



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE
NOVIEMBRE”**

**“EXPERIENCIA EN EL MANEJO CON ANTI IL6 (TOCILIZUMAB) COMO
MONOTERAPIA VERSUS TERAPIA COMBINADA EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDE EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE
NOVIEMBRE”**

TESIS DE POSGRADO
**QUE PARA OPTAR POR EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE
REUMATOLOGIA**

PRESENTA:
MARIA EUGENIA LILIANA GUTIÉRREZ SAUCEDO

ASESOR DE TESIS
FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS

CIUDADA DE MÉXICO, 9 AGOSTO DEL 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TABLA DE CONTENIDO

INDICE	2
ABREVIATURAS	4
RESUMEN	6
MARCO TEORICO	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
JUSTIFICACION	20
HIPOTESIS	21
OBJTIVO GENERAL	21
OBJETIVOS ESPECIFICOS	21
MATERIAL Y METODOS	22
DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO	22
POBLACION DE ESTUDIO	22
UNIVERSO DE TRABAJO	22
TIEMPO DE EJECUCION	22
MUESTRA	23
DEFINICION DE VARIABLES	23
ASPECTOS ETICOS	29
CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD	29
PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	30

RESULTADOS.....	31
ANALISIS Y DISCUSION	40
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	41
ANEXOS	
ANEXO 1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	42
ANEXO 2 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	43
BIBLIOGRAFIA	44

ABREVIATURAS

AR	Artritis reumatoide
HTLV-1	Virus linfotrofo humano de tipo I
ACPA	Anticuerpos frente al péptido citrulinado
FR	Factor reumatoide
TNF	Factor de necrosis tumoral
VSG	Velocidad de sedimentación globular
VN	Valor normal
FARME	Fármacos modificadores de la enfermedad
ACR	Colegio Americano de Reumatología
EULAR	Liga Europea Contra El Reumatismo
PCR	Proteína C reactiva
TCZ	Tocilizumab
CMN	Centro Médico Nacional
ALT	Alanino aminotransferasa
AST	Aspartato aminotransferasa
Auto-Abs	Autoanticuerpos
IL-6	Interleucina 6
RANKL	Ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B
sIL-6R	Receptor de IL-6 soluble

TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
T regs	Células T reguladoras
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular.

RESUMEN

Introducción. La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria, crónica, autoinmune y sistémica, con evolución crónica que disminuye la esperanza de vida y que afecta al 0.5-1% de la población adulta en el mundo. El tocilizumab es el primer anticuerpo monoclonal inhibidor del receptor de IL-6 humanizado, fue aprobado en 2010 para el tratamiento de la AR de moderada a grave en pacientes que han fallado otros FARME.. Es el primer FARME biológico aprobado en monoterapia y en terapia combinada.

Objetivos: Valorar la experiencia del uso de TCZ en monoterapia versus terapia combinada en pacientes con AR en el C.M.N. 20 de Noviembre.

Material y métodos: Es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. La población de estudio serán pacientes con diagnóstico de AR en tratamiento con TCZ en monoterapia y terapia combinada con FARME sintético (metotrexato) que cumplan los criterios de inclusión con la finalidad de conocer la respuesta al tratamiento con monoterapia versus terapia combinada, enlistar los efectos secundarios más comunes asociados al tratamiento que se presentan en este CMN

Resultados Se incluyeron un total de 32 expedientes de pacientes con diagnóstico de AR, los cuales se dividieron en dos grupos según tratamiento médico. En el grupo de monoterapia con TCZ entraron 22 (68.75%) pacientes y en el grupo de terapia combinada con MTX fueron 10 pacientes (31.25%).

El objetivo primario fue comparar el scores DAS-28 inicio de la terapia con ANTI IL6 en monoterapia y combinada, realizando otra medición al año del tratamiento pacientes con TCZ en monoterapia y terapia combinada (TCZ + MTX). Se realizó una prueba de U de Mann-Whitney para comparar el grupo de pacientes con TCZ y TCZ +MTX sin presentar ninguna diferencia estadísticamente significativa para el DAS 28 ($p=0.19$) que puede estar en relación al tamaño del grupo de estudio. Los resultados secundarios fueron comparar los niveles de VSG y PCR al inicio y al año del tratamiento entre ambos grupos. Así como reportar los efectos secundarios principales de la muestra

general. Se realizó comparación de la VSG Y PCR inicial frente así como al año de tratamiento entre ambos grupos mediante una prueba de Mann-Whitney donde no se encontró una diferencia estadísticamente significativa para ambas variables con $p=0.10$ y 0.33 respectivamente.

Los eventos adversos más comunes fueron infecciones de vías urinarias 78.1% (25 pacientes), las infecciones de respiratorias altas en 37.5% (12 pacientes), seguida de infección de vías gastrointestinales y la transaminasemia 9.4% (3 pacientes) respectivamente, en estos 3 pacientes se redujo la dosis de TCZ a la mitad (4mg/kg) y un caso de herpes zoster, los cuales se muestran en la tabla 3.

Discusión: Aunque los datos obtenidos no fueron estadísticamente significativos probablemente por el tamaño de la muestra, hay datos importantes obtenidos en los pacientes tratados en monoterapia con TCZ presentan mejoría clínica importante medida mediante escala DAS 28 con remisión en el 83.4% de los pacientes e incluso solo el 16% mantuvo actividad leve cumpliendo las metas de manejo médico según las guías internacionales ACR/ EULAR. Los eventos secundarios fueron similares a los reportados en la literatura médica sin tener complicaciones de severidad.

Por lo que podemos considerar la monoterapia con TCZ como una buena opción de tratamiento médico adecuado para los derechohabientes de este Centro Médico Nacional.

MARCO TEORICO

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria, crónica, autoinmune y sistémica, se caracteriza por inflamación poliarticular y simétrica de articulaciones diartrodiales acompañada de rigidez matutina mayor de 1 hora, con evolución crónica que disminuye la esperanza de vida y que afecta al 0.5-1% de la población adulta en el mundo.¹

En México se cuenta con una prevalencia de 1.6% de pacientes con Artritis Reumatoide de acuerdo al estudio con metodología COPCORD²

Se considera para el desarrollo de AR, están implicados diferentes factores en individuo predispuesto genéticamente. Entre los principales factores estudiados son: Sexo femenino, factores genéticos asociados al HLA-DRB1, tabaquismo, infecciones (virus linfotropo humano de tipo I (HTLV-1), el virus de Epstein-Barr, virus herpes, rubéola y parvovirus, micoplasma, micobacterias y la porphyromona gingivalis, campylobacter, Yersinia y Salmonella)¹.

Fisiopatología

En el proceso inflamatorio de la artritis reumatoide están involucradas múltiples cascadas inflamatorias, las cuales originan la persistencia de inflamación sinovial y daño articular asociado al cartílago y al hueso.

Una de estas cascadas de inflamación es originada por sobreproducción de citocinas como la interleucina 6 (IL-6).

La IL-6, cuya secreción es inducida por la IL-1 y TNF α se relaciona con la sintomatología sistémica de la AR, al igual que la IL-1, existiendo relación con la actividad inflamatoria de la enfermedad y el daño estructural, ya que promueve la osteoclastogénesis de forma indirecta al aumentar la producción de RANK-L por los osteoblastos y disminuir la proliferación de osteoblastos en los últimos estadios de diferenciación. La IL-15, contribuye a la patogénesis de la AR, mediante la regulación de

interacciones celulares que promueven la producción de TNF, la activación de linfocitos Th17 y la estimulación de la osteoclastogénesis, favoreciendo la osteoporosis y la formación de erosiones óseas.³

Cuadro clínico

La AR afecta predominantemente a las pequeñas articulaciones, generalmente de forma simétrica, aunque puede comprometer otras articulaciones como rodillas, hombros, codos y tobillos. En la mayoría de las ocasiones el comienzo es insidioso y lento.

