

Impacto del Tocilizumab sobre la Depresión en pacientes con Artritis Reumatoide

Impacto do Tocilizumabe na Depressão em pacientes com Artrite Reumatóide

DOI:10.34119/bjhrv6n2-010

Recebimento dos originais: 02/02/2023

Aceitação para publicação: 01/03/2023

Paula Michelle Orellana Romero

Alumno pregrado Carrera de Medicina por la Universidad Católica de Cuenca
Institución: Universidad Católica de Cuenca
Dirección: Av. de las Américas y Calle Humbolt
Correo electrónico: paulitaorr@gmail.com

Miguel Esteban Carrillo Uguña

Alumno pregrado Carrera de Medicina por la Universidad Católica de Cuenca
Institución: Universidad Católica de Cuenca
Dirección: Av. de las Américas y Calle Humbolt
Correo electrónico: miguel.carrillo@est.ucacue.edu.ec

Diego Fernando Chalco

Especialista en Psiquiatría, Especialista en Psicoterapia Individual y Grupal
Institución: Universidad Católica de Cuenca
Dirección: Av. de las Américas y Calle Humbolt
Correo electrónico: diego.chalco@ucacue.edu.ec

RESUMEN

La depresión es un trastorno del estado de ánimo que muy frecuentemente se produce debido a patologías que interfieren en la vida diaria del paciente. El objetivo del presente trabajo es revisar bibliografía sobre el impacto del tratamiento con tocilizumab, un antagonista de la Interleucina-6, sobre la depresión en pacientes con Artritis Reumatoide. Se encontró que todos los pacientes que presentan esta enfermedad autoinmune en cualquier momento desarrollarán depresión. En cuanto a la asociación de la Artritis reumatoide con la depresión, se han establecido procesos biológicos que aún no se encuentran completamente esclarecidos. Sin embargo, el avance de la ciencia ha podido identificar que los efectos sobre la estructura y función cerebral que producen las alteraciones inmunitarias están presentes en ambas afecciones, en donde estos cambios se correlacionan con síntomas neuropsiquiátricos. Este estudio ha demostrado que la terapia con Tocilizumab tiene un efecto favorable en los criterios que evidencian la gravedad de la depresión en pacientes con Artritis Reumatoide.

Palabras clave: Artritis Reumatoide, Depresión, Tocilizumab, IL-6.

RESUMO

A depressão é um distúrbio de humor que ocorre muito frequentemente devido a patologias que interferem na vida diária do paciente. O objetivo deste artigo é rever a literatura sobre o impacto do tratamento com tocilizumab, um antagonista da Interleucina-6, na depressão em pacientes com artrite reumatóide. Foi descoberto que todos os pacientes com esta doença auto-imune

desenvolverão, a qualquer momento, depressão. Quanto à associação da artrite reumatóide com a depressão, os processos biológicos foram estabelecidos, mas ainda não estão totalmente elucidados. Entretanto, o avanço da ciência tem sido capaz de identificar que os efeitos na estrutura e função cerebral causados por alterações imunes estão presentes em ambas as condições, onde estas alterações estão correlacionadas com sintomas neuropsiquiátricos. Este estudo mostrou que a terapia Tocilizumab tem um efeito favorável sobre os critérios de gravidade da depressão em pacientes com artrite reumatóide.

Palavras-chave: Artrite Reumatóide, Depressão, Tocilizumab, IL-6.

