



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Evaluación de la efectividad y seguridad del tratamiento con adalimumab y tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital P.N.P. “Luis N. Sáenz”- Período 2015-2017

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTORES

Rubby Roxana QUINTANA LUYO

Tomas Guillermo VIDAL SAAVEDRA

ASESOR

María Rosario CARREÑO QUISPE

Lima, Perú

2019



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Quintana R, Vidal T. Evaluación de la efectividad y seguridad del tratamiento con adalimumab y tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital P.N.P. “Luis N. Sáenz”- Período 2015-2017 [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2019.

HOJA DE METADATOS COMPLEMENTARIOS

INFORMACIÓN GENERAL	
Título del Proyecto	Evaluación de la efectividad y seguridad del tratamiento con adalimumab y tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital P.N.P. "Luis N. Sáenz" - Período 2015-2017
Área de investigación (*)	Ciencias Farmacéuticas
Ubicación geográfica donde se desarrolla la investigación (incluir localidades y/o coordenadas geográficas)	Av. Brasil Cuadra 26, Jesús María 15072- Lima-Lima
Institución que financia si corresponde	Ninguna
Año o rango de años que abarcó	2015-2018
DATOS DEL TESISISTA	
Apellidos y Nombres	Quintana Luyo Rubby Roxana
Número de matrícula	11040094
DNI	48169306
Indicar si es egresado o si aún está cursando estudios, de ser así especificar el año de estudios	Egresada
Código ORCID (opcional)	0000-0002-4887-1660
DATOS DEL TESISISTA	
Apellidos y Nombres	Vidal Saavedra Tomas Guillermo
Número de matrícula	11040148
DNI	46884901
Indicar si es egresado o si aún está cursando estudios, de ser así especificar el año de estudios	Egresado
Código ORCID (opcional)	0000-0001-5396-9905
DATOS DEL ASESOR	
Apellidos y nombres	Carreño Quispe María Rosario
Código docente: 085642 Categoría: Asociado Clase: Tiempo completo	
Máximo grado alcanzado	
Código ORCID (obligatorio)	0000-0002-5379-0558
Título profesional	Químico Farmacéutico
Departamento Académico al que pertenece	Farmacología, Bromatología y Toxicología
Instituto de Investigación al que pertenece	Ciencias Farmacéuticas
Grupo de investigación al que pertenece indicar si es coordinador, miembro o adherente del grupo de investigación	Grupo de investigación: Servicios Farmacéuticos Clínicos (FARMACLI)/Coordinadora

(*) Según documentos oficiales de la Facultad



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

Evaluación de la efectividad y seguridad del tratamiento con adalimumab y tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital P.N.P. "Luis N. Sáenz" - Período 2015-2017

Que presentan los Bachilleres en Farmacia y Bioquímica:

**RUBBY ROXANA QUINTANA LUYO Y
TOMAS GUILLERMO VIDAL SAAVEDRA**

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

Sobresaliente - 18

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico(a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 24 de julio de 2019


Mg. Luis Alberto Rojas Ríos
Presidente


Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa
Miembro


Dr. Luis Enrique Moreno Exebio
Miembro


Med. José Ángel Mercedes Ortiz Rodríguez
Miembro

"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"



DEDICATORIA

Tomas:

“Este trabajo lo dedico a mis padres Eduardo y Silvia, por ser ellos quienes han guiado mi camino durante toda mi vida, por su apoyo incondicional e incomparable; empujándome siempre para seguir creciendo en lo personal y profesional; así mismo a mis hermanos Wilder y Diego por ser los mejores, cada uno con su talento”

Rubby:

“Agradezco a Dios por permitirme crecer y aprender día a día en el ámbito profesional y personal, siendo mi fortaleza y fuente de bendiciones”.

“A mis padres, Vilma y César por brindarme siempre su amor y confianza, ya que ellos son mi motivo y ejemplo para alcanzar mis objetivos”; y, a mi familia por brindarme su apoyo siempre y estar prestos para dar consejos”.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Rosario Carreño Quispe por ser nuestra asesora, por la confianza y ayudarnos a conducir este trabajo de investigación.

A los miembros del Jurado Examinador y Calificador por contribuir con sus valiosos aportes a este trabajo: Mg Luis Alberto Rojas Ríos, Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa, Dr. Luis Enríque Moreno Exebio y Med. José Ángel Mercedes Ortiz Rodríguez

Al Servicio de Reumatología, Admisión y Farmacia Clínica del Hospital Policía Nacional del Perú “Luis N Sáenz”, por brindarnos todas las facilidades para la realización de la tesis.

A nuestra *Alma mater* y a la Facultad de Farmacia y Bioquímica, gracias por la colaboración en la realización del estudio y albergarnos durante 6 años en tus aulas, eternamente agradecidos.

TABLA DE CONTENIDO

ABREVIATURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE ANEXOS

RESUMEN

ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	Objetivo general	
1.2.	Objetivos específicos	
II.	MARCO TEÓRICO	5
2.1.	Antecedentes internacionales	
2.2.	Antecedente nacionales	
2.3.	Artritis reumatoide	
2.4.	Actualidad epidemiológica	
2.5.	Fisiopatología	
2.6.	Diagnóstico	
2.7.	Monitoreo de la enfermedad	
2.7.1.	DAS28-VSG	
2.7.2.	Reactantes de fase aguda (VSG, PCR)	
2.7.3.	NAD, NAI	
2.7.4.	EVA	
2.8.	Tratamiento	
2.8.1.	Terapia Biológica	
2.8.2.	Fármacos biológicos	
2.8.3.	Adalimumab en artritis reumatoide	
2.8.4.	Tocilizumab en artritis reumatoide	
III.	METODOLOGÍA	34
3.1.	Ámbito de estudio	
3.2.	Tipo de estudio	
3.3.	Diseño de investigación	
3.4.	Población de estudio	
3.5.	Criterios de inclusión	
3.6.	Criterios de exclusión	
3.7.	Procedimiento	
3.8.	Análisis estadístico	
3.9.	Consideraciones éticas	

IV. RESULTADOS	42
4.1. Características demográficas de los pacientes	
4.2. Efectividad de adalimumab	
4.3. Efectividad de tocilizumab	
4.4. Seguridad del tratamiento biológico	
4.4.1. Número y determinación de la tasa de incidencia de RAMs	
4.4.2. Frecuencia y distribución de RAMs según órganos y sistemas	
4.4.3. Frecuencia y distribución de RAMs según categoría y gravedad evaluada	
V. DISCUSIÓN	58
VI. CONCLUSIONES	64
VII. RECOMENDACIONES	65
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
IX. ANEXOS	75

ABREVIATURAS

ACPA:	Anticuerpos antipéptidos citrulinados
ACR:	Colegio Americano de Reumatología
ADA:	Adalimumab
ADN:	Ácido desoxirribonucleico
AINEs:	Antinflamatorios no esteroideos
ANA:	Anticuerpos antinucleares
AR:	Artritis reumatoide
CD20:	Células CD20
CDAI:	Índice de Actividad de Enfermedad Clínica
cm:	Centímetros
CTZ:	Certolizumab
DAS28-PCR:	Disease Activity Score 28 y Proteína C Reactiva
DAS28-VSG:	Disease Activity Score 28 y Velocidad de sedimentación globular
DE:	Desviación estándar
EA:	Eventos adversos
EULAR:	Sociedad Europea contra el Reumatismo
ETA:	Etanercept
ETS:	Evaluación de tecnología sanitaria
EVA:	Escala visual analógica del dolor
FAME(s):	Fármaco(s) antirreumático(s) modificador(es) de la enfermedad
FR:	Factor reumatoideo
GPC:	Buenas de prácticas clínicas
GOL:	Golimumab
h:	hora
HAQ-DI:	Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de Salud
HPNP LNS:	Hospital de la Policía Nacional del Perú “Luis N. Sáenz”
HC:	Historia clínica
IETSI:	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IgG:	Inmunoglobulina G

IFX:	Infliximab
IL:	Interleucinas
IL-6:	Interleucina-6
INS:	Instituto Nacional de Salud
IV:	Intravenoso
L:	Litro
mg:	miligramo
mcg/mL:	microgramo por mililitro
mg/kg:	miligramo por kilogramo de peso
mL/h:	mililitro por hora
mL/h/Kg:	mililitro por hora por kilogramo de peso
mL/día:	mililitro por día
Me:	Mediana
MMP:	Metaloproteinasa de matriz
MTX:	Metotrexato
NICE:	Instituto Nacional de la Excelencia para la Salud y la Atención del Reino Unido
PNUME:	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
TCZ:	Tocilizumab
TNF α :	Factor de necrosis tumoral α
Vd:	Volumen de distribución
VN:	Valor normal
TB:	Tuberculosis pulmonar

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Aspectos patogénicos de la artritis reumatoide.....	19
Figura 2.	Distribución de historias clínicas incluidas según terapia biológica.....	43
Figura 3.	Comportamiento del DAS28-VSG con Adalimumab.....	45
Figura 4.	Comportamiento del DAS28-VSG con Tocilizumab.....	46
Figura 5.	Remisión de AR en el tiempo de ADA y TCZ.....	47
Figura 6.	Porcentaje de pacientes con RAM en tratamiento con ADA.....	49
Figura 7.	Porcentaje de pacientes con RAM en tratamiento con TCZ.....	50
Figura 8.	Distribución de RAMs según órganos y sistemas para ADA y TCZ.....	51
Figura 9.	Distribución de RAMs a nivel de infecciones e infestaciones en ADA y TCZ.....	53
Figura 10.	Distribución de RAMs a nivel de los trastornos de la sangre y sistema linfático en ADA y TCZ.....	53
Figura 11.	Distribución de RAMs a nivel de las exploraciones complementarias en ADA y TCZ.....	54
Figura 12.	Distribución de RAMs a nivel de trastornos de la piel y tejido subcutáneo en ADA y TCZ.....	54
Figura 13.	Distribución de RAMs según categorías del algoritmo de causalidad para ADA y TCZ.....	56
Figura 14.	Distribución de RAMs según la gravedad evaluada de ADA y TCZ.....	56

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	ACR/EULAR Criterios de Clasificación de AR.....	16
Tabla 2.	Instrumentos para medir la actividad de la enfermedad artritis reumatoide y para definir la remisión.....	22
Tabla 3.	Tipo de tratamiento.....	26
Tabla 4.	Medición de la actividad de la artritis reumatoide.....	38
Tabla 5.	Lista de Clasificación según Órganos y Sistemas.....	39
Tabla 6.	Categorías de la Causalidad de la RAM.....	40
Tabla 7.	Características demográficas de los pacientes.....	42
Tabla 8.	Medición basal de la actividad de AR según DAS28-VSG de los pacientes seleccionados.....	44
Tabla 9.	Efectividad de adalimumab.....	45
Tabla 10.	Efectividad de tocilizumab.....	46
Tabla 11.	Remisión de AR en el tiempo de ADA y TCZ.....	47
Tabla 12.	Comparación de la efectividad en función al modelo del comportamiento del DAS28-VSG.....	48
Tabla 13.	Comportamiento de la actividad de AR en el tiempo para ADA y TCZ.....	48
Tabla 14.	Pacientes con RAMs y casos nuevos.....	49
Tabla 15.	Seguridad en la población.....	52
Tabla 16.	Categoría y gravedad del algoritmo de causalidad.....	55
Tabla 17.	Número de RAMs graves o serias en ADA y TCZ.....	57

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1.	Ficha de recolección de datos.....	75
Anexo 2.	Instructivo del Algoritmo de Decisión para la Evaluación de la Relación de Causalidad de la RAM.....	76
Anexo 3.	Ficha de evaluación de la relación de causalidad de RAM.....	80
Anexo 4.	Flujograma de trabajo.....	81

RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, común en adultos, que conduce a una discapacidad severa y tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. Se planteó evaluar la efectividad y seguridad de adalimumab (ADA) y tocilizumab (TCZ) en pacientes con AR atendidos en el Hospital P.N.P. "Luis N. Sáenz" en el período 2015-2017. El diseño fue observacional, analítico y retrospectivo; se revisaron las historias clínicas de pacientes que recibieron ADA y TCZ. Para evaluar la efectividad se registró Disease Activity Score 28 y velocidad de sedimentación globular (DAS28-VSG) reportado al inicio de la terapia biológica y luego en las semanas 12, 24 y 52; y se observó una disminución estadísticamente significativa del DAS28-VSG basal hasta la semana 52 ($P < 0.001$) en ADA, para TCZ no hubo disminución significativa ($P = 0.814$), cuyo porcentaje de remisión fue 47.8 y 33.3 respectivamente. Para evaluar la seguridad se identificó las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) reportadas en las historias clínicas; y se obtuvo que 15 pacientes (55.6%) presentaron RAM con ADA, y 5 (62.6%) con TCZ; se registraron 27 RAMs para ADA y 12 para TCZ. Las infecciones urinarias, respiratorias entre otras fueron las RAMs (48.6%) más frecuentes. Fueron 6 RAMs (22.2%) catalogadas como serias para el ADA (tuberculosis pulmonar, trombocitopenia, leucopenia, neumonía) y 1 (8.3%) para el TCZ (anemia aplásica). Se concluyó que ADA disminuyó significativamente el DAS28-VSG con un 47.8% de remisión; ADA y TCZ resultaron ser seguros para el tratamiento de la AR.

Palabras clave: Artritis reumatoide, DAS28-VSG, adalimumab, tocilizumab, efectividad, seguridad.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease, common in adults, that leads to severe disability and has a negative impact on the quality of life of patients. We aimed to evaluate the effectiveness and safety of adalimumab (ADA) and tocilizumab (TCZ) in patients with RA treated at the P.N.P. "Luis N. Sáenz" in the period 2015-2017. The design was observational, analytical and retrospective; the medical records of patients who received ADA and TCZ were reviewed. To evaluate the effectiveness was recorded Disease Activity Score 28 and erythrocyte sedimentation rate (DAS28-VSG) reported at the beginning of the biological therapy and then at weeks 12, 24 and 52; and there was a statistically significant decrease in baseline DAS28-VSG up to week 52 ($P < 0.001$) in ADA, for TCZ there was no significant decrease ($P = 0.814$), whose remission percentage was 47.8 and 33.3 respectively. To assess safety, adverse drug reactions (ADRs) reported in the medical records were identified; and it was obtained that 15 patients (55.6%) presented ADR with ADR, and 5 (62.6%) with ADZ; 27 RAMs were registered for ADA and 12 for TCZ. Urinary and respiratory infections, among others, were the most frequent ADRs (48.6%). There were 6 ADRs (22.2%) classified as serious for the ADA (pulmonary tuberculosis, thrombocytopenia, leukopenia, pneumonia) and 1 (8.3%) for the TCZ (aplastic anemia). It was concluded that ADA significantly decreased DAS28-VSG with 47.8% remission; ADA and TCZ proved to be safe for the treatment of RA.

Key words: Rheumatoid arthritis, DAS28-VSG, adalimumab, tocilizumab, effectiveness, safety.

I. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, inflamatoria y erosiva que afecta a las articulaciones, la cual puede causar daños a nivel del cartílago y hueso así como discapacidad.⁽¹⁾

A inicios de los 90s, el diagnóstico de AR estaba acompañado de consecuencias devastadoras que lamentablemente terminaban con la destrucción de las articulaciones. El tratamiento consistía en guardar reposo en cama, el uso de antiinflamatorios como también la adición de un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME) y de monitorización la enfermedad.⁽²⁾

A finales de los 90s, se aprobaron los nuevos FAMEs de *origen biológico*, producidos con tecnología del ADN recombinante y con actividad a nivel del sistema inmunitario⁽³⁾, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral α (anti-TNF α), consecuentemente fueron aprobados otros medicamentos con diferentes mecanismos de acción, tales como el anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20, las proteínas que estimulan selectivamente las células T y los antagonistas de interleuquinas L-1 y L-6 (anti-IL1 y anti-IL6, respectivamente).⁽⁴⁾

La AR es uno de los trastornos autoinmunes más comunes y de origen desconocido, pero se han identificado posibles etiologías; como factores ambientales, variables hormonales, genéticas, infecciosas y otras (elevado peso al nacer, duración de la lactancia materna, estrés postraumático) que contribuyen de alguna manera a la AR. En la actualidad, la incidencia anual por año es de 40 por cada 100000 personas a nivel mundial. El riesgo de AR en la vida adulta es de 3,6% (1 en 28) para mujeres y 1,7% (1 en 59) para los hombres.⁽⁵⁾

Los países de mediano y bajo ingreso no son ajenos a la carga de enfermedades degenerativas articulares o musculo-esqueléticas, de hecho la prevalencia de estas enfermedades no transmisibles está en aumento. Un estudio en el año 2010 por *The Global Burden of Disease* arrojó que las enfermedades musculo-esqueléticas representaron un 19.2% de años vividos con discapacidad en estos países.⁽⁶⁾⁽⁷⁾

Por otro lado en América Latina se han encontrado la siguiente prevalencia: México 1.6%, Argentina 0.94%, aunque aún se vienen ejecutando más estudios al respecto en esta región.⁽⁸⁾

En el Perú, solo en establecimientos sanitarios de la Red Asistencial Almenara-EsSalud se reportan en promedio 2740 casos de patologías reumatológicas como la artritis reumatoide, las mismas que después de 10 años de evolución de enfermedad ocasionan cuantiosos costos en el sistema sanitario, al igual que al paciente por su discapacidad laboral.⁽⁹⁾ La Sociedad Española de Reumatología (año 2010) recomienda un FAME sintético (MTX) en combinación con un FAME biológico – esto es más aconsejable en el tratamiento - como los inhibidores del TNF α y tocilizumab (inhibidor de IL-6) desde una etapa temprana. Autores como Ugarte y col.,⁽¹⁰⁾ concluyen en estudio de revisión que: “La introducción de la terapia biológica en el manejo de enfermedades reumatológicas ha permitido incrementar la probabilidad de alcanzar mejorías clínicamente significativas e incluso remisión en algunos pacientes”, lo cual ha hecho incluso que algunos establecimientos de salud peruanos opten por la implementación de unidades de terapia biológica. No obstante, una revisión Cochrane menciona que aunque se ha establecido la eficacia de los productos biológicos -incluyendo el adalimumab y tocilizumab- hay incertidumbre con respecto a sus efectos adversos debido a que pueden presentar graves riesgos y frecuentes como la reactivación de la tuberculosis (TB), las infecciones graves y los linfomas,⁽¹¹⁾ los mismos que han de investigarse realizando evaluaciones de efectividad/seguridad.

El Hospital de la Policía Nacional del Perú “Luis N. Sáenz” (H.P.N.P. L.N.S.), por ser una institución sanitaria castrense de nivel III, es un establecimiento centro de referencia y contrarreferencia para la atención de patologías reumatológicas como la artritis reumatoide.

La terapia biológica se encuentra disponible desde hace 15 años y en nuestro país se ha ido incrementado su uso gradualmente - debido a la mejoría sintomática que es capaz de generar -, hoy en día fármacos biológicos como infliximab, rituximab, adalimumab y tocilizumab, siendo

el caso del adalimumab y tocilizumab empleados por el Servicio de Reumatología de esta institución sanitaria; existiendo carencia de investigaciones nacionales que consideren la efectividad y efectos adversos del tratamiento en nuestra población.

Debido a que la AR ejerce una influencia importante sobre la calidad de vida del paciente y en el desembolso de recursos para el sistema salud, es que toda investigación que esté orientada a valorar la efectividad y las reacciones adversas resulta relevante para los pacientes y profesionales sanitarios que forman parte del Servicio de Reumatología del Hospital P.N.P. "Luis N. Sáenz".

1.1. Objetivo general

Evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con adalimumab y tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital P.N.P. "Luis N. Sáenz" en el período 2015-2017.

1.2. Objetivos específicos

- Determinar la efectividad del tratamiento con adalimumab mediante la interpretación de la escala de actividad de la artritis reumatoide DAS28-VSG.
- Determinar la efectividad del tratamiento con tocilizumab mediante la interpretación de la escala de actividad de la artritis reumatoide DAS28-VSG.
- Comparar la seguridad del adalimumab y tocilizumab según frecuencia y distribución de RAMs reportadas por órganos y sistemas.
- Identificar y clasificar las RAMs reportadas por el uso del adalimumab y tocilizumab según la categoría y gravedad evaluadas.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes internacionales

Takeuchi T y col., (Japón 2011)⁽¹²⁾ evaluaron retrospectivamente la capacidad del adalimumab (ADA) para reducir la actividad de la enfermedad, mejorar la función física y retrasar la progresión del daño estructural en 167 pacientes con artritis reumatoide. Se compararon resultados clínicos y funcionales entre pacientes con o sin tratamiento biológico previo y aquellos con o sin tratamiento concomitante de metotrexato (MTX). **En la semana 52, el 38.3% alcanzó la remisión clínica. El 42.4% y el 28.6% de los pacientes, sin y con biológicos previos respectivamente, logró la remisión; mientras que el 42.7% y el 12.5% de los pacientes, con y sin MTX concomitante respectivamente, logró la remisión.** El tratamiento con ADA redujo significativamente la tasa de progresión radiográfica de 27.1 ± 46.0 (mediana 13.6; percentiles 25 y 75. 8 a 28.9) del inicio del estudio a 0.8 ± 5.0 (mediana 0.0; percentiles 25 y 75. -0.9 a 2.0) en la semana 52 ($p < 0.0001$). **Se informaron sesenta eventos adversos (34.21 / 100 pacientes-año), 16 de los cuales fueron graves (9.12 / 100 pacientes-años).** Se concluye que la terapia con ADA es altamente efectiva para reducir la actividad de enfermedad, mejorar la función física y limitar la progresión radiográfica; es tolerado y seguro para los pacientes japoneses con AR.

Kaneko A y col., (Japón 2012)⁽¹³⁾, evaluaron la eficacia y seguridad del adalimumab (ADA) en base a los datos recopilados de aproximadamente 200 pacientes para examinar retrospectivamente el mejor uso de ADA en pacientes diagnosticados con AR con tiempo de enfermedad de larga data, que se maneja en la práctica diaria. Para las comparaciones explorativas, los pacientes fueron estratificados por uso previo o no de biológicos y uso concomitante (+) o no (-) de metotrexato (MTX) en cuatro subgrupos. **La efectividad se valoró principalmente con *Disease Activity Score 28* medido con Velocidad de sedimentación globular (DAS28-VSG) desde el inicio hasta las 24 semanas. Se obtuvo que la media del DAS28-VSG disminuyó significativamente del inicio $5,6 \pm 1,2$ a $4,1 \pm 1,7$ en la semana 24 ($p < 0,0001$),**

y más del 30% de los pacientes lograron una buena respuesta según EULAR. Los análisis de subgrupos indicaron que los pacientes del subgrupo sin biológico previo y MTX (+) mostraron la mayor tasa de buena respuesta de 37.3% en la semana 24. **Los tres eventos adversos (EA) más comúnmente informados fueron alergias cutáneas, como reacciones en el sitio de inyección, infecciones y trastornos respiratorios, como lesiones pulmonares intersticiales y neumonía organizada.** Finalmente concluyeron que el ADA dio como resultado una respuesta clínica significativa en pacientes japoneses con AR tratados en la práctica diaria. También se demostró generalmente buena seguridad y tolerabilidad. Se sugirió que el mejor uso de ADA puede ser en pacientes sin biológico previo y concomitante con MTX.