Los síntomas y signos habituales de esta enfermedad son:

1. Dolor de tipo inflamatorio que mejora con el reposo.
2. Inflamación articular
3. Rigidez articular: La rigidez se relaciona con el grado de actividad de la enfermedad y suele ser mayor a 1 hora.
4. Debilidad muscular y atrofia: se deben al desuso de las articulaciones y ocasionando un aumento del grado de discapacidad.
5. Deformidad articular: aparece en las fases más avanzadas y se debe a engrosamiento óseo y a las luxaciones y subluxaciones que condicionan las lesiones capsulares y ligamentosas.⁴

Manifestaciones extraarticulares.

Los factores de riesgo para presentar manifestaciones extraarticulares son la edad, la presencia de FR o anticuerpos antinucleares (ANA), el epítipo compartido, la incapacidad funcional temprana y el tabaco. Un 40% de los pacientes con AR desarrollan manifestaciones extraarticulares. La afectación extraarticular es un marcador de severidad de la enfermedad y se asocia con mayor morbimortalidad.⁵

Dentro de las más frecuentes se encuentran:

Manifestación Extraarticulares	Porcentaje
Pericarditis	2.6
Pleuritis	1.9
Vasculitis cutánea mayor	0.6
Neuropatía relacionada a vasculitis	0.2
Síndrome de Felty	0.5
Epiescleritis	0.7
Síndrome de Sjogren secundario	9.6
Fibrosis pulmonar	5 %
Bronquiolitis obliterante	0.7 %
Nódulos reumatoides subcutáneos	31.2 %

Tabla tomada del Hochberg

Criterios de clasificación

Cuyo objetivo es identificar de manera más oportuna a los pacientes con sospecha de AR, para lo cual en el 2010 el ACR y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) desarrollaron los nuevos criterios de clasificación EULAR/ACR de 2010.⁶

Afección 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 ACPA positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y ACPA positivos alto (>3 VN)	3
Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
Duración	
<6 semanas	0
>6 semanas	1
Un paciente será clasificado de AR si la suma total es igual o superior a 6.	

Paraclínicos

Reactantes de fase aguda

La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) son útiles en el diagnóstico de la AR al elevarse proporcionalmente a los procesos inflamatorios, sin embargo no son específicos

La determinación del FR y los ACPA son las pruebas de mayor utilidad diagnóstica y pronóstica en la AR.

Factor reumatoide (FR).

El FR es un autoanticuerpo dirigido contra la fracción Fc de la IgG. Suelen ser del isotipo IgM, aunque también pueden aparecer isotipos IgG e IgA principalmente. En la actualidad se suele determinar por nefelometría aunque para algunos isotipos es preciso emplear técnicas de ELISA. El FR IgM es característico de la AR y se detecta en el 40-80% de los casos. Su presencia en un paciente con poliartritis hace muy probable el diagnóstico de AR pero su ausencia no lo excluye. El FR puede aparecer años antes de que se presenten los síntomas de la artritis o con menos frecuencia después y puede desaparecer en respuesta al tratamiento. Tiene valor pronóstico ya que se asocia a enfermedad más grave, con más extensión del compromiso articular, mayor destrucción y mayor discapacidad.

Anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados (ACPA).

La citrulina es una modificación post-translacional de la arginina, producida por el enzima peptidoarginil deaminasa). Los ACPA se han detectado en el suero de los pacientes con AR en diferentes formas, como el factor anti perinuclear o los anticuerpos anti queratina. La sensibilidad de los ACPA oscila entre el 12 y el 93% y su especificidad entre el 63 y el 100%. Comparados con el FR, tienen una mayor especificidad (96% frente al 86%) con una sensibilidad similar, y sólo aparecen en el 1-3% de las personas sanas por lo que para algunos autores su utilidad es superior a la del FR. El hecho de que alrededor del 40% de los pacientes con AR y FR negativo tengan los anti-CCP positivos aumenta su valor diagnóstico. Al igual que el FR, los anti-CCP pueden preceder a la aparición de la enfermedad durante varios años y su presencia se relaciona con la gravedad. Al igual que el FR constituyen un factor pronóstico de evolución hacia la AR.

Evaluación de la actividad de la enfermedad

La AR es una enfermedad que cursa por brotes de actividad y periodos de remisión clínica. El daño estructural provocado por la inflamación condiciona la funcionalidad del paciente y su calidad de vida. La evaluación del paciente debe medir ambas circunstancias, grado de actividad inflamatoria y daño estructural.

Para la medición del grado de actividad inflamatoria empleamos una serie de parámetros (recuento de articulaciones dolorosas y tumefactas, evaluación del dolor, evaluación global de la enfermedad y valores de los reactantes de fase aguda) que quedan sintetizados en los índices de actividad: Disease Activity Score (DAS), Simplified Disease Activity Index (SDAI) y Clinical Disease Activity Index (CDAI).

Recuentos articulares.

La evaluación del número de articulaciones dolorosas y del número de articulaciones tumefactas se realiza mediante métodos validados basados en el recuento de como mínimo 28 articulaciones.

Evaluación del dolor.

La EVA es una escala numérica horizontal de 10 cm dividida, mediante marcas verticales, en 10 segmentos iguales de 1 cm, va acompañada de descriptores numéricos del 0 al 10, con indicadores en los extremos que marquen ningún dolor (0) y máximo dolor (10).

Reactantes de fase aguda.

La medición de estos parámetros de laboratorio es de suma importancia para la evaluación de la mayoría de los procesos inflamatorios particularmente en los articulares. Sus niveles están asociados a la intensidad de la inflamación subyacente.

Los reactantes de fase aguda más utilizados en la práctica clínica diaria son la VSG y la PCR. Los niveles elevados de estos parámetros, especialmente de la PCR, de forma mantenida se ha relacionado con el peor pronóstico de la enfermedad.

Índices de actividad compuestos: DAS, SDAI, CDAI

Estos índices resumen la información en un solo indicador, válido para la evaluación de la actividad de la enfermedad.

Índice DAS 28

Es el índice más usado, mide la situación del paciente en un momento determinado y se afecta fundamentalmente por el grado de actividad inflamatoria.

El índice que recomienda la EULAR es el DAS modificado, llamado DAS 28, al ser más útil en la práctica clínica diaria y estar basado en los recuentos de 28 articulaciones dolorosas (NAD28) y tumefactas (NAT28). En la cual el DAS28 es igual a 0.56 por la raíz cuadrada del número de articulaciones dolorosas del recuento de 28 articulaciones, más 0.28 por la raíz cuadrada del número de articulaciones tumefactas del recuento de 28 articulaciones, más 0.70 por el logaritmo neperiano de la VSG más $0,014$ por la valoración global del paciente. El valor del DAS28 varía entre 0 y 10

Índice SDAI

Este índice es sencillo de calcular y ha sido propuesto más recientemente. Se realiza mediante la suma aritmética del número de articulaciones dolorosas y tumefactas, con índices reducidos de 28 articulaciones, la valoración de la actividad por el paciente y el médico (medidos de 0 a 10) y la concentración de PCR en mg/dl.

