	Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado

**1.3. Dosis del Fármaco:** Los pacientes recibieron una perfusión de 8 mg/kg i.v. de TCZ cada 4 semanas hasta un total de 6 perfusiones. Para pacientes con peso de menos de 50 kg se utilizó un vial de 400 mg. Para los pacientes con un peso corporal de más de 50 kilos se utilizó un vial de 400 y hasta tres viales de 80 mg.

**1.4. Administración del fármaco:** la velocidad de perfusión fue de 10 ml/hora durante 15 minutos y después se aumentó a 130 ml/hora para completar la dosis hasta 1 hora. Se realizó la administración del fármaco en el Hospital de día del Hospital de Universitario Vall d' Hebron.

**1.5. Seguimiento de Pacientes:** Posterior a la revisión de la historia clínica de cada paciente se realizó un seguimiento incluyendo en cada visita recuentos de articulaciones tumefactas (NAT) y dolorosas (NAD), reactantes de fase aguda (VSG o PCR), la valoración global del paciente (VGP), el índice DAS28, HAQ (Health Assessment Questionnaire), un análisis de rutina y se realizó un registro de los acontecimientos adversos. Se realizó una visita basal (S0) y posteriormente una visita cada mes (coinci-

diendo con el día de la perfusión del fármaco) y siempre que fuera necesario. Durante la perfusión se realizó un registro de signos vitales a los 5 minutos antes de iniciar la medicación, 30 minutos durante y 30 minutos después.

**1.6. Valoración de Eficacia:** Para la valoración de la eficacia clínica se analizaron los siguientes parámetros:

- **DAS 28:** es un índice combinado para medir la actividad de la enfermedad en la AR<sup>(75)</sup>. El índice incluye el NAT y NAD, respuestas de fase aguda (VSG o PCR) y la valoración global del paciente (VGP). Se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{DAS 28: } 0,56 \times \uparrow \text{NAD} + 0,28 \times \uparrow \text{NAT} + 0,70 \times \ln \text{VSG} + 0,0014 \times \text{VGP}$$

Se han establecido los siguientes puntos de corte del DAS28 para valorar la actividad de la actividad de la enfermedad:

- a. Remisión ( $\text{DAS28} \leq 2,6$ )
- b. Actividad Baja ( $\text{DAS28} \leq 3,2$ )
- c. Actividad Moderada ( $\text{DAS28} > 3,2$  y  $\leq 5,1$ )
- d. Actividad Alta ( $\text{DAS28} > 5,1$ )

- **Criterios de mejoría ACR:** ACR20, ACR50, ACR70 representan un porcentaje de la mejoría de la actividad de la enfermedad (20%, 50%, 70%) en la reducción de ciertos síntomas de la AR (104). Por ejemplo se define como respuesta ACR 20 cuando se observa una reducción en el NAT (66 articulaciones) y NAD (68 articulaciones) superior a un 20% y un 20% de mejoría en 3 de las siguientes 5 medidas restantes del conjunto de datos del ACR: valoración del grado del dolor por el paciente (VDP), valoración global del paciente (VGP), valoración global del médico (VGM), valoración de la capacidad funcional (HAQ) y reactantes de fase aguda (VSG o PCR).

**1.7. Acontecimientos adversos (AA):** De acuerdo con la Conferencia Internacional de Amortización, un AA es cualquier suceso médico no deseado que se produce en un paciente o sujeto de investigación clínica al que se le ha administrado un fármaco y que no necesariamente tienen una relación causal con este tratamiento. Las afecciones médicas/enfermedades preexistentes que empeoraran durante el estudio se comunicaron como AA.

La intensidad de los AA se clasificó en una escala de tres puntos:

- Leve: se aprecia una molestia pero no impide el normal desarrollo de la actividad diaria.
- Moderada: Molestias suficientes como para reducir o afectar a la actividad diaria.



- Grave: Incapacidad para trabajar o realizar con normalidad la actividad diaria.

También se consideran reacciones secundarias a la infusión y la exclusión de pacientes del protocolo a causa de uno o varios AA.

## **2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizó el programa estadístico SPSS para Windows versión 11.5 para calcular las asociaciones de muestras relacionadas y los estadísticos descriptivos. Fue utilizada la planilla Excel 2007 para la tabla de datos y los gráficos.

# **RESULTADOS**

## 1.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Las características de los pacientes procedentes de Consultas Externas Monográfica de Artritis Reumatoide del Hospital Universitario Vall d'Hebron previamente incluidos en el estudio se enseñan en la Tabla 8. Todos los pacientes fueron de sexo femenino con una edad media de 55,7 años (32-77). La duración media de la enfermedad fue de 8,4 años (2-20). Todas las pacientes tenían los antiCCP (+) y solo una tenía FR (-).

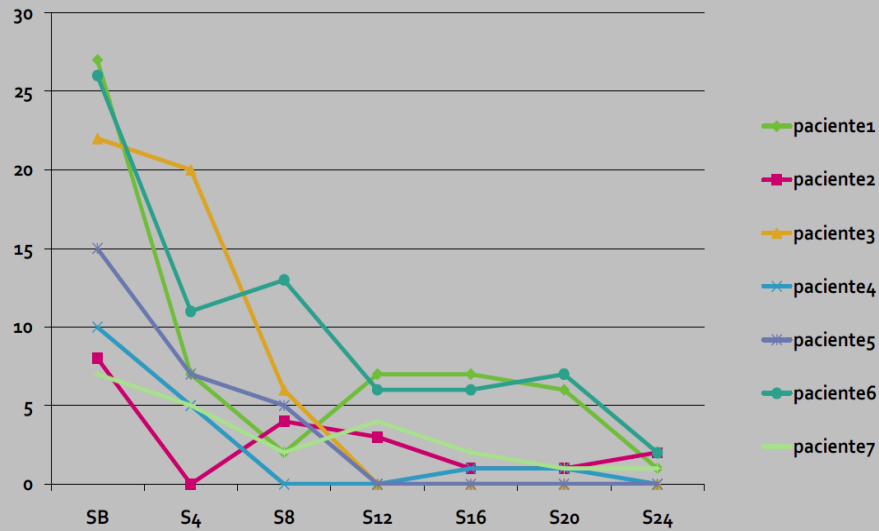
**Tabla 8. Características clínicas y biológicas de los pacientes con AR incluidos en el estudio.**

Pacientes	Edad (años)	Evolución de la AR (años)	Anti-CCP	FR	Erosiones óseas	Nº FAMES Realizados	Nº T. biológicas realizadas
1	77	20	+	+	Si	+	3
2	47	7	+	+	Si	+	-
3	66	10	+	+	No	+	1
4	35	2	+	-	No	+	-
5	75	7	+	+	Si	+	-
6	32	3	+	+	Si	+	2
7	58	10	+	+	Si	+	-

## 1.2. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS CLÍNICOS

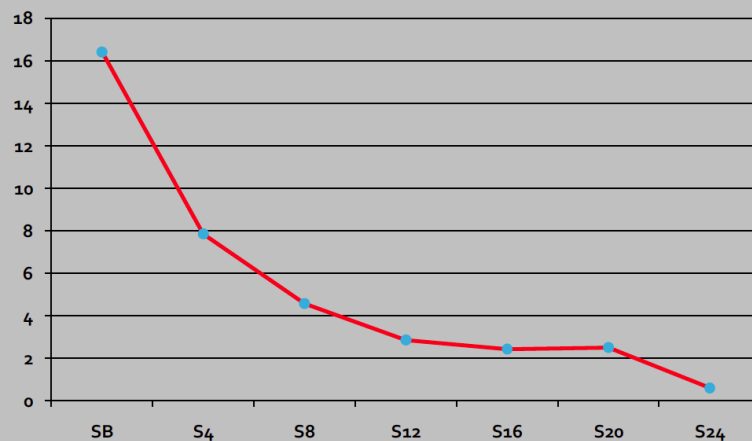
Se determinaron el NAT y NAD sobre 28 articulaciones, la VGP y el HAQ en la semana basal (SB) y a las semanas S4, S8, S12, S16, S24. En todos los casos la valoración del recuento articular, la determinación del la VGP y el cumplimiento del HAQ fueron realizados por el mismo explorador (Dra. María Isabel Acosta). En el Gráfico 1 podemos observar una disminución del NAD28 en más del 50 % ya a la semana 4 en 5 de las 7 pacientes. Cabe destacar que a la semana 24 el NAD28 eran de 0 en tres de las pacientes incluidas en el estudio.