Furst D y col., (Estados Unidos Canadá 2015)⁽¹⁴⁾, evaluaron la efectividad y seguridad durante 10 años de tratamiento con ADA en pacientes con AR refractaria a FAMEs. Este estudio fue multicéntrico, abierto y de tercera fase. Los pacientes adultos con AR que recibieron ADA por vía subcutánea (40 mg cada dos semanas o mensualmente) en uno de los cuatro estudios de evaluación temprana podrían recibir ADA durante un período menor o igual de 10 años. **Las evaluaciones incluyeron el *Disease Activity Score 28* medido con Proteína C Reactiva (DAS28-PCR) y la seguridad como los eventos adversos por cada 100 pacientes/año.** De los 846 pacientes enrolados, luego de iniciar el estudio, la edad media fue de 55,6 años; el 78,1% eran mujeres; la media del tiempo de enfermedad fue de 11,7 años y el 27,0% presentó Factor Reumatoide (FR) negativo. De los 286 (33.8%) pacientes que completaron los 10 años con ADA, 168 (71.2%) lograron DAS28-PCR<3.2. La remisión basada en DAS28-PCR se observó en 135 (57.2%) pacientes. Los resultados de efectividad fueron similares independientemente del estado del FR. Las proporciones más altas de pacientes con una duración más corta frente a una duración más larga de la enfermedad (<=2 vs > 2 años) alcanzaron un DAS28-PCR<3.2 (58.1% vs 32,5%; P = 0.006). **Los EAs (317.2 eventos por 100 pacientes-año) durante la exposición a ADA fueron consistentes con el perfil de seguridad esperado para los inhibidores de TNF α .** Finalmente ADA condujo a respuestas clínicas y funcionales sostenidas en el 33.8% de pacientes con AR refractarios al tratamiento que completaron 10 años de tratamiento. Los pacientes con menor

tiempo de enfermedad lograron mejores resultados, destacando la necesidad de iniciar un tratamiento temprano. No se observaron hallazgos de seguridad inesperados.

Tanaka Y y col., (Japón 2018)⁽¹⁵⁾ , evaluaron la efectividad y seguridad de ADA y MTX (≥ 12 mg/semana) con dosis ajustables en pacientes japoneses con AR temprana. Este estudio observacional prospectivo post comercialización de un solo brazo (realizado de septiembre de 2012 a marzo de 2017 en 119 centros) incluyó pacientes sin tratamiento biológico previo con AR temprana (≤ 2 años de duración) y DAS28-PCR > 3.2 que fueron tratados con metotrexato durante más de 3 meses e iniciaron tratamiento con ADA y MTX. Los resultados primarios fueron las puntuaciones de DAS28-PCR < 2.6 en la semana 52. En general, 293 de los 346 pacientes incluidos en el estudio fueron considerados para evaluar la efectividad; el 73% fueron mujeres cuya edad media resultó 54.3 ± 13.9 años y el DAS28-PCR $4,51 \pm 0.90$. **En la semana 52; el 77% de los pacientes lograron la remisión clínica (DAS28-PCR < 2.6), 92.3% lograron una baja actividad en la enfermedad (DAS28-PCR ≤ 3.2); con lo que concluyeron que la asociación de ADA y MTX (≥ 12 mg/semana) con dosis ajustables fue bien tolerada y podría ser un tratamiento beneficioso para pacientes japoneses con AR temprana.**

Choy E y col., (Multicéntrico - 26 países 2017)⁽¹⁶⁾, compararon la efectividad clínica entre TCZ e inhibidores TNF α en pacientes con AR y la respuesta inadecuada a los FAMEs convencionales que inician la terapia biológica. Los pacientes que recibieron TCZ (intravenoso) o anti-TNF α fueron observados prospectivamente durante 52 semanas en 158 centros de investigación en 26 países. La observación principal fue el cambio del DAS28-VSG desde el inicio hasta la semana 24 utilizando el análisis de covarianza para la comparación entre grupos. Se obtuvo que de 1,216 pacientes, el 35% inició con TCZ y el 65%, con anti-TNF α . La duración de la AR fue más corta, la actividad de la enfermedad elevada y el uso de corticosteroides fueron mayores en pacientes con tocilizumab. Los pacientes con TCZ tuvieron mejores resultados en DAS28-VSG en las semanas 24 y 52 (diferencia en la semana 24 (intervalo de confianza del 95%) en las medias ajustadas: 20.831 (21.086, 20.576); $p < 0.001$). Las

frecuencias no ajustadas (eventos por 100 pacientes-año) para TCZ y anti-TNF α fueron 6.44 y 11.99 para eventos adversos graves, 1.98 y 5.03 para infecciones graves y 0.74 y 0.77 para muertes, respectivamente; y **concluyeron que los que iniciaron con TCZ experimentaron una mayor efectividad y supervivencia del fármaco que los que iniciaron con anti-TNF α en el entorno de observación.**

Romão V y col., (Portugal 2015)⁽¹⁷⁾, compararon la efectividad de inhibidores de TNF α (TNF α) y tocilizumab en el tratamiento de AR, según los diferentes criterios de respuesta. Incluyeron pacientes con AR registrados en la lista portuguesa de enfermedades reumáticas tratados con inhibidores del TNF α o tocilizumab durante al menos 6 meses, entre enero de 2008 y julio de 2013, para evaluar la remisión de la enfermedad a los 6 meses según el DAS28, CDAI y SDAI; así como la remisión Booleana ACR/EULAR y la tasa de respuesta EULAR, ajustando los factores de confusión medidos. **Los pacientes tratados con TCZ (n = 95) presentaron una mayor actividad de la enfermedad basal y fueron menos frecuentes en el uso previo de otros biológicos en comparación con los usuarios de anti-TNF α (n = 429). El análisis de regresión logística multivariado, incluido el puntaje de propensión para recibir TCZ, mostró que los pacientes tratados con TCZ fueron más propensos a lograr la remisión o disminución según DAS28 (OR = 11.0 / 6.2, IC 95% 5.6–21.6 / 3.2–2.0), CDAI (OR = 2.8 / 2.6, IC 95% 1.2–6.5 / 1.3–5.5), o SDAI (OR = 3.6 / 2.5, IC 95% 1.5–8.7 / 1.1–5.5), así como de obtener una buena respuesta según EULAR (OR = 6.4, IC 95% 3.4–12.0). Sin embargo, ambos grupos no difirieron en la remisión Booleana (OR = 1.9, IC 95% 0.8-4.8) o respuesta buena / moderada según EULAR (OR = 1.8, IC 95% 0.8-4.5). Se pudo concluir que TCZ se asoció con una mayor probabilidad de lograr una buena respuesta de DAS28, CDAI y SDAI / LDA y EULAR con respecto a los anti-TNF α . La remisión Booleana y la respuesta buena / moderada (según EULAR) no difirieron significativamente entre los grupos.**

Burmester G. y col., (Multicéntrico Europa y Australia 2014)⁽¹⁸⁾, evaluaron la seguridad y eficacia de adalimumab desde su primera administración, la que fue valorada en términos de una actividad de la enfermedad baja (índice

simplificado de actividad de la enfermedad: SDAI < 11) o su remisión (SDAI < 3.3), criterios de mejoría ACR (20, 50 y 70), el DAS28 y marcadores inflamatorios como el VSG. Los resultados mostraron una duración media del tratamiento de 1016 días; asimismo, **la tasa global de acontecimientos adversos graves e infecciones fueron de 13.8 y 2.8 eventos por 100 paciente-años, respectivamente.** Los eventos adversos ocurrieron principalmente durante los primeros 6 meses de iniciada la administración de ADA. **En cuanto a la eficacia,** se logró una actividad de la enfermedad baja (SDAI < 11) en el 50% de pacientes y su remisión (SDAI < 3.3) en el 21.0% de pacientes; asimismo, **luego de iniciar la terapia se halló una actividad moderada a severa medida por el DAS28 con una puntuación promedio de 6.0, el cual mostró mejoras consistentes durante el tratamiento con ADA, después de 6 meses el valor del DAS28 se redujo a 3.6, al concluir el primer año a 3.4, a los 3 años fue de 3.1 y a los 5 años fue de 2.9.** Concluyeron que hay tolerancia a la exposición al ADA, con una incidencia de RAMs que decrece con el transcurso del tiempo, teniendo resultados eficaces para el manejo de artritis reumatoide.

Takeuchi T y col (Japón 2011)⁽¹⁹⁾ , evaluaron efectividad y seguridad del tocilizumab en pacientes con AR en la práctica clínica. Se observaron 232 pacientes con AR que iniciaron con TCZ en tres centros de reumatología en Japón **durante 52 semanas.** Se evaluaron el estado clínico, radiográfico, funcional y la seguridad. La media de la edad fue 59.1 años, del tiempo de enfermedad fue 12.4 años y del DAS28 fue de 5.6. El 62.8% de los pacientes fueron tratados previamente con productos biológicos anti-TNF α . **En la semana 52 se logró una remisión clínica en el 43.7%,** la disminución de la progresión radiográfica en el 62.8% y una remisión funcional en el 26.4%. Las reacciones adversas fueron las causas de la interrupción del TCZ en el 15.5% de los pacientes, de las cuales la neumonía fue la más frecuente (con 8 casos). Luego del análisis de regresión logística multivariante, el DAS28, los usos concomitantes del MTX y de los glucocorticoides fueron variables predictivas para la remisión clínica durante la semana 52. En particular, se encontró que el HAQ-DI era una variable predictiva para la remisión de los tres tipos (clínica, radiográfica y funcional) en la semana 52 del tratamiento con TCZ. **Se concluyó que el TCZ presentó una buena efectividad, incluyendo casos en los que**

no había obtenido respuesta con el tratamiento anterior de anti-TNF α ; aunque se requieren hallazgos de seguridad más detallados, este estudio proporciona hallazgos valiosos en la práctica clínica sobre cómo manejar la AR con TCZ.

Koike T y col. (Japón, 2014)⁽²⁰⁾, realizaron un programa de vigilancia post-comercialización para evaluar la seguridad y efectividad del tocilizumab (TCZ) para la AR en el práctica clínica de Japón; en el cual un total de 7901 pacientes fueron inscritos. Los porcentajes de EAs totales y serios fueron de 43.9% y 9.6%, respectivamente. Los EAs más comunes fueron infecciones (3.8%). El análisis de regresión logística identificó los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones graves: edad \geq 65 años, duración de la enfermedad \geq 10 años, enfermedad respiratoria previa o concurrente y dosis concomitante de corticosteroides $>$ 5 mg / día (prednisolona equivalente). La tasa de incidencia de infecciones graves en pacientes con \geq 3 factores de riesgo fue del 11.2%, en comparación con el 1.2% para los pacientes sin factores de riesgo. **En la semana 28 las tasas de la escala DAS28-VSG, la remisión Booleana y la buena respuesta obtenida según EULAR, fueron de 47.6%, 15.1% y 59.4%, respectivamente.** Los factores que contribuyeron a la efectividad fueron: peso corporal \geq 40 kg, AR menos avanzada, sin antecedentes de uso de biológicos, corticoides concomitantes o fármacos antiinflamatorios no esteroideos y actividad de la enfermedad baja al inicio. Del análisis de la relación riesgo-beneficio, los pacientes con una alta probabilidad de remisión y una baja probabilidad de desarrollar una infección grave tenían más probabilidades de tener una AR menos avanzada.

Chopin C y col., (Francia, 2017)⁽²¹⁾, publicaron un estudio retrospectivo, cuyo objetivo fue estudiar el mantenimiento terapéutico, la efectividad y las razones por las cuales se suspende el tratamiento de TCZ en la práctica clínica, para esto revisaron los datos de 88 pacientes diagnosticados con AR, quienes recibieron infusión de TCZ desde enero del 2009 hasta diciembre del 2015. El mantenimiento del tratamiento fue evaluado empleando el método de *Kaplan-Meier*, mientras que la eficacia fue medida por el DAS28 y mediante la respuesta de EULAR. Las razones para interrumpir el tratamiento también fueron

recolectadas. Las características demográficas de los pacientes fueron un 83% de sexo femenino y un 17% de sexo masculino y una edad promedio de 54 ± 12.5 años.

Se halló un 75% positivo para el FR y un 76% positivo para anti-CCP. La media del seguimiento fue de 31 semanas. **TCZ fue usado como monoterapia en 24 pacientes (27%), antes de iniciar con TCZ, la media del DAS28 fue 5.07 ± 1.32 .** La respuesta según EULAR a 1 año de tratamiento se obtuvo en 59 (93.7%) pacientes, de los cuales 46 obtuvieron buena respuesta y 13 moderada respuesta. El mantenimiento terapéutico fue 82.9%, 72.5%, 68.7% y 57.2% a las 12, 24, 36 y 54 semanas, respectivamente. **Fueron 28 pacientes (32%) los que no continuaron con TCZ, 10 debido a reacciones adversas y 14 por no presentar respuesta al tratamiento.** Finalmente concluyeron que el mantenimiento terapéutico de TCZ fue similar comparado a otros estudios revisados.

Keisuke I y col., (Japón, 2014)⁽²²⁾, se plantearon explorar la efectividad y seguridad de TCZ con o sin MXT en pacientes con AR activa que mostraron respuesta inadecuada a los FAMEs y/o anti-TNF α . Se estudiaron 115 pacientes del Hospital de la Universidad Keio que iniciaron TCZ, se dividieron en 2 grupos con (TCZ + MTX) y sin MTX (sólo TZX), se evaluaron los resultados clínicos y la seguridad en la semana 52. **Los resultados de la media de la edad, duración de AR y DAS28-VSG fueron 55.4, 8.4 años y 5.0, respectivamente.** Las características basales fueron comparadas entre ambos grupos. **TCZ mejoró la actividad de enfermedad medida por DAS28-VSG a 2.1 en la semana 52**, sin diferencia significativa entre los grupos. **Las tasas de remisión en el grupo TCZ y TCZ + MTX fueron 70.0% y 53.8% (P=0.61), respectivamente.** Las tasas de retención fueron 81.0% en el grupo TCZ + MTX y 88.5% en el grupo TCZ (P=0.47). **La tasa de eventos adversos serios fue comparable entre ambos grupos.** El estudio concluyó que TCZ fue clínicamente, funcionalmente, y radiográficamente efectivo y seguro con o sin dosis bajas de MTX.

Acosta M.,(España, 2010)⁽²³⁾, publicó el estudio para evaluar la eficacia y seguridad del tocilizumab en pacientes con AR. Se trató de un estudio multinacional que incluyó a pacientes con AR activa de moderada a grave

actividad en tratamiento con TCZ. **Los dato demográficos del estudio mostraron que el 100% de pacientes pertenecieron al sexo femenino, la media de la edad fue 55.7 años y tuvieron un tiempo de enfermedad de 8.4 años.** El seguimiento se realizó en 6 momentos: de forma basal (SB), a la semana 4 (S4), 8 (S8), 12 (S12), 16 (S16) y 24 (S24). Los resultados evidenciaron una reducción una disminución del DAS28 en más del 50% ya desde S4 en 5 de 7 pacientes estudiados; asimismo, a S24 se observa un rápido descenso que progresó desde el inicio del tratamiento, siendo el comportamiento del DAS28 similar. El descenso de cifras de la VSG es más evidente y llamativa en S4, donde la variación de las cifras de VSG en la semana basal con respecto a las demás semanas es mayor. En relación a la respuesta ACR al tratamiento se observó que el 100% de pacientes obtuvieron respuesta al tratamiento pues presentaron una mejoría de los parámetros valorados de más del 20%. Seis pacientes alcanzaron una respuesta ACR50 en la semana 24 de tratamiento y tres alcanzaron una respuesta ACR70. **En cuanto a la seguridad del TCZ, no se registró ningún acontecimiento adverso grave ni reacciones a la perfusión que obligue el retiro de la medicación durante el seguimiento de 24 semanas.** Se concluyó que el TCZ es un fármaco biológico eficaz y seguro para tratar pacientes con AR activa.

Carlson J y col., (Estados Unidos, 2015)⁽²⁴⁾, estimaron el costo-efectividad de TCZ versus ADA como monoterapias desde la perspectiva del ciudadano de los Estados Unidos en pacientes con AR para los que el metotrexato resultó inadecuado. Para esto compararon TCZ con ADA, utilizando resultados de eficacia del estudio comparativo ADACTA. Calcularon el costo incremental por paciente (logro de criterios de mejora al 20%, 50% y 70% de la ACR o el bajo puntaje en la actividad de la enfermedad) para TCZ versus ADA a los 6 meses. Se empleó una simulación a nivel del paciente para estimar el costo incremental por años de vida ajustados por calidad, luego de iniciar el tratamiento de TCZ o ADA. A ambos medicamentos les sigue una secuencia de cuidados paliativo con etanercept y certolizumab. Los costos fueron en base a la hospitalización relacionada con el tratamiento. En los resultados el TCZ fue más efectivo comparado con el ADA, con un costo incremental estimado de 6 meses que oscila entre \$ 6,570 por un bajo puntaje en la actividad de enfermedad y \$ 14,265

por respuesta en los criterios de mejora de ACR 70%. La relación de costo-efectividad incremental de años de vida fue de \$36,944. Como conclusión la monoterapia con TCZ está proyectada a ser costo-efectivo comparado con la monoterapia con ADA para quienes el MTX resulta inapropiado, desde la perspectiva del ciudadano pagador estadounidense.

Gabay C y col., (estudio multicéntrico, 2013)⁽²⁵⁾, evaluaron la eficacia y seguridad de la monoterapia con TCZ en comparación con ADA en pacientes con artritis reumatoide, para ello se realizó un estudio aleatorio, doble ciego de grupos paralelos donde se seleccionó a 325 pacientes de 76 centros en 15 países de Norteamérica, Sudamérica, Australia y Europa, todos mayores de 18 años con diagnóstico de AR severa por 6 meses o más y que tuvieran intolerancia al MTX. **Como principales resultados se obtuvo que al llegar a la semana 24 hubo un cambio significativo en el DAS28 en TCZ comparado con ADA; el 10% de pacientes con ADA frente al 12% de pacientes con TCZ tuvieron eventos adversos serios**, más pacientes del grupo con TCZ que los pacientes con ADA tuvieron un incremento del LDL-colesterol y en las concentraciones de alanina-aminotransferasa y una reducción del recuento de plaquetas y neutrófilos. En este estudio se **concluyó que el TCZ fue superior al tratamiento con ADA para la disminución de signos y síntomas de la AR.**

2.2. Antecedentes nacionales

Instituto Nacional de Salud (INS)., (2018)⁽²⁶⁾, publicó en el documento técnico: "Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales" cuyo objetivo fue **describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de ADA para el tratamiento de AR sin respuesta óptima a FAMEs convencionales**; se realizó la búsqueda sistemática en Medline, The Cochrane Library y LILACS y se complementó con la búsqueda en páginas institucionales de agencia gubernamentales. Se identificaron 3 revisiones sistemáticas 6 guías de prácticas clínicas (GPC) y 3 evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), se concluyó que ADA en monoterapia o terapia combinada con MTX mejoró la posibilidad de alcanzar una

mejoría clínica según parámetros de la ACR en comparación con placebo, los inhibidores TNF α con mayor probabilidad de producir mejoraría clínica en terapia combinada fueron certolizumab (CTZ) y etanercept (ETA). **El ADA no produjo efectos significativos sobre la remisión comparado con MTX + placebo o diferentes inhibidores TNF α como golimumab (GOL), infliximab (IFX) y ETA. El riesgo de eventos adversos serios, discontinuación por EA o riesgo de cáncer fue similar entre ADA, placebo y diferentes inhibidores TNF α .** Las GPC recomiendan ADA como alternativa de tratamiento en AR luego de la falla en la combinación de dos FAMEs, sin preferencia sobre otros inhibidores TNF α . Un informe nacional no recomienda del biológico en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento, mientras que dos ETS internacionales consideran ADA solo como una opción de tratamiento.

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud (2016)⁽²⁷⁾, publicó en Lima el estudio: “Eficacia y seguridad del uso de tocilizumab para el tratamiento de artritis idiopática juvenil en pacientes con falla al tratamiento con AINES, glucocorticoides y FARMES”. El objetivo fue valorar la eficacia y seguridad del TCZ mediante la revisión de la evidencia científica disponible. Se trató de un estudio que comprendió la valoración de 31 evidencias de tipo meta-análisis, revisiones sistemáticas o ensayos clínicos. Los resultados obtenidos del análisis de las evidencias científicas permitieron encontrar que las guías de práctica clínica y las evaluaciones de tecnologías sanitarias recomiendan el uso de TCZ como terapia alterna para artritis idiopática juvenil en pacientes con respuesta inadecuada a AINEs, corticosteroides sistémicos y metotrexato. El TCZ presenta una mayor frecuencia de eventos adversos de severa a moderada intensidad en comparación a placebos; no obstante, estos eventos adversos son controlables. Estos hallazgos llevaron al IETSI-EsSalud a concluir que existe evidencia suficiente para aprobar el uso de TCZ para el manejo de pacientes con AIJ de variedad sistémica refractaria a AINEs, corticosteroides y metotrexato por un tiempo de 2 años.

2.3. Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por hinchazón de las articulaciones, sensibilidad en las articulaciones y destrucción de las articulaciones sinoviales, que deriva en discapacidad severa.⁽²⁸⁾

La AR es la artritis inflamatoria autoinmune más común en adultos y tiene un impacto negativo en la capacidad de realizar las actividades diarias, incluidas las tareas domésticas, laborales y la calidad de vida, aumentando la mortalidad.⁽²⁹⁾

Se considera enfermedad autoinmune debido a la presencia de anticuerpos como el Factor reumatoide (FR) y anticuerpos anti péptidos citrulinados (ACPA)⁽²⁸⁾ y típicamente se ha dividido en dos subtipos denominados enfermedad “seropositiva” y “seronegativa”, definiéndose la seropositividad como la presencia de elevaciones séricas del FR y los anticuerpos descritos más recientemente ACPA.⁽³⁰⁾

En el 2010 se reunieron el ACR y EULAR para publicar la guía: “2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative” con el fin dar un nuevo enfoque a los criterios para clasificar la AR, el objetivo de este consenso fue clasificar la AR en las etapas más tempranas de la enfermedad de manera que se pueda establecer un tratamiento con los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) durante su fase inicial.⁽²⁸⁾⁽³¹⁾

Los nuevos criterios de clasificación de AR aplica a pacientes que tengan las siguientes características; al menos 1 articulación con sinovitis clínica (articulación inflamada) y que dicha sinovitis no pueda explicarse por el padecimiento otra enfermedad, el tener una puntuación igual o superior a 6 lo definirá como AR luego de aplicar el algoritmo de clasificación **tabla 1**, que considera la afectación articular, serología del FR y/o ACPA, aumento de reactantes de fase aguda y duración de síntomas igual o superior a 6 semanas.
^(28,31,32)

Estos criterios también permiten hacer el diagnóstico en aquellos pacientes que presenten una AR evolucionada siempre que: tengan erosiones típicas de AR, presentan un largo tiempo de enfermedad cuyos datos permitan aplicar los criterios y pacientes de inicio reciente, que no cumplen en un determinado momento con los criterios pero si con el tiempo de enfermedad.^(28,31)

Tabla 1. ACR/EULAR Criterios de Clasificación de AR

Clasificación	Puntuación
Afectación articular	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
Serología	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)	3
Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
Duración de síntomas	
<6 semanas	0
>=6 semanas	1
Total	

ACPA: anticuerpos anti péptidos citrulinados, FR: Factor Reumatoide,
 PCR: Proteína C Reactiva, VN: Valor Normal,
 VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

2.4. Actualidad epidemiológica

La incidencia y prevalencia de la AR varía según la población⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾, estas variaciones en los resultados ocurren debido a diferencias en los métodos estadísticos y criterios de verificación de casos.

