

artículo original

Estudio multicéntrico no intervencional en pacientes con artritis reumatoidea tratados con tocilizumab

F. Montoya¹, J.L.C. Moreno², G.C. Casado³, G. Citera⁴, B.J. Velasco Zamora⁵,
A. Quinteros⁶, grupo de investigadores del estudio ML 28142

¹Hospital Ramos Mejía, ² CER San Juan, ³Atención Integral en Reumatología Buenos Aires, ⁴Instituto de Rehabilitación Psicofísica, ⁵Instituto Médico CER Quilmes, ⁶Centro Integral de Reumatología.

RESUMEN

Palabras clave:
tocilizumab, artritis reumatoidea,
anticuerpo monoclonal.

Introducción: Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-receptor de IL-6 que ha demostrado eficacia y seguridad en artritis reumatoidea (AR).

Métodos y objetivos: Estudio observacional de cohorte en pacientes con AR moderada a severa tratados con tocilizumab con 6 meses de seguimiento. El objetivo primario fue establecer la adherencia al tratamiento y secundariamente estudiar la efectividad y seguridad.

Resultados: Cincuenta pacientes fueron tratados con tocilizumab (86% asociados a DMARD y 14% a monoterapia). La adherencia fue 42/50 (84%; IC 95%: 71-93%) y el porcentaje de respuesta luego de 6 meses según criterios de la ACR20/50/70/90 fueron 68,2%, 40,9%, 13,6% y 9,1% respectivamente. El recuento de 28 articulaciones dolorosas (TJC28) e inflamadas (SJC28) se redujo significativamente de 12 y 8 en el momento basal a 5 y 2 a los 6 meses respectivamente ($p < 0,001$). Se observó una reducción significativa en los parámetros de evaluación de actividad del médico y en las evaluaciones reportadas por el paciente. No se registraron eventos adversos de intensidad severa ni eventos adversos serios relacionados con la medicación.

Conclusiones: Se observó que 42/50 pacientes adhirieron al tratamiento con una respuesta significativa en los parámetros de efectividad y adecuado perfil de seguridad consistente con los estudios publicados previamente.

ABSTRACT

Key words:
tocilizumab, rheumatoid arthritis,
monoclonal antibody.

Introduction: Tocilizumab is a monoclonal antibody against IL-6 receptor that has shown efficacy and safety in rheumatoid arthritis (RA).

Methods and objectives: Observational cohort study in patients with moderate to severe RA treated with tocilizumab during 6 months. The primary objective was to establish the adherence of treatment and second to study its effectiveness and safety.

Results: 50 patients were treated with tocilizumab (86% in combination with DMARDs and 14% as monotherapy). The adherence to treatment was 42/50 (84%; 95% CI: 71-93%) and the proportion of response according to ACR criteria 20/50/70/90 was 68.2%, 40.9%, 13.6% and 9.1% respectively. The 28 joint count with tenderness (TJC28) and swelling (SJC28) was significantly reduced from 12/8 at baseline to 5/2 at 6 months respectively ($p < 0.001$). We observed a significant reduction in physician assessment of activity and in patient reported outcomes. No adverse events of severe intensity or serious adverse events according to regulatory criteria related to study drug were reported.

Conclusions: We observed that 42/50 patients adhered to treatment with significant response in the effectiveness parameters and adequate safety profile that are consistent with previously published studies.

Correspondencia

E-mail: sfabianamontoya@gmail.com

Introducción

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad reumática crónica, autoinmune de etiología desconocida caracterizada por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico¹.

La prevalencia e incidencia de la AR en Argentina se ubica en el rango inferior de lo publicado internacionalmente². En uno de los estudios realizados en una población de un sistema de salud privado de nuestro país, la prevalencia general en ≥ 18 años fue de 0,329% (IC 95%: 0,298-0,359) con 0,464% (IC 95%: 0,417-0,510) en mujeres y 0,123% (IC 95%: 0,093-0,152) en hombres utilizando los criterios ACR/EULAR 2010². En otro estudio en la población de la provincia de Buenos Aires en ≥ 16 años, la prevalencia (0,94%; IC 95%: 0,86-1,02) fue similar a otras poblaciones caucásicas utilizando el criterio ACR 1987³.