**Gráfico 1: Evolución del NAD28 durante el tratamiento con TCZ**

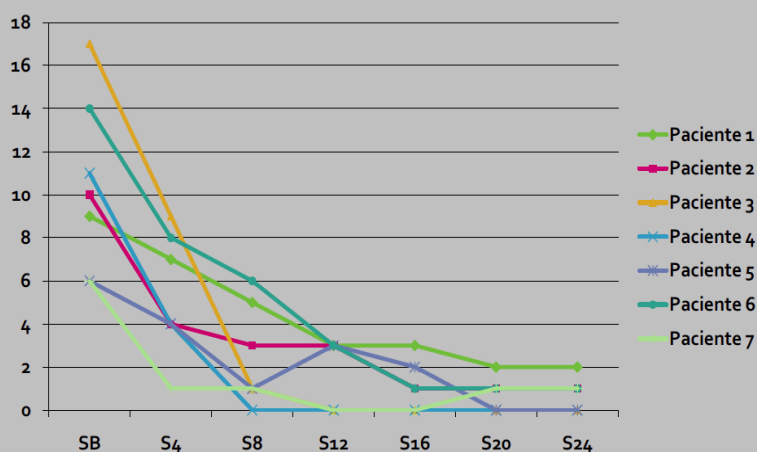


En el Gráfico 2 se observa la evolución de la media del NAD28 de las 24 semanas de tratamiento. Se observa un rápido descenso ya desde la primera semana que progresa a lo largo del seguimiento.

**Gráfico 2: Evolución del NAD28 durante el tratamiento con TCZ (media)**

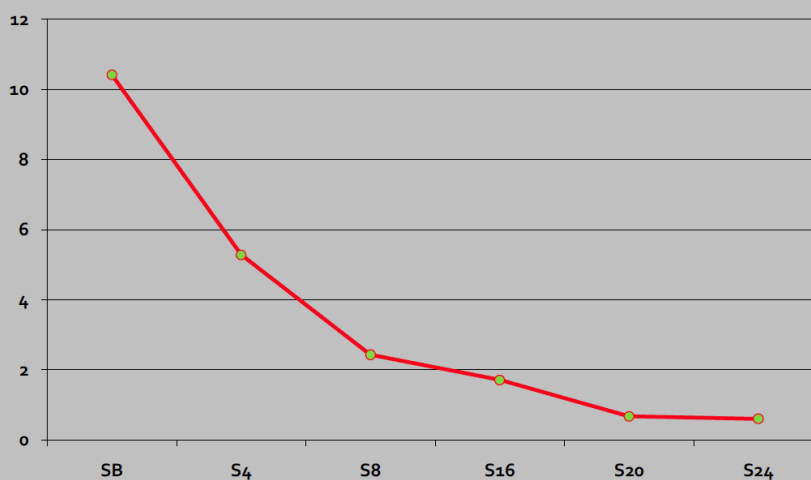


**Gráfico 3: Evolución del NAT28 durante el tratamiento con TCZ**

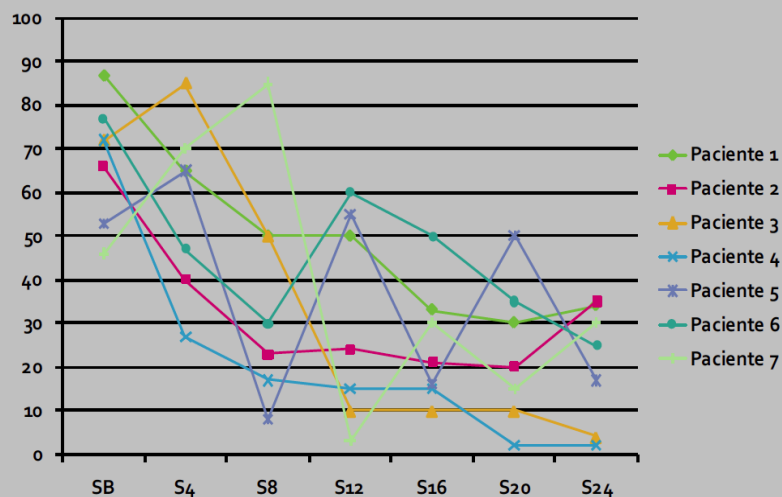


Cuando observamos la evolución del número del NAT28 la disminución de más del 50% del NAT28 es evidente ya a las 8 semanas del tratamiento, alcanzando a la S24 una una disminución de más del 90% del NAT 28 en la totalidad de las pacientes (Gráficos 3 y 4).

**Gráfico 4: Evolución del NAT28 durante el tratamiento con TCZ (media)**

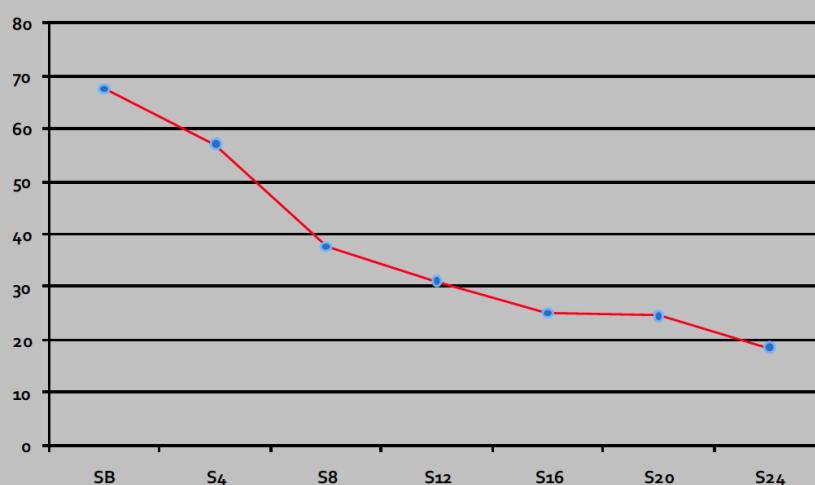


**Gráfico 5: Evolución de la VGP durante el tratamiento con TCZ**



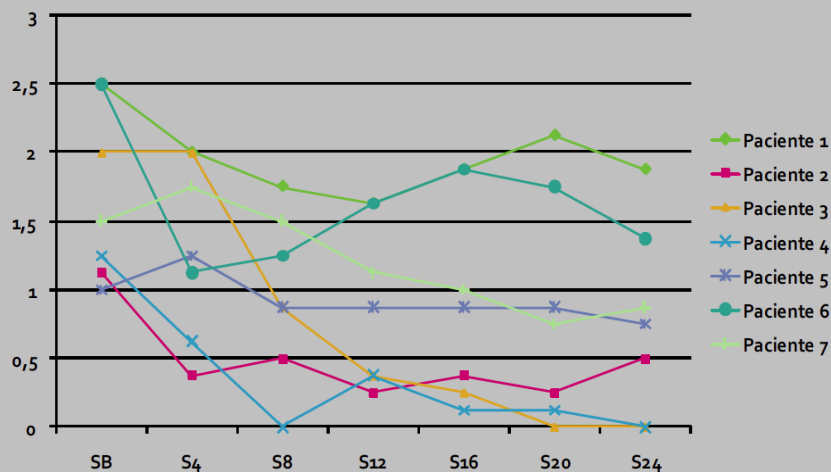
La valoración global del paciente (VGP) es una valoración subjetiva que aunque refleja de forma fidedigna la actividad de la enfermedad está sujeta a apreciaciones más subjetivas. En el Gráfico 5 observamos que las pacientes 5, 6 y 7 presentaron una valoración que en algunas determinaciones no se correlaciona con el NAD 28 y el NAT28.

**Gráfico 6: Evolución de la VGP durante el tratamiento con TCZ (media)**



No obstante cuando analizamos la evolución de la media se observa claramente un descenso de la VGP a lo largo del tratamiento (Gráfico 6).

**Gráfico 7: Evolución del HAQ durante el tratamiento con TCZ**



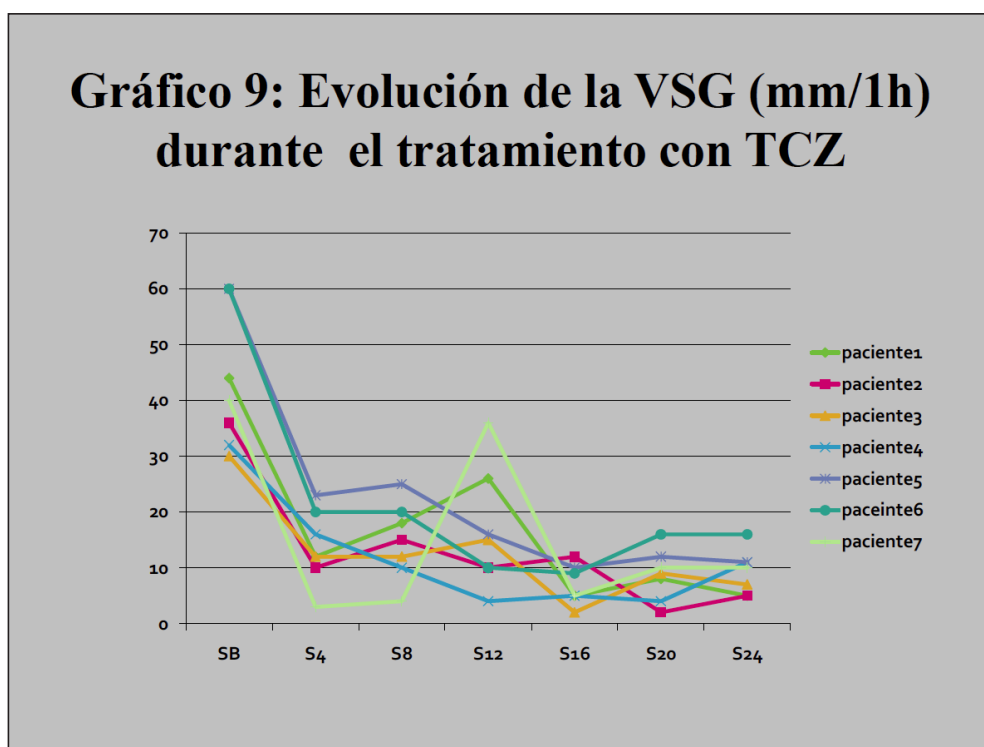
Lo mismo ocurre cuando evaluamos la mejoría en la calidad de vida evaluada por el HAQ sobre todo en las pacientes 1, 5, 6 y 7. No obstante se objetiva una marcada reducción en la puntuación del HAQ a lo largo de las 24 semanas de tratamiento (Gáficos 7 y 8).