La media mundial de la incidencia es 40 por cada 100000 habitantes⁽⁵⁾, así mismo, se ha estimado que en América del Norte y Europa del Norte la incidencia está entre 20-50 casos por cada 100000 habitantes, en el Sur de Europa es entre 9-24 casos por 100000 habitantes⁽³³⁾

Una alta incidencia y prevalencia se ha descrito en comunidades indias norteamericanas y en nativos de Alaska,⁽³⁵⁾ refiriendo tasas de prevalencia de hasta 5-7% en nativos de Norteamérica⁽³⁰⁾; sin embargo, en los Estados Unidos y en Europa del norte la prevalencia oscila entre 0.5 – 1.1% ⁽³³⁾ que viene a ser la tasa de prevalencia general a nivel mundial⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾⁽³⁰⁾⁽³⁶⁾. Por otro lado en América Latina se han encontrado la siguiente prevalencias: México 1.6%, Argentina 0.94%, aunque aún se vienen ejecutando más estudios al respecto en esta región.⁽³⁴⁾

La AR es más común en mujeres que en varones, siendo proporción mujer/varón de 3 a 1 ⁽³³⁾⁽³⁵⁾, en otros estudios refieren que 2 de cada 3 personas que la padecen son mujeres⁽³⁰⁾ la edad a la que debuta la enfermedad es principalmente en la década de los 50 años,⁽³³⁾ en los que acontecen muchos cambios hormonales en la mujeres;⁽³³⁾⁽³⁰⁾ es así que los factores que incrementan el riesgo AR mujeres son la menopausia temprana, ovarios poliquístico, posibilidad de preclamsia. Estos forman parte de los múltiples factores genéticos y ambientales que han sido asociados a al incremento del riesgo de AR.⁽³⁰⁾

2.5. Fisiopatología

La AR se caracteriza por una infiltración de la membrana sinovial con células T, células B y monocitos en múltiples articulaciones que está precedido por la activación de células endoteliales y por la neovascularización (crecimiento de nuevos vasos sanguíneos) que es otra característica de la sinovitis. La expansión de células de tipo fibroblasto sinovial y de tipo macrófago conduce a una capa de revestimiento sinovial hiperplásica. Esta membrana sinovial expandida, a menudo denominada "pannus", invade el hueso periarticular en la unión cartílago-hueso y conduce a la erosión ósea y la degradación del cartílago. Moléculas como el activador de receptor del factor nuclear κ B ligando (RANKL), prostaglandinas y metaloproteinasas de la matriz son inducidas por citocinas proinflamatorias, incluidos el $\text{TNF}\alpha$ y la interleucina (IL) -6, que median los signos y síntomas de la enfermedad, como el dolor, la hinchazón, la degradación del hueso y cartílago. La estimulación del RANKL, $\text{TNF}\alpha$ e IL-6 activan la diferenciación de los osteoclastos dentro de la membrana sinovial y

promueve el daño óseo. Estos eventos moleculares y celulares resultan en la expresión de la enfermedad clínica.⁽³²⁾ Ver **Figura 1**.

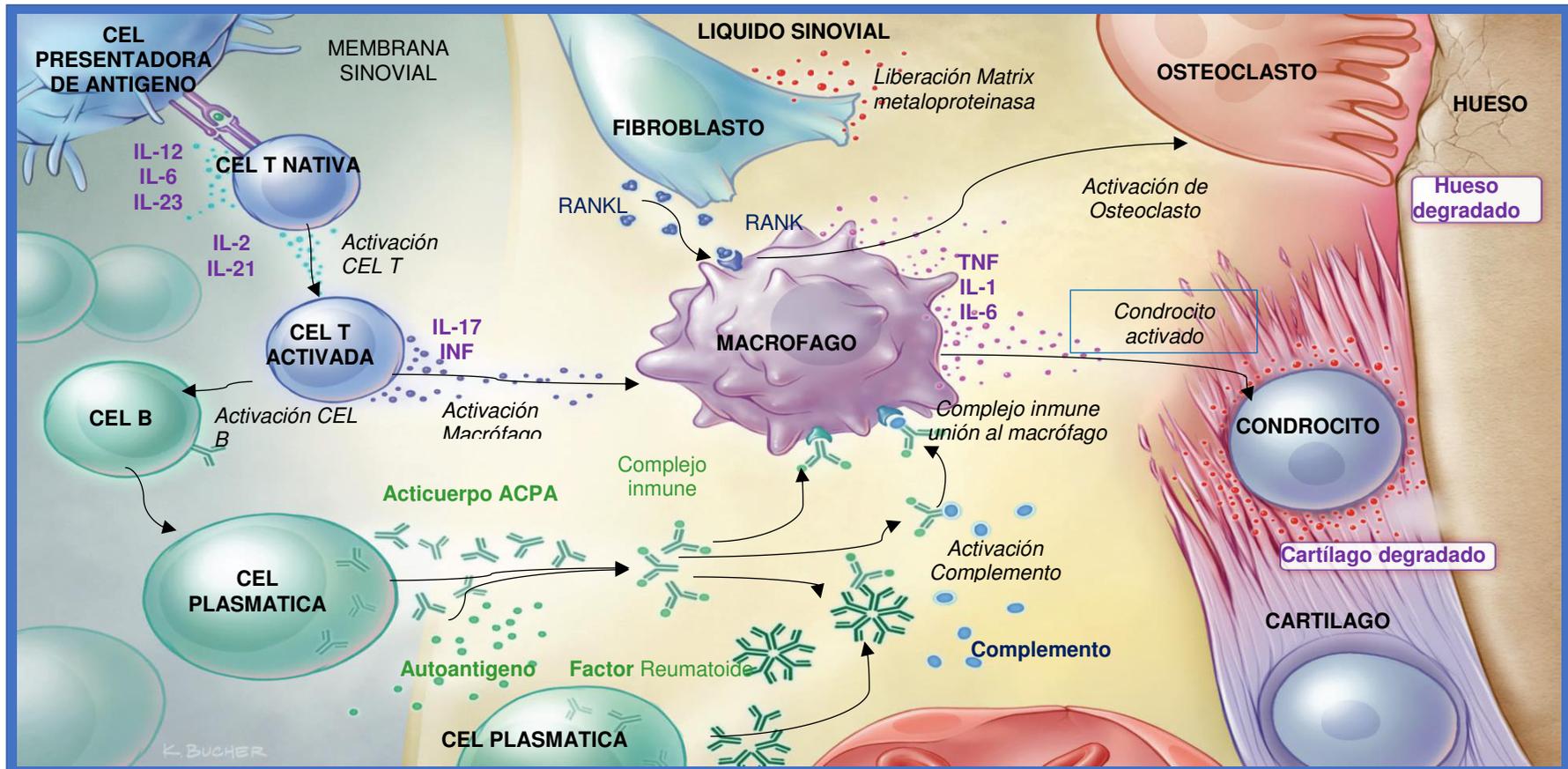


Figura 1. Aspectos patogénicos de la artritis reumatoide. De izquierda a derecha; una célula presentadora de antígenos presenta autoantígeno o péptido extraño, como un reactivo cruzado con un autoantígeno bacteriano o viral, mediante el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) a una célula T nativa, con el apoyo de moléculas coestimuladoras, rompiendo la tolerancia con uno mismo. Activación de células T que se diferencian y liberan linfocinas que pueden activar los macrófagos y brindar ayuda a las células B. Se puede inducir a este último a producir autoanticuerpos (por ejemplo, contra una proteína citrulinada). Las células B se diferencian en una célula plasmática que secreta estos autoanticuerpos, estos se unen a los autoantígenos respectivos, formando así complejos inmunes en el líquido sinovial. Los complejos inmunes, a través de fracción constante (Fc), provocan que otras células B formen anticuerpos anti-IgG (factor reumatoide) que aumentan los complejos inmunes y pueden aumentar la activación del complemento. Los complejos inmunes se pueden unir a macrófagos y otras células a través de los receptores Fc y los receptores del complemento, activándolos para secretar citocinas proinflamatorias y otros mediadores de la inflamación, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la IL-6, además de macrófagos. La activación de linfocinas, como el interferón (IFN) - γ o IL-17, que se derivan de las células T activadas. Los fibroblastos que expresan el activador del receptor del factor nuclear κ B (RANK) ligando (RANKL), especialmente en presencia de citoquinas proinflamatorias, activan los macrófagos para diferenciarse de preosteoclastos a osteoclastos que reabsorben el hueso del sitio exovial sinovial; este proceso comienza en la unión entre el cartilago y el hueso. Estas citoquinas también activan los condrocitos para secretar enzimas que degradan el cartilago. ACPA: anticuerpo peptídico anticitrulinado. ⁽³²⁾

Las modificaciones epigenéticas, como la metilación del ADN y la acetilación de histonas, también promueven respuestas inflamatorias. Las modificaciones postraduccionales de la proteína, como la citrulinización de la arginina por la peptidilarginina deaminasa o la carbamilación de la lisina contribuyen a romper la tolerancia inmunológica al crear neoepítomos de varias proteínas autólogas, que dan como resultado la formación de autoanticuerpos contra autoantígenos anticuerpos ACPA y anticuerpos anti IgG (FR)^(30,32) Los ACPA se pueden detectar en aproximadamente el 67% de los pacientes con AR.⁽³⁰⁾

2.6. Diagnóstico

No existen criterios unificados para diagnosticar la AR. Sin embargo, los criterios de clasificación del 2010, aunque desarrollados principalmente para identificar poblaciones homogéneas de pacientes en estudios clínicos de AR, pueden ayudar a los médicos a establecer un diagnóstico.⁽³²⁾

Se debe sospechar de AR en el paciente adulto que presenta poliartritis inflamatoria. La evaluación inicial de tales pacientes requiere una historia clínica, un examen físico cuidadoso, junto con pruebas de laboratorio seleccionadas y de imágenes para identificar las características propias de la AR que sugieren un diagnóstico alternativo.

Los siguientes componentes de la evaluación médica son útiles para realizar un diagnóstico clínico de AR, tanto para identificar hallazgos característicos como para la exclusión de otros diagnósticos:

- Un historial médico completo, con particular atención al dolor articular, rigidez y dificultades funcionales asociadas
- Un examen físico completo para evaluar la sinovitis, el movimiento articular limitado, las manifestaciones de enfermedad extraarticular y los signos de enfermedades incluidas en el diagnóstico diferencial
- Pruebas de laboratorio básicas y seleccionadas, como VSG, PCR, FR, ACPA y anticuerpos antinucleares (ANA)
- Estudios de imagen seleccionados, incluidas radiografías bilaterales de las manos, muñecas y pies
- Artrocentesis, si existe incertidumbre diagnóstica.⁽³⁷⁾

Estos criterios son consistentes con los criterios de clasificación del 2010 de la ACR/EULAR).⁽³⁷⁾

Para clasificar la AR se requiere de al menos la presencia de 1 articulación clínicamente inflamada y entre 6 y 10 puntos del sistema de puntuación. La participación de las articulaciones basadas en un examen físico, imágenes por ultrasonido o resonancia magnética contribuyen hasta 5 puntos; los niveles elevados de FR y/o ACPA proporcionan 2 puntos adicionales (o 3 puntos cuando los niveles son mayores a 3 veces el límite superior de lo normal); y la elevación del VSG y PCR; y la duración de los síntomas (aproximadamente 6 semanas) proporcionan 1 punto adicional cada uno de ellos. Estos criterios de 2010 tienen una sensibilidad del 82% y especificidad de 61%. La sensibilidad de los nuevos criterios de clasificación fue 11% mayor y la especificidad 4% menor en comparados con los criterios de 1987.^(32,37)

2.7. Monitoreo de la enfermedad

El monitoreo debe ser frecuente en la enfermedad activa (cada 1-3 meses); Si no hay mejoría en un máximo de 3 meses después del inicio del tratamiento o el objetivo no se ha alcanzado en 6 meses, la terapia debe ajustarse. Las frecuencias de los exámenes de seguimiento deben ajustarse con el nivel de actividad de la enfermedad; es decir, con mayor frecuencia (mensual) cuando los pacientes tienen una actividad alta en la enfermedad, y con menos frecuencia cada 6 a 12 meses cuando el objetivo del tratamiento se ha alcanzado y sostenido. El ajuste de la terapia incluye la optimización de la dosis o vía de administración de MTX (u otro FAME) o 4 inyecciones interarticulares de glucocorticoides en presencia de pocas articulaciones activas residuales y se refiere a un cambio de medicamentos sólo si estas medidas no han tenido éxito o no son apropiadas.⁽³⁸⁾ como bien se presenta los indicadores para medir la actividad de la enfermedad de la AR, se muestra en la **tabla 2**.

Tabla 2. Instrumentos para medir la actividad de la enfermedad artritis reumatoide y para definir la remisión⁽²⁹⁾

Instrumento	Límites de los niveles de actividad de la enfermedad
Escala de actividad del paciente (PAS) (rango 0-10)	Remisión: 0-0.25 Actividad baja >0.26-3.7 Actividad moderada >3.70 a <8.0 Actividad alta: ≥8.0
Índice de evaluación rutinaria del paciente (rango 0-10)	Remisión: 0-0.10 Actividad baja: >1.0 a 2.0 Actividad moderada: >2.0 a 4.0 Actividad alta: >4.0 a 10
Índice clínico de la actividad de la enfermedad (CDAI) (rango 0-76.0)	Remisión: ≤2.8 Actividad baja: >2.8 a 10.0 Actividad moderada: >10.0 a 22.0 Actividad alta: >22.0
Puntuación de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones con velocidad de sedimentación globular DAS28-VSG (rango 0-9.4)	Remisión: <2.6 Actividad baja: ≥2.6 a <3.2 Actividad moderada: ≥3.2 a ≤5.1 Actividad alta: >5.1
Índice simplificado de la actividad de la enfermedad SDAI (rango 0-86.0)	Remisión: ≤3.3 Actividad baja: >3.3 a ≤11.0 Actividad moderada: >11.0 a ≤26.0 Actividad alta: >26.0

Nota: Estas 6 medidas fueron aprobadas por el Colegio Americano de Reumatología en 2012

El cambio de FAMEs a agentes biológicos:

Si un paciente tiene una actividad moderada o alta de la enfermedad luego de recibir 3 meses de monoterapia con metotrexato o terapia de combinación con FAME, como alternativa a la recomendación del FAME que se indicó anteriormente, el panel recomienda agregar o cambiar a un producto biológico anti-TNF, abatacept o rituximab.⁽²⁹⁾

No se han identificado pruebas sobre la frecuencia de monitoreo una vez logrado el objetivo del tratamiento. Sin embargo, el comité ha acordado que una vez que las personas con AR han alcanzado el objetivo del tratamiento, y esto se mantiene en una cita de seguimiento de 6 meses, no es necesario programar citas de rutina adicionales aparte de la revisión anual. Todas las personas con AR deben tener una revisión anual.⁽³⁹⁾

2.7.1. DAS28-VSG

Se trata de un sistema de puntuación desarrollado para clasificar la mejoría en cuatro niveles: alta, moderada, baja y remisión, dependiendo no sólo de la magnitud del cambio obtenido sino también en la actividad final. DAS28-VSG es el estándar NICE para determinar la elegibilidad para comenzar la terapia biológica⁽²⁹⁾⁽⁴⁰⁾ y se calcula de la siguiente manera:

$$DAS28 - VSG = [0.56\sqrt{NAD} + 0.28\sqrt{NAI} + \ln(VSG)]1.08 + 0.16$$

Dónde:

NAD es el número de articulaciones dolorosas;

NAI es el número de articulaciones inflamadas

VSG es la velocidad de sedimentación globular

2.7.2. Reactantes de fase aguda (VSG y PCR)

La PCR y la VSG son los marcadores empleados más usualmente como reactantes de fase aguda para evaluar la actividad de la enfermedad y la progresión. Estos marcadores se elevan en condiciones inflamatorias, infecciones y en neoplasias. Estos reactantes no son específicos pero se correlacionan bien con la actividad y el daño radiográfico en la AR.⁽⁴¹⁾ La VSG ha sido utilizada como el método que refleja la respuesta de fase aguda (expresada en milímetros, con la que los eritrocitos se precipitan durante una hora en una muestra de sangre no coagulada). Debido a su bajo costo y fácil determinación, es la prueba más utilizada, presenta alta sensibilidad para detectar inflamación sistémica a expensas de una baja especificidad.⁽⁴²⁾ Los niveles de VSG se tienden a correlacionar con la actividad de la enfermedad así como con la severidad en la enfermedad y podrían ser útiles en el monitoreo de la respuesta terapéutica.⁽⁴¹⁾ Gonzáles L y col., mencionaron “Las determinaciones seriadas de la VSG son de utilidad en el seguimiento de la artritis reumatoide y si se determina conjuntamente con la PCR, sirve para evaluar la extensión y gravedad de la inflamación, hacer el seguimiento y determinar el pronóstico de los pacientes con artritis reumatoide.”⁽⁴³⁾

Ambos guardan relación con la inflamación de la AR, siendo la PCR más sensible ya que se ve menos expuesta a modificaciones de factores como ciertas proteínas (fibrinógeno, albúmina y alfa-2 macroglobulina), a la

presencia de anemia y la edad⁽⁴⁴⁾; sin embargo, la VSG presenta mayor sensibilidad con respecto al factor reumatoide (FR) e inmunoglobulinas.⁽⁴⁵⁾

2.7.3. Número de articulaciones dolorosas (NAD) y número de articulaciones inflamadas (NAI)

El NAD y NAI son recuentos obtenidos durante la evaluación clínica al paciente, estos recuentos forman parte del score DAS28. Se examinan 28 articulaciones (que se encuentran establecidas dentro del score DAS28), por lo que tienen un rango de 0 a 28 de forma independiente y se dividen en dos tipos: articulaciones dolorosas y las inflamadas o tumefactas.⁽⁴⁶⁾

2.7.4. Escala visual análoga del dolor (EVA)

La evaluación del dolor se obtiene mediante la escala de graduación numérica de 1-100:

- ✓ 10, 20, 30, 40: dolor ligero
- ✓ 50, 60, 70: dolor moderado
- ✓ 80, 90, 100: dolor intenso.

Para la medición, se recomienda utilizar la escala visual analógica horizontal de 100 cm dividida en 10 segmentos iguales de 10 cm. Las mediciones se acompañarán de descriptores numéricos del 0 al 100, con indicadores en los extremos que señalen “muy bien” (0) y “muy mal” (100).^(47,48)

2.8. Tratamiento

Aunque la AR es incurable, los esquemas terapéuticos modernos han permitido lograr un excelente control de la enfermedad. Los pacientes con AR deben ser tratados con FAMEs.

Un FAME es un medicamento que mejora los signos y síntomas de la AR, al igual que la condición física, inhibiendo la progresión del daño articular. Existe terapia que solo mejora los síntomas, como los antiinflamatorios no esteroideo (AINES) o los analgésicos, ya que no evita el progreso del daño y la discapacidad irreversible; estos últimos se usan como terapia complementaria sintomática. Los FAMEs se clasifican en agentes sintéticos

(pequeñas moléculas químicas administradas por vía oral) y biológicos (proteínas administradas por vía parenteral). Los primeros consisten en FAMEs sintéticos convencionales y sintéticos específicos. Los FAMEs sintéticos convencionales se iniciaron en la práctica clínica en base a observaciones empíricas, se han utilizado durante más de 50 años y tienen objetivos moleculares que no se han identificado. Por ejemplo, el mecanismo de acción de la leflunomida sobre su molécula diana se detectó después del reconocimiento de su eficacia como terapia de la AR. En contraste, los FAMEs sintéticos dirigidos se desarrollaron para interferir con una molécula específica (*a priori*), basándose en los avances en biología molecular y estructural.^(29,32)

Entre los FAMEs convencionales desarrollados empíricamente, el metotrexato es el más importante. Aunque el metotrexato se ha utilizado en el tratamiento de AR durante más de 50 años, la dosis óptima de 25 mg por semana se identificó más recientemente.

El MTX es importante por varias razones. Primero, una gran proporción de pacientes ($\approx 25\%$ - 40%) mejora significativamente la monoterapia con metotrexato, y combinado con glucocorticoides, casi la mitad de los pacientes puede alcanzar una actividad baja o remisión en la enfermedad temprana, una tasa similar a la alcanzada con FAMEs biológicos. Segundo, sus eventos adversos son bien conocidos como las náuseas, caída de cabello, estomatitis y hepatotoxicidad y pueden prevenirse mediante el uso profiláctico de ácido fólico; y finalmente los FAMEs específicos, biológicos y sintéticos, tienen menos eficacia como monoterapias que cuando se combinan con metotrexato.^(32,36)

2.8.1. Terapia Biológica

Si no se alcanza el objetivo del tratamiento con MTX y glucocorticoides, los pacientes deben clasificarse utilizando marcadores de pronóstico. Estos son la presencia de autoanticuerpos, el daño articular precoz y la alta actividad de la enfermedad, se asocian con una rápida progresión de la enfermedad que puede detenerse o desacelerarse agregando un FAME biológico.

Cuando los pacientes no responden a 2 o más FAME sintéticos convencionales, es poco probable que logren el objetivo del tratamiento; por ello EULAR recomienda comenzar cualquier FAME biológico o un FAME sintético además del metotrexato, con una referencia actual para FAMEs biológicos debido a la experiencia a largo plazo con el perfil de eficacia y seguridad. También EULAR recomienda el uso de FAMEs biológicos y FAMEs sintéticos en combinación con el metotrexato u otros FAMEs sintéticos convencionales.⁽³²⁾

Smolen J y col propusieron una nomenclatura para clasificar los FAME en dos grandes grupo: sintéticos y biológicos, presentados en la **tabla 3**:

Tabla 3. Tipo de tratamiento

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) ⁽⁴⁹⁾			
FAME Sintético (FAMEs)		FAME Biológico (FAMEb)	
FAME Sintético convencional (FAMEsc)	FAME Sintético específico (FAMEse)	FAME Biológico original (FAMEbo)	FAME Biológico similar (FAMEbs)
Metotrexate	Tofacitinib	Etanercept	Etanercept
Sulfasalazina	Baricitinib	Infliximab	Infliximab
Leflunomida		Adalimumab	Adalimumab
Hidroxicloroquina		Golimumab	Rituximab
		Certolizumab	
		Tocilizumab	
		Sarilizumab	
		Rituximab	
		Abatacept	

Smolen J y col., 2014.