Índice CDAI.

Este índice es más sencillo ya que se realiza mediante la suma aritmética de 4 variables: recuento de articulaciones dolorosas y tumefacta, con índices reducidos de 28 articulaciones, y la valoración de la actividad por el médico y por el paciente mediante una EVA (0-10cm).^{8,9}

Criterios de respuesta al tratamiento

Criterios de respuesta ACR.

Los criterios de respuesta ACR, no tienen en cuenta el estado actual del paciente. Estos criterios tienen un resultado dicotómico: respuesta/no respuesta. La respuesta ACR 20 refleja una mejoría igual o superior al 20% (valor considerado como el punto de corte clínicamente relevante) en el recuento de articulaciones inflamadas y en el recuento de articulaciones dolorosas y en al menos 3 de los siguientes parámetros: VSG o PCR, valoración global de la actividad de la enfermedad por el médico, valoración global de la actividad por el paciente, discapacidad física. Algunos autores han propuesto elevar el punto de corte al 50% (ACR 50) y al 70% (ACR 70).

Criterios de respuesta EULAR.

Consideran la situación actual del paciente. Han mostrado una validez comparable a los criterios ACR en los ensayos clínicos de pacientes con AR. La definición de respuesta satisfactoria o insatisfactoria se define basándose en los índices DAS o DAS 28.¹⁰

Tratamiento

El tratamiento para artritis reumatoide se basa en el uso de FARMES (fármacos modificadores de la enfermedad reumática). Estos medicamentos se caracterizan por su capacidad para disminuir o revertir signos y síntomas de discapacidad, daño en la calidad de vida, discapacidad para trabajar y progresión del daño articular y así interfieren con todo el proceso de enfermedad.

El tratamiento para pacientes con AR deberá ser enfocado en el mejor cuidado y basado en una decisión conjunta entre paciente y reumatólogo.

Los FARMES se clasifican en dos clases:

El término de FARMES convencionales como metotrexato, sulfasalazina y leflunomida; así como tofacitinib un nuevo FARME sintético se diseñado para inhibir las Janus cinasas, se denominará como FARME dirigido.

Los cinco inhibidores de Factor de Necrosis Tumoral (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab e infliximab) el inhibidor de la coestimulación de los linfocitos T, abatacept, el agente anti células B, rituximab y los bloqueadores de interleucinas anti IL-6 (TZC) y anti IL-1 (anakinra) se denominan FARMES bo (biological Originator).¹¹

Metotrexato

El metotrexato es generalmente aceptado como el FARME de primera línea de elección debido a su marcada eficacia, seguridad, tolerabilidad y efecto sostenible. En consecuencia, la mayoría de los ensayos clínicos han probado la seguridad y eficacia de nuevos medicamentos en combinación con metotrexato.

Es el primer fármaco con AR tanto como monoterapia, así como en combinación con otras drogas y por otra parte parece reducir las comorbilidades y la mortalidad en AR.

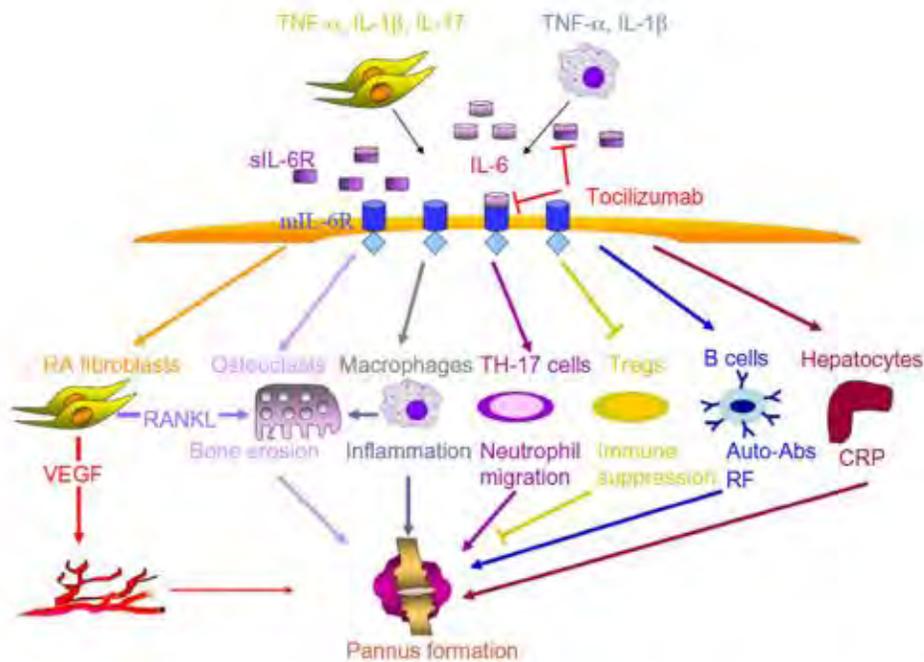
El MTX se debe aumentar rápidamente, por lo general a 25-30 mg/semana, por vía oral o subcutánea, con suplemento de ácido fólico y la dosis máxima de MTX, si se tolera, debe mantenerse durante aproximadamente 8-12 semanas para juzgar respuesta al tratamiento. Por supuesto, contraindicaciones y el potencial de toxicidad temprana debe tenerse en cuenta.^{1,11}

Tocilizumab

Tocilizumab (TCZ), un fármaco dirigido a la vía de la IL-6, fue aprobado en 2010 para el tratamiento de la AR de moderada a grave en pacientes que han fallado otros FARME, incluidos los productos biológicos. Es el primer anticuerpo monoclonal inhibidor del receptor de IL-6 humanizado. IL-6 es un glicopéptido de 26 kDa. Esta citocina juega un papel en la inflamación, el metabolismo óseo, la hematopoyesis y la regulación inmune. La IL-6 es producida por varios tipos de células, predominantemente macrófagos y fibroblastos. Se sabe que la IL-6 se produce en grandes cantidades en el líquido sinovial de pacientes con AR y estas elevaciones se correlacionan con la actividad de la enfermedad y la destrucción articular.

TCZ se une al receptor de IL-6 soluble de una manera dependiente de la dosis y satura el receptor a aproximadamente 0.1 µg/ml. TCZ también inhibe competitivamente la unión de IL-6 al receptor de IL-6 soluble y se observa una inhibición completa a aproximadamente 4 µg/ml. La eliminación de TCZ es bifásica, oscila entre las vías de eliminación lineal y no lineal, y es altamente dependiente de la concentración de fármaco en suero. A bajas concentraciones séricas, la vía no lineal es predominante y está específicamente asociada con el grado de saturación del receptor de IL-6. Una vez que ocurre la saturación objetivo, domina una vía de eliminación lineal más inespecífica; la eliminación lineal continúa aumentando proporcionalmente con un peso corporal superior a 100 kg, lo que puede provocar una exposición al fármaco innecesariamente alta. Por lo tanto, no se recomiendan dosis superiores a 800 mg por infusión. Además, la saturación objetivo más sostenida se produce con dosis infusa de 8 mg/kg cada 4 semanas en comparación con 4 mg/kg, lo que resulta en la eliminación reducida y una vida media más larga con concentraciones séricas más altas. Esta exposición prolongada con la dosis más alta también puede estar asociada con una mejor respuesta.¹²

FUNCIONES DE IL-6 EN AR Y BLOQUEO DE LA SEÑAL DE TRANSDUCCIÓN DE IL-6 POR TCZ



Los macrófagos y los fibroblastos producen IL-6, además de otras citoquinas proinflamatorias que incluyen TNF- α , IL-1 β e IL-17. La IL-6 es una citoquina proinflamatoria pleiotrópica con una variedad de efectos biológicos que regulan la angiogénesis, el metabolismo óseo, la inflamación, la inmunosupresión, la producción de autoanticuerpos y la producción de CRP, que contribuyen a la formación de pannus en la AR. TCZ bloquea estos efectos al unirse tanto a las formas solubles como a las unidas a la membrana del receptor de IL-6.