**Gráfico 8: Evolución del HAQ durante el tratamiento con TCZ (media)**



### 1.3. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS DE LABORATORIO

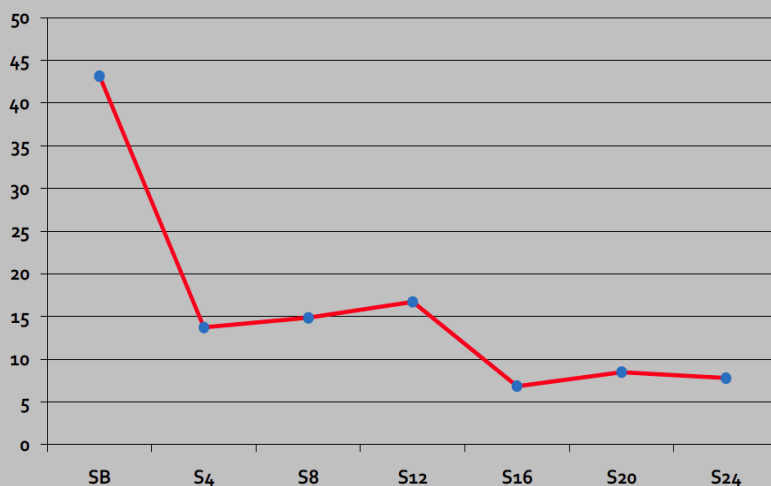
La mejoría de los parámetros de laboratorio se valoró por el descenso de los reactantes de fase aguda (VSG y PCR). En cuanto a la VSG se observa en el Gráfico 9 una disminución importante de las cifras de la VSG en todas las pacientes, excepto en la paciente número 1 y 7 que tienen una elevación aislada de las cifras en la semana 12 no relacionada con acontecimientos adversos ni con el aumento de la actividad de la enfermedad.



El descenso de las cifras de la VSG es más evidente y llamativa a la semana 4 donde la variación de las cifras de VSG en la semana basal con respecto a las demás semanas es mayor (Gráfico 10).

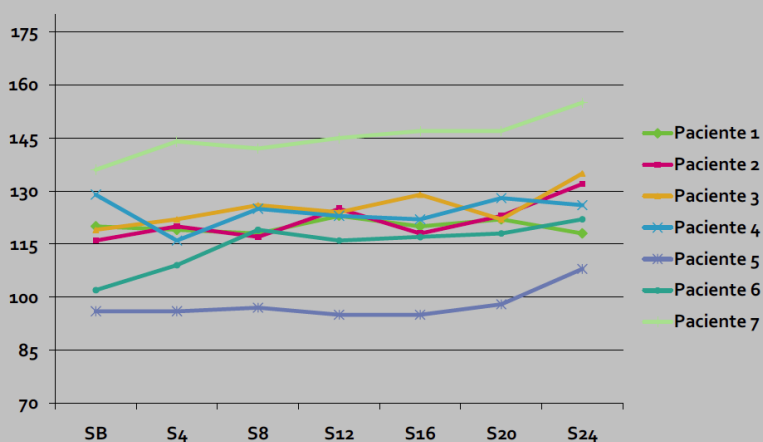


**Gráfico 10 : Evolución de la VSG (mm/1h) durante el tratamiento con TCZ (media)**

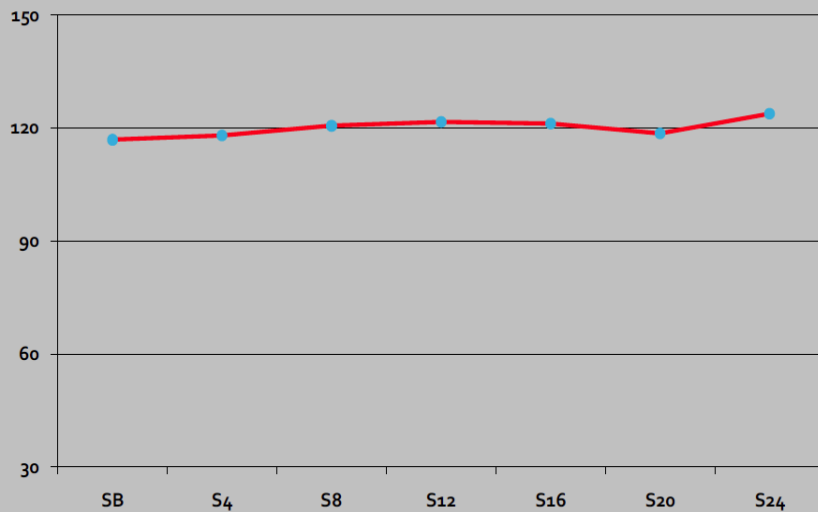


En cuanto a la hemoglobina el resultado esperable es el aumento con el Tocilizumab al inhibir la síntesis de hepcidina en el intestino. Las pacientes 5 y 6 iniciaron el estudio con cifras de hemoglobina por debajo de la normalidad. Si observamos el Grafico 11 vemos un ligero aumento de la hemoglobina al final del seguimiento.

**Gráfico 11: Evolución de la Hb (g/l) durante el tratamiento con TCZ**



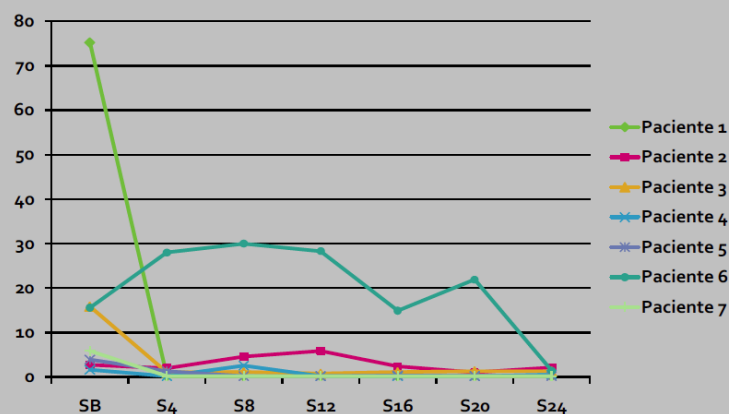
**Gráfico 12: Evolución de la Hb (g/l) durante el tratamiento con TCZ (media)**



Esta tendencia es casi imperceptible cuando evaluamos la evolución de la media a lo largo de las 24 semanas de tratamiento.

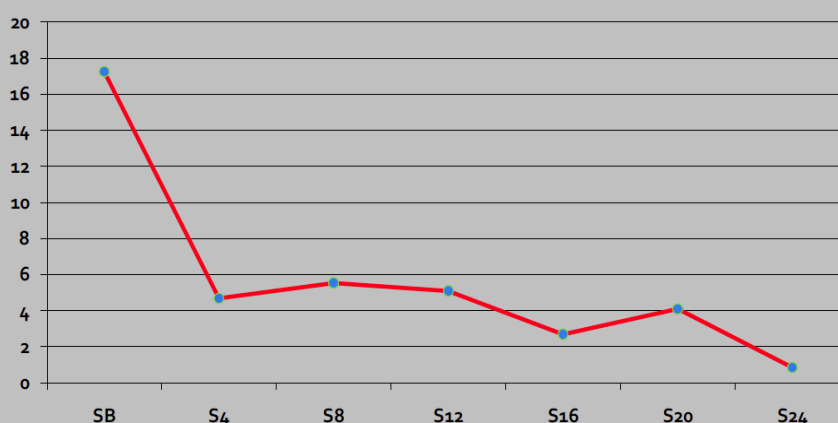
En los Gráficos 13 y 14 se presentan las cifras de PCR para cada una de las pacientes y la evolución de la media a lo largo del tratamiento.

**Grafico 13: Evolución de la PCR (mg/l) durante el tratamiento con TCZ**



En la evolución de la PCR se observa un descenso desde la primera semana de tratamiento más notable en pacientes con valores de PCR más elevados desde la semana basal. En el caso de la paciente número 6 se ha mantenido los valores de PCR durante todo el estudio excepto en la semana 24 donde observamos un descenso importante. Esta observación podría deberse a la coexistencia de episodios recurrente de otitis media serosa que tuvo la paciente entre las semanas 8 y 16.