1 INTRODUCCIÓN

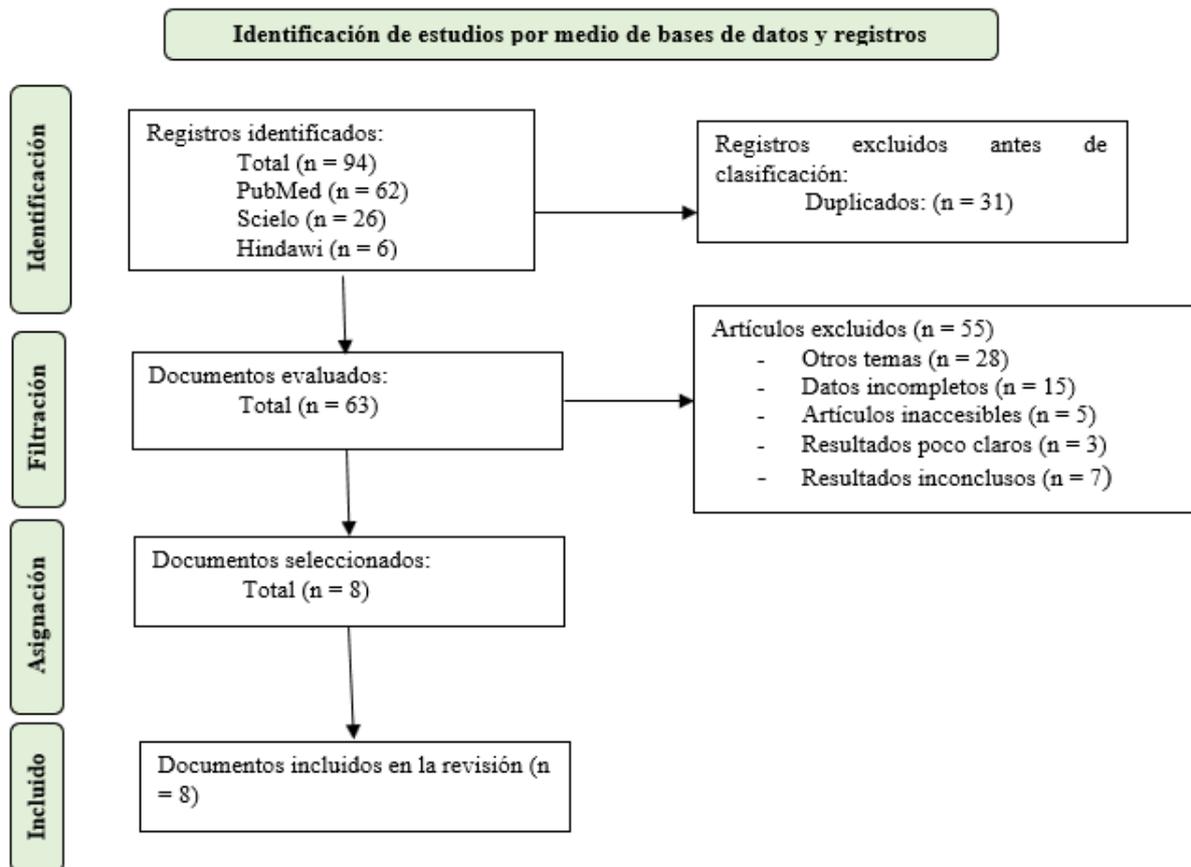
La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por una inflamación generalizada de las articulaciones sinoviales, lo que lleva a una lesión articular extensa y daño al cartílago (Radu & Bungau, 2021). A largo plazo causa dolor en las articulaciones, hinchazón y destrucción del cartílago, pudiendo ocurrir compromisos sistémicos (Scott et al., 2018). La AR mundialmente presenta una prevalencia entre 0,2 y 1,2%, tiene predominio en mujeres con una relación de 3:1, es decir que por cada 3 mujeres 1 hombre presenta la enfermedad (Rocha et al., 2019). El advenimiento de terapia intensiva, incluidos los productos biológicos, ha llevado a una importante mejora en el resultado conjunto (Deane & Holers, 2021). Más recientemente, ha habido un mayor enfoque en las medidas de resultado relacionadas con el paciente, incluidas las medidas de calidad de vida. Estos permiten la evaluación de la enfermedad desde la perspectiva de los pacientes, el examen de la calidad de la atención y la comparación de la eficacia y la rentabilidad del tratamiento (Giles, 2019). Los estudios de frecuencia de la artritis reumatoide (AR) plantean algunos problemas metodológicos como el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la primera consulta, los criterios utilizados para definir la enfermedad y el diagnóstico autodeclarado. Todos estos factores pueden ser responsables, al menos en parte, de las diferencias observadas en las estimaciones de distintos estudios. El proceso inflamatorio en la AR también puede dar lugar a manifestaciones extraarticulares que afectan a los sistemas cardiovascular, pulmonar y nervioso, lo que contribuye a una mayor morbilidad y mortalidad de los pacientes con AR. Se han demostrado tasas más altas de comorbilidad psiquiátrica, en particular trastornos del estado de ánimo, en pacientes con AR, que se correlacionan con dolor, fatiga y disminución de la calidad de vida (Giles, 2019; Scott et al., 2018). Varios estudios han sugerido que las respuestas anormales del eje hipotálamo-pituitario- suprarrenal (HPA) demostradas en pacientes con AR, resultantes del impacto del estado inflamatorio crónico en el procesamiento neural, pueden establecer una susceptibilidad a los factores estresantes y una mayor tendencia a los trastornos