Obtenido de: Drug Design, Development and Therapy 2014;8

La eficacia de la monoterapia como la terapia de combinación con TCZ en pacientes con enfermedad grave se ha demostrado en varios ensayos controlados aleatorios, multicéntricos, doble ciego, con MTX solo y con otros DMARDS convencionales. (Tabla1)

Tabla 1.

Trial	Year	Patients	Duration (weeks)	Design	Prior treatment	Treatment arms
CHARISMA ²⁸	2006	359	20	Double-blind, multicenter, randomized controlled trial	Inadequate response to MTX	TCZ 2 mg/kg, 4 mg/kg, or 8 mg/kg monthly either as monotherapy or in combination with MTX
SAMURAI ²⁴	2007	300	52	X-ray reader-blind, open-label randomized, placebo-controlled trial	Failed ≥ 1 DMARD No biologic failure	TCZ 8 mg/kg monthly or DMARDs
SATORI ²⁵	2008	125	24	Randomized, double-blind, multicenter, controlled trial	Inadequate response to MTX No biologic failure	TCZ 8 mg/kg monthly + MTX placebo or MTX 8 mg weekly + TCZ placebo
OPTION ²⁹	2008	622	24	Double-blind, randomized, placebo-controlled trial, parallel-grouped trial	Failed ≥ 1 DMARD	TCZ 4 mg/kg monthly + MTX, TCZ 8 mg/kg monthly + MTX, or MTX + placebo
RADIATE ³²	2008	489	24	Double-blind, placebo-controlled trial	No prior MTX failure Biologic failure	TCZ 4 mg/kg monthly + MTX, TCZ 8 mg/kg monthly + MTX, or MTX + placebo
TOWARD ³⁰	2008	1,220	24	Double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial	Failed ≥ 1 DMARD No biologic failure	TCZ 8 mg/kg monthly or placebo
AMBITION ²⁵	2010	570	24	Double-blind, randomized, double-dummy, parallel-group study	No previous MTX or biologic failure	TCZ 8 mg/kg monthly versus escalating doses of MTX
LITHE ²⁷	2011	1,196	104	Double-blind, randomized, controlled trial	Inadequate response to MTX	TCZ 4 mg/kg monthly + MTX, TCZ 8 mg/kg monthly + MTX, or placebo + MTX
ROSE ³¹	2011	619	24	Double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group trial	Inadequate response to DMARDs	TCZ 8 mg/kg monthly + stable DMARDs or placebo
ACT-RAY ²³	2012	556	24	Double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group trial	Inadequate response to MTX No biologic failure	TCZ 8 mg/kg monthly + MTX or TCZ 8 mg/kg monthly + placebo
ADACTA ³⁴	2013	326	24	Double-blind, randomized, multicenter, parallel-group study	Inadequate response to MTX Biologic failure	TCZ 8 mg/kg monthly + placebo or adalimumab + placebo
ACT-STAR ³⁴	2013	886	24	Randomized, open-label, multicenter study	Inadequate response to DMARDs or biologic	TCZ 4 mg/kg monthly + DMARDs, TCZ 8 mg/kg monthly + DMARDs, or TCZ 8 mg/kg monthly monotherapy

Tomada de: Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond

Una serie de problemas de seguridad están asociados con el bloqueo de la principal citocina reguladora como IL-6. Estos pueden ser agrupados como efectos inmunomoduladores generales, efectos relacionados con IL-6 y finalmente efectos específicos del agente.

Las infecciones son una preocupación, ya que se encuentran reportada en todas las terapias inmunomoduladores para AR. En ensayos clínicos de TCZ, la aparición de la infección parece ser

compatible con la de otros agentes biológicos aprobados. Aunque en general tasa de infección con TCZ en monoterapia fue comparable con tasas en los grupos de monoterapia con metotrexato, la incidencia de infección general fue ligeramente mayor con la administración concomitante de FARME

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica, sistémica, autoinmune de etiología desconocida, que origina diferentes grados de discapacidad y elevados costos tanto a nivel individual e institucional. Afecta aproximadamente 0.5% a 1% de la población mundial adulta y de la cual ocurren entre 20 y 50 casos por cada 100 000 habitantes al año, principalmente en mujeres. En México se cuenta con una prevalencia de 1.6% de pacientes con artritis reumatoide acorde al estudio COPCORD.

El tratamiento de la AR ha mejorado en la última década, existe un amplio espectro de FARMES sintéticos y biológicos dirigidos al control de la enfermedad y por ende a la disminución de la progresión con las consecuencias a nivel físico, funcional y psicológico de los pacientes.

Se han realizado varios ensayos clínicos importantes que evalúan la eficacia y seguridad de TCZ en pacientes con AR. En la literatura médica existen ensayos que proporcionan una fuerte evidencia de que su uso, tanto en monoterapia como en combinación con metotrexato u otros DMARD, es un tratamiento efectivo para reducir los signos y síntomas de la AR. TCZ ha demostrado eficacia y seguridad muy similar al resto de los biológicos.

El servicio de Reumatología perteneciente al CMN 20 de Noviembre del ISSSTE al ser un centro de referencia a nivel nacional, concentra a un grupo de pacientes con artritis reumatoide establecida de difícil manejo, que en la mayoría de los casos y acorde a las recomendaciones internacionales ameritan manejo con FARMESb asociado a FARMES. De ahí la importancia de conocer la respuesta al

tratamiento en nuestra población de pacientes que han recibido TCZ, por lo tanto se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿LA EXPERIENCIA EN EL MANEJO CON ANTI IL6 (TOCILIZUMAB) COMO MONOTERAPIA VERSUS TERAPIA COMBINADA CON TCZ Y METOTREXARE EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ES SIMILIAR A LA REPORTADA EN POBLACIONES NO MEXICANAS?

JUSTIFICACIÓN

La artritis reumatoide condiciona una elevada morbilidad e incluso mortalidad, por lo que resulta fundamental un diagnóstico temprano, una estrecha monitorización, así como el inicio de tratamiento.

Las nuevas terapias son importantes para mejorar la calidad de vida de los pacientes que sufren de este padecimiento, que afecta aproximadamente a 1.9 millones de personas en México, y cuyas principales consecuencias, a corto y largo plazo, son el dolor crónico, incapacidad, comorbilidad significativa y reducción de la expectativa de vida entre 5 a 15 años.

Nuestro Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el servicio de Reumatología es el pionero en el uso de la terapia biológica, la cual se inició a partir del 2012, actualmente se cuenta con múltiples blancos terapéuticos para atender a nuestros pacientes con AR con actividad moderada-severa y factores de mal pronóstico entre ellos la terapia anti IL-6 (TCZ) para el manejo de los pacientes con AR que han fallado a anti TNF o que tienen manifestaciones sistémicas como fatiga o anemia.