**Gráfico 14: Evolución del PCR (mg/l) durante el tratamiento con TCZ (media)**



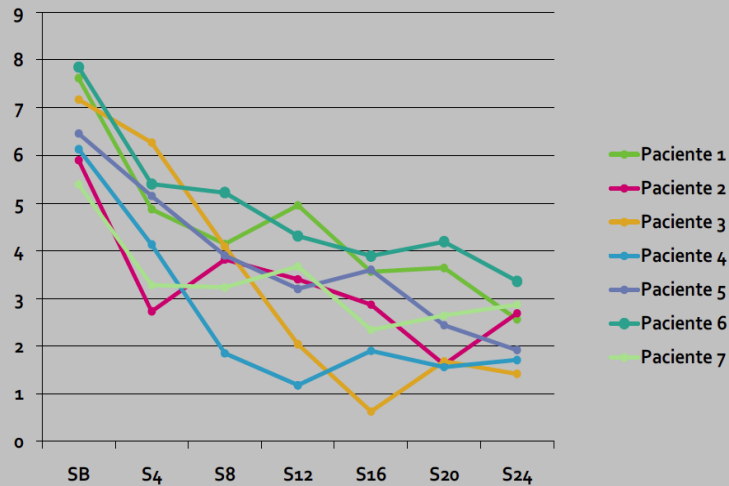
## 1.4. EVOLUCIÓN DEL DAS28 Y LA RESPUESTA ACR

### 1.4.1. DAS28

Analizamos en primer lugar el índice de actividad (DAS28) calculado a partir de diferentes parámetros clínicos: NAD, NAT, VGP y VSG. La mejoría de cada uno de estos parámetros en cierta medida se ve reflejada en la mejoría global del índice de actividad.

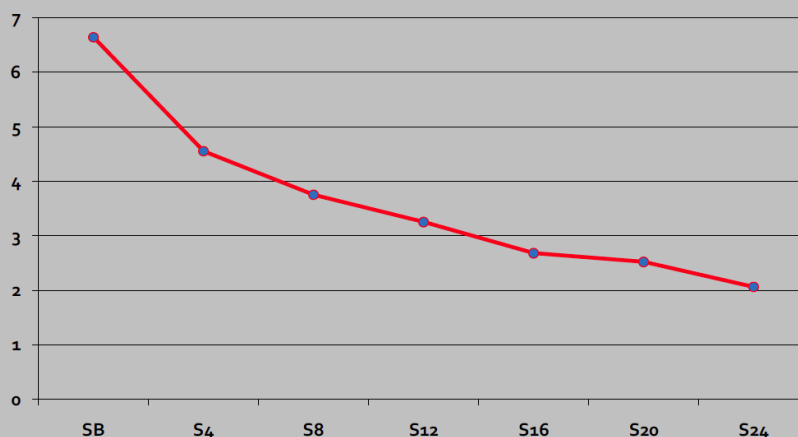
En el Gráfico 15 se observa que a la semana 4 de tratamiento hay un descenso aproximado de 2 puntos en este índice en el 100% de las pacientes. En la semana 12 se constata una elevación aislada del DAS 28 en las pacientes 1 y 7 a expensas de la elevación de la VSG que hemos comentado anteriormente. En la semana 12 las pacientes 3 y 4 alcanzaron la remisión de la enfermedad definida como un índice  $DAS28 \leq 2,6$ . A la semana 24 todas las pacientes excepto la paciente número 6 presentan un  $DAS28 < 0 = a 2,6$ .

**Gráfico 15: Evolución del DAS 28 durante el tratamiento con TCZ**



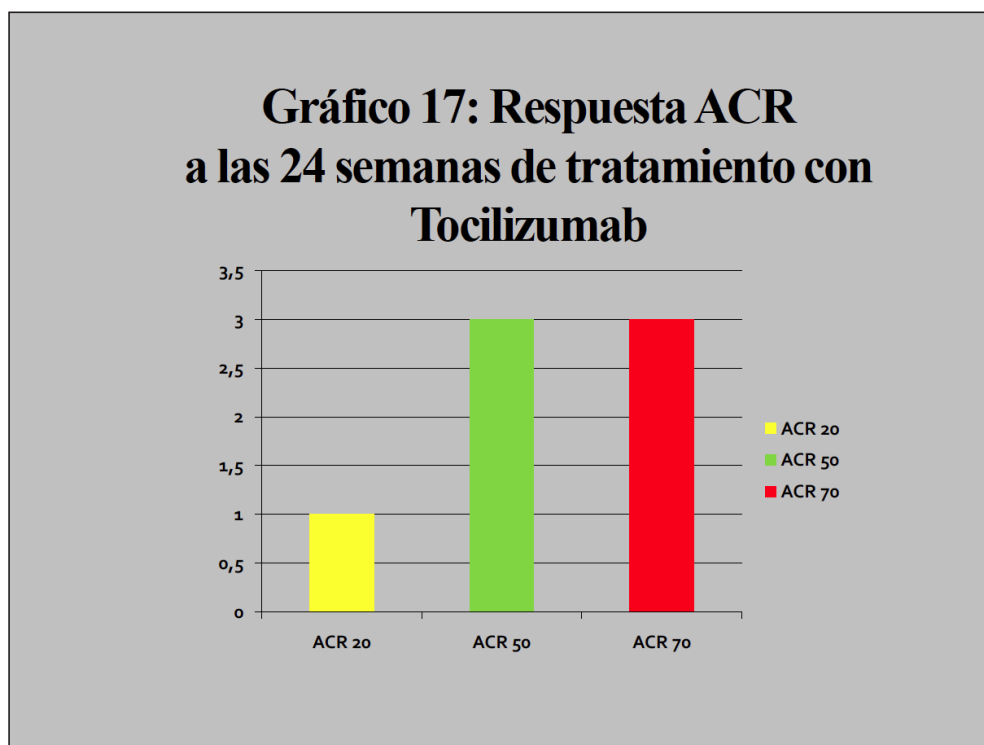
En el Gráfico 16 se observa la evolución de la media del índice DAS28 con un marcado descenso hasta el final del estudio. Se observa un descenso de la media de los valores del DAS28 que disminuyen a la semana 24 en casi un 60% con respecto al valor inicial (S0).

**Gráfico 16: Evolución del DAS28 durante el tratamiento con TCZ (media)**



### 1.4.2. RESPUESTA ACR

En relación a la respuesta ACR al tratamiento con TCZ observamos que el 100% de las pacientes incluidas son respondedoras al tratamiento ya que presentan una mejoría de los parámetros valorados de más del 20%. En relación a la magnitud se objetiva que 6 de nuestras pacientes alcanzan una respuesta ACR50 a la semana 24 de tratamiento y tres de ellas alcanzan una respuesta ACR70. La paciente número 7 alcanzó una respuesta ACR20. Esta paciente corresponde a la paciente que al inicio del estudio presenta una elevada actividad pero menor que el resto de las pacientes.



### 1.5. EFICACIA CLÍNICA DE TOCILIZUMAB

Para valorar la rapidez de acción del Tocilizumab se han comparado los datos clínicos y de laboratorio de las 7 pacientes a la semana basal (S0) y a la semana 4 (S4) tal y como se presenta en la tabla 9. Se observa una diferencia significativa en todos los parámetros evaluados a excepción del HAQ y de la VGP.

**Tabla 9. Diferencia de los parámetros de actividad entre la Semana Basal (SB) y la Semana 4 (S4).**

Variable	Media ± DE de SB	Media ± DE de S4	P
NAT	10,42 ± 4	5,2 ± 2,8	0,0011
NAD	16,42 ± 8,5	7,85 ± 6,28	0,015
VGP	67,57 ± 14	57 ± 19,8	0,330
VSG	43 ± 12	13,7 ± 6,65	0,00019
DAS 28	6,64 ± 0,92	4,5 ± 0,54	0,0004
HAQ	1,69 ± 0,63	1,30 ± 0,64	0,132

En el análisis comparativo de estos mismos parámetros entre la semana basal (S0) y la semana 12 (S12) se objetivan diferencias estadísticamente significativas para todas las variables (Tabla 10).

**Tabla 10. Diferencia de los parámetros de actividad entre la Semana Basal (SB) y la Semana 12 (S12).**

Variable	Media ± DE de SB	Media ± DE de S12	P
NAT	10,42 ± 4	1,71 ± 1,6	0,0025
NAD	16,42 ± 8,5	2,85 ± 2,96	0,0034
VGP	67,57 ± 14	31 ± 23	0,0049
VSG	43 ± 12	16 ± 10	0,00049
DAS 28	6,64 ± 0,92	3,25 ± 1,28	0,00039
HAQ	1,69 ± 0,63	0,89 ± 0,58	0,0041

Para evaluar si la eficacia se mantiene con el tiempo comparamos los valores de los parámetros clínicos y de laboratorio de la semana basal con la semana 24 tal y como se presenta en la tabla 11.