psiquiátricos (Behrens et al., 2018). Se han demostrado niveles elevados de Interleucina-6 (IL-6), una de las citocinas prominentes asociadas con la patogénesis de la AR, en pacientes con depresión, lo que indica que la IL-6 juega un papel clave en el sistema neuroendocrina (Tanaka et al., 2018). La comorbilidad psiquiátrica, como la depresión, puede tener un impacto crucial en la calidad de vida y los resultados adversos en los pacientes con AR; sin embargo, la información sobre la influencia del antagonismo de la IL-6 en el curso de estos trastornos en la AR es escasa. Por lo tanto, en esta revisión buscamos evaluar el efecto del tratamiento con tocilizumab (TCZ), un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de IL-6, sobre los síntomas de la depresión en pacientes con AR (Saki et al., 2021).

2 METODOLOGÍA

Se utilizó como metodología la revisión bibliográfica a través de la búsqueda y análisis de artículos de impacto actualizados e indexados en registros de PubMed, Scielo y Hindawi. Se incluyeron artículos en inglés y español publicados en un periodo comprendido entre el año 2018 hasta el 2022, para describir el impacto del tocilizumab sobre la depresión en pacientes con artritis reumatoide. Se utilizaron palabras claves y búsquedas combinadas de palabras con los operadores booleanos "And", "Or" y "Not". Los términos de búsqueda que se utilizaron fueron artritis reumatoide, depresión, IL 6, tocilizumab. Se usaron herramientas como Mesh y Decs para verificar las palabras claves a usar en la revisión bibliográfica. Luego de aplicar filtros la búsqueda resultó en 85 artículos, de los cuales 16 fueron duplicados, 29 con otras temáticas, 7 con otros tipos de tratamiento y trastornos del ánimo, 19 artículos no fueron accesibles y 10 estaban incompletos en cuanto al resumen, objetivo y revisión de resultados, por lo tanto, 59 fueron eliminados, incluidos 14 artículos para el análisis de resultados. (**Figura 1**)

Figura 1: Flujograma de PRISMA



*Los registros identificados fueron del año 2018 al 2022.

Fuente: Elaborado por los autores, 2022

3 RESULTADOS

En los resultados de la literatura sobre Impacto del tocilizumab sobre la depresión en pacientes con artritis reumatoide, se encontró un total de 8 artículos que fueron revisados, en base a variables como; autor, año de publicación, tamaño de muestra y resultados (**Tabla 1**).

Tabla 1. Impacto del tocilizumab sobre la depresión en pacientes con artritis reumatoide

	Autor Año	Tipo de estudio	Participantes	Resultado
1	(Uda et al., 2021)	Revisión sistemática y metaanálisis	517	El 27,7% tenían síntomas de depresión, y de todos los pacientes que se presentaron se dedujo que aquellos que usaban esteroides tenían más probabilidad de padecer este trastorno. Además, se asoció factores como la edad avanzada y el IMC > 25 como limitación para la remisión de la enfermedad.
2	(Isnardi et al., 2019)	Estudio transversal	258	El 33,8% presentó depresión mayor, 25,6% depresión leve, 16,3% depresión moderada, 10,5% depresión moderada/severa y el 7% depresión severa, en todos estos pacientes se pudo identificar una capacidad funcional menor, calidad de vida baja, dolor, actividad de la enfermedad aumentada y menor actividad física.