La etiología de la AR es multifactorial donde las citoquinas proinflamatorias, TNF alfa, IL-1 β e IL-6, juegan un papel patogénico relevante. Los fármacos clásicamente utilizados en el tratamiento de la AR son las drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (DMAR, por sus siglas en inglés) que han demostrado reducir el daño estructural y la progresión radiológica. El metotrexato es la droga de elección, utilizando adicionalmente antiinflamatorios no esteroides (AINE) para el control inicial de la inflamación y dolor con el uso potencial de corticoides para el control de la actividad inicial hasta obtener el efecto pleno de los DMAR^{1,4,5}.

Los pacientes con AR activa o persistente que no han respondido en tiempo adecuado (3 a 6 meses) o que no toleren los DMAR tienen indicación de tratamiento con agentes biológicos¹. Los agentes biológicos han modificado el manejo de la AR siendo los anti-TNF alfa los primeros aprobados por las agencias regulatorias de los Estados Unidos/Europa y en nuestro país. Todos parecen tener una eficacia similar y existe una proporción significativa de pacientes (20-40%) que presentan una respuesta inadecuada a los mismos, lo que ha generado la necesidad de nuevos agentes terapéuticos^{6,7}.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el receptor de la IL-6 que ha demostrado su eficacia y seguridad en diversos estudios de fase III en AR moderada a severa, incluyendo pacientes refractarios a metotrexato y otros DMAR e inhibidores del TNF, utilizándose asociado a metotrexato o en monoterapia^{1,8}. El objetivo de este estudio fue evaluar el uso de tocilizumab en el contexto de la práctica clínica habitual de la Argentina para establecer en forma primaria la adherencia luego de 6 meses de tratamiento y en forma secundaria establecer su perfil de efectividad y seguridad.

Material y métodos

Población de pacientes: Se realizó un estudio observacional multicéntrico de cohorte en pacientes con artritis reumatoidea moderada a severa tratados con tocilizumab (Actemra®) 8 mg/kg/mes endovenoso con 6 meses de seguimiento. El estudio incluyó pacientes con edad ≥ 18 años con diagnóstico de AR moderada a severa de acuerdo a los criterios revisados del ACR⁹, con decisión del médico de tratamiento con tocilizumab de acuerdo a la indicación aprobada. Fueron excluidos los pacientes tratados previamente con tocilizumab (más allá de las 8 semanas) o tratados con otra droga en investigación dentro de las últimas 4 semanas o que tengan historia de otra enfermedad autoinmune o articular inflamatoria diferente a la AR. El estudio se realizó de acuerdo a la regulación vigente para estudios observacionales siendo aprobado por los comités de ética institucionales, y todos los pacientes debieron dar su consentimiento informado escrito antes del ingreso al estudio. El estudio (#ML28142) fue patrocinado en Argentina por Productos Roche S.A.Q. e I.

Objetivos: El objetivo primario fue determinar la adherencia al tratamiento a través de la proporción de pacientes que estaban recibiendo tocilizumab a los 6 meses (24 \pm 2 semanas) y el cumplimiento de las recomendaciones aprobadas en el prospecto o ficha técnica. Los objetivos secundarios fueron evaluar la efectividad a través de los criterios de respuesta o mejoría clínica en relación al tiempo basal del Colegio Americano de Reumatología (ACR) 20/50/70/90% de mejoría, el recuento de 28 articulaciones dolorosas (TJC28) e inflamadas (TSJ28), la evaluación global de actividad del médico y por el índice clínico de actividad de la enfermedad (CDAI). En forma adicional se evaluó la respuesta a través de la evaluación global de actividad, la severidad de la fatiga, el dolor, la rigidez matinal y el cuestionario HAQ-DI reportados por el paciente. La seguridad de la administración de tocilizumab fue evaluada a través de la incidencia de eventos adversos. También como objetivo secundario se planteó describir las características de la población tratada y los cambios de tocilizumab durante el tratamiento.