El TCZ puede ser utilizado como monoterapia o terapia combinada actualmente tenemos registros en nuestro servicio de la respuesta a tratamiento, sin embargo no contamos con el registro de uso de

monoterapia versus terapia combinada en pacientes con AR para con ello valorar respuesta y seguridad del tratamiento.

HIPÓTESIS

La monoterapia con TCZ tendrá una eficacia similar en lograr la remisión de la actividad de la enfermedad respecto a la terapia combinada con TCZ y metotrexato como se reporta en poblaciones no mexicanas

OBJETIVO GENERAL

Valorar la experiencia del uso de TCZ en monoterapia versus terapia combinada en pacientes con AR en el C.M.N. 20 de Noviembre.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar el score DAS 28 así como CDAI al inicio y anual hasta la fecha en pacientes bajo tratamiento con TCZ en monoterapia y terapia combinada.
2. Comparar la VSG y PCR al inicio del tratamiento y anual hasta la fecha en pacientes bajo tratamiento con TCZ en monoterapia y terapia combinada.
3. Reportar los efectos secundarios principales en los dos grupos
4. En caso de suspensión del tratamiento reportar motivo del mismo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y tipo de estudio

Estudio observacional, comparativo y retrospectivo

Población de estudio

Revisión de expedientes de pacientes con Artritis Reumatoide mayores de 18 años de edad de que acuden a la consulta externa del servicio de Reumatología en el C.M.N. 20 de Noviembre.

Universo de trabajo

Revisión de expedientes de pacientes con Artritis Reumatoide en monoterapia con anti IL6 y terapia combinada que acudieron a la consulta externa del servicio de Reumatología en el C.M.N. 20 de Noviembre.

Tiempo de ejecución

3 meses a partir de su aprobación

Definición del grupo control.

Los mismos pacientes al inicio con la farmacoterapia sola o combinada al inicio.

Definición del grupo a intervenir

El paciente con terapia sola o combinada a un año de tratamiento.

Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores de 18 años
2. Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en base a criterios de Colegio Americano de Reumatología.

3. Pacientes con AR en tratamiento con monoterapia a base de TCZ.

4. Pacientes con AR en tratamiento con tratamiento combinado con TCZ y metotrexato.

Criterios de exclusión

Pacientes con AR en tratamiento con un fármaco distinto del metotrexato

Criterios de eliminación

Que no se encuentre el expediente clínico.

Tipo de muestreo.

Se realizó por conveniencia ya que se tomaron todos los expedientes que estén completos tratados con monoterapia de TCZ o terapia combinada, en el servicio de Reumatología del CMN “20 de noviembre”

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

Se tomaron en cuenta la totalidad de pacientes con el diagnóstico de AR atendidos en la consulta externa de Reumatología del C.M.N. 20 de Noviembre que se encuentren en tratamiento con terapia biológica a base de Anti IL6, al ser un estudio descriptivo no se requiere sacar tamaño de la muestra.

Definición de variables

Variables demográficas				
Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Valores o escala de medición
Edad	Cuantitativa	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Calculada de acuerdo a la fecha de nacimiento	Años
Sexo	Cualitativa, dicotómica	Género al que pertenece el sujeto	Obtenido en la ficha de identificación del expediente	1-Mujer 2-Hombre

Variables correspondientes a las características de la artritis reumatoide				
Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Valores o escala de medición
Edad al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido desde nacimiento hasta el diagnóstico	Calculada de acuerdo al diagnóstico mediante consulta en expediente	Años
Tiempo de evolución	Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido a partir del diagnóstico de AR	Calculada de acuerdo a la fecha de diagnóstico a la fecha	Años
Factor reumatoide	Cualitativa discreta	Anticuerpos generalmente del tipo IgM, dirigidos contra el fragmento Fc de la inmunoglobulina G (IgG).	Medición sérica de laboratorio	UI/ml
Anticuerpos contra péptidos citrulinados	Cualitativa discreta	Autoanticuerpos dirigidos contra proteínas citrulinadas	Medición sérica de laboratorio	U
Velocidad de sedimentación globular	Cuantitativa discreta	Velocidad con la que se sedimentan los eritrocitos en sangre anticoagulada en un tubo de ensayo en un lapso de una hora	Medición de laboratorio.	mm/hr
Proteína C reactiva	Cuantitativa discreta	Nivel sérica de proteína C reactiva	Medición sérica de laboratorio	mg/l
DAS 28 (Disease Activity Score)	Cuantitativa discreta	Índice que mide la situación del paciente en un momento determinado y se afecta fundamentalmente por el grado de actividad inflamatoria.	Remisión. <2.6 Baja actividad: <2.6-3.2 Moderada actividad: >3.2-5.1 Alta actividad: >5.1	Numérico
CDAI (Clinical Disease Activity Index)	Cuantitativa discreta	Índice que mide la situación del paciente en un momento determinado	Remisión. <2.8 Baja actividad: 2.8-10	Numérico

		y se afecta fundamentalmente por el grado de actividad inflamatoria.	Moderada actividad: 10-22 Alta actividad: >22	
Variables correspondientes a tratamientos previos				
Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Valores o escala de medición
Terapia biológica con anti-TNF previa	Cualitativa dicotómica	Pacientes que hayan sido tratados con terapia biológica con anti-TNF previamente	Mediante consulta en expediente	1.Si 2. No
Motivo de suspensión de anti-TNF	Cualitativa dicotómica	Pacientes que hayan sido tratados con terapia biológica con anti-TNF previamente	Mediante consulta en expediente	1.Falla primaria 2. Falla secundaria
Terapia biológica no anti-TNF previa	Cualitativa	Pacientes que hayan sido tratados con terapia biológica con rituximab o abatecept previamente	Mediante consulta en expediente	1.Rituximab 2. Abatacept
Motivo de suspensión de terapia no anti-TNF	Cualitativa dicotómica	Motivo de suspensión del fármaco	Mediante consulta en expediente	1.Falla primaria 2. Falla secundaria
Esteroide	Cuantitativa continua	Pacientes con tratamiento esteroide sistémico	Mediante consulta en expediente	mg
Otros FARMES: Leflunomida Hidroxicloroquina Sulfazalasina	Cuantitativa continua	Fármaco modificador de la enfermedad utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide	Mediante consulta en expediente	mg
Variables asociadas a Tocilizumab				

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Valores o escala de medición
Tiempo de tratamiento	Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido con tratamiento a base de anti IL6	Calculada de acuerdo a la fecha de inicio	meses
Dosis de TCZ	Cuantitativa continua	Dosis de TCZ al inicio y actual	Mediante consulta en expediente	mg/kg
Metotrexato	Cuantitativa continua	Fármaco modificador de la enfermedad utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide	Mediante consulta en expediente	mg
Motivo de suspensión del MTX	Cualitativa dicotómica	Causas de suspensión de tratamiento	Mediante consulta en expediente	1.Mejoria 2.Elevacion de transaminasas 3.Alteraciones hematológicas 4.Toxicidad 5.Infecciones 6.Suspendido por el paciente
Esteroide	Cuantitativa continua	Pacientes con tratamiento esteroide sistémico. Al inicio y durante la terapia con TCZ	Mediante consulta en expediente	mg
Causas de suspensión del esteroide	Cualitativa dicotómica	Causas de suspensión de tratamiento	Mediante consulta en expediente	1.Mejoria 2.Toxicidad 3.Infecciones 4.Suspendido por el paciente
Variables asociadas a seguridad del tratamiento con TCZ				