3	(Tański et al., 2022)	Estudio transversal	-	El 40% de los pacientes estudiados no sabían claramente cómo es su calidad de vida, si buena o mala, y 10% la definía como mala. Sin embargo, existen otros dominios que influyen, como la obesidad y el tiempo de exposición a la enfermedad que fueron los más nombrados por los encuestados
4	(Manning-Bennett et al., 2022)	Estudio observacional	5502	La depresión se asoció significativamente con una remisión reducida, por lo cual disminuyó la posibilidad de obtener mejores resultados, además el uso concomitante de antidepresivos tampoco mejoró el resultado.
5	(Tanaka et al., 2018)	Ensayo controlado aleatorizado	164	Se les administró tocilizumab IV de 4 y 8 mg/kg y placebo cada 4 semanas, en donde a la semana 12 se había logrado una respuesta favorable para el 78% de los pacientes que se les administró tocilizumab de 8 mg/kg. Se pudo evidenciar que el bloqueo de la IL-6 puede favorecer las estrategias terapéuticas para las enfermedades inflamatorias.
6	(Corominas et al., 2019)	Estudio observacional, prospectivo	85	Los pacientes fueron evaluados para eficacia del tocilizumab, en donde 75% tuvo una mejora clínica significativa de la fatiga, el dolor, de la inflamación de articulaciones, somnolencia, depresión y el índice de la actividad de la enfermedad de AR (DAS28).
7	(Behrens et al., 2018)	Estudio observacional	912	De todos los pacientes a lo que se les administró tocilizumab, el 65% lograron una remisión de DAS28-BSG y mejoraron los síntomas depresivos.
8	(Figueiredo-Braga et al., 2018)	Estudio de cohorte	209	Se pudo demostrar que todos los pacientes que mostraron síntomas depresivos se asociaron con la IL-6 y TNF-alfa, y a los que se le administró tocilizumab se asoció a la disminución de estos síntomas

Fuente: Elaborado por los autores, 2022

4 DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La depresión en los últimos años es uno de los trastornos más frecuentes, y la mayoría de los casos se presenta en pacientes que padecen enfermedades que afectan la calidad de vida (Pereira et al., 2021). La actividad de la AR se relaciona con una excesiva producción de citoquinas inflamatorias, lo cual lleva a la destrucción progresiva de la zona articular (Vieira et al., 2021), lo cual es importante recalcar ya que esto se relaciona directamente con la depresión y así mismo con el uso del tocilizumab. Es de conocimiento que los resultados no reumáticos, como la fatiga, la ansiedad y la depresión, pueden tener un efecto debilitante en la calidad de vida de los pacientes con AR. Tras la adición de tocilizumab al arsenal de tratamientos biológicos aprobado para la AR de moderada a grave en 2009, las descripciones de la eficacia de la terapia dirigida a la IL-6 en la mejora general de los síntomas de la AR y los índices de actividad de la enfermedad, incluidas las evaluaciones de la calidad de vida, han abundado en la literatura. En nuestro estudio, hemos demostrado la asociación significativa y favorable entre el tratamiento con tocilizumab y la disminución de los niveles de depresión encontrados en las diferentes investigaciones realizadas. Es más, en los últimos años, varios estudios se han centrado en la naturaleza de la relación entre los trastornos inflamatorios y la

comorbilidad psiquiátrica como la depresión, y se ha sugerido que la IL-6 puede tener un papel fundamental en la mediación de este enlace. Según Uda et al., (2021), la mayoría de los pacientes que sufren AR, sufren depresión sobre todo aquellos pacientes tratados con esteroides que solo se enfocan en dar tratamiento a la actividad de la enfermedad que a conservar la función física. En el estudio de Tański et al., (2022) se encontraron factores de riesgo para desarrollar depresión en donde se mencionaron dos dominios: en la salud física en donde involucra a la obesidad y en el ámbito psicológico donde se recalca la duración de la enfermedad, en donde se concluye que a mayor duración de la enfermedad peor calidad de vida. Isnardi et al., (2019), mencionaron algo parecido con respecto a la actividad de la enfermedad, ya que dentro de esto entran síntomas como el dolor, lo que conlleva a repercusiones como el desempleo, comorbilidades y disminución de la función física, lo cual influye en la actitud del paciente ocasionando episodios depresivos y afectando su calidad de vida. Al comparar las características de los pacientes que experimentaron una disminución significativa de los síntomas psiquiátricos, Machin et al., (2020) en su estudio pudieron comprobar que estos pacientes eran aquellos que tenían menos peso corporal basal y una edad más joven, también se concluyó que la obesidad se ha relacionado previamente con un mayor riesgo de AR y con una respuesta alterada a los agentes anti-TNF α . En un estudio realizado por Manning-Bennett et al., (2022), los pacientes con AR tratados con tocilizumab con niveles de IMC superiores a 25 tenían puntuaciones medianas más altas en el DAS28, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. La ausencia de anticuerpos anti-ccp en la AR, ha demostrado que afecta la respuesta clínica a los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) y a los agentes de tratamiento biológico, también se ha asociado con la obesidad y la edad avanzada, aunque la positividad anti-CCP no difirió significativamente entre ambos grupos en el presente estudio. Según describe Tanaka et al., (2018) los niveles séricos reducidos de IL-6 se han asociado con una respuesta más resistente a los eventos estresantes y, por el contrario, los niveles elevados se correlacionaron con un estado de ánimo depresivo. Los polimorfismos genéticos del gen IL-6 y la desregulación del eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal en respuesta al aumento de los niveles de IL-6 se han propuesto como mecanismos potenciales para la influencia neuropsiquiátrica de esta citocina. También se plantea que la terapia con tocilizumab subcutáneo en relación con el tratamiento con tocilizumab intravenoso se ha establecido previamente, por lo tanto, es poco probable que esto afecte significativamente. Con respecto al impacto del antagonismo de la IL-6, un régimen terapéutico de tocilizumab, Corominas et al., (2019) en su estudio ha demostrado previamente un efecto beneficioso sobre la salud mental en pacientes con AR, produciendo una puntuación más alta en SF-36 en comparación con placebo