Evaluaciones: Se recolectaron datos en tres etapas durante el estudio: El tiempo basal (-8/+4 semanas), 12 semanas (-1/+3 semanas) y 24 semanas (± 2 semanas). Durante las diferentes etapas del estudio se recabaron datos basales que incluyeron datos demográficos, antecedentes de la enfermedad y tratamientos previos. Se realizó el recuento de 28 articulaciones dolorosas (TJC28) e inflamadas (SJC28), la evaluación global de actividad del médico y el índice de actividad de clínica de enfermedad (CDAI) en la etapa basal, a los 3 y 6 meses. También se evaluó la respuesta a través de la evaluación del dolor por VAS (escala visual análoga), rigidez matinal por VAS, fatiga, valoración global de actividad y el cuestionario de evaluación de salud y discapacidad (HAQ-DI) reportados por el paciente en la etapa basal, a los 3 y 6 meses. En las tres etapas se recolectó información sistemática de eventos adversos serios y no serios. Todas las evaluaciones se expresaron en función del total de los pacientes con evaluación en cada uno de los tiempos de recolección de datos del estudio. En forma adicional se recabaron datos disponibles de laboratorio, de medicación concomitante y relevamiento de eventos adversos en cada etapa del estudio.

Análisis estadístico: Si bien no se realizó un cálculo formal de tamaño muestral, partiendo de un estimado de 80% de adherencia, un total de 50 pacientes incluidos tiene un 11% de precisión con un nivel de confianza del 95% para el objetivo primario del estudio. Se planificó poder reclutar 50 pacientes en un período de 18 meses en aproximadamente 8 centros. Se realizó un análisis de las características demográficas y basales de los pacientes con estadística descriptiva. No se realizó tratamiento especial para los datos faltantes, no realizándose análisis para variables con menos del 40% de datos faltantes. En forma adicional se utilizó estadística inferencial exploratoria para analizar ciertos aspectos de interés relacionados con la efectividad del tratamiento, utilizando el test de rangos de Wilcoxon para datos apareados en el caso de puntajes y test de t apareado para variables continuas analizadas antes (tiempo basal) y después del tratamiento (3 y 6 meses). Se utilizó un nivel de significancia a dos colas del 5% en todos los casos.

Resultados

Características de los pacientes

Entre febrero de 2012 y septiembre de 2013, se recolectaron datos de 50 pacientes en 6 centros especializados de la Argentina. Las características generales de los pacientes se resumen en la Tabla 1, observándose una población de edad media de 54 años, con predominio del sexo femenino (82% mujeres vs. 18% hombres), presentando el 63% daño estructural articular y el 95% con actividad moderada a severa por el puntaje DAS 28, ver Tabla 1. La prevalencia de comorbilidades de relevancia clínica fue relativamente baja, a saber: hipertensión arterial 32%, diabetes 6%, trastornos vasculares mayores

Tabla 1. Características basales de los pacientes.

	n: 50
Edad	54±12 años
Sexo femenino	82%
Tiempo diagnóstico de AR	10±6 años
Factor reumatoideo positivo	95%
Anti-CCP	78%
Daño articular estructural	63%
DAS 28 (mediana y percentiles 25-75)	6,2 (5,6-6,5)
Tratamiento previo al ingreso	
-DMAR	58%
-DMAR + Biológico	38%
-Sin tratamiento	4%

AR: Artritis reumatoidea, Anti-CCP: Anticuerpos anti-péptidos citrulinados cíclicos, DAS 28: Score de actividad de la enfermedad, DMAR: Drogas modificadoras de la artritis reumatoidea.