2.8.2. Fármacos biológicos

Con el devenir del uso de terapias biológicas el pronóstico de pacientes con AR se ha modificado significativamente; estos productos biológicos como líneas celulares, mediadores inflamatorios o receptores de superficie son dirigidos a blancos terapéuticos, lo que los diferencia de terapias convencionales⁽⁵⁰⁾; estos vienen a ser clasificados como FAMEs Biológicos bien definido por EULAR en su última revisión.⁽³⁸⁾

Su origen es producido por células vivas mediante la tecnología del ADN recombinante, y pueden tener componentes humano y animal (quiméricos, humanizados), o completamente humanos.⁽⁵⁰⁾

En las enfermedades reumatológicas, el etanercept fue primer compuesto aprobado en 1998, pero otros anti-TNF (Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab) han demostrado su beneficio en AR; también están los inhibidores de IL-6 (Tocilizumab, Sarilumab), así como los agentes anti CD20-celulas B (Rituximab).⁽⁵⁰⁾

2.8.3. Adalimumab en artritis reumatoide

➤ **Características**

Fármaco de origen biológico que bloquea específicamente la acción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). El adalimumab es un anticuerpo anti-TNF alfa monoclonal humano. Su origen completamente humano explica porque el adalimumab induce menos reacciones inmunoalérgicas.⁽⁵¹⁾

➤ **Mecanismo de acción- Farmacodinamia**

Adalimumab se une específicamente al TNF alfa y bloquea la interacción con los receptores TNF α de la superficie de células p55 y p75. Además lisa las células de expresión de TNF α en la superficie in vitro, en presencia de complemento; y no se une ni inactiva las linfoquinas (TNFbeta).

El adalimumab también modula las respuestas biológicas inducidas o reguladas por el TNF α , incluido cambios a nivel de las moléculas de adhesión responsables de la migración de leucocitos; y disminuye la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación globular y las metaloproteinasas de matriz MMP-1 y MMP-3.⁽⁵²⁾

➤ **Indicaciones**

- Artritis reumatoide
- Espondilitis anquilosante
- Enfermedad de Crohn (moderado a severo)

- Hidradenitis supurativa
- Artritis Psoriasica
- Psoriasis en placa
- Colitis ulcerativa ^(51,52)
- Uveitis ⁽⁵¹⁾

➤ **Posología (AR grado moderado a severo)**

- Subcutaneo(SC): La dosificación usual es 40 mg SC cada dos semanas, puede aumentar a 40 mg SC todas las semanas en pacientes sin metotrexato concomitante. También puede continuar el tratamiento con metotrexato, glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos u otros fármacos antirreumáticos no biológicos que modifican la enfermedad (FAMEs).^(51,52)

Fuera de indicación; el tratamiento con adalimumab se ha administrado hasta por 4 años.⁽⁵²⁾

- Intravenoso: Dosis fuera de indicación 0.5 a 1 mg/kg IV cada 2 o 2.5 semanas como monoterapia o combinado con metotrexato, la dosis debe ser infundida lentamente durante 3 a 5 minutos.⁽⁵²⁾

➤ **Farmacocinética**

La biodisponibilidad alcanzada tras la administración subcutánea es 64%; el volumen de distribución en estado estable oscila entre 4.7 y 6L, con niveles séricos de 31% a 96% en el líquido sinovial; la depuración renal es 12 mL/h; el tiempo de vida media de eliminación es de 2 semanas (entre 10 a 20 días); ^(51,52) el tiempo en alcanzar concentraciones séricas óptimas es 131 ± 56 h.⁽⁵¹⁾

➤ **Reacciones adversas⁽⁵¹⁾**

Según la frecuencia de ocurrencia se puede observar como sigue:

Frecuencia mayor al 10%

- Sistema nervioso central: cefalea (12%)

- Dermatológico: erupción cutánea (6% a 12%)
- Hematológico y oncológico: título de anticuerpos antinucleares positivo (12%)
- Inmunológico: desarrollo de anticuerpos (3% a 26%; importancia desconocida)
- Infección: infección (niños y adolescentes: 45%).
- Local: reacción en el sitio de inyección (5% a 20%; incluye eritema, picazón, hemorragia, dolor, hinchazón)
- Neuromuscular y esquelético: aumento de la creatina fosfokinasa (15%)
- Respiratorio: infección a las vías respiratorias altas (17%), sinusitis (11%)

Frecuencia de 1 a 10%

- Cardiovascular: hipertensión (5%), fibrilación auricular (<5%), paro cardíaco (<5%), arritmia cardíaca (<5%), dolor torácico (<5%), enfermedad coronaria (<5%), trombosis venosa profunda (<5%), encefalopatía hipertensiva (<5%), infarto de miocardio (<5%), palpitaciones (<5%), derrame pericárdico (<5%), pericarditis (<5%), edema periférico (<5%), hematoma subdural (<5%), síncope (<5%), taquicardia (<5%)
- Sistema nervioso central: confusión (<5%), miastenia (<5%), parestesia (<5%), dolor en el torso (<5%)
- Dermatológico: celulitis, erisipelas
- Endocrino y metabólico: hiperlipidemia (7%), hipercolesterolemia (6%), deshidratación (<5%), cetosis (<5%), enfermedad menstrual (<5%), enfermedad paratiroidea (<5%)
- Gastrointestinal: náuseas (9%), dolor abdominal (7%), colecistitis (<5%), colelitiasis (<5%), esofagitis (<5%), hemorragia gastrointestinal (<5%), vómitos (<5%), diverticulitis
- Genitourinario: infección al tracto urinario ($\leq 8\%$), hematuria (5%), cistitis (<5%), dolor pélvico (<5%)

- Hematológico y oncológico: adenoma (<5%), agranulocitosis (<5%), paraproteinemia (<5%), policitemia (<5%), carcinoma (incluyendo mama, gastrointestinal, piel, urogenital), linfoma maligno, melanoma maligno.
- Hepático: incremento de fosfatasa alcalina (5%), necrosis hepática (<5%)
- Hipersensibilidad: reacción de hipersensibilidad (niños de 5% a 6%; adultos 1%)
- Infección: infección grave (4%; incluyendo caries dental, gastroenteritis, rotavirus, varicela), herpes simple ($\leq 4\%$), herpes zoster ($\leq 4\%$), sepsis
- Local: reacción en el sitio de inyección (8%; aparte de eritema, picazón, hemorragia, dolor, hinchazón)
- Neuromuscular y esquelético: dolor de espalda (6%), artritis (<5%), artropatía <5%), enfermedad ósea (<5%), fractura ósea (<5%), dolor en las extremidades (<5%), calambres musculares (<5%), miastenia (<5%), osteonecrosis (<5%), artritis séptica (<5%), sinovitis (<5%), enfermedad del tendón (<5%), temblor (<5%), artralgia (3%); psoriasis en placa)
- Oftálmico: catarata (<5%)
- Renal: nefrolitiasis (<5%), pielonefritis
- Respiratorio: síntomas de tipo gripal (7%), asma (<5%), broncoespasmo (<5%), disnea (<5%), derrame pleural (<5%), depresión respiratoria (<5%), faringitis (artritis idiopática juvenil: $\leq 4\%$), neumonía ($\leq 4\%$), tuberculosis (incluida la reactivación de una infección latente; diseminada, miliar, linfático, peritoneal y pulmonar)
- Varios: lesión accidental (10%), curación anormal (<5%), complicación postoperatoria (infección)

Frecuencia menor al 1%

Postcomercialización y/o informes de casos: absceso (extremidad, perianal), fisura anal, apendicitis, anafilactoide, reacción, anafilaxia, anemia, angioedema, anemia aplásica, infección bacteriana, células basales, carcinoma, blefaritis, bronquitis, insuficiencia cardíaca, accidente

cerebrovascular, displasia cervical, shock circulatorio, alopecia, citopenia, úlcera dérmica, diarrea, diplopía, hiperplasia endometrial, eosinofilia, eritema multiforme, erupción farmacológica fija, fascitis necrotizante fulminante, hongos infección, síndrome de Guillain-Barré, insuficiencia hepática, hepatitis B (reactivación), fiebre, células T hepatoesplénicas linfomas (niños, adolescentes y adultos jóvenes), hepatotoxicidad (idiosincrásica) (Chalasan 2014), histoplasmosis, hiperreflexia, angiitis por hipersensibilidad, aumento de las transaminasas séricas, insuficiencia respiratoria, intersticial enfermedad pulmonar (fibrosis pulmonar), obstrucción intestinal, perforación intestinal, leucemia, leucopenia, metástasis hepáticas, síndrome similar al lupus, linfadenopatía, linfocitosis, neoplasia maligna de ovario, meningitis (viral), carcinoma de células de Merkel, esclerosis múltiple, piel granuloma (anular; niños y adolescentes), dolor de tórax musculoesquelético, complejo de *micobacterium avium*, miositis (niños y adolescentes), neutropenia, nicturia, neuritis óptica, pancreatitis, pancitopenia, infección protozoaria, psoriasis (incluida la aparición reciente, palmoplantar, pustular, o exacerbación), embolia pulmonar, sarcoidosis, shock séptico, síndrome de Stevens-Johnson, faringitis estreptocócica (niños y adolescentes), arritmia cardíaca supraventricular, hinchazón de los ojos, lupus sistémico eritematoso, neoplasia testicular, trombocitopenia, urticaria, enfermedad vascular, vasculitis (sistémica), infección viral.^(51,52)

2.8.4. Tocilizumab en artritis reumatoide

Es un inhibidor del receptor interleucina-6 (IL-6), indicado en pacientes con AR activa de moderada a severa, que han tenido respuesta inadecuada a tratamientos convencionales. Tocilizumab puede ser usado como monoterapia o puede ser combinado con metotrexato u otros FAMEs. Su seguridad y eficacia en el tratamiento de AR fue demostrada en 5 ensayos aleatorizados, doble ciego y multicéntricos involucrando más de 4000 pacientes.⁽⁵³⁾

➤ **Características**

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal IgG recombinante humanizado anti receptor de interleucina-6 (IL-6) humana, producido en células de ovario de *hamster* chino mediante tecnología de ADN recombinante.⁽⁵³⁾

➤ **Mecanismo de acción- Farmacodinamia**

Tocilizumab es un anticuerpo antagonista del receptor de IL-6, que se une específicamente a los receptores de IL-6 solubles como a los que se encuentran unidos en la membrana - IL-6Rs e IL-6Rm respectivamente -, inhibiendo su señalización. La IL-6 endógena es inducida por estímulos inflamatorios y media una variedad de respuestas inmunológicas. La inhibición de los receptores de IL-6 conduce a una reducción en la producción de citoquinas y reactantes de fase aguda.⁽⁵⁴⁾

➤ **Indicaciones**

- Artritis reumatoide (moderado a severo)
- Síndrome de liberación de citoquinas
- Arteritis de células gigantes
- Artritis reumatoide juvenil poliarticular
- Artritis crónica juvenil de inicio sistémico^(53,54)

➤ **Posología (AR grado moderado a severo)**

La dosis inicial es 4 mg/kg IV durante 60 minutos, una vez cada 4 semanas; no se recomienda excederse de 800 mg por infusión. Y la dosis de mantenimiento, según la respuesta clínica, puede incrementarse a 8 mg/kg IV una vez cada 4 semanas, no se recomiendan dosis superiores a 800 mg/kg por IV.

En caso de la dosis no aprobada dar 8 mg/kg IV cada 4 semanas. Dosis máxima 800 mg. Administrado hasta remisión o dosis límite de toxicidad.⁽⁵³⁾

➤ **Farmacocinética**

La respuesta inicial muestra una disminución en los niveles de PCR y recuento absoluto de neutrófilos entre 3 y 5 días.

Se alcanza una concentración máxima luego de la dosis administrada, llegando a los picos siguientes: 88.3 mcg / mL (4 mg/kg); 154 a 183 mcg/mL (8 mg/kg). Tras la administración intravenosa de TCZ en pacientes con AR, el volumen de distribución (Vd) central fue de 3,5 L y el Vd periférica fue de 2,9 L, lo que dio lugar a un Vd en estado estacionario de 6.4 L. La depuración renal fue 0.29 mL/h/kg; 216mL/día; y la vida media de eliminación de 11 a 13 días.⁽⁵³⁾

➤ **Reacciones adversas**^(53,54)

Frecuencia mayor al 10%:

- Endocrino y metabólico: aumento del colesterol sérico (19% a 20%; niños y adolescentes: ≤2%)
- Hepático: aumento de alanina aminotransferasa sérica (≤36%), aumento de aspartato aminotransferasa sérica (≤22%)
- Local: reacción en sitio de inyección (Subcutánea: incluye eritema, prurito, dolor y hematoma; niños y adolescentes <30 kg: 44%; niños y adolescentes ≥30 kg 15%; adultos: 4% a 10%)
- Diverso: reacción relacionada con la perfusión (4% a 20%).

Frecuencia entre 1% y 10%:

- Cardiovascular: hipertensión (1% a 6%), edema periférico (<2%)
- Sistema nervioso central: cefalea (1% a 7%), mareo (3%)
- Dermatológico: erupción cutánea (2%), reacción dermatológica (1% [incluye prurito, urticaria])
- Endocrino y metabólico: aumento del colesterol LDL (9% a 10%; niños y adolescentes ≤2%), hipotiroidismo (<2%)
- Gastrointestinal: diarrea (niños y adolescentes: ≤5%), dolor abdominal (2%), úlcera en la mucosa oral (2%), úlcera gástrica (<2%), estomatitis (<2%), aumento de peso (<2%), gastritis (1%)

- Hematológica y oncológica: neutropenia (niños y adolescentes <30 kg: 26%; adultos, grado 3: 2% a 7%; niños y adolescentes ≥30 kg: 4%; adultos, grado 4: <1%), trombocitopenia (1% a 2%), leucopenia (<2%)
- Hepático: aumento de bilirrubina sérica (<2%)
- Inmunológico: Desarrollo de anticuerpos (niños y adolescentes: ≤6%; adultos: <2%, neutralizantes, adultos: ≤1%) Infección: infección por herpes simple (<2%)
- Oftálmica: conjuntivitis (<2%) Renal: Nefrolitiasis (<2%)
- Respiratorio: Infección del tracto respiratorio superior (7%), nasofaringitis (7%), bronquitis (3%), tos (<2%), disnea (<2%).

Frecuencia no definida:

- Infección: infección, infección grave, infección por varicela zoster
- Ótico: otitis media.

Menor al 1%

Poscomercialización y / o informes de casos: anafilaxia, angioedema, aspergilosis, candidiasis, celulitis, artritis séptica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, diverticulitis del tracto gastrointestinal, síndrome de Stevens-Johnson, gastroenteritis, perforación gastrointestinal, hipersensibilidad reacción, hipertrigliceridemia, hipotensión, criptococosis, aumento del colesterol HDL, neoplasias malignas, esclerosis múltiple, náuseas, infección oportunista, pancreatitis, neumonía, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, sepsis, tuberculosis, infección del tracto urinario, infección viral (reactivación).⁽⁵³⁾

III. METODOLOGÍA

3.1. Ámbito de estudio

El presente estudio se realizó en el Servicio de Reumatología del Hospital de la Policía Nacional del Perú “Luis N. Sáenz”.

3.2. Tipo de estudio

El presente estudio se describe como:

Observacional, porque se trató de un estudio en el que los factores (elección de tratamiento, dosis pautadas, tiempo de tratamiento, etc.) no fueron controlados por los investigadores, ya que solo se limitó a observar, medir y analizar determinadas variables (tratamiento con adalimumab o tocilizumab, efectividad y seguridad) durante la investigación.

Analítico, porque se recogieron los fenómenos clínicos en condiciones determinadas, reportados en las historias clínicas (HC) de pacientes con AR y se planteó la similitud y/o diferencia en la seguridad.

Retrospectivo, porque la presente investigación recolectó los datos de las historias clínicas de los pacientes atendidos en el período de estudio 2015-2017.

Longitudinal, porque los datos analizados correspondieron a diferentes momentos del período de estudio: para evaluar la efectividad (características basales, semana 12, semana 24, semana 52) y seguridad de ambos tratamientos (2015 a 2017).

3.3. Diseño de investigación

El presente estudio fue de tipo observacional y la población de historias clínicas se distribuyó en dos grupos: grupo ADA (HC de pacientes con AR en tratamiento con adalimumab), grupo TCZ (HC de pacientes con AR en tratamiento con tocilizumab).

3.4. Población de estudio

El estudio se realizó en el Hospital P.N.P. “Luis N. Saénz”, cuya población fueron todas las historias clínicas de pacientes diagnosticados con artritis reumatoide que

recibieron tratamiento biológico de adalimumab o tocilizumab en el Servicio de Reumatología durante el período 2015-2017.

3.4.1. Muestra del estudio

Muestra de estudio: por tratarse de una población relativamente pequeña, todas las historias clínicas que incluyeron como tratamiento biológico (adalimumab o tocilizumab) fueron consideradas para su revisión (población), no probabilístico.

Unidad de estudio: historia clínica de paciente con artritis reumatoide que recibió tratamiento biológico con adalimumab o tocilizumab en el Servicio de Reumatología del Hospital PNP “Luis N. Sáenz” 2015-2017.

3.5. Criterios de inclusión

Historias clínicas que cumplieron lo siguiente:

- Paciente atendido en el Servicio de Reumatología del Hospital P.N.P. “L.N.S”
- Paciente que haya cumplido mayoría de edad (> 18 años)
- Paciente diagnosticado de artritis reumatoide
- Paciente que recibe tratamiento con adalimumab
- Paciente que recibe tratamiento con tocilizumab
- Paciente que recibe tratamiento concomitante con FAME y glucocorticoide.

3.6. Criterios de exclusión

Historias clínicas en las que se constató que el paciente:

- Recibió tratamiento con otros medicamentos biológicos.
- Inició tratamiento con adalimumab o tocilizumab, fuera del período de estudio 2015- 2017.

Historias clínicas incompletas (con indicación del tratamiento con ADA o TCZ para AR, donde no hay registro de los resultados del laboratorio).

3.7. Procedimiento

- Se revisaron las HC de los pacientes que recibieron tratamiento con adalimumab y tocilizumab (81 historias clínicas).

- Se registró la información necesaria para el estudio en la ficha de recolección de datos (anexo 1), excluyéndose las historias clínicas con diagnóstico diferente a AR o que estuvieran incompletas (46 historias clínicas).
- Se tomaron datos para la evaluación de efectividad de ADA y TCZ y la comparación del reporte la seguridad de todas las historias clínicas de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión (35 historias clínicas).
- Se recolectaron los datos que corresponden a las características demográficas iniciales para realizar un análisis descriptivo de las condiciones basales de los pacientes.

3.7.1. Características demográficas de los pacientes:

Se describieron las variables como edad, sexo, comorbilidades, tiempo de enfermedad, tratamiento biológico con adalimumab o tocilizumab, tratamiento concomitante con FAMEs, tratamiento concomitante con metotrexato (MTX), Número de articulaciones dolorosas (NAD), Número de articulaciones inflamadas (NAI) , la velocidad de sedimentación globular (VSG) y Escala visual analógica del dolor (EVA).

3.7.2. Efectividad del tratamiento biológico:

➤ Comportamiento del DAS28-VSG

Se evaluó el DAS28-VSG reportado, cuya puntuación representa la actividad de la enfermedad, el cual se calculó de la siguiente manera⁽⁵⁵⁾:

$$DAS28 - VSG = [0.56\sqrt{NAD} + 0.28\sqrt{NAI} + \ln(VSG)]1.08 + 0.16$$

Dónde:

NAD es el número de articulaciones dolorosas;

NAI es el número de articulaciones inflamadas

VSG es la velocidad de sedimentación globular.

➤ Medición de la actividad de la artritis reumatoide

Los umbrales de actividad de enfermedad se midieron así:

Tabla 4. Medición de la actividad de la artritis reumatoide⁽²⁹⁾

Actividad de enfermedad	DAS28-VSG
Remisión	<2.6
Baja	≥2.6 y <3.2
Moderada	≥3.2 y ≤5.1
Alta	>5.1

DAS28-VSG: Escala de actividad de enfermedad con Velocidad de sedimentación globular

En primera instancia se valoró el puntaje DAS28-VSG al inicio de la terapia biológica (basal), en las semanas 12, 24, y 52 para cada grupo de tratamiento; Smolen J y col., y a través del EULAR consideran como “objetivo del tratamiento, el alcanzar la remisión luego de haber recibido tratamiento”.

Para calcular el porcentaje de los pacientes que alcanzaron remisión durante el tratamiento, se realizó el siguiente cálculo:

$$\%Remisión = \frac{Pacientes\ con\ DAS28 - VSG < 2.6}{Total\ de\ pacientes} \times 100$$

3.7.3. Seguridad del tratamiento biológico:

➤ **Número de reacciones adversas y densidad de incidencia (tasa) de RAM y casos totales**

Se calculó el número de casos nuevos de RAMs presentados durante el seguimiento, entre la suma de los tiempos individuales del seguimiento para cada paciente, medida en años, multiplicado por 100, esto es:

$$N^{\circ}RAM\ por\ 100pacientes - años = \frac{N^{\circ}\ Casos\ Nuevos}{\sum\ tiempo\ seguimiento\ individual} \times 100$$

➤ **Frecuencia y distribución de RAM según órganos y sistemas**

Se identificaron las sospecha reacciones adversas a los medicamentos (RAM), considerando los que fueron reportados por el equipo médico en las historias

clínicas (se desconoce la notificación de las mismas al comité de farmacovigilancia), y los que no fueron reportados como RAMs, pero por los valores del laboratorio, signos y síntomas presentados pudieron deberse al uso de los tratamientos en evaluación; es así que se registraron las sospechas de RAMs ocurridas durante la administración y en el seguimiento que viene a ser 18 meses después de haber iniciado con la terapia.