**Tabla 11. Diferencia de los parámetros de actividad entre la Semana Basal (SB) y la Semana 24 (S24).**

Variable	Media ± DE de SB	Media ± DE de S24	P
NAT	10,42 ± 4	0,6 ± 0,89	0,00048
NAD	16,42 ± 8,5	0,6 ± 0,89	0,0068
VGP	67,57 ± 14	35 ± 18	0,0029
VSG	43 ± 12	7,8 ± 3,03	0.0032
DAS 28	6,64 ± 0,92	2,06 ± 0,54	0,00039
HAQ	1,69 ± 0,63	0,62 ± 0,77	0.036

## 1.6. SEGURIDAD DE TOCILIZUMAB

No se registró ningún acontecimiento adverso (AA) grave ni reacciones a la perfusión que obligara a la retirada de la medicación durante el seguimiento de 24 semanas. Se registraron diversos AA tanto desde el punto de vista clínico y de laboratorio. En cuanto a los AA clínicos se registraron AA leves que no requirieron modificación de la dosis ni del intervalo de administración del fármaco. Solo la paciente 7 requirió medicación adicional para controlar el prurito persistente. En la Tabla 12 se detallan los AA clínicos observados a lo largo del seguimiento.

**Tabla 12. Acontecimientos adversos clínicos durante el tratamiento con TCZ.**

Pacientes	Acontecimientos adversos
1	No registrados
2	No registrados
3	No registrados
4	Sequedad de piel Molestias abdominales frecuentes
5	No registrados
6	Otitis media serosa a repetición Eosinofilia transitoria Prurito leve ocasional
7	Prurito persistente que requiere medicación Mareos Vértigos

En cuanto a los AA relacionados a los parámetros de laboratorio objetivamos un aumento del colesterol total en especial del colesterol-LDL en todas las pacientes previamente dislipidémicas. Las pacientes 1, 3, 5 y 7 eran previamente dislipidémicas, aunque solo la paciente 1 estaba diagnosticada y recibía tratamiento médico específico. En esta paciente aunque observamos un aumento del colesterol total no requirió un cambio en el tratamiento previamente utilizado.

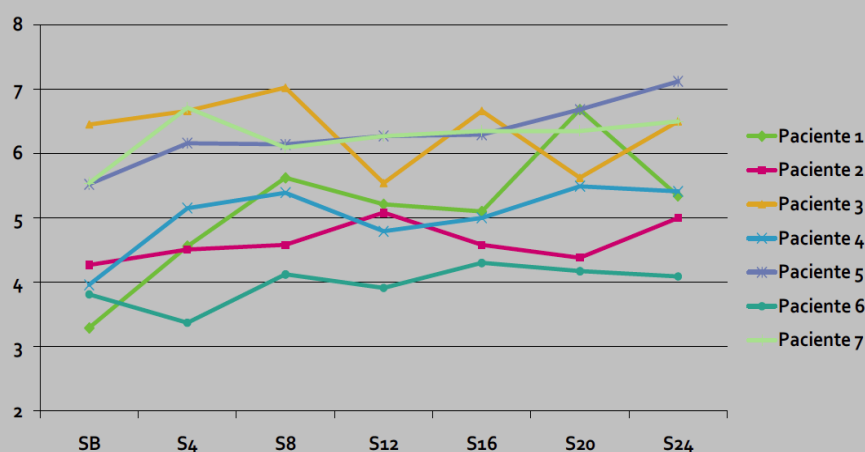
En el caso de la paciente 3 iniciamos en la visita basal tratamiento hipolipemiante y en las pacientes 5 y 7 se indicó tratamiento dietético. Posteriormente en la paciente 5 se precisó tratamiento farmacológico.

En cuanto a las pacientes 2, 4 y 6 que no eran dislipidémicas, los valores de colesterol se mantuvieron dentro del rango de la normalidad a lo largo del estudio.

En el Gráfico 18 se observa los valores de colesterol total de cada paciente y la evolución durante el estudio.

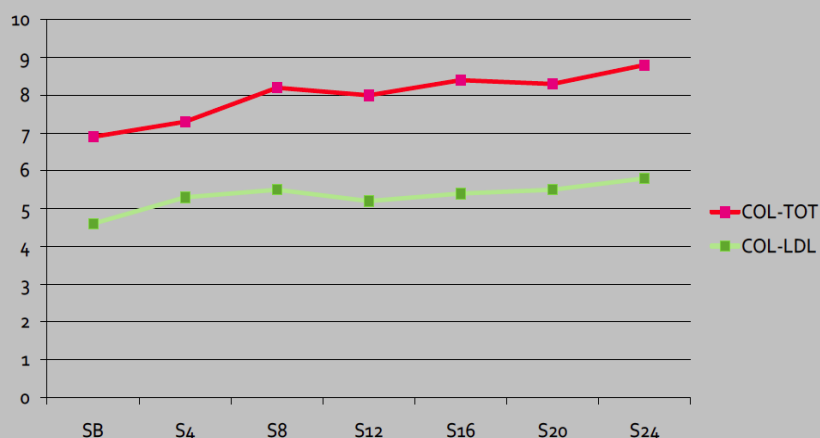


**Gráfico 18: Evolución del colesterol total (mmol/l) durante el tratamiento con TCZ**



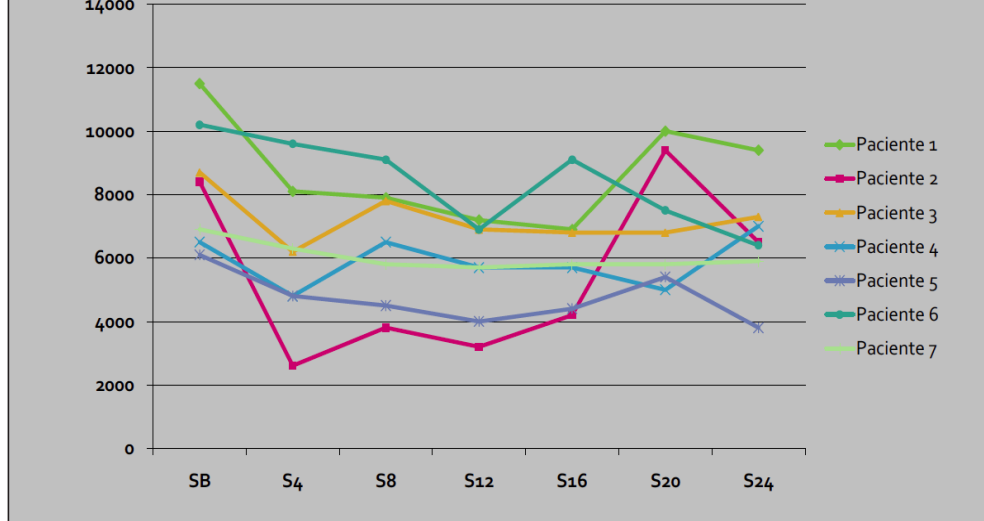
En la siguiente gráfica se observa la evolución de las cifras medias del colesterol total y del colesterol-LDL.

**Gráfico 19: Evolución del colesterol total y colesterol LDL (mmol/l) durante el tratamiento con TCZ (media)**



En relación a los cifras del colesterol HDL no objetivamos diferencias significativas a lo largo del estudio.

**Gráfico 20 : Evolución de los Leucocitos (cel/mm<sup>3</sup>) durante el tratamiento con TCZ**

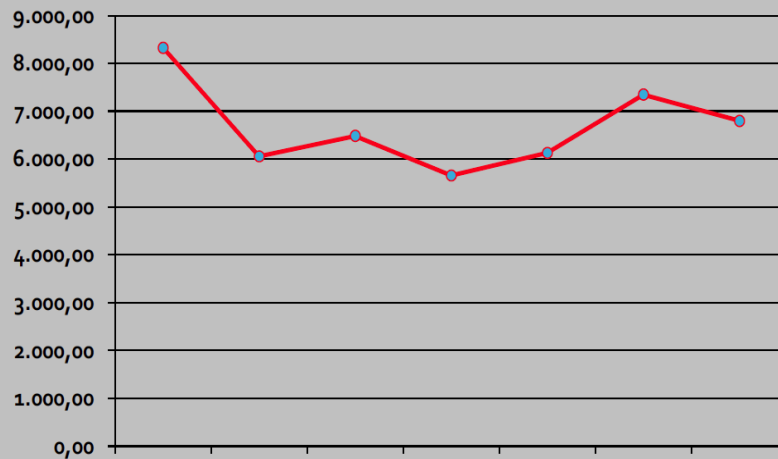


Se evaluó el efecto de Tocilizumab sobre el recuento de leucocitos, específicamente en relación al recuento de neutrófilos. Solo en las pacientes 2 y 5 se constata una disminución de las cifras de los leucocitos sobre todo en la paciente número 2 en la que se tuvo que disminuir la dosis de Metotrexato de 20 mg/semana a 10 mg/semana en la semana 12. En el Gráfico 20 se observa las cifras de leucocitos para cada una de las pacientes.

Se observa en el Gráfico 21 la evolución de la media de las cifras de leucocitos que se modifica solo a expensas de la paciente número 2.

No se han registrados infecciones secundarias a la neutropenia. No existió descenso significativo de las plaquetas durante las 24 semanas de estudio.

### Gráfico 21: Evolución del recuento de Leucocitos (cel/mm<sup>3</sup>) durante el tratamiento con TCZ (media)



En relación a las variaciones observadas en las concentraciones de colesterol total y el recuento leucocitario observamos que existen diferencias estadísticamente significativas en ambos parámetros entre la S0 y la S24 (Tabla 12).