(infarto/accidente cerebrovascular o isquémico transitorio) 4%, enfermedad pulmonar intersticial/fibrosis 4%.

Tratamientos previos

Al momento de la inclusión, solo el 4% no habían recibido tratamiento previo y el 38% había sido tratado con la combinación de un DMAR y un biológico, ver Tabla 1. Un 36% de los pacientes fueron tratados previamente en algún momento con inhibidores de TNF-alfa (etanercept fue el utilizado previamente con mayor frecuencia en 20% de los pacientes seguido por adalimumab en el 16%) y un 18% habían sido tratados previamente con abatacept y 4% con rituximab. El 32% de la población total fue tratada con uno o dos biológicos en algún momento antes del ingreso al estudio y un 6% con más de 2 biológicos diferentes. La causa más frecuente de suspensión del tratamiento biológico, en los 19 pacientes que los estaban recibiendo antes del ingreso al estudio, fue falta de eficacia en 13/19 (68%), evento adverso en 1/19 (5%) y desconocida/otra en 5/19 (26%). Al analizar los DMAR previamente utilizados, los tres más frecuentes fueron metotrexato 70%, leflunomida 24%, sulfasalazina 8%. En forma adicional, un 66% de los pacientes fueron tratados previamente con corticoides y un 36% con antiinflamatorios no esteroides (AINE), y un 4% con inhibidores de la COX-2.

Tratamiento con tocilizumab

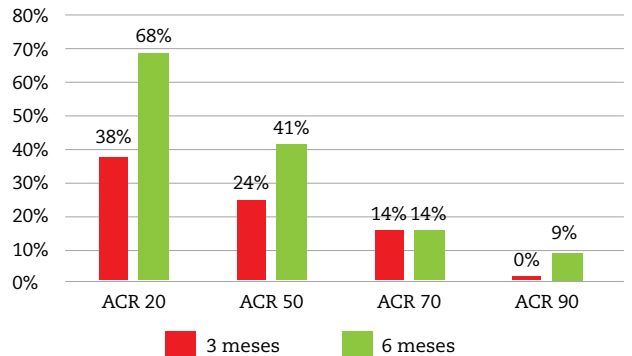
Al inicio del estudio, 43/50 (86%) recibieron tratamiento con tocilizumab asociado a DMAR y 7/50 (14%) como monoterapia. La dosis mediana administrada fue de 8 mg/kg/mes por vía endovenosa. No se observaron modificaciones en la mediana de dosis recibida (8 mg/kg) desde el inicio al final del periodo del estudio, pudiendo la infusión ser completada en todos los pacientes (100%) luego del inicio de la misma. Los DMAR, utilizados en asociación con tocilizumab, fueron metotrexato 81%, leflunomida 28%, sulfasalazina 9% e hidroxiquina 7%.

Adherencia al tratamiento con tocilizumab

El objetivo primario del estudio fue determinar la adherencia al tratamiento a través de la proporción de pacientes que estaban recibiendo tocilizumab a los 6 meses (24±2 semanas) del inicio del tratamiento. Luego de 6 meses, la adherencia al tratamiento fue de 42/50 (84%; IC 95%: 71-93%). Las causas de no adherencia al tratamiento, luego de 6 meses, fueron eventos adversos en 2/50 (4%), falta de eficacia en 1/50 (2%) y pérdida de seguimiento en

1/50 (2%) o administración fuera de ventana en 4/50 (8%). De los 50 pacientes que iniciaron el estudio, 41 (82%) recibieron 5 dosis y 33 (66%) recibieron 6 dosis de tocilizumab. A los 6 meses, de los pacientes que continuaban con el tratamiento, 32/42 (76%) recibían tocilizumab asociado a DMAR y 10/42 (24%) en monoterapia. No se observó variación en la proporción de pacientes que recibieron tratamiento concomitante con DMAR, corticoides o AINE al inicio y al finalizar el estudio.