Todas estas RAMs fueron reportadas como frecuencia de aparición y se clasificaron según Órganos y Sistemas según MedDRA⁽⁵⁶⁾ **Tabla 5.**

Tabla 5. Lista de Clasificación según Órganos y Sistemas

SOC Infecciones e infestaciones
SOC Neoplasias benignas, malignas y no especificadas
SOC Trastornos de la sangre y del sistema linfático
SOC Trastornos del sistema inmunológico
SOC Trastornos endocrinos
SOC Trastornos del metabolismo y de la nutrición
SOC Trastornos psiquiátricos
SOC Trastornos del sistema nervioso
SOC Trastornos oculares
SOC Trastornos del oído y del laberinto
SOC Trastornos cardíacos
SOC Trastornos vasculares
SOC Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
SOC Trastornos gastrointestinales
SOC Trastornos hepato biliares
SOC Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
SOC Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
SOC Trastornos renales y urinarios
SOC Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales
SOC Trastornos del aparato reproductor y de la mama
SOC Trastornos congénitos, familiares y genéticos
SOC Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
SOC Exploraciones complementarias
SOC Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos
SOC Procedimientos médicos y quirúrgicos
SOC Circunstancias sociales
SOC Problemas relativos a productos

MedDRA: Diccionario Medico de Actividades Regulatorias. Versión 21

- **Frecuencia y distribución de RAM según categoría y gravedad evaluada**

Las sospechas de RAM identificadas en las historias clínicas fueron sometidas a evaluación de causalidad, por nuestro equipo de trabajo, para los fármacos biológicos estudiados adalimumab y tocilizumab. Se empleó el “**Algoritmo de Decisión para la Evaluación de la Relación de Causalidad de la RAM**” emitido por la “Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID)” para determinar la relación de causalidad entre la RAM y el medicamento. Cabe resaltar que esta herramienta valora la causalidad de acuerdo a 7 criterios: “a) Secuencia temporal, b) Conocimiento previo; c) Efecto retirada de medicamento, d) Re-exposición al medicamento, e) Existencia de causas alternativas al medicamento, f) factores contribuyentes y g) Exploraciones complementarias”⁽⁵⁷⁾. (Anexo 2).

Tabla 6. Categoría de Causalidad de RAM

Categoría del Algoritmo de Causalidad	Puntaje
Improbable	≤0
Condicional	1 – 3
Posible	4 – 5
Probable	6 – 7
Definida	≥8

Algoritmo de decisión de DIGEMID

En caso exista información insuficiente para valorar la causalidad, esta se catalogó como “No clasificada”⁽⁵⁷⁾.

Por último, para definir la gravedad de las reacciones adversas, se evaluó mediante el “Algoritmo de Decisión para la Evaluación de la Relación de Causalidad de la RAM”, el mismo que la cataloga como: “ a) Leve, a aquella reacción que se presenta con signos y síntomas fácilmente tolerados; b) Moderada, a cualquier reacción que interfiere con las actividades sin amenazar directamente la vida del paciente; y c) Grave, a cualquier ocurrencia médica que se presenta con la administración de cualquier dosis del adalimumab o tocilizumab que pone en peligro la vida del paciente, hace necesaria su hospitalización, le causa invalidez o le genera muerte.”⁽⁵⁷⁾

3.8. Análisis estadístico

La información obtenida durante la recolección de datos de los pacientes con AR se procesó con el paquete estadístico STATA versión 14.0 en español, donde se realizó su consistencia y depuración de datos para luego proceder al análisis.

Para los análisis bivariados de las características demográficas para la evaluación cualitativa se empleó la prueba Chi cuadrado de Pearson y para la evaluación cuantitativa, según la distribución que tuvieron se empleó las Prueba T de Student para muestras independientes, Prueba U de Mann Whitney.

Para la evaluación de efectividad, la prueba signos rangos de Friedman, ajustado por la prueba de signos rangos de Wilcoxon; para el tocilizumab la prueba de ANOVA de medidas repetidas de un factor. La parte de seguridad se expresó en términos de porcentaje.

3.9. Consideraciones éticas

La presente investigación se ha regido en los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial,⁽⁵⁸⁾ en cuya edición 64^a realizada en Fortaleza (Brasil) se menciona que: “Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, se debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización”. Estos preceptos éticos se han tomado en cuenta para preservar la confidencialidad de los datos. El protocolo de investigación fue presentado tanto a Unidad de Investigación de la UNMSM como a la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación del Hospital PNP “LNS”.

IV. RESULTADOS

4.1. Características demográficas de los pacientes

En total se revisaron 81 historias clínicas de pacientes que recibieron adalimumab (ADA) o tocilizumab (TCZ) en el Servicio de Reumatología del Hospital PNP “Luis N Sáenz” entre enero del 2015 y diciembre del 2017. Fueron 35 historias clínicas las que cumplieron con los criterios de inclusión para ser parte del estudio, de las cuales recibieron ADA 27 (77.1%) y TCZ 8 (22.9%). (**Figura 2**)

Tabla 7. Características demográficas de los pacientes

Variables	Adalimumab (n =27)	Tocilizumab (n = 8)	P- VALOR
Edad, media ± DE años	52.9 ± 12.9	57.8 ± 7.4	0.318
Género, N°. (% femenino)	24 (88.9)	8 (100.0)	0.324
Tiempo de enfermedad media± DE años	9.4 ± 8.9	17.0 ±8.3	<0.05
En combinación con FAMEs, N°.	27.0	8.0	-
Concomitante con MTX no. (%)	23 (85.2)	8.0 (100.0)	-
DAS28-VSG, media ±DE	4.8 ± 0.8	4.6 ± 1.4 *	0.592
NAD 0-28, media ±DE	7.5 ± 4.1	7.3 ± 5.7 *	0.688
NAI 0-28, media ±DE	5.5 ± 3.3	6.3 ± 6.6 *	0.779
VSG (mm/h), media ±DE	27.4 ± 11.7	24.2 ± 5.3 *	0.638
EVA 0-100mm, media ±DE	62.1 ± 25.5 **	67.5 ± 20.6 ##	0.692
PCR (mg/dL), media ±DE	17.6 ± 21.4 #	- \$	-
Comorbilidades N°.			
Psoriasis	1.0	0	-
Fibromialgia	1.0	0	-
Hipertensión	1.0	2	-
Hiperdislipidemia	1.0	0	-
Trastorno neurológico	1.0	0	-
Insuficiencia venosa	1.0	0	-

Variables continuas con Media ±DE= Desviación estandar; variables categoricas en número y porcentaje; DMARDcs= Fármacos Modificadores de la enfermedad convencionales sintéticos; MTX= Metotrexate; DAS28-VSG= Escore de actividad de enfermedad 28 con Velocidad de Sedimentación Globular, NAD= Número de Articulaciones Dolorosas; NAI: Número de Articulaciones Inflamadas; EVA= Escala Visual Analógica; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular; PCR= Proteína C Reactiva. Variables cualitativas: Prueba Chi Cuadrado de Pearson. Variables cuantitativas: Prueba T de Student para muestra independientes, Prueba U de Mann Whitney

* N = 6; ** N = 24; # N = 4; ## N = 5; \$ N = 0

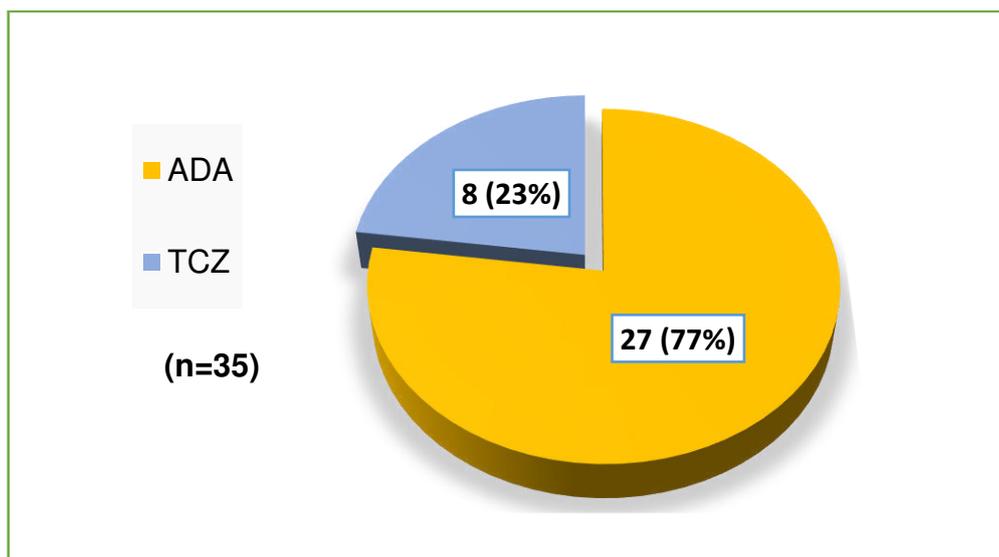


Figura 2. Distribución de historias clínicas incluidas según terapia biológica

Las características iniciales de los pacientes (**ver tabla 7**) fueron en su mayoría similares en ambos grupos (edad, género y comorbilidades entre otros), siendo el tiempo de enfermedad significativamente menor para el ADA (9.4 ± 8.9 vs 17.0 ± 8.3 , $p < 0.05$) años, en comparación con TCZ.

Según las guías del EULAR⁽³⁸⁾ y ACR⁽²⁹⁾ la recomendación general es incluir un FAME sintético como parte del tratamiento de AR, por lo cual se consideró como criterio inclusión para este estudio siendo el 100% para ambos grupos, se identificó que el tratamiento concomitante más frecuente fue con metotrexato para el grupo ADA 23 (85.2%) y 8 (100%) en el grupo con TCZ esto es coincidente y justificado porque las guías mencionadas anteriormente indican administrar el MTX de manera conjunta con algún biológico.

Las variables iniciales de pacientes que recibieron ADA tuvieron valores de **DAS28-VSG** (4.8 ± 0.8 vs 4.6 ± 1.4 ; $p = 0.592$), **Número de articulaciones dolorosas (NAD)** (7.5 ± 4.1 vs 7.3 ± 5.7 $p = 0.688$) y **VSG** (27.4 ± 11.7 vs 24.2 ± 5.3 $p = 0.638$) ligeramente más altas que TCZ.

A su vez los que iniciaron TCZ tuvieron valores de **Número de Articulaciones inflamadas (NAI)** (6.3 ± 6.6 vs 5.5 ± 3.3 $p = 0.779$) y **EVA** (67.5 ± 20.6 vs 62.1 ± 25.5 $p = 0.692$) ligeramente más altas que ADA.

De la revisión de las historias clínicas, se observó que solo en algunas de ellas se registraron datos de **PCR** para el ADA, los cuales arrojaron una media de **17.6 ± 21.4** y en ninguna se registró para TCZ. Este hallazgo implica una limitante durante la valoración de la enfermedad el valor de PCR es un mejor indicador de la actividad durante las primeras horas de un proceso inflamatorio (su elevación en el plasma se produce a las 2 horas, y alcanza su máxima concentración a las 48 horas)⁽⁴²⁾, siendo un dato necesario para evaluar la evolución del paciente durante la visita médica.

Tabla 8. Medición basal de la actividad de AR según DAS28-VSG de los pacientes seleccionados

Variable	Adalimumab (N =23)	Tocilizumab (N = 3)
DAS28-VSG media ±DE	4.76 ± 0.79	3.98 ± 1.45

4.2. Efectividad de adalimumab

➤ Comportamiento del DAS28-VSG

En 23 de las 27 historias clínicas de los pacientes que fueron incluidos en el estudio, se encontró que hay una disminución estadísticamente significativa en el comportamiento del DAS28-VSG desde el basal **4.58** (1.06) hasta la semana 52 de tratamiento **2.75** (1.58) ($p < 0.001$) logrando con esto pasar de moderada actividad a baja actividad en la enfermedad, se puede observar estos resultados en la **tabla 9**; de la evaluación entre semanas se observó una disminución estadísticamente significativa entre el registro del DAS28-VSG basal **4.58** (1.06) y la semana 12 de tratamiento **3.71** (1.56) ($P < 0.05$) (ver **figura 3**), si bien en las siguientes semana de corte la disminución comparativa no es significativa, la tendencia en la disminución se mantiene lo que hace una acumulación hasta la semana 52.

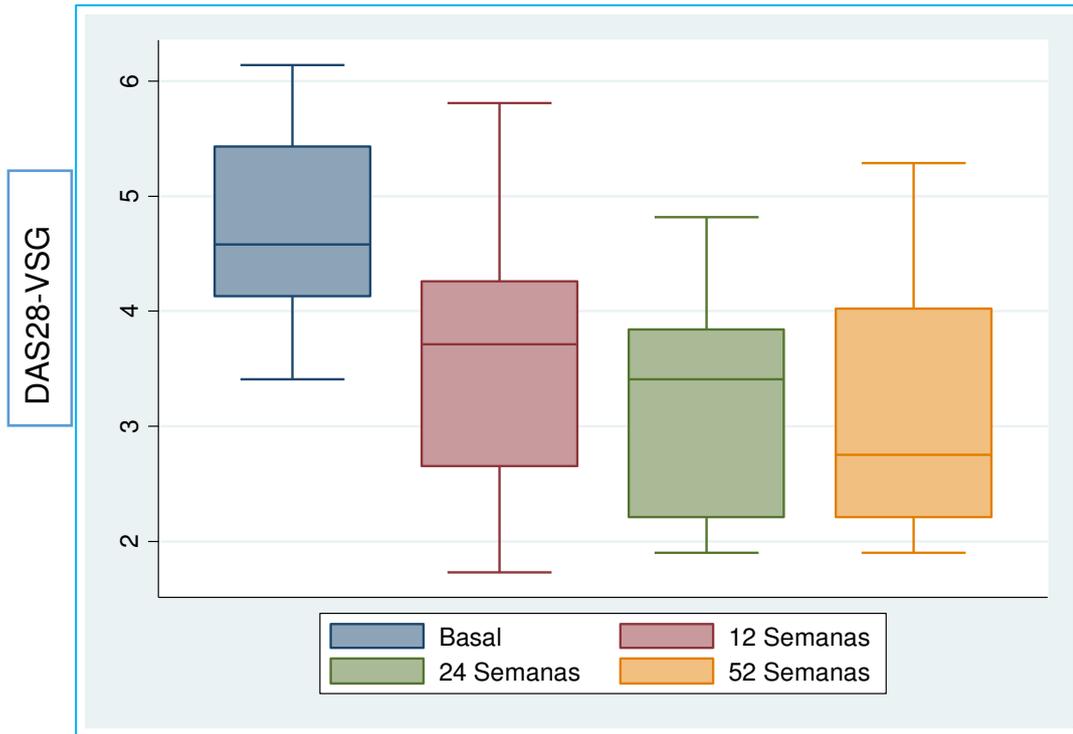


Figura 3. Comportamiento del DAS28-VSG con Adalimumab

Tabla 9. Efectividad de adalimumab

Medicamento	N	Comportamiento del DAS28-VSG				p-valor†
		Basal	Semana			
		0	12	24	52	
		Me (RIQ)	Me (RIQ)	Me (RIQ)	Me (RIQ)	
Adalimumab	23	4.58 (1.06) ^a	3.71 (1.56) ^a	3.41 (1.23)	2.75 (1.58)	<0.001*

†Prueba Signos Rangos de Friedman.

*Diferencia Estadísticamente Significativa al 95% de Confianza (P<0.05)

a: señala diferencia significativa entre momentos de tiempo mediante prueba signos rangos de Wilcoxon.

Me: Mediana; RIQ: Rango Intercuartil

4.3. Efectividad de tocilizumab

➤ Comportamiento del DAS28-VSG

Se analizaron 3 de los 8 pacientes que fueron incluidos al estudio para el tema efectividad, y se encontró disminución no significativa de la media \pm DE del DAS28-VSG entre el registro inicial (3.98 ± 1.45), semana 12 (3.35 ± 0.83), semana 24 (3.52 ± 0.49) y semana 52 (3.25 ± 0.74) ($P=0.814$), manteniéndose al final de tratamiento en un estadio de moderada actividad, **tabla 10**.

Tabla 10. Efectividad de tocilizumab

Medicamento	n	Comportamiento del DAS28-VSG				p-valort†
		Basal	Semana			
		0	12	24	52	
		Me (DE)	Me (DE)	Me (DE)	Me (DE)	
Tocilizumab	3	3.98 ± 1.45	3.35 ± 0.83	3.52 ± 0.49	3.25 ± 0.74	0.814*

†Prueba ANOVA de medidas repetidas de un factor.

*Diferencia Estadísticamente No Significativa al 95% de Confianza ($P>0.05$)

Se observa además en la **figura 4** que hay una ligera disminución hasta la semana 12 (3.35 ± 0.83), y un aumento en la semana 24 (3.52 ± 0.49) lo cual muestra la irregularidad en los resultados.

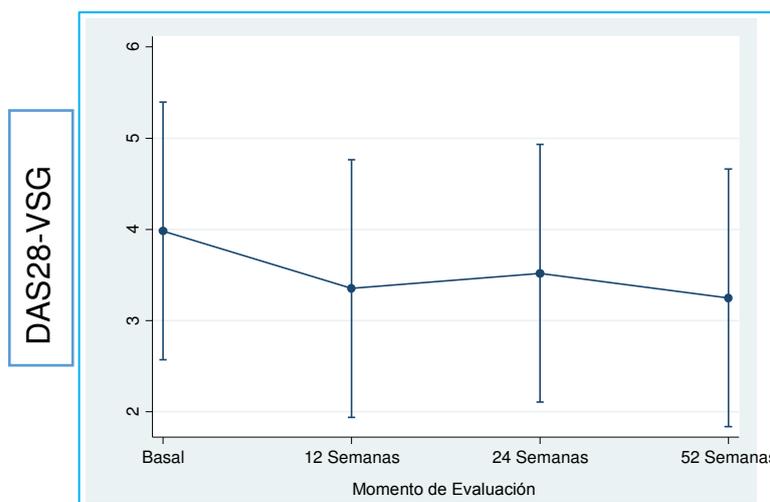


Figura 4. Comportamiento del DAS28-VSG con Tocilizumab

➤ **Medición de la actividad de la artritis reumatoide**

Se realizó la medición de la actividad de la AR en los puntos de corte determinados (basal, semana 12, 24 y 52) para evaluar la respuesta al tratamiento con ADA o con TCZ, siendo los resultados obtenidos en la **tabla 11**:

Tabla 11. Remisión de AR en el tiempo de ADA y TCZ

Medicamento	Porcentaje de pacientes			
	Basal	Semana		
	0	12	24	52
Adalimumab	0.0%	21.7%	26.1%	47.8%
Tocilizumab	0.0%	33.3%	0.0%	33.3%

En los registros basales ninguno de los pacientes se encuentra en remisión. Para el caso de pacientes con ADA, se observó que el porcentaje de remisión (DAS28-VSG<2.6) de los paciente se va incrementando de 21.7% en la semana 12, 26.1 % en la semana 24 y 47.8% (n=23) en la semana 52. En el caso de TCZ se puede observar en la **figura 5** que el porcentaje de los pacientes en remisión al inicio es del 0%, luego se observa 33.3% en la semana 12, sin embargo hay una caída de 0% para la semana 24 y finalmente en la semana 52 se obtiene un 33.3% de remisión.

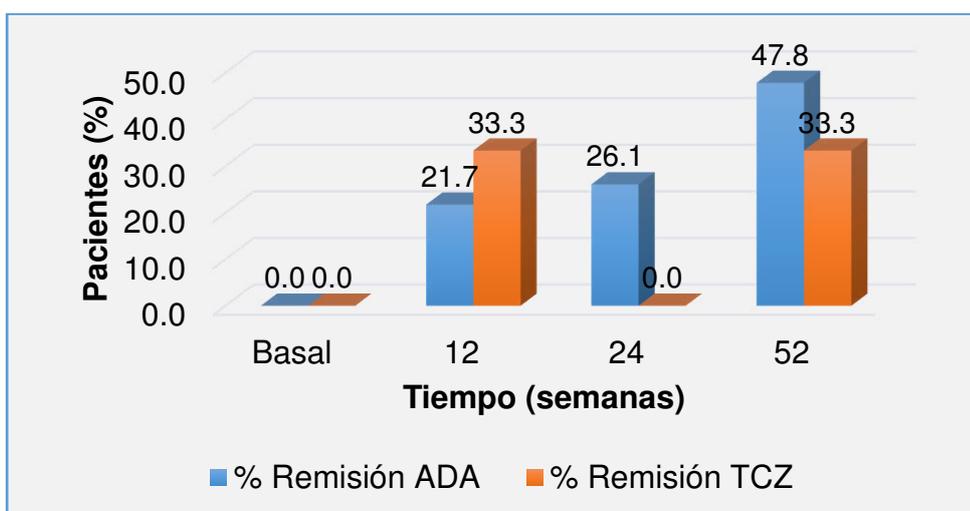


Figura 5. Remisión de AR en el tiempo de ADA y TCZ

➤ **Comparación de la efectividad entre adalimumab y tocilizumab**

Se ha comparado 23 pacientes en tratamiento con adalimumab y 3 pacientes con tocilizumab, la efectividad ha sido comparada en función del DAS28-VSG, donde se ha registrado a nivel basal, a las 12 semanas, 24 semanas y 52 semanas, demostrando que existe una diferencia estadística significativa en la disminución del DAS28-VSG, a lo largo del tiempo, debido al uso del tratamiento ($p < 0.001$) como se muestra en las **tablas 12 y 13**, se evidencia además que el adalimumab es mejor que el tocilizumab para conseguir una disminución del DAS28-VSG ($p < 0.001$) a lo largo del tiempo, logrando mayor efectividad en el tratamiento de la artritis reumatoide.

Tabla 12. Comparación de la efectividad

Medicamento	n	Comportamiento del DAS28-VSG				p-Valor†
		Basal		Semana		
		0 Me(DE)	12 Me(DE)	24 Me(DE)	52 Me(DE)	
Adalimumab	23	4.76 ± 0.79	3.55 ± 0.99	3.30 ± 0.86	3.03 ± 1.00	<0.001*
Tocilizumab	3	3.98 ± 1.45	3.35 ± 0.83	3.52 ± 0.49	3.25 ± 0.74	

†Prueba ANOVA de medidas repetidas de dos factores.

*Diferencia Estadísticamente Significativa al 95% de Confianza ($P < 0.05$)

Tabla 13. Comparación de la efectividad en función al modelo del comportamiento del DAS28-VSG

COMPONENTE	F	P-VALOR†
Modelo	4.82	<0.001*
Tiempo	5.57	0.002*
Tratamiento	0.11	0.001**
Tiempo*Tratamiento	1.07	0.366**

†Prueba ANOVA de medidas repetidas de dos factores.

*Efecto Estadísticamente Significativo al 95% de Confianza. ($P < 0.05$)

**Efecto Estadísticamente Significativo al 95% de Confianza. ($P < 0.05$)

4.4. Seguridad del tratamiento biológico

➤ Número de reacciones adversas y determinación de la tasa de incidencia de RAM

Los reacciones adversas a medicamentos (RAMs) se han reportado en términos de porcentaje y **densidad de incidencia de RAM** (tasas de incidencia), para el grupo con adalimumab, la exposición de paciente-año del primero grupo fue 36.5 y del segundo 15.8, **tabla 12**; es decir la suma de los tiempos de seguimiento a cada uno de los pacientes por año, fueron 15(55.6%) los pacientes que han presentado RAMs para el ADA **figura 6** y 5(62.5%) para el TCZ **figura 7** superando este al primer grupo. En total se han registrado 27 RAMs para el ADA y 12 para el TCZ; en términos comparables, el ADA ha presentado 74 RAMs por 100 paciente-años y el TCZ 76 RAMs por 100 paciente-años.