y adalimumab, un agente bloqueador de TNF α . Cuando los niveles de ansiedad y depresión se evaluaron más directamente con las escalas EQ-5D y HAD, Behrens et al., (2018) encontró que el tratamiento con tocilizumab mejoró los síntomas psiquiátricos del 65% de su cohorte de pacientes con AR, mejorando las restricciones funcionales de la vida diaria. Sin embargo, en pacientes de edad más avanzada existen ciertas limitaciones. Tański et al., (2022) en su investigación menciona que la capacidad de respuesta paralela de la comorbilidad psiquiátrica con los otros índices de actividad de la enfermedad de la AR puede implicar que existe una vía biológica compartida para la alteración de la salud mental y los síntomas inflamatorios en la AR. Además, es probable que la influencia paliativa de la terapia con tocilizumab sobre la ansiedad y la depresión sea relativamente rápida, un efecto previamente demostrado en la literatura para otros índices de actividad de la enfermedad y resultados relacionados con el paciente, como el DAS28 y la fatiga. Dentro de la influencia terapéutica biológica, Figueiredo-Braga et al., (2018) detallan que en su estudio los pacientes que eventualmente fueron clasificados como sujetos que experimentaron una mejora significativa en los síntomas de ansiedad y depresión, también tuvieron un efecto beneficioso sobre los síntomas psiquiátricos dentro de un mes de terapia con tocilizumab. Para concluir se plantea la posibilidad de que un subgrupo de pacientes con AR, caracterizados por edad avanzada, un IMC alto y títulos de anticuerpos anti-CCP posiblemente más bajos, no se beneficien de una mejoría similar en los síntomas depresivos después del tratamiento con tocilizumab que otros pacientes con AR que no presentan estos factores predictivos negativos. La actividad de la enfermedad, aumenta los niveles de citoquinas, lo cual tiene un fuerte impacto en síntomas depresivos, por lo tanto, en concordancia con datos previos, este estudio ha demostrado que la terapia con tocilizumab puede estar significativamente asociada con mejoras en los trastornos depresivos en la mayoría de los pacientes con AR tratados.