Figura 1. Respuesta por criterios ACR luego de 3 y 6 meses de tratamiento.



ACR 20, ACR 50, ACR 70, ACR 90: Criterios de mejoría del 20%, 50%, 70% y 90% respectivamente del Colegio Americano de Reumatología.

Efectividad del tratamiento con tocilizumab

Se observó un incremento de la respuesta al tratamiento evaluada por criterios ACR 20/50/70/90 luego de los 3 y 6 meses de tratamiento con tocilizumab (ver Figura 1). No se pudo evaluar la respuesta del DAS 28 dado que no se contó con los datos suficientes para su cálculo luego de los 3 y 6 meses de tratamiento.

Dentro de los objetivos de evaluación de la efectividad existen diferentes parámetros evaluados por el médico y por los pacientes. En los de efectividad evaluados por el médico, observamos una mejora sostenida y significativa del recuento de 28 articulaciones dolorosas (TJC28) e inflamadas (SJC28), la evaluación global de actividad del médico y el índice clínico de actividad de la enfermedad (CDAI) (ver Tabla 2).

Tabla 2. Parámetros de efectividad valorados por el médico.

	Basal	3 meses	6 meses
TJC 28	12 (8-17)	5 (2-11)*	5 (2-6)*
SJC 28	8 (5-14)	2 (0-4)*	2 (1-3)*
Actividad global			
por médico	51 (8-75)	20 (5-60)*	12 (4-50)*
CDAI	34 (30-45)	17 (7-25)*	12 (9-17)*

Medianas (percentiles 25-75), *p <0,001 en relación al basal. TJC 28: Recuento de 28 articulaciones dolorosas, SJC 28: Recuento de 28 articulaciones inflamadas, CDAI: Índice clínico de actividad de la enfermedad.

Al analizar los parámetros de efectividad evaluados por el paciente, observamos un efecto similar con una mejora sostenida y significativa del dolor por VAS, rigidez matinal por VAS, fatiga y valoración global de actividad (ver Tabla 3). En forma adicional, el cuestionario de evaluación de salud y discapacidad (HAQ-DI) mostró una reducción ≥0,22 (definida como clínicamente signifi-

Tabla 3. Parámetros de efectividad valorados por el paciente.

	Basal	3 meses	6 meses
Evaluación del dolor	80 (60-86)	40 (25-60)*	40 (25-70)*
Evaluación de la rigidez matinal	60 (40-90)	3 (0-40)*	10 (0-50)*
Evaluación de la fatiga	70 (51-80)	50 (0-64)*	51 (0-70)*
Actividad global por paciente	65 (8-80)	25 (6-60)*	25 (6-60)*
Medianas (percentiles 25-75), *p <0,001 en relación al basal.			

cativa) en el 76% y 72% de los pacientes evaluados a 3 y 6 meses, respectivamente.

Seguridad del tratamiento con tocilizumab

Se reportaron eventos adversos en 28 (56%) de los 50 pacientes enrolados durante el estudio. Los eventos adversos más frecuentemente observados (frecuencia mayor al 5%), se resumen en la Tabla 4. Se observaron eventos adversos relacionados con la medicación en 6/50 (12%) pacientes de intensidad leve y moderado. Los de mayor frecuencia fueron dislipidemia/hipercolesterolemia en el 6% de los pacientes, seguidos de elevación de las transaminasas (2%), trastornos gastrointestinales-dolor, distensión y hemorragia intestinal (2%) y foliculitis (2%). No se registraron eventos adversos severos ni serios relacionados con la medicación. En 2/50 pacientes (4%), se suspendió la medicación por un evento adverso (fractura de fémur y distensión abdominal/hemorragia intestinal) y 3/50 (6%) se redujo la dosis por un evento adverso (procedimiento quirúrgico, elevación de transaminasas y trastorno gastrointestinal).