Tabla 14. Pacientes con RAMs y casos nuevos

	ADA (n =27)	TCZ (n = 8)	Total (n =35)
Exposición paciente-años	36.5	15.8	52.3
Nº Pacientes con RAMs (%)	15 (55.6)	5 (62.5)	20 (57.1)
Nº RAMs,	27	12	39
Nº RAMs por 100 paciente-años	74	76	74.6

RAM: Reacción adversa a medicamentos, ADA: adalimumab, TCZ: tocilizumab

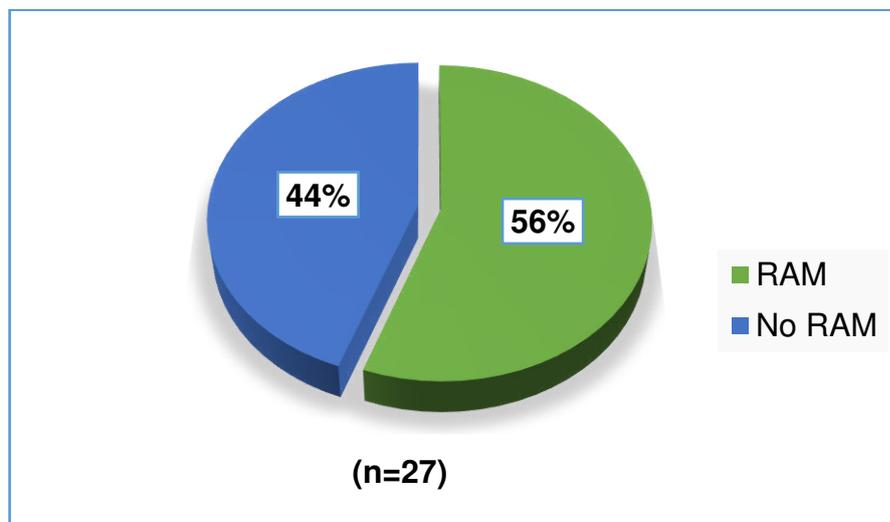


Figura 6. Porcentaje pacientes con RAM en tratamiento con ADA

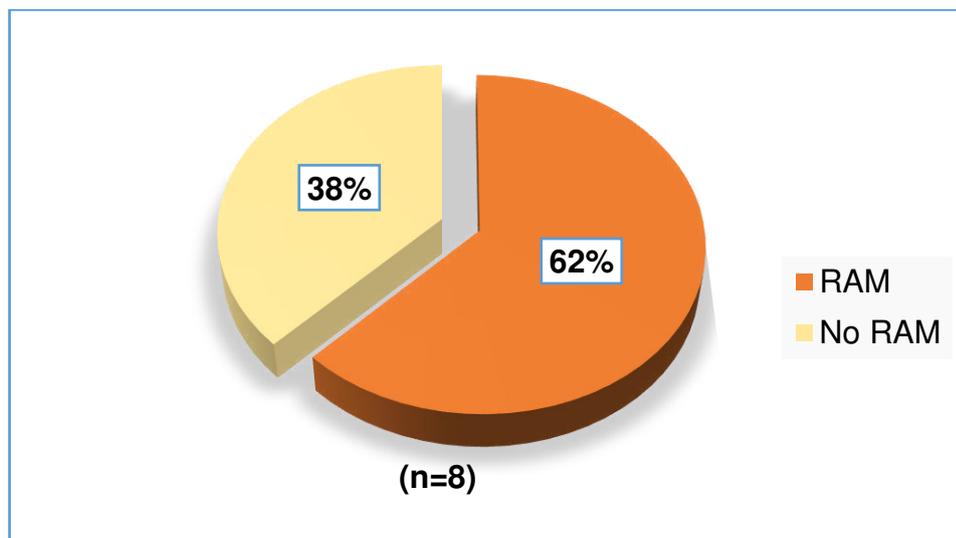


Figura 7. Porcentaje pacientes con RAM en tratamiento con TCZ

➤ **Frecuencia y distribución de RAM según órganos y sistemas**

Según la clasificación de órganos y sistemas las reacciones adversas con mayor número de casos presentados son infecciones e infestaciones con 11 (40.7%) para el ADA y 6 (75%) para el TCZ, siendo la principal la infección a las vías urinarias con 4(14.8%) para el primero y 3 (37.5%) para el segundo, seguido a ellos tenemos la infección respiratoria alta con ningún caso en ADA y 2(5.7%) para el TCZ, hay 2 (5.7%) casos de neumonía y 1 (3.7%) de tuberculosis pulmonar para el ADA y ninguno para el TCZ. Los trastornos en la sangre y el sistema linfático son los segundos en frecuencia de aparición de casos, tal como leucopenia 2 (5.7%), trombocitopenia 1 (3.7%) para ADA y ninguno para TCZ, no hubo ningún caso de macrocitos ni anisocitos para el primero, pero si 1 (12.5%) caso para cada uno en TCZ. El tercero en mayor ocurrencia de casos son las exploraciones complementarias, siendo el TGO aumentado 3 (11.1%), TGP 2 (7.4%) para el ADA y 1(12.5) y ninguno respectivamente para el TCZ, se pueden observar las RAMs presentados con menor frecuencia en la **tabla 15 y figura 8**, como los casos totales de ambos tratamientos, trastornos de la piel y tejido subcutáneo 3(8.6%) del trastorno del sistema inmunológico 1(2.9) y otros en las **figuras 9, 10, 11 y 12**.

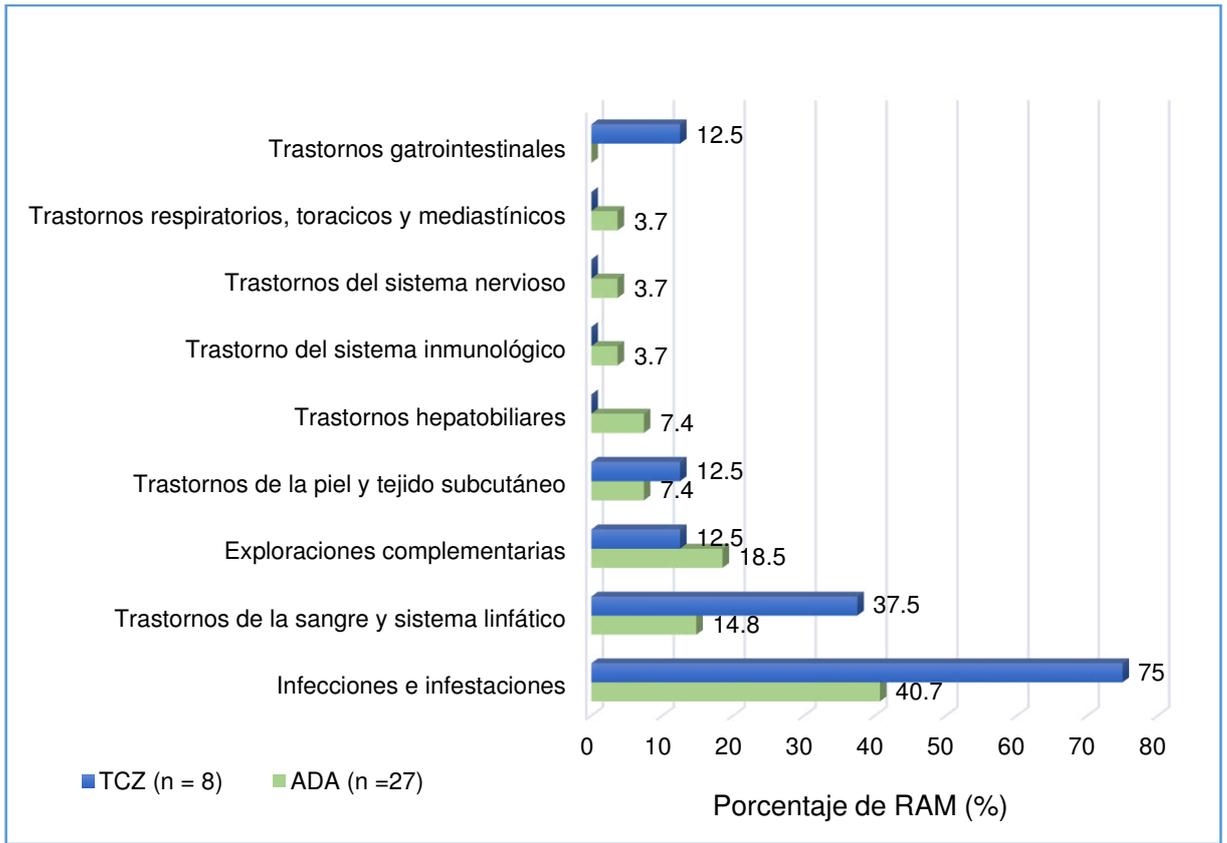


Figura 8. Distribución de RAM por órganos y sistemas para ADA y TCZ (Según MedDRA)

Tabla 15. Seguridad en la población

	ADA (N =27)	TCZ (N = 8)	Total (N =35)
RAMs según SOC n (%)			
Infecciones e infestaciones	11 (40.7)	6 (75)	17 (48.6)
Faringitis	1 (3.7)	0 (0)	1 (2.9)
Infección respiratoria alta	0 (0)	2 (25)	2 (5.7)
Infección vías urinarias	4 (14.8)	3 (37.5)	7 (20)
Neumonía	2 (7.4)	0 (0)	2 (5.7)
Resfriado común	1 (3.7)	0 (0)	1 (2.9)
Tuberculosis pulmonar	1 (3.7)	0 (0)	1 (2.9)
Infección gastrointestinal	0 (0)	1 (12.5)	1 (2.9)
Herpes simple	1 (3.7)	0 (0)	1 (2.9)
Exploraciones complementarias	5 (18.5)	1 (12.5)	6 (17.1)
TGO aumentado	3 (11.1)	1 (12.5)	4 (11.4)
TGP aumentado	2 (7.4)	0 (0)	2 (5.7)
Trastornos de la sangre y sistema linfático	4 (14.8)	3 (37.5)	7 (20)
Trombocitopenia	1 (3.7)	0 (0)	1 (2.9)
Anemia aplásica	0 (0)	1 (12.5)	1 (2.9)
Leucopenia	2 (5.7)	0 (0)	2 (5.7)
Macrocitosis	0 (0)	1 (12.5)	1 (2.9)
Anisocitosis	0 (0)	1 (12.5)	1 (2.9)
Monocitosis	1 (3.7)	0 (0)	1 (2.9)
Trastorno del sistema inmunológico	1 (3.7)	0 (0)	1 (2.9)
Lupus	1 (3.7)	0 (0)	1 (2.9)
Trastornos del sistema nervioso	1 (3.7)	0 (0)	1 (2.9)
Neuralgia del trigemino	1 (3.7)	0 (0)	1 (2.9)
Trastornos gastrointestinales	0 (0)	1 (12.5)	1 (2.9)
Sequedad de la boca	0 (0)	1 (12.5)	1 (2.9)
Trastornos hepatobiliares	2 (7.4)	0 (0)	2 (5.7)
Hepatitis	2 (7.4)	0 (0)	2 (5.7)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	2 (7.4)	1 (12.5)	3 (8.6)
Prurito	2 (7.4)	1 (12.5)	3 (8.6)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1 (3.7)	0 (0)	1 (2.9)
Rinorrea	1 (3.7)	0 (0)	1 (2.9)

RAM: Reacciones adversas a medicamentos, SOC: Clasificación Órgano y Sistema del MedDRA (Diccionario Médico de Actividades Regulatorias), TGO: Transaminasa glutámico oxalacética, TGP: Transaminasa glutámico pirúvica, ADA: adalimumab, TCZ: tocilizumab

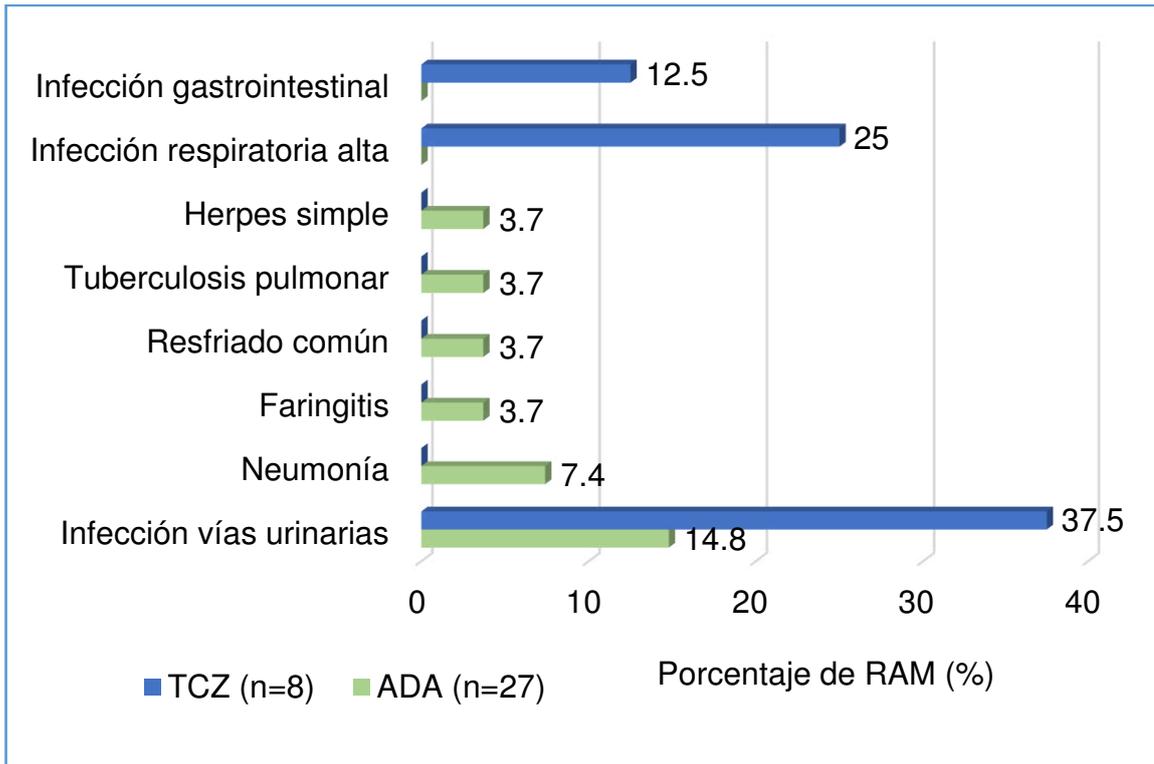


Figura 9. Distribución de RAM a nivel de infecciones e infestaciones en ADA y TCZ. (Según MedDRA)

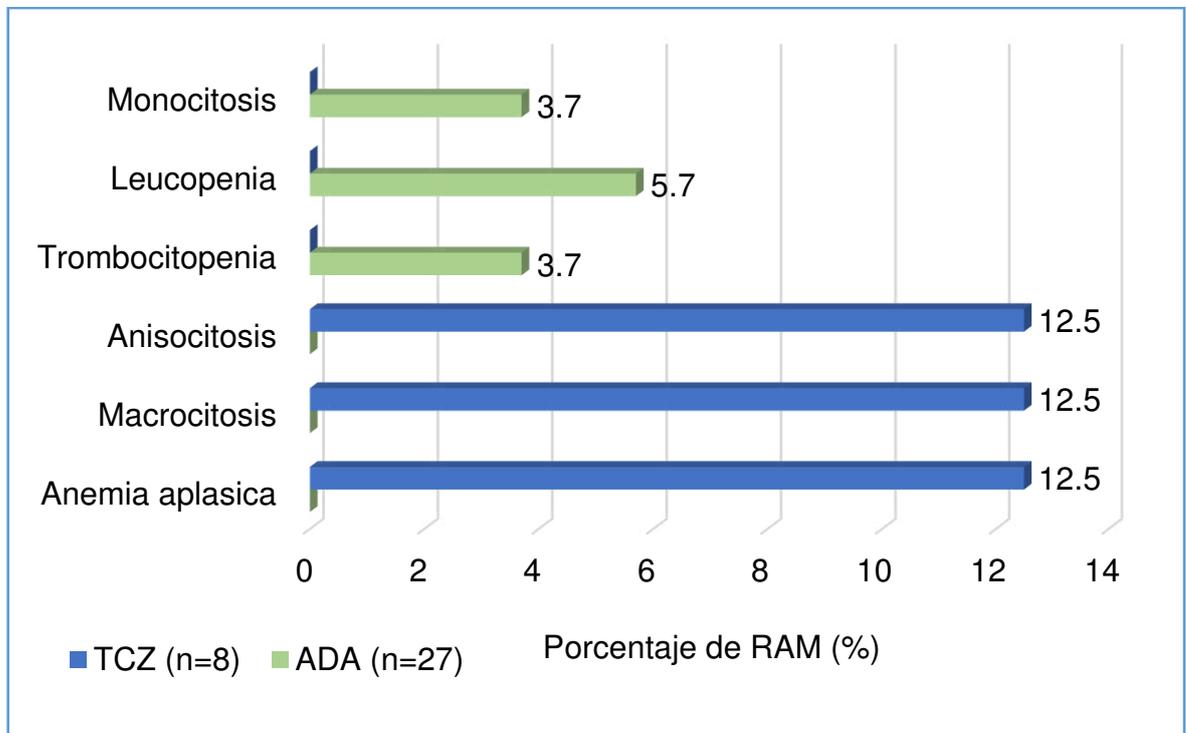


Figura 10. Distribución de RAM a nivel de los trastornos de la sangre y sistema linfático en ADA y TCZ. (Según MedDRA)

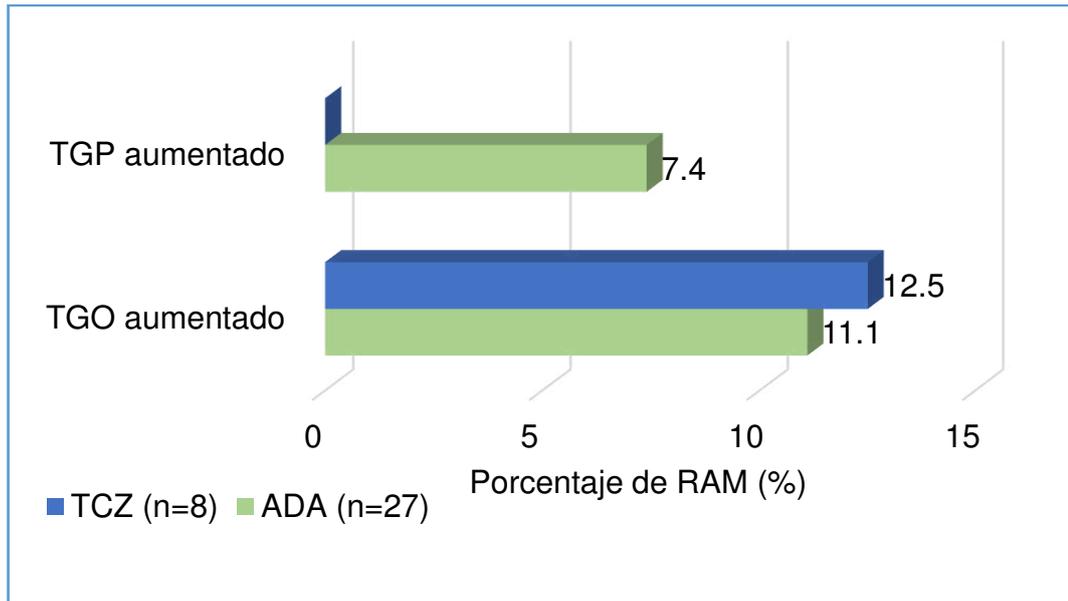


Figura 11. Distribución de RAM a nivel de las exploraciones complementarias en ADA y TCZ. (Según MedDRA)

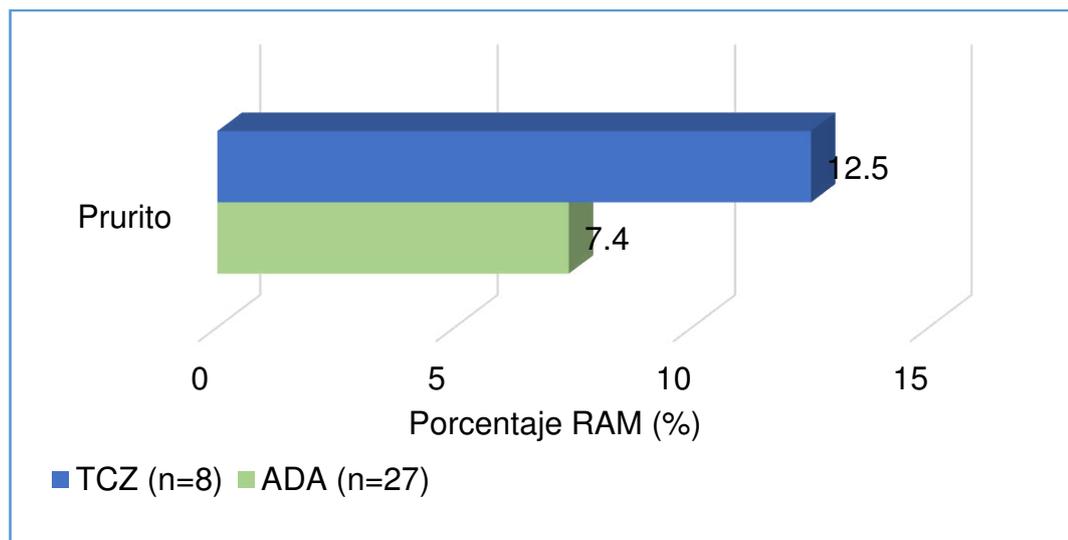


Figura 12. Distribución de RAM a nivel de trastornos de la piel y tejido subcutáneo en ADA y TCZ. (Según MedDRA)

➤ **Frecuencia y distribución de RAM según categoría y gravedad evaluada**

Se evaluó la causalidad de las RAMs según el algoritmo de evaluación de causalidad de DIGEMID, obteniéndose lo siguiente: 3(11.1%) RAMs son definidas para ADA y 0 para TCZ, 13(48.1%) son probables para ADA y 8 (66.7%) para TCZ, 8 (29.6%) son posibles para ADA y 2 (16.7%) para TCZ, 3 (11.1%) son condicionales para ADA y 2 (16.7%) para TCZ, el grueso de la población de RAMs

se han catalogado como probable 21(53.8%) considerando aquí ambos tratamientos. Ver **Tabla 16 y Figura 13.**

Tabla 16. Categoría y gravedad del algoritmo de causalidad

	ADA (n =27)	TCZ (n = 8)	Total (n =35)
N° de RAM	27	12	39
Categoría del Algoritmo, N° (%)			
Definida	3 (11.1)	0 (0)	3 (7.7)
Probable	13 (48.1)	7 (58.3)	20 (51.3)
Posible	8 (29.6)	2 (16.7)	10 (25.6)
Condicional	3 (11.1)	3 (25)	6 (15.4)
Improbable	0 (0)	0 (0)	0 (0)
No Clasificada	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gravedad evaluada, N° (%)			
Grave o Serio	6 (22.2)*	1 (8.3)**	7 (17.9)
Moderado	11 (40.7)	8 (66.7)	19 (48.7)
Leve	10 (37)	3 (25)	13 (33.3)