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Valores o escala de medición
Dislipidemia	Cualitativa discreta	Concentraciones de triglicéridos	Mediante consulta en expediente	mg/dl
Dislipidemia	Cualitativa discreta	Concentraciones de colesterol	Mediante consulta en expediente	mg/dl
Enzimas hepáticas	Cuantitativa discreta	Concentraciones de TGO	Mediante consulta al expediente	mg/dl
Enzimas hepáticas	Cuantitativa discreta	Concentraciones de TGP	Mediante consulta al expediente	mg/dl
Recuento absoluto de neutrófilos	Cuantitativa discreta	Alteración en el conteo absoluto de neutrófilos	Mediante consulta al expediente	mm ³
Recuento de plaquetas	Cuantitativa discreta	Alteración en el conteo total de plaquetas	Mediante consulta al expediente	mm ³
Infecciones	Cualitativa dicotómica	Pacientes que presenten infección documentada por un medico	Mediante consulta en expediente	1. Neumonía 2. Infecciones urinarias 3. infecciones por bacterias piógenas 4. nasofaringitis 5. Diarrea 6. Bronquitis 7. Celulitis 8. Varicela
Infecciones oportunistas	Cuantitativa discreta	Pacientes que presenten infección documentada por un medico	Mediante consulta en expediente	1. Herpes zoster 2. Tuberculosis
Perforación gastrointestinal	Cualitativa dicotómica	Que presente perforación intestinal confirmada por un médico.	Mediante consulta en expediente	1. Si 2. No

Neoplasias	Cualitativa dicotómica	Pacientes que presenten neoplasias malignas incluyendo cáncer de piel no melanoma durante el tratamiento con ANTI-IL6	Mediante consulta en expediente	1. Neoplasias sólidas 2. Neoplasias hematológicas
Anafilaxia	Cualitativa dicotómica	Pacientes que presenten anafilaxia documentada por un medico	Mediante consulta en expediente	1. Si 2. No
Infarto del miocardio	Cualitativa dicotómica	Pacientes que presenten infarto documentada por un medico	Mediante consulta en expediente	1. Si 2. No
EVC/ eventos cerebrovasculares	Cualitativa dicotómica	Pacientes que presenten eventos cerebrovasculares documentada por un medico	Mediante consulta en expediente	1. Si 2. No
Eventos de sangrados serios	Cualitativa dicotómica	Pacientes que presenten eventos de sangrado serios documentada por un medico	Mediante consulta en expediente	1. Si 2. No
Alteraciones desmielinizantes	Cualitativa dicotómica	Pacientes que presenten alteraciones desmielinizantes documentada por un medico	Mediante consulta en expediente	1. Si 2. No
Reacción en el sitio de inyección	Cualitativa dicotómica	Pacientes que presenten reacción en el sitio de inyección documentada por un medico	Mediante consulta en expediente	1. Si 2. No
Reacción seria de hipersensibilidad	Cualitativa dicotómica	Pacientes que presenten reacciones de hipersensibilidad documentada por un medico	Mediante consulta en expediente	1. Si 2. No

Muerte	Cualitativa dicotómica	Muerte directamente asociada al uso del fármaco	Mediante consulta al expediente	1.Si 2.No
--------	---------------------------	---	------------------------------------	------------------

ASPECTOS ETICOS

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Se trata de un estudio Retrospectivo; Estudio que cumplirá lineamientos y bajo riesgo Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N°17, se apega las normas éticas y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.

Se trata de un estudio Retrospectivo; Estudio que cumplirá lineamientos y bajo riesgo Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N° 17, se apega las normas éticas y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.

INVESTIGACIÓN RIESGO MINIMO

Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

El trabajo de Investigación será aprobado por el comité Local de Investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE. Este estudio representa una investigación sin riesgo

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se revisará el expediente clínico electrónico y/o físico según disposición, las notas medicas, así como el historial de laboratorios donde se obtendrán los datos generales, las variables demográficas, resultados de laboratorio, dosis de medicamentos antes del inicio de TCZ, durante la evolución clínica y de laboratorio posterior al inicio de TCZ en monoterapia o terapia combinada.

Así como los efectos secundarios y complicaciones que los pacientes hayan presentado durante el periodo de tiempo de año y se registraran en una hoja de recolección de datos.

Los datos obtenidos se analizarán en el programa estadístico SSPS versión 21. Se determino la distribución de muestra en base a la prueba de Kolmogorov-Smirnov; si la población es de

distribución normal se calculara la media y la desviación estándar. en caso de distribución no normal se realizará mediana y rangos intercuartiles.

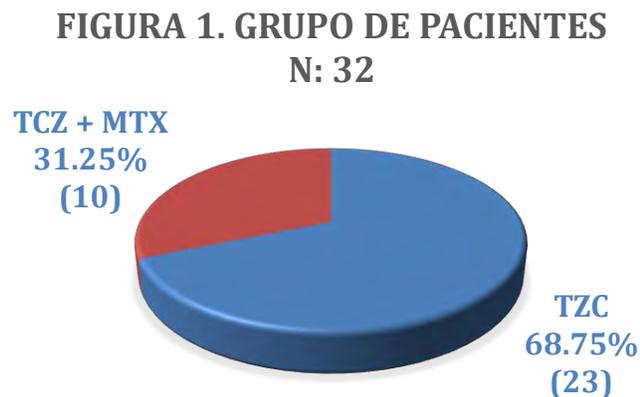
Para la comparación intragrupo si es de distribución normal se empleará T pareada; si no es normal se utilizará una U de Mann-Whitney.

Para la comparación intergrupo de ser normal se utilizará una T-student para muestras independientes; si no es normal se utilizar la prueba de Wilcoxon. Se considerará estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Pacientes y características demográficas

En nuestro trabajo se incluyeron un total de 32 expedientes de pacientes con diagnóstico de AR, los cuales se dividieron en dos grupos según tratamiento médico. En el grupo de monoterapia con TCZ entraron 22 (68.75%) pacientes y en el grupo de terapia combinada con MTX fueron 10 pacientes (31.25%). Ver Figura 1



El 96.87% (31 pacientes) de los pacientes fueron mujeres y solo 3.12% (131 pacientes) hombres. La edad promedio del diagnóstico fue de 38.97 años (+- 10.31) con un tiempo de evolución de la enfermedad de 15.94 años (+-11.12).

Las principales características generales de la población estudiada se resumen en la tabla 1