**Tabla 12. Valores de Colesterol total y recuento leucocitario en la semana basal (SB) en comparación con la semana 24 (S24)**

Variable	Media ± DE de SB	Media ± DE de S24	P
Colesterol (mmol/l)	4,69 ± 1,15	5,87 ± 0,89	0,028
Leucocitos (cel/l)	8328 ± 2002	6800 ± 2008	0,04

## **DISCUSIÓN**

## 1. EFICACIA Y SEGURIDAD DE TOCILIZUMAB

El tratamiento de la AR ha cambiado radicalmente en la última década. Los métodos de diagnóstico han mejorado con la disponibilidad de nuevas pruebas serológicas, como los anticuerpos frente al péptido cíclico citrulinado que presentan una elevada especificidad, y la introducción de técnicas de imagen avanzadas, como la ecografía y la resonancia magnética nuclear. El objetivo actual del tratamiento es alcanzar la remisión y prevenir el daño articular irreversible. Para lograr este objetivo, la inflamación debe ser controlada de forma precoz durante la fase más temprana de la enfermedad y sobre todo antes del desarrollo de las lesiones articulares.

El uso precoz de terapias biológicas de acción anti-TNF-alfa en combinación con MTX permite obtener muy buenos resultados clínicos y radiológicos, que pueden mantenerse incluso a largo plazo. Aparte de estas terapias que bloquean el TNF-alfa, actualmente están disponibles otros tratamientos biológicos, incluidos el Rituximab, el Abatacept y los fármacos con una acción anticitocinas como el Anakinra y el Tocilizumab.

Tal y como se ha comentado en la introducción el Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea los receptores de la IL-6 e inhibe la actividad de esta citoquina. Recientemente fue aprobado para su comercialización en Europa y E.E.U.U. y está indicado, en monoterapia o en combinación con el Metotrexato para:

*“El tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o con antagonistas del factor de necrosis tumoral”*

El programa clínico de desarrollo de Tocilizumab ha sido muy extenso, habiéndose demostrado una clara eficacia en tres escenarios de la Artritis Reumatoide:

- AR precoz (estudio AMBITION)<sup>(94)</sup>.
- AR establecida refractaria a MTX (estudios CHARISMA<sup>(90)</sup> y OPTION<sup>(80)</sup>) y a otros FAMES (estudio TOWARD)<sup>(92)</sup>.
- AR refractaria a fármacos anti-TNF-alfa (RADIATE)<sup>(93)</sup>, tanto con TCZ en monoterapia (estudio AMBITION), como asociado a MTX u otros FAMES.

Los estudios CHARISMA, OPCION, TOWARD, RADIATE, AMBITION, LITHE<sup>(95)</sup> han demostrado una marcada eficacia con mejoría de todos los parámetros de actividad clínicos y biológicos a corto y a largo plazo. En el estudio

OPTION y TOWARD se demostró claramente que todos los tratamientos con Tocilizumab presentaron una eficacia clínica superiores a los FAMEs y que la dosis de Tocilizumab de 8 mg /kg fue estadísticamente superior a la de 4 mg/kg <sup>(80,92)</sup>.

El estudio en fase II CHARISMA es muy importante ya que es el único que se llevó a cabo exclusivamente en Europa. Todos los pacientes tenían una AR con respuesta inadecuada a MTX a dosis estable durante al menos 4 semanas antes de la aleatorización. En cambio, en los siguientes estudios en fase III se exigió una dosis estable de MTX al menos 8 semanas para corregir el posible efecto terapéutico del grupo placebo (grupo de MTX) observado en el estudio CHARISMA. Desde el punto de vista de la eficacia CHARISMA concluye que las perfusiones de Tocilizumab (8mg/kg) cada 4 semanas combinadas con MTX lograron una mejoría significativa en todas las respuestas del ACR20, ACR50 y ACR70 <sup>(90)</sup>.

En general, a las 24 semanas el objetivo primario que es la respuesta ACR20 oscila entre el 70% en el estudio AMBITION y en el 50% en el estudio RADIATE, diferencias esperables considerando las poblaciones de AR tan distintas incluidas en ambos estudios. El primero incluye a pacientes naïve a MTX y el segundo pacientes con fallo a anti-TNF-alfa. Los resultados de remisión clínica (DAS28 inferior a 2,6) son igualmente óptimos oscilando alrededor de un 30% en la semana 24 incluyendo los pacientes con AR refractarias a anti-TNF del estudio RADIATE <sup>(93, 94)</sup>.

El estudio AMBITION obtiene otros resultados que son interesantes de comentar. El Tocilizumab en monoterapia tiene una eficacia clínica (ACR20, ACR50, ACR70, HAQ y remisión del DAS28) claramente superior a MTX, lo cual le diferencia de lo que se observa habitualmente con los agentes anti-TNF <sup>(94)</sup>.

La eficacia de Tocilizumab en disminuir el daño estructural se evalúa en los estudios SAMURAI y LITHE <sup>(91,95)</sup>. En ambos estudios se utiliza el índice de Sharp modificado por Genant y en ambos se observa una menor progresión del daño estructural de forma significativa en pacientes tratados con Tocilizumab en monoterapia o combinado con MTX.

En nuestro estudio hemos visto que el tratamiento con Tocilizumab ha tenido una clara eficacia en el control de los signos y síntomas de nuestros pacientes que se objetiva ya desde las primeras semanas y que se mantiene e incluso mejora a lo largo del seguimiento.

Hemos observado que todos los pacientes excepto la paciente 7 alcanzaron una

respuesta ACR50 y que incluso tres de ellas llegaron a obtener una respuesta ACR70.

Con respecto al DAS28 a la semana 4 de tratamiento todas las pacientes mejoraron este índice entre 1 y 2 puntos; para la semana 12 todas las pacientes tenían un DAS28 menor a 5 y en tres de ellas se objetivó un índice de DAS28 < 3,2. Para la semana 24, el 57% <sup>(5/7)</sup> de las pacientes presentaron un índice del DAS28 menor de 2,6. En el caso de las otras tres pacientes aunque no se encontraban en remisión se mantuvieron con una baja actividad de la enfermedad hasta el final del estudio.

Con respecto a la eficacia de Tocilizumab para mejorar la calidad de vida ya demostrado en los ensayos clínicos anteriormente comentados, en nuestro estudio objetivamos un descenso de las cifras del HAQ en más de 0,22 en todas las pacientes ya la semana 12 de tratamiento. Esta diferencia se mantiene e incluso aumenta a lo largo de las 24 semanas de seguimiento.

En nuestro estudio también se ha podido constatar la eficacia del Tocilizumab para controlar los parámetros de laboratorio relacionados con la inflamación sistémica. El efecto de Tocilizumab sobre la concentración de la hemoglobina se observa en las dos pacientes que habían presentado cifras de hemoglobina por debajo del rango de la normalidad al inicio del estudio. Aunque esta mejoría se constata, la diferencia no resulta ser significativa a la semana 24 de tratamiento.

Este efecto es más marcado cuando evaluamos a los reactantes de fase aguda (VSG y PCR). Se observa una disminución significativa de ambos parámetros de forma precoz y sostenida. Desde la semana 4 de tratamiento, la VSG se normalizó en el 100% de nuestras pacientes. En relación a la PCR observamos la misma tendencia excepto en la pacientes 6 en la que se mantiene elevada prácticamente a lo largo de todo el estudio, observándose una disminución posterior a la 4ª dosis de Tocilizumab. Esto podría estar influenciado por un otitis media serosa recurrente que la paciente había presentado entre la semana 2 y 12 del estudio. La otitis media serosa es una inflamación crónica no relacionada con ningún agente infeccioso en la que se ha descrito elevaciones persistentes de la PCR y/o de la VSG.

El programa global de investigación clínica de Tocilizumab en pacientes con AR incluye los estudios patrocinados por Roche y Chugai Pharmaceutical y para el 31 de diciembre de 2007 aproximadamente 4.700 pacientes habían sido expuestos a Tocilizumab con una exposición acumulada cercana a 7.961 pacientes-año <sup>(88)</sup>. Estos datos indicaron que el Tocilizumab fue bien tolerado y general-

mente la proporción de pacientes que experimentaron acontecimientos adversos fue similar a la de pacientes tratados ya sea con placebo o con un comparador activo. El perfil de seguridad de Tocilizumab fue similar administrado como monoterapia o en combinación con otros FAMEs no biológicos. Los efectos adversos no serios más comúnmente notificados fueron las infecciones del tracto respiratorio superior, cefalea, hipertensión arterial, náuseas, diarrea y bronquitis.

En nuestro estudio hemos observado que el Tocilizumab es un fármaco seguro y muy bien tolerado por todos los pacientes. No se han registrados acontecimientos adversos graves y solo tres de nuestros pacientes refirieron acontecimientos adversos leves como prurito generalizado, molestias abdominales inespecíficas y mareos. Estos acontecimientos adversos fueron transitorios sin requerir la interrupción del tratamiento hasta la finalización del estudio.