Categoría del algoritmo de la causalidad de DIGEMID(Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas)

* Trombocitopenia, leucopenia, neumonía, tuberculosis

** Anemia aplásica

Producto de la gravedad evaluada se ha determinado que 6(22.2%) de las RAMs son calificados como serias para ADA (tuberculosis pulmonar, trombocitopenia, leucopenia, neumonía) y 1(8.3%) para el TCZ (anemia aplásica), 11 (40.7%) son moderados para ADA y 8 (66.7%) para TCZ, finalmente 10 (37%) son leves para ADA y 3 (25%) para TCZ, cabe resaltar que las RAMs serias se han presentado en mayor porcentaje para el tratamiento con ADA. Ver **Figura 14 y Tabla 17.**

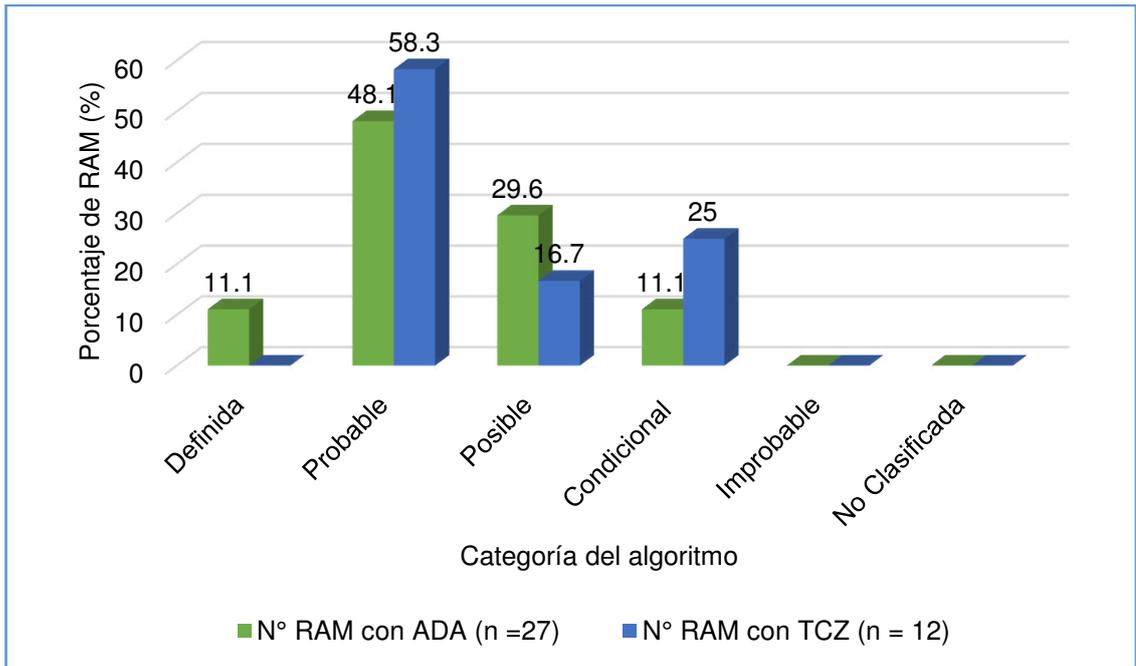


Figura 13. Distribución de RAM según categorías del algoritmo de causalidad para ADA y TCZ

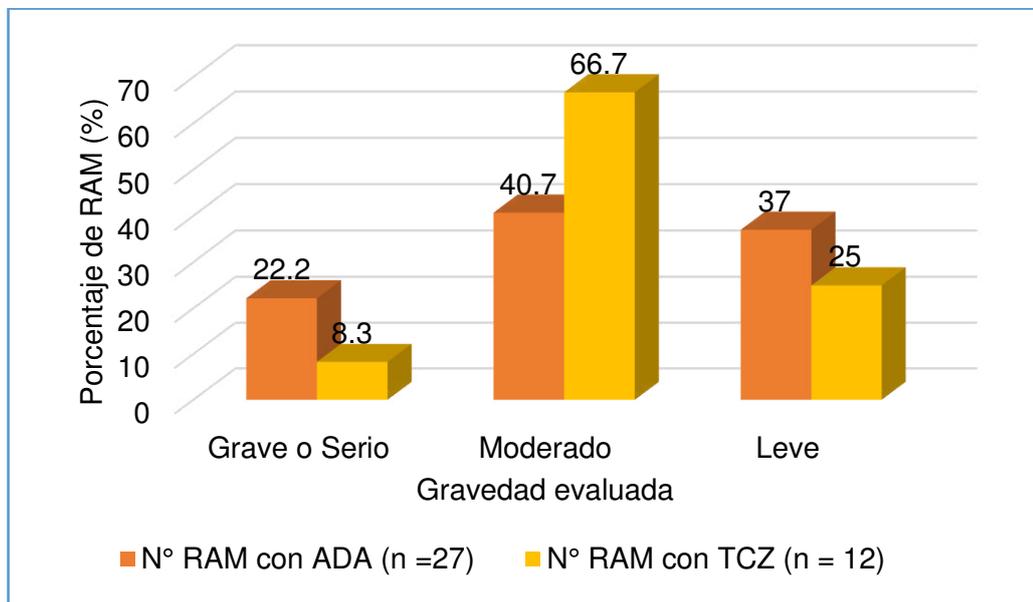


Figura 14. Distribución de RAM según la gravedad evaluada de ADA y TCZ

Tabla 17. Número de RAM graves o serias en ADA y TCZ

Grave o serio	ADA (n=27)	TCZ (n=12)
Neumonía	2	0
Leucopenia	2	0
Tuberculosis pulmonar	1	0
Trombocitopenia	1	0
Anemia aplásica	0	1

n: Número de RAMs por cada grupo

V. DISCUSIÓN

El presente estudio luego de la revisión y análisis de las historias clínicas ha evaluado efectividad y seguridad de adalimumab y tocilizumab, en pacientes con AR que recibieron tratamiento en el Hospital PNP LNS entre los años 2015 a 2017, donde se incluyeron las historias clínicas de 35 pacientes para el estudio; inicialmente se describió las características basales de ambos grupos de tratamiento y no se encontraron diferencias significativas para la mayoría de datos; para el estudio comparativo de Choy E y col.,⁽¹⁶⁾ la media de la edad fue mayor en grupo de los inhibidores Tumor Necrosis Factor alfa (TNF α), así como el porcentaje de pacientes que tuvieron como parte de sus esquema de tratamiento el uso de FAMEs (85.6%), siendo el MTX (79.7%) el medicamento concomitante mayormente asociado al tratamiento con TCZ, nuestros resultados fueron del 100% de asociación del MTX con TCZ y el 85% con ADA, sin embargo en ambos grupos el uso de FAME fue al 100%. Yoshida K y col.,⁽⁵⁹⁾ mostraron que la media de la edad y el tiempo de enfermedad fue ligeramente superior en el grupo tratado con TCZ, reportado al igual que nuestro estudio; y se confirma además que la terapia concomitante con MTX es la de mayor asociación con los TNF α (85%). Además como parte de las características iniciales de los pacientes, en el estudio Choy E y col.,⁽¹⁶⁾ las medias del DAS28-VSG, NAD fueron ligeramente más altas que el grupo de los TNF α al igual que nuestros resultados, es importante resaltar que no se han establecido diferencias estadísticamente significativas entre grupos de tratamiento con ADA y TCZ en las condiciones iniciales de los pacientes, esto último es concordante con los estudios previamente citados.

Luego del tratamiento con adalimumab, se analizaron los datos de los 23 pacientes en quienes se observó una disminución significativa de los valores del DAS28-VSG a lo largo del tiempo, siendo la mediana en el registro basal de 4.58 (1.06) y 2.75 (1.58) en la semana 52, logrando así un estado de baja actividad en la enfermedad; sin embargo, la mediana en la semana 52 del tratamiento no llega a remisión, que según la definición de actividad de enfermedad el DAS28-VSG debe ser menor que 2.6; por otro lado durante el seguimiento del tratamiento con ADA se obtuvo un porcentaje de remisión en el 21.7% de los pacientes en la semana 12, 26.1% en la 24 y 47.8% (n=23) en 52; siendo estos resultados similares

a los obtenidos por el estudio HARMONY⁽¹²⁾ que mostró 26.3% en la semana 12, 38.1% en la semana 24 y 42.4% en la semana 52 luego de haber recibido terapia con ADA, esto puede justificarse porque se observa similitud en el diseño del estudio (observacional y retrospectivo), el uso concomitante de MTX y los puntos de corte para el análisis a lo largo de las 52 semanas; sin embargo en el estudio Romao V y col.,⁽¹⁷⁾ se observó en la semana 24 del tratamiento un 18.9% de remisión para los pacientes con ADA, siendo este resultado mucho menor que el obtenido en nuestro estudio; esta discrepancia se puede atribuir a que el estudio previo citado evaluó la media del porcentaje de remisión no solo en los pacientes que usaron ADA sino el conjunto de los que usaron inhibidores del TNF α (adalimumab, golimumab, etanercept e infliximab) y; asimismo el estudio de Choy E y col.,⁽¹⁶⁾ mostró que el porcentaje de remisión fue 29.7% en semana 24 y 29.3% en la semana 52, lo cual no muestra un progresión del estado de la enfermedad en las 24 últimas semanas, y esta discordancia en el porcentaje de remisión puede deberse a que el tratamiento de los pacientes fue con los diferentes TNF α (etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab y golimumab).

Respecto a la efectividad del TCZ, se obtuvo una disminución estadísticamente no significativa durante las 52 semanas de seguimiento, donde la media de los valores del DAS28-VSG pasó de **3.98** \pm 1.45 en el basal a **3.35** \pm 0.83 en la semana 12, luego a **3.52** \pm 0.49 en la semana 24, esto representa un ligero incremento de este indicador de efectividad; y finalmente **3.25** \pm 0.74 se registró en la semana 52, no acercándose esta última media al estadio de remisión; por otro lado durante el seguimiento del tratamiento con TCZ se obtuvo un porcentaje de remisión en el 33.3% de los pacientes en la semana 12, 0% en la 24 y 33.3% (n=3) en 52. Hay estudios que muestran resultados favorables en cuanto a la efectividad del TCZ como el estudio Takeuchi T y col.,⁽¹⁹⁾ donde se observa una disminución significativa de **5.6** \pm 1.3 a **2.92** \pm 1.46 (p<0.001) del DAS28-VSG, y el porcentaje de remisión obtenida en 12 semanas fue el 27.7%, en 24 semanas 39.2% y en 52 semanas 43.7% se muestra un incremento progresivo del porcentaje de remisión durante un año de seguimiento. El estudio REACTION⁽⁶⁰⁾, disminuyó la media del DAS28-VSG **5.70** \pm 1.24 a **3.25** \pm 1.62 (p<0.001) en 24 semanas de tratamiento, y el porcentaje de remisión en la semana 24 fue de 40.7% similar al estudio previamente citado. Romão V y col.,⁽¹⁷⁾ también registraron un 57.9% pacientes en remisión al

cabo de 24 semanas, y finalmente el estudio KEIO-TCZ⁽²²⁾ mostró mejores resultados respecto al porcentaje de remisión, dando un salto del 1.7% hasta 62% en la semana 24, 63.8% en semana 52, lográndose con esto altos porcentajes que no se han logrado en los estudios previos a este; con estos antecedentes se puede plantear que existe discordancia en nuestros resultados presentados con respecto a la mayoría de los estudios citados donde se muestran resultados de efectividad favorables al uso del TCZ, esto podría responder a factores como el número de pacientes empleados para nuestros análisis fue n=3, mientras que los últimos estudios referidos previamente, las muestras han sido las siguientes, n=232, n=127, n=55, n=101 respectivamente; otro hallazgo, fue que los pacientes no recibieron el esquema continuo que se evidenció por el desabastecimiento del producto en intermitentes de 2 o 3 meses durante el periodo evaluado, adicionalmente a ello, también en algunos casos los pacientes no acudieron a las citas programados.

Luego de haber realizado la comparación de ambos tratamientos, se ha definido que hay una disminución significativa del DAS28-VSG a lo largo de las 52 semanas de tratamiento, mostrando que ADA (Basal **4.76** ± 0.79 vs. 52 semanas **3.03** ± 1.00) presenta mayor efectividad que TCZ (Basal **3.98** ± 1.45 vs. 52 semanas **3.25** ± 0.74) a lo largo del tratamiento anteriormente mencionado (p<0.001), sin embargo la mayoría de estudios muestran mejor efecto terapéutico del TCZ que ADA, como lo demuestra el ensayo clínico ADACTA⁽²⁵⁾, que comparó la monoterapia con ambos biológicos, donde la media obtenida para el DAS28 desde el inicio hasta la semana 24 fue significativamente mayor con TCZ (-3.3) que con ADA (-1.8; Diferencia -1.5, IC 95% - 1.8 a -1.1; p<0.001); Yoshida K y col.,⁽⁵⁹⁾ en su estudio observacional, realizaron el análisis longitudinal de los cambios del DAS28-VSG para el uso del TCZ obtuvo una media significativamente más baja (1,25 / 52 semanas de uso de medicamentos, p<0.05) en comparación con los usuarios de inhibidores de TNFα; sin embargo Alfonso-Cristancho R y col.,⁽⁶¹⁾ en su revisión sistemática concluyeron que la resultante de la efectividad clínica no mostró diferencias significativas entre TCZ solo y cualquiera de los biológicos; y sugieren mejorar la calidad de los datos que se recolectan. Con todo ello debemos resaltar que nuestros resultados de la efectividad del TCZ, no concuerda con todos los estudios anteriormente mencionados, donde se han concluido mejores resultados por el uso de este biológico, esto puede deberse principalmente a que solo se han

evaluado 3 de los 8 pacientes con TCZ. Es por ello que la cantidad de historias clínicas analizadas (ADA=23) y (TCZ=3) en ambos grupos no garantiza resultados confiables para comparar tratamientos, ya que en los estudios previos mencionados hay similitud en la cantidad de pacientes y número más elevados que los nuestros; un posible factor adicional de porque nuestro estudio presenta mejores resultados de efectividad para ADA que TCZ lo señalaron Furst D y col.,⁽¹⁴⁾ donde destacaron que de iniciar tratamiento temprano con biológicos para la AR presenta mejores resultados de efectividad, y coincide con una de nuestras características iniciales analizadas, ya que el tiempo de enfermedad presentado con ADA es significativamente menor que el de TCZ (9.4 ± 8.9 vs 17.0 ± 8.3 ; $p < 0.05$)

Si bien en un estudio nacional realizado por Becerra F y col),⁽⁶²⁾, compara el costo efectividad Abatacept vs. **otros biológicos (incluidos ADA y TCZ)**, en los que muestra resultados de efectividad en términos de Años de Vida Ajustados por la Calidad (AVAC), dentro de sus resultados se presentó al **ADA** con un AVAC de 1.92 superior al del **TCZ** (AVAC 1.87), donde claramente muestra que ADA presenta mayor efectividad que TCZ como lo presentan nuestros resultados adicionales a pesar del escaso número al que se tuvo acceso.

Respecto a la seguridad del tratamiento biológico

En la evaluación de seguridad, se consideraron el total de pacientes de cada grupo tabla 14. Se muestra que un 55.6% fueron los pacientes que presentaron RAMs para el ADA, esto es coincidente con lo mostrado por Choy E y col.⁽¹⁶⁾; para el TCZ nuestro resultado fue 62.5%, lo que difiere con en el estudio mencionado (49.2%).

Al utilizar la clasificación por órganos y sistemas según MedDRA, se evidencia que las Infecciones e infestaciones fueron en mayor número (48.6%) para ambos grupos (tabla 15) coincide con lo que presentan la mayoría de estudios ^{(12,16,17)(25)} y de ellas la más frecuente fue la **infección a las vías urinarias** 14.8% de los RAMs para el ADA y 37.5% para el TCZ (16,59). El segundo en frecuencia de aparición fueron las RAMs que afectaron a **las vías respiratorias altas** (5.7%), seguido de **neumonía** (5.7%), **tuberculosis** (2.9%), **infección gastrointestinal** (2.9%). En un documento de evaluación de tecnologías sanitarias realizado por el IETSI-

EsSalud⁽²⁷⁾ que revisó la información a nivel mundial sobre la eficacia y seguridad de TCZ en pacientes con artritis idiopática juvenil, los EAs más frecuentes fueron las infecciones, resultados muy similares a nuestros resultados. Del grupo de trastornos de la sangre y sistema linfático la frecuencia de RAMs fue del 20% y de las exploraciones complementarias un 17.1%. Todos estos resultados reflejan frecuencias similares a las presentadas en ensayos clínicos y estudios observacionales revisados.^(12,16,17,19,20,23,25,59–61,63–66)

Cabe precisar que las infecciones son las RAM más frecuentes que ocurren producto del uso de FAMEs biológicos, debido a que su actividad a nivel del sistema inmunológico, genera condiciones e incrementa el riesgo de desarrollar infecciones^(67,68); el riesgo es cuatro veces mayor de infecciones en tejidos blandos (vías urinarias y tracto respiratorio) y en la piel - en pacientes tratados con TNF α - que otros tejidos⁽⁶⁹⁾ estos datos coinciden con nuestros resultados. Este riesgo se determina y es modificable por la edad, comorbilidades (enfermedades a nivel del corazón) y uso de corticoides.^(68,69)

Tras analizar la frecuencia de RAMs según categoría y gravedad se determinó que 6 (22.2%) de los RAMs fueron serios para el ADA y 1 (8.3%) para el TCZ, esto difiere a lo presentado por el ensayo clínico ADACTA⁽²⁵⁾ que muestra eventos adversos serios para el ADA 16 (10%) y TCZ 19 (12%) lo cual nos sugiere que es necesario mayores reportes y puede ser atribuido a la idiosincrasia de nuestra población. Asimismo, la falta de registro de RAMs en la historias clínicas, pueden sugerir una variación en los resultados que hemos presentado.

Con todo lo anterior descrito, para nuestro estudio, la **frecuencia** de RAMs del grupo que recibió ADA es ligeramente superior que para el TCZ y en cuanto la **gravedad** de las RAM el ADA presenta mayor número de RAM serias (1 caso de tuberculosis pulmonar, 1 de trombocitopenia, 2 de leucopenia, 2 de neumonía) que el TCZ (1 caso de anemia aplasia). A los seis meses posteriores de haber concluido el período de estudio, en ninguna de las historias clínicas se reportó complicaciones que condujeron a mortalidad.

En cuanto a las investigaciones realizadas en el Perú a la fecha, se ha encontrado una referencia nueva, que guarda relación con el estudio que hemos desarrollado:

Documento técnico sobre el “ADA para el tratamiento de AR sin respuesta óptima a FAMEs convencionales”, elaborado por el Instituto Nacional de Salud, en dicha revisión no reportaron estudios previos de efectividad y seguridad para ADA en pacientes con AR que se hayan realizado en el país. Se presentan resultados de eficacia de ADA realizados a nivel mundial, donde concluyen que hubo mejoría clínica del ADA comparada con otros inhibidores TNF α (certolizumab y etanercept); en cuanto a seguridad mencionan que ADA no produce un incremento significativo del riesgo de desarrollar EA serios, comparados con otros inhibidores TNF α .⁽²⁶⁾.

Tal cual afirma el INS, no se han realizado estudios de comparación de efectividad y seguridad en nuestro país, ya sean experimentales u observacionales para poder tener resultados que reflejen el comportamiento real de nuestra población a los tratamientos biológicos en la AR, no solo de ADA y TCZ sino de otros biológicos que estén aprobados para esta indicación, los resultados de este estudio constituyen un acercamiento a ello.

VI. CONCLUSIONES

De la revisión de las historias clínicas y la evaluación de la efectividad y seguridad del tratamiento con adalimumab y tocilizumab de la AR en pacientes atendidos en el Hospital PNP LNS en el período de estudio se tuvieron las siguientes conclusiones:

- La efectividad del adalimumab medida con la escala de actividad DAS28-VSG del basal hasta la semana 52 del tratamiento, logró una disminución estadísticamente significativa ($p < 0.001$) con un 47.8% de remisión.
- La efectividad del tocilizumab medida con la escala de actividad DAS28-VSG del basal hasta la semana 52 del tratamiento, no logró una disminución estadísticamente significativa ($p = 0.814$) con un 33.3% de remisión.
- Los casos de RAMs más frecuentes reportadas por órganos y sistemas corresponde al de infecciones e infestaciones, siendo la principal la infección a las vías urinarias para ambos tratamientos.
- Según la categoría del algoritmo de causalidad, el 48.1% de las RAM fue catalogado como probable para el ADA y 58.3 para el TCZ.
- Según la gravedad evaluada, 6 (22.2%) de las RAMs se definieron como serias para ADA (tuberculosis pulmonar, trombocitopenia, leucopenia, neumonía) y 1 (8.3%) para TCZ (anemia aplásica).

VII. RECOMENDACIONES

- Realizar estudios con mayor número de pacientes y donde ambas poblaciones sean homogéneas en cantidad
- Realizar más estudios con diseño comparativo, analítico de cohorte o de casos y controles en el país, ya que la mayoría de estudios existentes son hechos en el extranjero, y en poblaciones genéticamente diferentes, lo cual puede sugerir respuestas clínicas de efectividad y seguridad no del todo similares a la media mundial.
- Reportar al comité de Farmacovigilancia del hospital con el fin de que estos a su vez sean notificados a DIGEMID, cuando se realicen estudios de este tipo de diseño.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* [Internet]. 2016;388(10055):2023–38. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
2. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10086):2338–48. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31491-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31491-5)
3. Burmester GR. Overview of biologic agents and kinase inhibitors in the rheumatic diseases [Internet]. UpToDate. 2018 [cited 2018 Nov 21]. p. 1–14. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-biologic-agents-and-kinase-inhibitors-in-the-rheumatic-diseases/print?search=arthritis reumat...](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-biologic-agents-and-kinase-inhibitors-in-the-rheumatic-diseases/print?search=arthritis%20reumat...)
4. O'Dell J. Clinical trials of combination therapy in persistently active rheumatoid arthritis in adults [Internet]. UpToDate. 2018 [cited 2018 Nov 21]. p. 1–20. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-trials-of-combination-therapy-in-persistently-active-rheumatoid-arthritis-in-adults/print?search=arthritis...>
5. Crowson CS. Epidemiology of, risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis [Internet]. UpToDate. 2017 [cited 2019 May 22]. p. 1–19. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-risk-factors-for-and-possible-causes-of-rheumatoid-arthritis/print>
6. Hoy D, Geere JA, Davatchi F, Meggitt B, Barrero LH. A time for action: Opportunities for preventing the growing burden and disability from musculoskeletal conditions in low- and middleincome countries. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2014;28(3):377–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2014.07.006>
7. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: Estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1316–22.