REFERENCIAS

- Behrens, F., Englbrecht, M., Biewer, W. A., Burmester, G.-R., Feuchtenberger, M., Flacke, J.-P., Hofmann, M., Kästner, P., Kellner, H., Klopsch, T., Kühne, C., Tony, H.-P., & Amberger, C. (2018). SAT0182 Tocilizumab s.c. – Improvement of the depressiveness, fatigue and pain in ra therapy. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(Suppl 2), 952. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-eular.2176>
- Corominas, H., Alegre, C., Narváez, J., Fernández-Cid, C. M., Torrente-Segarra, V., Gómez, M. R., Pan, F. M., Morlà, R. M., Martínez, F. J. R., Gómez-Centeno, A., Ares, L. L., Molina, R. G., González-Albo, S. P., Dalmau-Carolà, J., Pérez-García, C., Álvarez, C. B., Ercole, L., & Terrance, M. Á. (2019). Correlation of fatigue with other disease related and psychosocial factors in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Medicine*, 98(26), e15947. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015947>
- Deane, K. D., & Holers, V. M. (2021). Rheumatoid Arthritis Pathogenesis, Prediction, and Prevention: An Emerging Paradigm Shift. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 73(2), 181-193. <https://doi.org/10.1002/art.41417>
- Figueiredo-Braga, M., Cornaby, C., Cortez, A., Bernardes, M., Terroso, G., Figueiredo, M., Mesquita, C. D. S., Costa, L., & Poole, B. D. (2018). Influence of Biological Therapeutics, Cytokines, and Disease Activity on Depression in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Immunology Research*, 2018, e5954897. <https://doi.org/10.1155/2018/5954897>
- Giles, J. T. (2019). Extra-articular Manifestations and Comorbidity in Rheumatoid Arthritis: Potential Impact of Pre-Rheumatoid Arthritis Prevention. *Clinical Therapeutics*, 41(7), 1246-1255. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.04.018>
- Isnardi, C. A., Capelusnik, D., Schneeberger, E. E., Bazzarelli, M., Barloco, L., Blanco, E., Benítez, C. A., Luján Benavídez, F., Scarafia, S., Lázaro, M. A., Pérez Alamino, R., Colombres, F., Kohan, M. P., Sosa, J., González Lucero, L., Barbaglia, A. L., Maldonado Ficco, H., & Citera, G. (2019). La depresión es un determinante mayor de la capacidad funcional en pacientes con artritis reumatoidea, independientemente de la actividad de la enfermedad. *Revista argentina de reumatología*, 30(2), 5-10.
- Machin, A. R., Babatunde, O., Haththotuwa, R., Scott, I., Blagojevic-Bucknall, M., Corp, N., Chew-Graham, C. A., & Hider, S. L. (2020). The association between anxiety and disease activity and quality of life in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Rheumatology*, 39(5), 1471-1482. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04900-y>
- Manning-Bennett, A. T., Hopkins, A. M., Sorich, M. J., Proudman, S. M., Foster, D. J. R., Abuhelwa, A. Y., & Wiese, M. D. (2022). The association of depression and anxiety with treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis—A pooled analysis of five randomised controlled trials. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 14, 1759720X221111613. <https://doi.org/10.1177/1759720X221111613>
- Pereira, C. W. R., Santos, R. B. S. dos, & Spinola, M. C. R. (2021). Depressão na 3º idade: Uma revisão integrativa dos fatores predisponentes / Depression in old age: an integrative review of predisposing factors. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(6), 28955-28976. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n6-431>

- Radu, A.-F., & Bungau, S. G. (2021). Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*, 10(11), 2857. <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
- Rocha, S. de B., Baldo, D. C., & Andrade, L. E. C. (2019). Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Advances in Rheumatology*, 59. <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0042-8>
- Saki, A., Rajaei, E., & Rahim, F. (2021). Safety and efficacy of tocilizumab for rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of clinical trial studies. *Reumatologia*, 59(3), 169-179. <https://doi.org/10.5114/reum.2021.107026>
- Scott, I. C., Machin, A., Mallen, C. D., & Hider, S. L. (2018). The extra-articular impacts of rheumatoid arthritis: Moving towards holistic care. *BMC Rheumatology*, 2, 32. <https://doi.org/10.1186/s41927-018-0039-2>
- Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2018). Interleukin (IL-6) Immunotherapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 10(8), a028456. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028456>
- Tański, W., Szalonka, A., & Tomaszewicz, B. (2022). Quality of Life and Depression in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Biologics—A Single Centre Experience. *Psychology Research and Behavior Management*, 15, 491-501. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S352984>
- Uda, M., Hashimoto, M., Uozumi, R., Torii, M., Fujii, T., Tanaka, M., Furu, M., Ito, H., Terao, C., Yamamoto, W., Sugihara, G., Nakagami, Y., Mimori, T., & Nin, K. (2021). Factors associated with anxiety and depression in rheumatoid arthritis patients: A cross-sectional study. *Advances in Rheumatology (London, England)*, 61(1), 65. <https://doi.org/10.1186/s42358-021-00223-2>
- Vieira, G. M., Piva, D. O., Pio, G. P., Damasceno, R. L., Japiassu, R. de V. N., Macedo, A. C., & Júnior, L. P. (2021). Uso de Inibidores de Janus Kinase no tratamento da Artrite Reumatoide / Use of Janus Kinase Inhibitors in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(3), 9701-9718. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n3-009>