TABLA 1

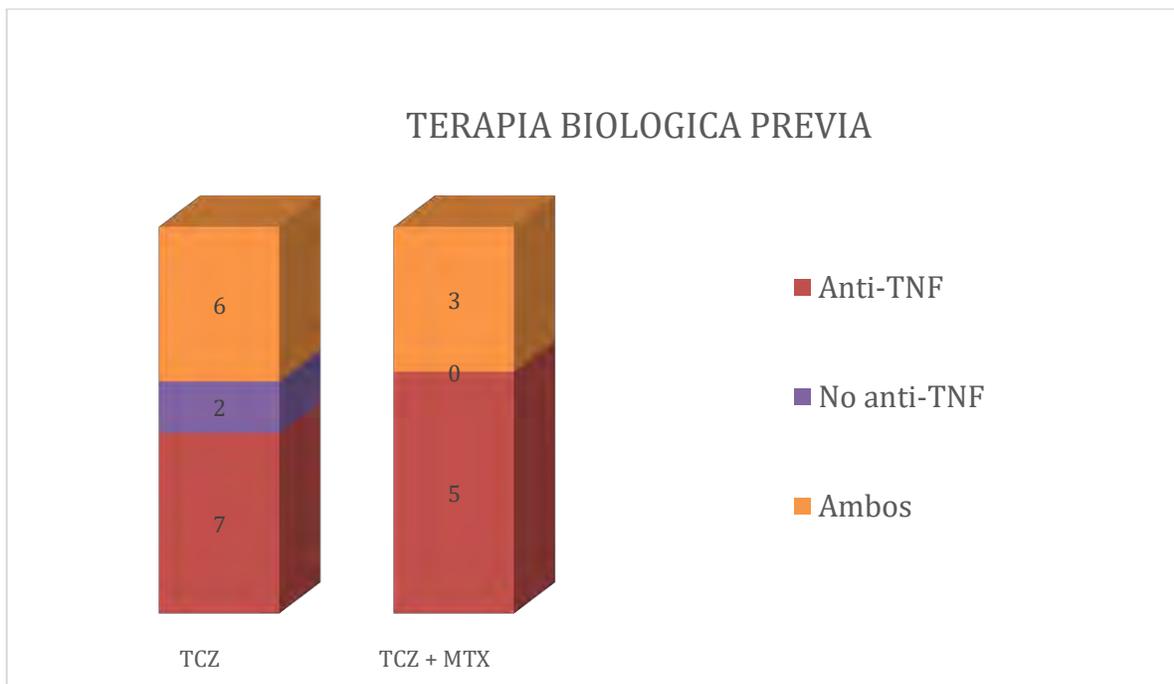
CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTUDIO	FRECUENCIA TOTAL (n=32)
EDAD PROMEDIO (AÑOS)	54.75
SEXO FEMENINO	96.88% (31)
EDAD DEL DIAGNÓSTICO (AÑOS)	38.97
TIEMPO DE EVOLUCION (AÑOS)	15.94
USO PREVIO DE FARME DISTINTO DE MTX	75% (24)
USO DE TERAPIA BIOLÓGICA PREVIA	71.87% (23)
GRUPO TCZ	68.8% (15)
GRUPO T2C+MTX	80% (8)
USO DE ESTEROIDE PREVIO	50 % (16)
ESTEROIDE AL TERMINO DEL AÑO	28% (9)

El 75% de los pacientes que se incluyeron en el grupo de estudio habían utilizado un FARME sintético distinto del MTX previo a la terapia con tocilizumab, como es el caso de leflunomida, hidroxicloroquina y sulfazalazina los cuales fueron suspendidos por falla.

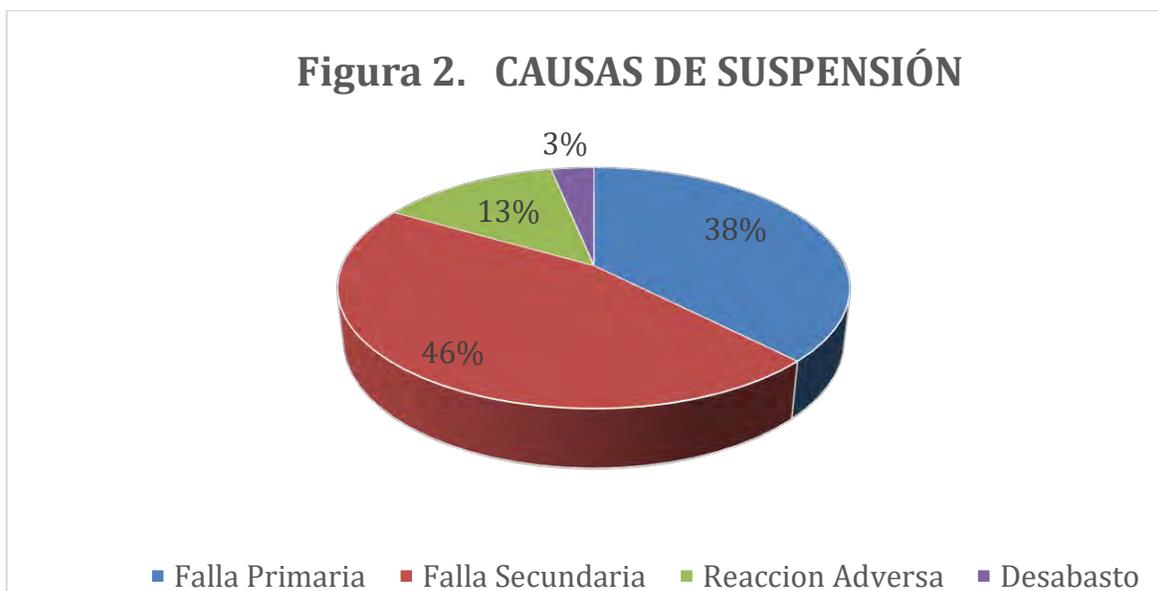
El 71.87% (23 pacientes) de los pacientes del estudio habían utilizado alguna terapia biológica previa distinta de anti-IL6. Para el grupo del TCZ el 68.18% (15 pacientes) de los pacientes utilizaron terapia anti TNF y no anti TNF previamente de ellos 4 pacientes habían sido tratados con un anti TNF, 3 pacientes con dos anti-TNF, 2 pacientes con triple antiTNF y no anti-TNF, 4 pacientes con un antiTNF y no anti-TNF, 1 paciente con un no anti-TNF y 1 paciente con dos anti-TNF.

Para el grupo del TCZ +MTX el 80% (8 pacientes) de los pacientes habían utilizado terapia biológica previa de estos 2 pacientes con un anti TNF; 3 pacientes con 2 anti TNF y 3 pacientes con un anti-TNF + no anti-TNF. En el entendido que las terapias nunca fueron combinadas para ninguno de los grupos. (ver grafica 1).

Grafica 1



Tomado en cuenta que para ambos grupos la terapia se modificó por falla primaria, falla secundaria, desabasto y efectos adversos. (ver figura 2)



Respecto al uso del esteroide previo al inicio de la terapia biología con Anti IL6, el 50% de los pacientes utilizaban dosis bajas de esteroide y al termino solo 26% (9 pacientes) continuaron con esteroide a dosis bajas, salvo 1 paciente con afección extraarticular a nivel ocular que utilizo dosis medias.

Ver

tabla

2

Tabla 2. Pacientes con uso de esteroide				
		PREVIO	ACTUAL	Sin esteroide
TCZ	n: 22	9	4	81.8 %
TCZ+ MTX	n: 10	7	2	71.9%

Resultados primarios y secundarios

El objetivo primario fue comparar el scores DAS-28 y CDAI al inicio de la terapia con ANTI IL6 en monoterapia y combinada, realizando otra medición al año del tratamiento pacientes con TCZ en monoterapia y terapia combinada (TCZ + MTX). Los resultados secundarios fueron comparar los niveles de VSG y PCR al inicio y al año del tratamiento entre ambos grupos. Así como reportar los efectos secundarios principales de la muestra general.