Discusión

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad autoinmune, crónica, sistémica caracterizada por inflamación sinovial, destrucción del cartilago, erosión ósea y manifestaciones sistémicas¹. Las citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa y las IL 1, 6 y 17 tienen un rol fisiopatogénico relevante en el proceso inflamatorio de la enfermedad. La IL-6 es un importante inductor de citoquinas, tiene un rol destacado en la respuesta de fase aguda y se sabe que es un pirógeno endógeno, por lo tanto,

Tabla 4. Eventos adversos (frecuencia >5%).

	n: 50
Trastornos de laboratorio	5 (10%)
-Elevación de transaminasas	3 (6%)
-Elevación de triglicéridos	2 (4%)
-Elevación de PCR	1 (2%)
Infecciones	5 (10%)
Gastrointestinal	5 (10%)
-Dolor abdominal	2 (4%)
-Otros	3 (6%)
Metabólicos/dislipidemia	4 (8%)
Piel	3 (6%)
Lesiones traumatológicas	3 (6%)
PCR: Proteína C Reactiva.	

juega un papel en las manifestaciones sistémicas y constitucionales de AR. La IL-6 actúa estimulando neutrófilos, fibroblastos, osteoclastos, angiogénesis y la diferenciación de células T contribuyendo así por múltiples vías al proceso inflamatorio de la AR¹⁰⁻¹².

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el receptor de la IL-6 que está aprobado para el tratamiento de la AR moderada a severa asociado a metotrexato o en monoterapia. Dado que la población de los estudios clínicos controlados no siempre representa la población de la actividad asistencial, es muy importante poder validar la experiencia de los ensayos clínicos en la práctica clínica habitual. Por este motivo, realizamos el presente estudio con el objetivo de analizar el uso de tocilizumab en el contexto de la práctica clínica habitual de la Argentina para establecer en forma primaria la adherencia luego de 6 meses de tratamiento y en forma secundaria su perfil de efectividad y seguridad.

Nuestro estudio abarcó una población de pacientes de edad media, predominio de mujeres, con diagnóstico de AR moderada a severa de acuerdo a los criterios revisados del ACR con un elevado porcentaje de tratamiento previo (96%) con DMAR asociados o no a un biológico y con la mayoría de los pacientes (86%) tratados inicialmente en nuestro estudio en combinación con DMAR. La adherencia al tratamiento es un objetivo de vital importancia asistencial que constituyó el objetivo primario de nuestro estudio y resultó ser del 84% (IC 95%: 71-93%) luego de los 6 meses del inicio del tratamiento con tocilizumab. Esta cifra es similar a la de los inhibidores del TNF utilizados en la vida real en el tratamiento de la AR y que han reportado porcentajes de discontinuación del 21% a los 6 meses¹³. Es interesante destacar que las causas más frecuentes de discontinuación en nuestro estudio, en más de la mitad de los pacientes que no recibieron la dosis de medicación en la ventana de los 6 meses, estuvieron relacionadas con razones de seguimiento de pacientes o falla en la administración de la medicación dentro de la ventana de observación del estudio y no con falta de eficacia o eventos adversos relacionados con ella. Esto abre la posibilidad a estrategias relacionadas con la retención de pacientes en tratamiento y que merecen futuras investigaciones. En nuestro estudio, no evaluamos el potencial impacto del acceso a la medicación como causa de inadecuada dosificación a los 6 meses, un factor que también merece ser investigado en estudios futuros de adherencia.