En forma llamativa y coincidiendo con artículos publicados sobre el efecto del Tocilizumab sobre el metabolismo lipídico hemos observado en 4 de nuestras pacientes la elevación de lípidos plasmáticos sobre todo del colesterol total y del colesterol – LDL. El efecto final de todos estos factores (alteración lipídica y mejoría de los parámetros inflamatorios) en el número de eventos cardiovasculares es actualmente desconocido. En relación a los resultados de los distintos ensayos clínicos debemos constatar que los pacientes con TCZ no presentaron una mayor incidencia de eventos cardiovasculares<sup>(96, 97)</sup>. En los pacientes con Artritis Reumatoide que reciben tratamiento anti-TNF-alfa también se han descrito efectos similares sobre el perfil lipídico y asociados al control del proceso inflamatorio<sup>(98, 99)</sup>. El efecto global de estos últimos fármacos también permanece en estudio, pero está descrita una disminución sustancial de la incidencia de los eventos cardiovasculares, como el infarto agudo de miocardio, en los pacientes que reciben tratamiento anti-TNF-alfa y presentan una respuesta clínica favorable<sup>(100)</sup>.

En nuestro estudio hemos observado un descenso de las cifras de los neutrófilos en las pacientes 2 y 5. En sujetos sanos cuando el Tocilizumab es administrado a dosis que van de 2 a 28 mg/kg, los valores absolutos de neutrofilos descienden a los 3 - 5 días después de la administración del fármaco. Posteriormente, los neutrófilos se recuperan hasta valores normales en función de la dosis. En pacientes con Artritis Reumatoide se demostró un patrón similar tras la administración de Tocilizumab<sup>(98, 101)</sup>. La neutropenia observada en las pacientes 2 y 5 fue leve y no se observaron descensos por debajo de 1.000 células /mm<sup>3</sup> en ninguna de las dos pacientes. En el caso de la paciente 5 el descenso fue menos marcado no requiriendo intervención farmacológica ni modificación de la dosis de Tocilizumab. En la paciente 2 se observaron valores de neutrófilos de 1.100 células/mm<sup>3</sup> y aunque a diferencia de la bibliografía consultada en la que se considera que la



neutropenia es independiente de la asociación con MTX, se decidió disminuir la dosis de este fármaco de 20 mg/semana a 10 mg/semana sin modificar la dosis de Tocilizumab. Se observó una recuperación del recuento de neutrófilos en el siguiente control analítico. En cualquier caso esta mejoría podría estar atribuida a la disminución de la dosis del MTX o a la recuperación espontánea del recuento de neutrófilos descrita anteriormente.

Finalmente, cabe constatar que en ninguna de las pacientes incluidas en el estudio se registraron efectos adversos relacionados con la perfusión de Tocilizumab y que el tratamiento con Tocilizumab no tuvo que ser retirado en ninguna paciente.

## **2. EFICACIA DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE**

A la largo de la última década, el conocimiento de la patogénesis molecular de la AR, junto con los avances en la biotecnología moderna, han llevado al desarrollo terapias biológicas que ofrecen una eficacia superior sobre los FAMES convencionales, particularmente al retardar el daño articular irreversible.

Hasta la fecha no se han realizado estudios comparativos directos para valorar la eficacia de los diferentes tratamientos biológicos. En ausencia de tales estudios cabe mencionar la publicación de estudios de metaanálisis que de una manera indirecta evalúan la eficacia y seguridad de los terapias biológicas.

El primer metaanálisis consistió en una revisión sistemática identificando estudios con diseño similar (doble ciego, randomizados con placebo, con una duración de más de 18 meses) que compararan la respuesta ACR tras tratamiento con Abatacept, Rituximab, inhibidores del anti-TNF-alfa (Etanercept, Infliximab y Adalimumab) y Tocilizumab en pacientes con respuesta inadecuada a FAMES. El objetivo principal fue evaluar la respuesta ACR20/50/70 a la semana 24. En relación al Tocilizumab se constata una respuesta ACR20 y 50 comparable a las demás terapias biológicas pero la respuesta ACR70 es claramente superior en el grupo de pacientes que reciben Tocilizumab con respecto a los que reciben terapias anti-TNF-alfa. La respuesta ACR70 es del 29 % para los que reciben Tocilizumab, del 16 % para los que reciben inhibidores del TNF-alfa y del 15 % para los que reciben Abatacept<sup>(103)</sup>.

La segunda revisión más reciente incluye 9 artículos publicados antes de diciembre de 2008 que engloba el análisis de aquellos estudios que evalúan la eficacia de una terapia biológica posterior al fallo de un primer biológico con

acción anti-TNF. En este metaanálisis se observa que el cambio de ETA y / o INF a ADA es eficaz con un porcentaje de pacientes que alcanzan una respuesta ACR70 que va desde el 5 % al 33 %. Así mismo se observa que el RTX puede ser ligeramente más eficaz que el cambio a otro anti TNF-alfa, alcanzando una respuesta ACR70 o un DAS28 de remisión del 12 % y 9 %, respectivamente. De forma paralela se confirma la eficacia con el cambio a Abatacept, alcanzando una respuesta ACR70 en el 10,2 % de los pacientes. En relación al Tocilizumab se alcanza un DAS28 de remisión en un 30,1 % y una respuesta ACR70 en el 12,4 % en los pacientes refractarios al tratamiento previo con una terapia anti-TNF-alfa<sup>(103)</sup>. Tres de nuestras pacientes incluidas en nuestro estudio alcanzaron una respuesta ACR 70, dos de ellas habían realizado tratamiento con al menos un fármaco de acción anti TNF-alfa y la otra había realizado tratamiento previo solo MTX.

Por tanto en nuestra serie de pacientes se confirma la eficacia de Tocilizumab en pacientes con Artritis reumatoide después del fallo de uno o más tratamiento anti-TNF-alfa.

De la misma forma para comparar los acontecimientos adversos con otros fármacos biológicos se utilizan estudios comparativos indirectos. Recientemente se ha publicado una revisión de artículos publicados entre el año 2002 y 2009, todos ellos con un diseño similar (ensayos clínicos randomizados, estudios de extensión abierto, y metaanálisis). Se han incluido trece artículos en relación al Abatacept, cuatro al Golimumab y siete en relación al Tocilizumab. En el análisis descriptivo de los eventos adversos se observó que los pacientes tratados con Abatacept, Golimumab y Tocilizumab tuvieron en general una mayor incidencia de eventos adversos que el grupo control. En el grupo tratado con Abatacept se observó una mayor incidencia de eventos cardiovasculares, hemorragias gastrointestinales y carcinoma de células basales, en cambio en el grupo tratado con Golimumab predominaron más las erupciones cutáneas y la neumonía. Finalmente en el grupo tratado con Tocilizumab se observó una mayor incidencia en el aumento de los lípidos, más anomalías de la función hepática y neutropenia con respecto a las otras dos terapias biológicas<sup>(105)</sup>. Estas nuevas terapias biológicas son de gran utilidad sobre todo por su comodidad (Golimumab) y por presentar diferente mecanismo de acción (Abatacept y Tocilizumab) en relación a las terapias anti-TNF-alfa. Como es de esperar algunos acontecimientos adversos ocurren cuando se utilizan estos fármacos por lo que el paciente necesita ser vigilado cuidadosamente.

Mientras que una proporción considerable de pacientes con AR no responden satisfactoriamente a las terapias actualmente disponibles, principalmente FAMES

y terapias biológicas, el tratamiento con Tocilizumab ha mostrado una eficacia significativa en pacientes con Artritis Reumatoide que tuvieron una respuesta inadecuada a FAMEs o a antagonistas del TNF-alfa, o bien quienes no toleraron el tratamiento con estos agentes. De forma interesante el Tocilizumab también ha demostrado una rápida eficacia que se mantiene a largo plazo (i.e. cinco años) y ha mostrado ser todavía más efectivo en pacientes con AR temprana que en aquellos con enfermedad establecida. Así mismo el Tocilizumab ha demostrado que mejora la calidad de vida de los pacientes al mejorar la capacidad funcional determinada por cuestionarios de salud general y relacionados con la Artritis Reumatoide.

Como último objetivo, el tratamiento con Tocilizumab es eficaz para disminuir la progresión del daño articular en pacientes con Artritis Reumatoide.

En consecuencia Tocilizumab es una clara opción terapéutica en pacientes con Artritis Reumatoide activa que han fallado al tratamiento previo con FAMEs o terapias biológicas de acción anti-TNF-alfa.