8. Ramírez LA, Rodríguez C, Cardiel MH. Burden of illness of rheumatoid arthritis in Latin America: a regional perspective. *Clin Rheumatol*. 2015;34:9–15.
9. Acevedo-vásquez EM. Algunos aspectos de la artritis reumatoide en Perú
Some aspects of rheumatoid arthritis in Peru. *Rev la Soc Peru Med interna*. 2012;25(1):31–7.
10. Sanmartí R, Rodri V, Martí E, Mun S, Marengo L, Fuente D, et al. ´n del Documento de Consenso de la Sociedad Espan Actualizacio ´a sobre el uso de terapias biolo ´gicas en la artritis reumatoide de Reumatologi Juan Go. 2010;6(1):23–36.
11. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Ghogomu ET, Maxwell L, John K, et al. EFECTOS ADVERSOS DE LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS: UN METANÁLISIS DE REDES Y RESUMEN. 2012;23(4):504–5.
12. Takeuchi T, Tanaka Y, Kaneko Y, Tanaka E, Hirata S, Kurasawa T, et al. Effectiveness and safety of adalimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Retrospective analyses of data collected during the first year of adalimumab treatment in routine clinical practice (HARMONY study). *Mod Rheumatol*. 2012;22(3):327–38.
13. Kaneko A, Hirano Y, Fujibayashi T, Hattori Y, Terabe K, Kojima T, et al. Twenty-four-week clinical results of adalimumab therapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Retrospective analysis for the best use of adalimumab in daily practice. *Mod Rheumatol*. 2013;23(3):466–77.
14. Furst DE, Kavanaugh A, Florentinus S, Kupper H, Karunaratne M, Birbara CA. Final 10-year effectiveness and safety results from study DE020: Adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to standard therapy. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2015;54(12):2188–97.
15. Tanaka Y, Mimori T, Yamanaka H, Nakajima R, Morita K, Kimura J, et al. Effectiveness and safety of initiating adalimumab plus ≥ 12 mg/week methotrexate with adjustable dosing in biologic-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HAWK study postmarketing surveillance in Japan. *Mod*

Rheumatol [Internet]. 2018;0(0):000. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14397595.2018.1500979>

16. Choy EH, Bernasconi C, Aassi M, Molina JF, Epis OM. Treatment of Rheumatoid Arthritis With Anti-Tumor Necrosis Factor or Tocilizumab Therapy as First Biologic Agent in a Global Comparative Observational Study. *Arthritis Care Res.* 2017;69(10):1484–94.
17. Romão VC, Santos MJ, Polido-Pereira J, Duarte C, Nero P, Miguel C, et al. Comparative effectiveness of tocilizumab and TNF inhibitors in rheumatoid arthritis patients: Data from the Rheumatic Diseases Portuguese Register, Reuma.pt. *Biomed Res Int.* 2015;2015.
18. Burmester GR, Matucci-cerinic M, Mariette X, Navarro-blasco F, Kary S, Unnebrink K, et al. Safety and effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis over 5 years of therapy in a phase 3b and subsequent postmarketing observational study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2014;16(1):1–11. Available from: *Arthritis Research & Therapy*
19. Takeuchi T, Tanaka Y, Amano K, Hoshi D, Nawata M, Nagasawa H, et al. Clinical, radiographic and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients-REACTION 52-week study. *Rheumatology.* 2011;50(10):1908–15.
20. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, et al. Effectiveness and Safety of Tocilizumab : Postmarketing Surveillance of 7901 Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan Effectiveness and Safety of Tocilizumab : Postmarketing Surveillance of 7901 Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan. 2014;41(1).
21. Chopin C, , Loïc Pauvelle, Sarah Jaulerry, Pascal Brochot, Jean-Paul Eschard J-, Salmon H. Effectiveness, therapeutic maintenance and reasons for stopping tocilizumab (TCZ): A retrospective and monocentric study in 88 patients followed for rheumatoid arthritis (RA) at the Reims University Hospital. *Therapie* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2017.08.004>

22. Keisuke I, Seta N, Kameda H, Kuwana M, Takeuchi T, Kaneko Y, Hidekata. Tocilizumab is clinically, functionally, and radiographically effective and safe either with or without low-dose methotrexate in active rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: A single-center retrospective. *Mod Rheumatol*. 2014;25(1):31–7.
23. Acosta M. Eficacia y Seguridad del tratamiento con Tocilizumab en pacientes con Artritis Reumatoide [Internet]. Universidad Autónoma de Barcelona España; 2010. Available from: https://ddd.uab.cat/pub/trerecpro/2012/hdl_2072_199203/TR-AcostaColman-2-.pdf
24. Carlson JJ, Ogale S, Dejonckheere F, Sullivan SD. Economic Evaluation of Tocilizumab Monotherapy Compared to Adalimumab Monotherapy in the Treatment of Severe Active Rheumatoid Arthritis. *Value Heal* [Internet]. 2015;18(2):173–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2014.10.013>
25. Gabay C, Emery P, Vollenhoven R Van, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised , double-blind , controlled phase 4 trial. *Lancet* [Internet]. 2013;6736(13):1–10. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60250-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60250-0)
26. Instituto Nacional de Salud-Perú. Adalimumab para el tratamiento de artritis reumatoide sin respuesta óptima a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) convencionales [Internet]. Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP). Lima, Perú; 2018. p. 1–53. Available from: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/02/970790/ets-018-2018-adalimumab-artritis-reumatoide.pdf>
27. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI)-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de tocilizumab para el tratamiento de Artritis Idiopática Juvenil con falla al tratamiento con AINES glucocorticoides y FARMES [Internet]. Lima, Perú: Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria; 2016. Available from:

http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_059_SDEPFYOTS_DE TS.pdf

28. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Iii COB, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. 2010;1580–8.
29. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):1–25.
30. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;31(1):3–18.
31. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2010;6(SUPPL. 3):33–7.
32. Aletaha Daniel, Smolen J. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis A Review. *JAMA*. 2018;320(13):1360–72.
33. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun [Internet]*. 2010;35(1):10–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2009.12.009>
34. Ramírez LA, Rodríguez C, Cardiel MH. Burden of illness of rheumatoid arthritis in Latin America: a regional perspective. *Clin Rheumatol*. 2015;34:9–15.
35. Ferucci ED, Templin DW, Lanier AP. Rheumatoid arthritis in American Indians and Alaska natives: A review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34(4):662–7.
36. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res [Internet]*. 2018;6(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41413-018-0016-9>

37. P. Venables BC. Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis [Internet]. Topic 7504 Version 18.0. 2018. p. UpToDate. Available from: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-rheumatoid-arthritis?topicRef=512&source=see_link#H8594876
38. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960–77.
39. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Rheumatoid arthritis in adults : management. Londres: NICE guideline; 2019. p. 1–31.
40. Deighton C, Hyrich K, Ding T, Ledingham J, Lunt M, Luqmani R, et al. Guidelines BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. 2010;(March):1197–9.
41. José G. Eficacia de los marcadores bioquímicos para el diagnóstico y pronóstico de la Artritis Reumatoide en pacientes que acuden a una consulta de atención especializada. España; Universidad de Sevilla; 2015.
42. Iglesias I, Padilla B, Dorta A, Calzadilla J, Ramírez P TD. Reactantes de fase aguda en reumatología. *Rev Cuba Reumatol*. 2014;16(1):59–62.
43. Gonzáles L, Molina JF. Evaluación de la inflamación en el laboratorio. *Rev Colomb Reumatol*. 2010;17(1):35–47.
44. Romero JM. Utilidad diagnóstica de la velocidad de sedimentación globular. *Med Integr*. 2002;39(7):325–9.
45. Díaz-Jouanen E, Abud-Mendoza C, Alberto Garza-Elizondo M, Medrano-Ramírez G, Javier Orozco-Alcalá J, Francisco Pacheco-Tena C, et al. Recomendaciones para el tratamiento médico de la artritis reumatoide. *Rev Investig Clínica*. 2005;57(5):735–55.
46. Fransen J. The Disease Activity Score and the EULAR Response Criteria Rheumatoid arthritis Disease Activity Score. *Rheum Dis Clin NA* [Internet]. 2009;35(4):745–57. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2009.10.001>

47. Lorenzo M. Aplicación de la ozonoterapia en pacientes con artritis reumatoide. In *Crescendo*. 2016;7(1):11–20.
48. Lati C, Guthrie LC, Ward MM. Comparison of the Construct Validity and Sensitivity to Change of the Visual Analog Scale and a Modified Rating Scale as Measures of Patient Global Assessment in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2011;37(4):717–22.
49. Smolen JS, Van Der Heijde D, MacHold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):3–5.
50. Ugarte M, Acevedo E, Alarcón G. Terapia biológica en enfermedades reumatológicas. *Rev Med Hered*. 2013;24:141–55.
51. UpToDate. Adalimumab (including biosimilars of adalimumab): Drug information [Internet]. UpToDate. 2018 [cited 2018 Nov 21]. p. 1–38. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/adalimumab-including-biosimilars-of-adalimumab-drug-information/print?search=Adalimumab&source=panel...>
52. MICROMEDEX. Adalimumab Drug details [Internet]. MICROMEDEX. 2018 [cited 2018 Nov 21]. p. 1–135. Available from: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/660BAD/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELD...
53. MICROMEDEX. Tocilizumab Drug details [Internet]. MICROMEDEX. 2018 [cited 2018 Nov 21]. p. 1–60. Available from: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/49B7B0/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/ssl/true
54. UpToDate. Tocilizumab: Drug information [Internet]. UpToDate. 2018 [cited 2018 Nov 21]. p. 1–14. Available from: https://www.uptodate.com/contents/tocilizumab-drug-information/print?search=tocilizumab&source=panel_search_result&selectedTitle=1~94&us...

55. DAWN VISUAL DAS28 CALCULATOR. DAS 28 - Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid [Internet]. 2019 [cited 2018 Dec 20]. p. 1. Available from: <http://www.4s-dawn.com/DAS28/>
56. International Council for Harmonisation (ICH). Guía introductoria para la Versión 21.1 de MedDRA [Internet]. 2018. p. 1–100. Available from: https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_14_0_spanish.pdf
57. Ministerio de Salud-DIGEMID. Algoritmo de decision para la evaluacion de la relacion de causalidad de una RAM [Internet]. Lima, Perú; 2000. p. 1–3. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Instructivo_causalidad.pdf
58. Asociación Médica Mundial (ANM). Declaración de Helsinki de la ANM- Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. 64° Asamblea General. Fortaleza, Brasil; 2013. Available from: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-evaluacion/fd-evaluacion-etica-investigacion/Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf>
59. Yoshida K, Tokuda Y, Oshikawa H, Utsunomiya M, Kobayashi T, Kimura M, et al. An observational study of tocilizumab and TNF- α inhibitor use in a Japanese community hospital: different remission rates, similar drug survival and safety. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(11):2093–9.
60. Yamanaka H, Tanaka Y, Inoue E, Hoshi D, Momohara S, Hanami K, et al. Efficacy and tolerability of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients seen in daily clinical practice in Japan: Results from a retrospective study (REACTION study). *Mod Rheumatol*. 2011;21(2):122–33.
61. Alfonso-cristancho R, Armstrong N, Arjunji R, Riemsma R, Worthy G, Ganguly R, et al. Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis : systematic review and network meta-analysis American College of Rheumatology. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-016-3435-2>

62. Becerra F, Benites C, Aiello E, Zingoni C, Bergman G, Drost P, et al. Costo efectividad de Abatacept en comparación con otras terapias biológicas para el tratamiento de la artritis reumatoide moderada a severamente activa en pacientes que han fallado al tratamiento con metotrexato en EsSalud para el año 2010. *Acta med Per.* 2011;28(4):200–10.
63. Akiyama M, Kaneko Y, Kondo H, Takeuchi T. Comparison of the clinical effectiveness of tumour necrosis factor inhibitors and abatacept after insufficient response to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. 2016;
64. Jones G, Wallace T, Mcintosh MJ, Brockwell L, Juan J, Sebba A, et al. Rheumatoid Arthritis Who Were Methotrexate- and Biologic-naive or Free of Methotrexate for 6 Months: the AMBITION Study Five-year Efficacy and Safety of Tocilizumab Monotherapy in Patients with Rheumatoid Arthritis Who Were Methotrexate- and Biologic-nai. 2017;44(2).
65. Press D. Monoclonal antibodies in rheumatoid arthritis: comparative effectiveness of tocilizumab with tumor necrosis factor inhibitors. 2014;141–53.
66. Ruscitti P, Sinigaglia L, Cazzato M, Grembiale RD, Triolo G, Lubrano E, et al. Dose adjustments and discontinuation in TNF inhibitors treated patients: when and how . A systematic review of literature. 2018;23–31.
67. Singh JA. Infections With Biologics in Rheumatoid Arthritis and Related Conditions: a Scoping Review of Serious or Hospitalized Infections in Observational Studies. *Curr Rheumatol Rep [Internet].* 2016;18(10):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-016-0609-5>
68. Leon L, Gomez A, Vadillo C, Pato E, Rodríguez-Rodríguez L, Jover J ángel, et al. Severe adverse drug reactions to biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis in clinical practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(1):29–35.
69. Atzeni F, Batticciotto A, Masala IF, Talotta R, Benucci M, Sarzi-Puttini P. Infections and biological therapy in patients with rheumatic diseases. *Isr Med Assoc J.* 2016;18(3–4):164–7.

IX. ANEXOS

Anexo 1.

Ficha de recolección de datos

Nº de ficha:

Fecha:...../...../.....

() Grupo A: Adalimumab

() Grupo B: tocilizumab

I. DATOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS

Edad: _____ años

() Masculino

() Femenino

Comorbilidades:

Antecedente familiar de artritis reumatoide:

() No

Sí, _____

Tiempo de diagnóstico: _____ años

Estadio de la artritis reumatoide: _____

Concomitante con FAME: Si ()

No ()

Concomitante con MTX: Si ()

No ()

II. EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA BIOLÓGICA

Control	Fecha	Efectividad						Seguridad
		PCR	VSG	EVA	NAD	NAI	DAS28-VSG	RAM
Basal								
1								
2								
3								

Fuente: Elaboración propia

Anexo 2.

“Instructivo del Algoritmo de Decisión para la Evaluación de la Relación de Causalidad de la RAM” (57)

**RESOLUCION DIRECTORAL N° 813-2000-DG-DIGEMID
(Lima, 27 setiembre del 2000)**

Resuelve:

“1° Aprobar el documento ALGORITMO DE DECISIÓN PARA LA EVALUACION DE LA RELACION DE CAUSALIDAD DE UNA REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS, que consta de 5 folios y que forma parte de la presente Resolución.”

“2° El mencionado Algoritmo será de aplicación por el Centro Nacional de Farmacovigilancia e Información de Medicamentos de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud y los Centros de referencia Regionales de Salud a nivel nacional, integrantes del Sistema Peruano de Farmacovigilancia. Los factores considerados para determinar la relación de causalidad en las notificaciones de casos o de series de casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos son : Secuencia temporal adecuada, conocimiento previo, efecto del retiro del medicamento, efecto de re exposición al medicamento sospechoso, existencia de causas alternativas, factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad y exploraciones complementarias, requiriéndose para completar la evaluación, determinar la gravedad de la reacción adversa presentada.”

A. Criterios de Evaluación

a) SECUENCIA TEMPORAL

“Valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción. Se codifica asignando la siguiente puntuación según los casos:”

Num	Descripción	Puntaje
1	“Administración del medicamento antes de la aparición del acontecimiento descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción del fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la	(+2)

	reacción adversa. COMPATIBLE ”	
2	“Administración del medicamento anterior a la aparición del acontecimiento pero no totalmente coherente con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Ej: aplasia medular que aparezca 9 meses después de dejar la medicación, o bien un efecto colateral que aparezca después de un tratamiento crónico sin que se haya producido un cambio en la dosis. COMPATIBLE PERO NO COHERENTE ”	(+1)
3	“No hay suficiente información en la tarjeta amarilla para discernir la secuencia temporal. NO HAY INFORMACION ”	(0)
4	“Según los datos que aparecen en la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del medicamento y la aparición del acontecimiento descrito, o bien ésta es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Ej, una neoplasia o una cirrosis hepática que tienen lugar a los pocos días de iniciar el tratamiento. INCOMPATIBLE ”	(-1)
5	“La reacción aparece como consecuencia del retiro del medicamento (síndrome de abstinencia, discinesias tardías, etc.). En estos casos, los ítems del algoritmo de causalidad <retirada> y <reexposición> se valorarán invirtiendo el sentido de las frases: la retirada se entenderá como readministración del medicamento y la reexposición como retirada tras la readministración. RAM APARECIDA POR RETIRADA DEL MEDICAMENTO ”	(+2)

b) CONOCIMIENTO PREVIO

Num	Descripción	Puntaje
1	“Relación causal conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del medicamento sospechoso, siempre que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien establecida y sea compatible con el mecanismo de acción del medicamento. A título orientativo, sería conocida una reacción que fuera reseñada como tal en una de las siguientes fuentes: Martindale, Meyler’s SED y SEDAS posteriores, Ficha Técnica y prospecto dirigido al médico, sin perjuicio de otras fuentes que libremente se puedan considerar. RAM BIEN CONOCIDA ”	(+2)
2	“Relación causal conocida a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin conexión aparente o compatible con el mecanismo de acción del medicamento. RAM CONOCIDA EN REFERENCIAS OCASIONALES ”	(+1)
3	“Relación medicamento-reacción no conocida. RAM DESCONOCIDA ”	(0)
4	“Existe suficiente información farmacológica en contra de la relación medicamento-reacción. EXISTE INFORMACION EN CONTRA DE LA RELACION ”	(-1)

c) EFECTO DEL RETIRO DEL FÁRMACO

Num	Descripción	Puntaje
1	“El acontecimiento mejora con el retiro del medicamento, independientemente del tratamiento recibido, y/o ha habido una administración única. LA RAM MEJORA ”	(+2)
2	“La reacción no mejora con el retiro del medicamento, excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles (ver puntuación 6). LA RAM NO MEJORA ”	(-2)
3	“El medicamento sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora. NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM NO MEJORA ”	(+1)

4	“No se ha retirado la medicación y sin embargo la reacción mejora. Si se conoce la posibilidad de desarrollar tolerancia ver puntuación 7. NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y RAM MEJORA ”	(-2)
5	“En la tarjeta de notificación no hay información respecto al retiro del medicamento. NO HAY INFORMACION ”	(0)
6	“El desenlace de la reacción es mortal o bien el efecto indeseable aparecido es irreversible. En este apartado se incluirían las malformaciones congénitas relacionadas con el uso de los medicamentos durante la gestación. RAM MORTAL O IRREVERSIBLE ”	(0)
7	“A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido a la aparición de tolerancia. EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TOLERANCIA ”	(+1)
8	“A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido al tratamiento de la misma. EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TRATAMIENTO ”	(+1)

d) EFECTO DE REEXPOSICIÓN AL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

Num	Descripción	Puntaje
1	“Positiva, es decir, la reacción o acontecimiento aparecen de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso. POSITIVA: APARECE LA RAM ”	(+3)
2	“Negativa, cuando no reaparece el efecto indeseable. NEGATIVA: NO APARECE LA RAM ”	(-1)
3	“No ha habido reexposición o la notificación no contiene información al respecto. NO HAY REEXPOSICIÓN O INFORMACION INSUFICIENTE ”	(0)
4	“El efecto indeseable presenta características irreversibles. Incluiría los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes. RAM MORTAL O IRREVERSIBLE ”	(0)
5	“Existió una reacción previa similar con especialidades distintas pero que contienen el mismo principio activo que el medicamento considerado. REACCION PREVIA SIMILAR ”	(+1)

e) EXISTENCIA DE CAUSAS ALTERNATIVAS

Num	Descripción	Puntaje
1	“La explicación alternativa (sea una patología de base u otra medicación tomada simultáneamente) es más verosímil que la relación causal con el medicamento evaluado. EXPLICACION ALTERNATIVA MAS VEROSIMIL ”	(-3)
2	“La posible relación causal de la reacción con la patología presenta una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre reacción y medicamento. EXPLICACIÓN ALTERNATIVA IGUAL O MENOSVEROSIMIL ”	(-1)
3	“No hay información suficiente en la tarjeta de notificación para poder evaluar la relación causal, aunque ésta se pueda sospechar. NO HAY INFORMACION PARA ESTABLECER UNA EXPLICACION ALTERNATIVA ”	(0)
4	“Se dispone de los datos necesarios para descartar una explicación alternativa. HAY INFORMACION SUFICIENTE PARA DESCARTAR UNA EXPLICACION ALTERNATIVA ”	(+1)

f) FACTORES CONTRIBUYENTES QUE FAVORECEN LA RELACION DE CAUSALIDAD

Num	Descripción	Puntaje
1	Si hay factores contribuyentes	(+1)
2	No hay, o se desconoce	(0)

g) “EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS (Niveles séricos del medicamento, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas alérgicas, etc.)”

Num	Descripción	Puntaje
1	Si hay exploraciones complementarias	(+1)
2	No hay, o se desconoce	(0)

B. Categorías del Algoritmo de Causalidad.

NO CLASIFICADA	FALTA DATOS
IMPROBABLE	< = 0
CONDICIONAL	1 - 3
POSIBLE	4 - 5
PROBABLE	6 - 7
DEFINIDA	> = 8

C. Gravedad Evaluada

1. “LEVE: Reacción que se presenta con signos y síntomas fácilmente tolerados. No necesitan tratamiento, ni prologan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del producto farmacéutico. Se considera una reacción no seria.”

2. “MODERADO: Reacción que interfiere con las actividades sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del producto farmacéutico causante de la reacción adversa. Se considera una reacción no seria.”

3. “GRAVE: Cualquier ocurrencia médica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un producto farmacéutico, que ocasione uno o más de los siguientes supuestos:

a) Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente; b) Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria; c) Es causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa; d) Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido; e) Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.”

Anexo 3.

“FICHA DE EVALUACION DE LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD DE RAM” (57)

“Para ser llenado durante el proceso de evaluación”

Medicamento Sospechoso:

RAM:

Nº Ficha

“Resultado de la Evaluación (Algoritmo e Instructivo)”			
A. Criterio de Evaluación	Número	Puntaje	B. Categorías del Algoritmo de Causalidad
a) "Secuencia temporal"			(1)Definida > = 8
b) "Conocimiento previo"			(2)Probable 6 – 7
c) "Efecto de retiro del fármaco"			(3)Posible 4 – 5
d) "Efecto de re-exposición al medicamento sospechoso"			(4)Improbable <= 0
e) "Existencia de causas alternativas"			(5)Condicional 1 – 3
f) "Factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad"			(6)No clasificable Falta información
g) "Exploraciones complementarias"			C. Gravedad (1) No serio
			(2) Serio
Puntaje Total			(3) Grave

Anexo 4.

Flujograma de trabajo