El objetivo secundario de nuestro estudio fue evaluar la efectividad del tratamiento en el contexto de la práctica clínica habitual a través de diferentes parámetros evaluados por el médico y por los pacientes. Al evaluar el resultado del tratamiento a través de los criterios de la ACR, observamos una respuesta creciente a los 3 y 6 meses en relación a la evaluación basal. El porcentaje de respuesta luego de 6 meses según los criterios de la ACR 20/50/70 fue de 68,2%, 40,9% y 13,6% respectivamente. Si bien nuestro estudio es observacional y por ende posee el sesgo inherente a cualquier estudio de este tipo y con el agregado de datos incompletos en los diferentes puntos de evaluación del estudio, es relevante mencionar que los valores observados están en línea con los diferentes estudios de terapia combinada con DMAR, como los estudios LITHE¹⁴, CHARISMA¹⁵, OPTION¹⁶, TOWARD¹⁷, ROSE¹⁸, ACT-RAY¹⁹, ACT STAR²⁰ que en la dosis de 8 mg/kg/mes tuvieron respuestas de ACR20 entre 48,7 y 71,5%, ACR 50 entre 21,4 y 44%, y de ACR 70 entre 6,5 y 24,5%. Si bien nuestro número de pacientes es pequeño y por ende el intervalo de confianza de la respuesta potencial es mayor, podemos observar cómo los resultados están en consonancia con los estudios mencionados.

En forma consistente con la respuesta observada en los criterios de la ACR y tal como se ha reportado en los estudios controlados con tocilizumab mencionados anteriormente, observamos una mejora sostenida y significativa del recuento de 28 articulaciones dolorosas (TJC28) e inflamadas (SJC28), la evaluación global de actividad del médico y el índice clínico de actividad de la

enfermedad (CDAI).

Asimismo, al analizar las evaluaciones reportadas por los pacientes, observamos una mejoría significativa en lo referente a severidad del dolor, rigidez matinal, fatiga evaluada por VAS así como también la evaluación global del paciente y el cuestionario de evaluación de salud y discapacidad (HAQ-DI). Estos resultados son consistentes con estudios previos publicados^{14,17,20}. En el estudio LITHE¹⁴ se observó una reducción significativa en la evaluación del dolor por parte del paciente mediante VAS de -26,2 mm y 23,1 mm en las ramas de 8 mg/kg y 4 mg/kg respectivamente. En el mismo estudio, el valor de HAQ-DI mostró una mayor disminución significativa desde la visita basal a la semana 52 en los grupos de 8 mg/kg y 4 mg/kg más MTX (-144,1 y -128,4 unidades respectivamente) en comparación con el grupo control de placebo + MTX (-85,1 unidades; $p < 0,001$ en ambas comparaciones).

Además, en el estudio TOWARD¹⁷, 60% de los pacientes en el grupo de tocilizumab mostraron una mejoría clínica significativa en la función física en la semana 24 en comparación con el 34% de los pacientes del grupo control (definido como cambio en el índice de discapacidad del cuestionario HAQ de $\geq 0,3$).

Tal como mencionamos, nuestra población de pacientes se caracterizó por un elevado porcentaje de tratamiento previo con DMAR asociados con agentes biológicos, siendo la principal causa de discontinuación de los biológicos previos la falta de eficacia. La efectividad a 6 meses fue similar en nuestro estudio al estudio RADIATE que incorporó pacientes con falla previa a biológicos²¹.

Al analizar la seguridad de la administración de tocilizumab, observamos una baja incidencia de eventos adversos relacionados con la medicación luego de los 6 meses de tratamiento (12%) con una baja tasa de discontinuación de tratamiento (4%) por eventos adversos. Dentro de los eventos adversos más frecuentes figuran las alteraciones de laboratorio (enzimas hepáticas y dislipidemia) y las infecciones, lo que es consistente con lo publicado en estudios controlados¹⁴⁻²⁴. No obstante, no observamos eventos adversos severos o serios relacionados con la medicación, esto tal vez sea por el bajo número de pacientes en nuestro estudio y por una baja potencia para detectar eventos adversos menos frecuentes.

Conclusiones

Se observó que 42/50 pacientes adhirieron al tratamiento con una respuesta significativa en los parámetros de efectividad y adecuado perfil de seguridad consistente con los estudios publicados previamente.