## **CONCLUSIONES**

1. Tocilizumab es un fármaco eficaz para reducir los signos, los síntomas y los reactantes de fase aguda en pacientes con artritis reumatoide.
2. Tocilizumab es un fármaco eficaz para mejorar la capacidad funcional de los pacientes con artritis reumatoide.
3. Durante el tratamiento con Tocilizumab el número de acontecimientos adversos es reducido y en nuestra serie estos fueron leves en todos los casos. No se han observado acontecimientos adversos graves durante el seguimiento.
4. Durante el tratamiento con Tocilizumab el acontecimiento adverso más frecuente fue el aumento de las concentraciones plasmáticas de colesterol total.
5. Tocilizumab es un fármaco eficaz y seguro para el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide activa.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. 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.
2. 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.
3. Gomez Reino C. Artritis Reumatoide. Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. 5º Edición. 2008; 26:185-198.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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 Hyperemesis gestational hypertension and preeclampsia. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 358-363.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Nishimoto N. Interleukin-6 as a therapeutic target in candidate inflammatory diseases. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 483-7.
  13. 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.
  14. Smith J, Haynes M. Rheumatoid Arthritis a molecular understanding. *Ann Intern Med* 2002; 136: 908-922.
  15. Van Hoogmoed D, Franssen 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.
  16. Seitz CS, Berens N, Bröcker EB, Trautmann A. Leg ulceration in rheumatoid arthritis an underreported multicausal complication with considerable morbidity: analysis of thirty-six patients and review of the literature. *Dermatology* 2010; 220: 268-73.
  17. Tsumi E, Lifshitz T, Bu-Shakra M. Eye involvement in rheumatoid arthritis in children and adults. *Harefuah* 2006; 145: 451-6.
  18. Ağildere AM, Tutar NU, Yücel E, Coşkun M, Benli S, Aydın P. Pachymeningitis and optic neuritis in rheumatoid arthritis: MRI findings. *Br J Radiol* 1999; 72: 404-7
  19. Matsushima M, Yaguchi H, Nino M, et al. MRI and pathological findings of rheumatoid meningitis. *J Clin Neurosci* 2010; 17: 129-32.
  20. Yamakido M, Ishioka S, Takeda M. Cardiac and pulmonary manifestations in rheumatoid arthritis. *Nippon Rinsho* 1992; 50: 570-5.
  21. 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.
  22. Nordin H, Pedersen LM. Kidney function problems in rheumatoid arthritis. *Ugeskr Laeger* 1996 May 27; 158: 3137-40.



23. Icardi A, Araghi P, Ciabattoni M, Romano U, Lazzarini P, Bianchi G. Kidney involvement in rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2003; 55: 76-85.
24. Firestein G. Artritis Reumatoide. *Kelley Tratado de Reumatologia*. Vol II .2006: 65: 1053-1109.
25. 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.
26. Suresh E. Recent advances in rheumatoid arthritis. *Postgrad Med J* 2010; 86(1014):243-50.
27. 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.
28. 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.
29. Brown AK; Medscape. Using ultrasonography to facilitate best practice in diagnosis and management of RA. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 698-706.
30. T. Pincus, C J Swearingen, G Luta, T Sokka. Efficacy of prednisone 1-4 mg/d in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double blind, placebo controlled withdrawal clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1715-1720.
31. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al. Dose - related patterns of glucocorticoid - induced side effects. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1119-1124.
32. Jackson SH, Beevers DG, Myers K. Does long-term low-dose corticosteroids therapy cause hypertension?. *Clin Sci* 1981; 61: 381-3.
33. American College of Rheumatology ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 723 -31.
34. Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel

of rheumatologists in the 3 E initiative. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1086-1093

35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Salliot C, D Van der Heijde. Long term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1100-1104.
39. Gonzalez Alvaro I. Tratamiento de inicio en la artritis reumatoide con tratamientos biológicos. Postura en contra. *Reumatología Clínica* 2009; 5: 28-30.
40. Hernandez Cruz B. Tratamiento de inicio en la artritis reumatoide con tratamiento biológico. Postura a favor. *Reumatol Clin.* 2009; 5: 22-27.
41. 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.
42. De Stefano R, Frati E, Nargi F, et al. Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: leflunomide-anti-TNF-alfa versus methotrexate-anti-TNF-alfa. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 517-24.
43. 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.
44. Habib GS, Saliba W, Nashashibi M, Armali Z. Penicillamine and nephrotic syndrome. *Eur J Intern Med* 2006 Aug; 17: 343-8.
45. Sergiets NA, Erova NK. Combined basic therapy of rheumatoid arthritis with methotrexate and plaquenil. *Ter Arkh* 2009; 81: 34-7.

46. 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.
47. Sfikakis PP. The First Decade of Biologic TNF Antagonists in Clinical Practice: Lessons Learned, Unresolved Issues and Future Directions. *Curr Dir Autoimmun* 2010; 11:180-210.
48. Leombruno JP, Einarson T, Keystone K. The safety of ant-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure –adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1136-1145.
49. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy 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
50. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3432-43.
51. 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.
52. Wakabayashi H, Sudo A. Wakabayashi H, et al. Retrospective clinical study of the efficacy of lower-dose methotrexate and infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2010 Jun; 29: 671-5.
53. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA)study. *Ann Rheum Dis*. 2010. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20360136.
54. 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.
55. 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.

56. 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.
57. 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.
58. Bang LM, Keating GM. Adalimumab: a review of its use in rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 2004; 18: 121-39.
59. Yung RL. Etanercept Immunex. *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2: 216- 21.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Campas-Moya C. Golimumab: A novel anti-TNF-alpha human monoclonal antibody for rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Drugs Today* 2010; 46: 13-22.
64. Kremer J, Ritchlin C, Mendelsohn A, et al. Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: Forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 917-28.
65. Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, et al. Certolizumab Pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58 : 3319-3329.

66. 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.
67. Maxwell LJ, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol* 2010; 37: 234-45.
68. Cohen SB, Rubbert A. Bringing the clinical experience with anakinra to the patient. *Rheumatology* 2003; 42: 36-40.
69. Large A. International, Multicenter, Placebo-Controlled Trial. Anakinra a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis 2003; 48: 927-934
70. Botsios C. Anakinra, a recombinant human IL-1 receptor antagonist, in clinical practice. Outcome in 60 patients with severe rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2007; 59: 32-7.
71. Geyer M, Müller-Ladner U. Actual status of antiinterleukin-1 therapies in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 246-51.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Prevoo MLL, Van't Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van de Putte LB, Van Riel PL. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44-8.
76. Hirano T, Taga T, Matsuda T et al. Interleukin 6 and its receptor in the immune response and hematopoiesis. *Int J Cell Cloning* 1990; 8: 155-166.

77. Ficha técnica de Tocilizumab, ROCHE Farma, SA.
78. Pablos Alvarez J. La interleucina 6 en la fisiopatología de la artritis reumatoide. *Rematol Clin* 2009; 5: 34-39.
79. Venkiteshwaran A. Tocilizumab. *MAbs* 2009; 1: 432-8.
80. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, Woodworth T, Alten R; OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 987-97.
81. Genest J. C-reactive protein: risk factor, biomarker and/or therapeutic target? *Can J Cardiol* 2010; 26: 41-44.
82. Peters M, Muller AM, Rose-John S. Interleukin -6 and soluble interleukin -6 receptor : direct stimulation of gp 130 and hematopoiesis, *Blood* 1998; 92: 3495-504.
83. 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.
84. 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.
85. Rabe B, Chalaris A, May U, et al. Transgenic blockade of interleukin 6 transsignaling abrogates inflammation. *Blood* 2008; 111: 1021-8.
86. Tabrizi Ma, Tseng Cm, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discov Today* 2006; 11: 81-88.
87. Nishimoto N. Toxicity pharmacokinetics, and dose -finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. *J Rheumatol* 2003; 30: 1426-1435.
88. Febbraio MA, Rose-John S, Pedersen BK. Is interleukin-6 receptor blockade the Holy Grail for inflammatory diseases? *Clin Pharmacol Ther* 2010 Apr; 87: 396-8.
89. Choy EH, Isenberg DA, Garrood T, et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: ran-

- domized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3143-50.
90. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al. CHARISMA Study Group. 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: 2817-29.
  91. Nishimoto N, Hashimoto J, Van der Heijde D, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1162.
  92. Gomez Reino JJ. The TOWARD trial: significant and rapid reduction in disease activity with tocilizumab in combination with six different DMARDs. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 194.
  93. Choy E. RADIATE: more treatment options for patients with an inadequate response to tumor necrosis factor antagonists. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009; 5: 66-7.
  94. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 88-96.
  95. Fleishmann R. LITHE: tocilizumab inhibits radiographic progression and improves physical function in rheumatoid arthritis patients at 2 yrs with increasing clinical efficacy over time. In: *ACR/ARHP Annual Scientific meeting*; October 17-21; Philadelphia, PA; 2009.
  96. Genovese MC, Smolen JS, Emery P, et al. Concomitant use of statins in tocilizumab-treated patients with rheumatoid arthritis with elevated low density lipoprotein cholesterol: Analysis of five phase 3 clinical trials mark C. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1672
  97. Van Vollenhoven RF, Smolen J, Tony HPT, et al. Safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: An interim analysis of long-term extension trials with a mean treatment duration of 1.5 years. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1670.
  98. Kremer JM, Vollenhoven RF, Ridley DJ, et al. Relationship between patient characteristics and the development of serious infections in patients receiving tocilizumab: Results from long-term extension studies with Taub R. Liver regeneration: From myth to mechanism. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2004; 5: 836-47

99. Popa C, Van den Hoogen FH, Radstake TR, et al. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1503–7.
100. Blanco A, Agudo B. La inhibición de la interleucina-6, una nueva opción terapéutica en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2009; 5: 121-127.
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 Comparison of Tocilizumab and other biologic Agents in Patients with Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Semin Arthritis Rheumat* 2010; PubMed PMID: 20223500
104. Alivernini S, Laria A, Gremese E, et al. ACR70-disease activity score remission achievement from switches between all the available biological agents in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 163.
105. Storage SS, Agrawal H, Furst DE. Description of the efficacy and safety of three new biologics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med* 2010; 25: 1-17.