Conflicto de intereses

El presente estudio fue patrocinado en Argentina por el Laboratorio Roche.

BIBLIOGRAFÍA

- Grupo de estudio de artritis reumatoidea, Guías de actualización de artritis reumatoidea. Sociedad Argentina de Reumatología 2013; 1-293.
- Di WT, Vergara F, Bertiller E, Gallardo M de L, Gandino I, Scolnik M, MartinezMJ, Schpilberg MG, Rosa J, Soriano ER. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis in a Health Management Organization in Argentina: A 15-year Study. *J Rheumatol*. 2016 Jul;43(7):1306-11.
- Scublinsky D, Venarotti H, Citera G, Messina OD, Scheines E, Rillo O, Arturi A, Hofman J, Somma FF, Casado G, Iannantuono RF, Gonzalez CD. The Prevalence of Rheumatoid Arthritis in Argentina. A Capture-Recapture Study in a City of Buenos Aires Province. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2010 Oct;16(7):317-321.
- Gibofsky A. Current therapeutic agents and treatment paradigms for the management of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care*. 2014 May;20(7Suppl):S136-44.
- Avci AB, Feist E, Burmester GR. Biologicals in rheumatoid arthritis: current and future. *RMD Open*. 2015 Aug 5; 1-8.
- NamJL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, Gossec L, Landewe R, Smolen JS, Buch MH. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):516-28.
- Boers M. Cost-effectiveness of biologics as first-line treatment of rheumatoid arthritis: case closed? *Ann Intern Med*. 2009 Nov 3;151(9):668-9.
- Yoshida Y, Tanaka T. Interleukin 6 and rheumatoid arthritis. *Biomed Res Int*. 2014; 1-12.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988 Mar;31(3):315-24.
- Tanaka T, Kishimoto T. The biology and medical implications of interleukin-6. *Cancer Immunol Res*. 2014 Apr;2(4):288-94.
- Witte T. Methotrexate as combination partner of TNF inhibitors and tocilizumab. What is reasonable from an immunological viewpoint? *Clin Rheumatol*. 2015 Apr;34(4):629-34.
- Shetty A, Hanson R, Korsten P, Shawagfeh M, Arami S, Volkov S, Vila O, Swedler W, Shunaigat AN, Smadi S, Sawaqed R, Perkins D, Shahrara S, Sweiss NJ. Tocilizumab in treatment of rheumatoid arthritis and beyond. *Drug Design, Development and Therapy* 2014, 8:349-364.
- Souto A, Maneiro JR, Gómez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology* 2016 Mar;55(3):523-34.
- Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):609-621.
- Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al; CHARISMA Study Group. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2817-2829.
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al; OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9617):987-997.
- Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease

- activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):2968-2980.
18. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, et al. Early effects of tocilizumab in the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis: a one-week sub-study of a randomised controlled trial (Rapid Onset and Systemic Efficacy [ROSE] Study). *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(3):358-364.
 19. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):43-50.
 20. Weinblatt ME, Kremer J, Cush J, et al. Tocilizumab as monotherapy or in combination with non biologic disease-modifying antirheumatic drugs: twenty-four-week results of an open-label, clinical practice study. *Arthritis Care Res.* 2013;65(3):362-371.
 21. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1516-1523.
 22. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol.* 2009;19(1):12-19.
 23. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(9):1162-1167.
 24. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):88-96.
 25. Bykerk VP, Östör AJ, Alvaro-Gracia J, Pavelka K, Román Ivorra JA, Graninger W, Bensen W, Nurmohamed MT, Krause A, Bernasconi C, Aassi M, Sabilia J. Comparison of tocilizumab as monotherapy or with add-on disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to previous treatments: an open-label study close to clinical practice. *Clin Rheumatol.* 2015 Mar;34(3):563-71.
 26. Detert J, Klaus P. Biologic monotherapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biologics.* 2015 May 14;9:35-43.