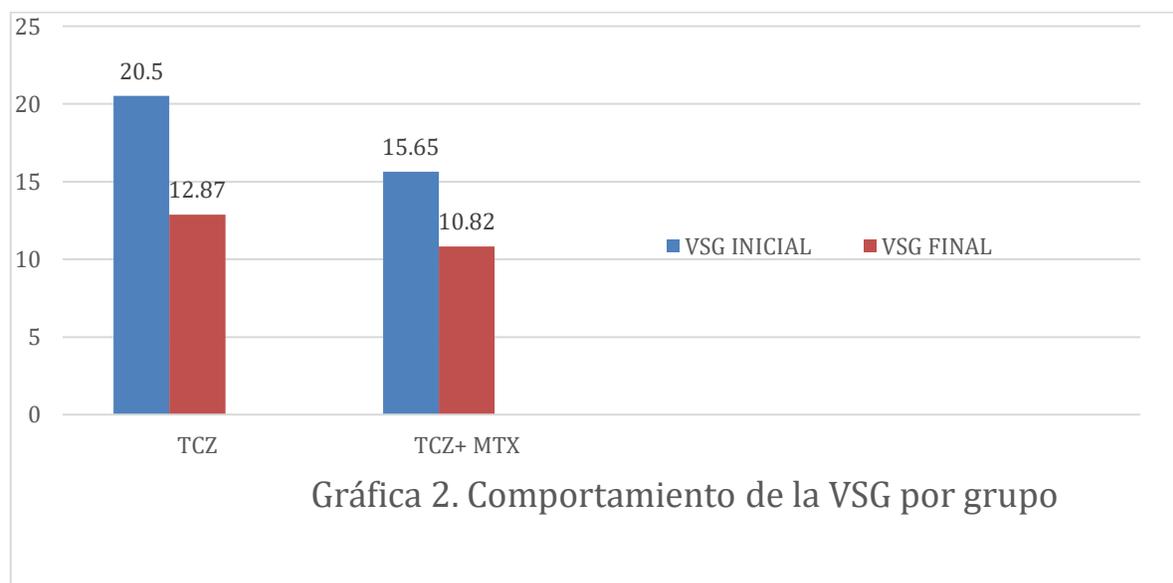
El score DAS 28 al inicio de la terapia con TCZ se reporto con una media de 3.65 puntos (2.09-5.15) y el DAS 28 actual con una media de 1.79 puntos (0.77-3.03) en la combinación de ambos grupos.

Se realizo una prueba de U de Mann-Whitney para comparar el grupo de pacientes con TCZ y TCZ +MTX sin presentar ninguna diferencia estadísticamente significativa para el DAS 28 ($p=0.19$) que puede estar en relación al tamaño del grupo de estudio.

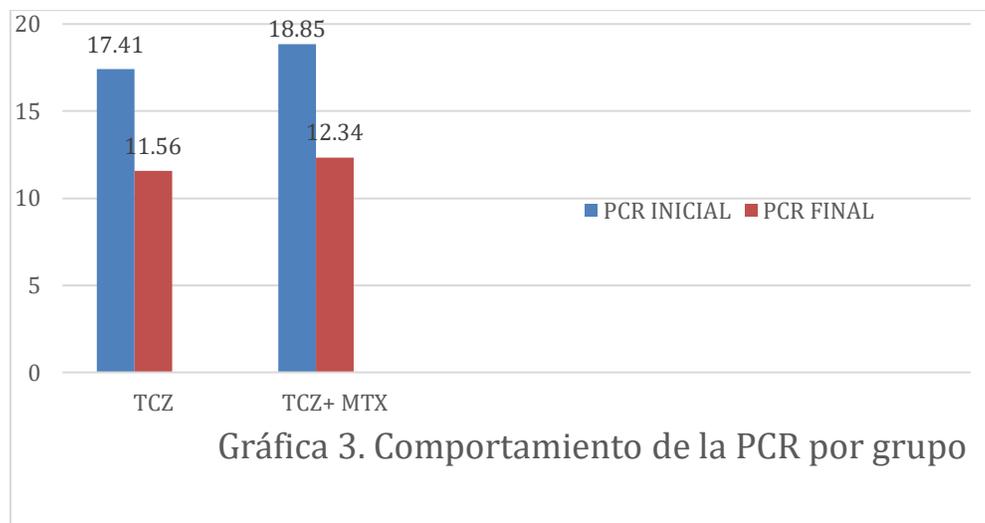
Por lo que se realizo una tabla de contingencias donde se observa que en el grupo TCZ 13 pacientes con DAS 28 compatible con actividad moderada de la enfermedad, 8 pacientes con DAS28 con actividad leve y 1 paciente en remisión (este se incluyo por evento adverso grave a no anti-TNF y falla a los anti TNF) de los cuales el 86.4 (19 pacientes) obtuvieron remisión y solo el 13.6% (3 pacientes) actividad leve. En el grupo de TCZ-MTX 4 pacientes con DAS 28 compatible con actividad moderada de la enfermedad, 2 pacientes con DAS28 con actividad leve y 1 paciente en remisión (este se incluyó por actividad extraarticular con falla a Anti TNF) de los cuales el 70% (7 pacientes) obtuvieron remisión y el 30% (3 pacientes) actividad leve. (ver tabla 3)

	DAS INICIAL		DAS FINAL		
			Remisión	Actividad leve	Actividad moderada
TCZ	Remisión	1	1	0	0
	Actividad leve	8	8	0	0
	Actividad moderada	13	10	3	0
	Total		86.4%	13.6%	0%
TCZ + MTX	Remisión	1	1	0	0
	Actividad leve	3	2	1	0
	Actividad moderada	6	4	2	0
	Total		70%	30%	0%

Se realizó comparación de la VSG inicial frente a la VSG al año de tratamiento entre ambos grupos mediante una prueba de Mann-Whitney donde no se encontró una diferencia estadísticamente significativa. ($p=0.10$) con un rango promedio de 20.5 al inicio y 12.87 al año para el grupo TCZ y 15.65 al inicio y 10.82 al año para el grupo TCZ + MTX. Al obtener el gráfico podemos observar que el grupo que mantiene una medición de VSG menor es el TCZ al año de tratamiento versus TCZ+MTX. Ver gráfica 2

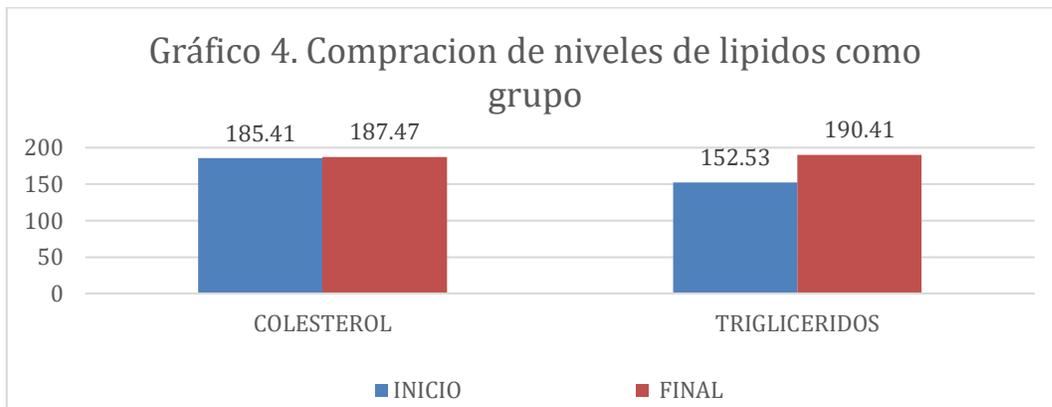


Se realizó comparación de la PCR inicial frente a la PCR al año de tratamiento entre ambos grupos mediante una prueba de Mann-Whitney donde no se encontró una diferencia estadísticamente significativa. ($p=0.33$). Al obtener el gráfico podemos observar que el grupo que mantiene una medición del promedio de PCR menor es el TCZ al año de tratamiento versus TCZ+ MTX. Ver gráfica 3

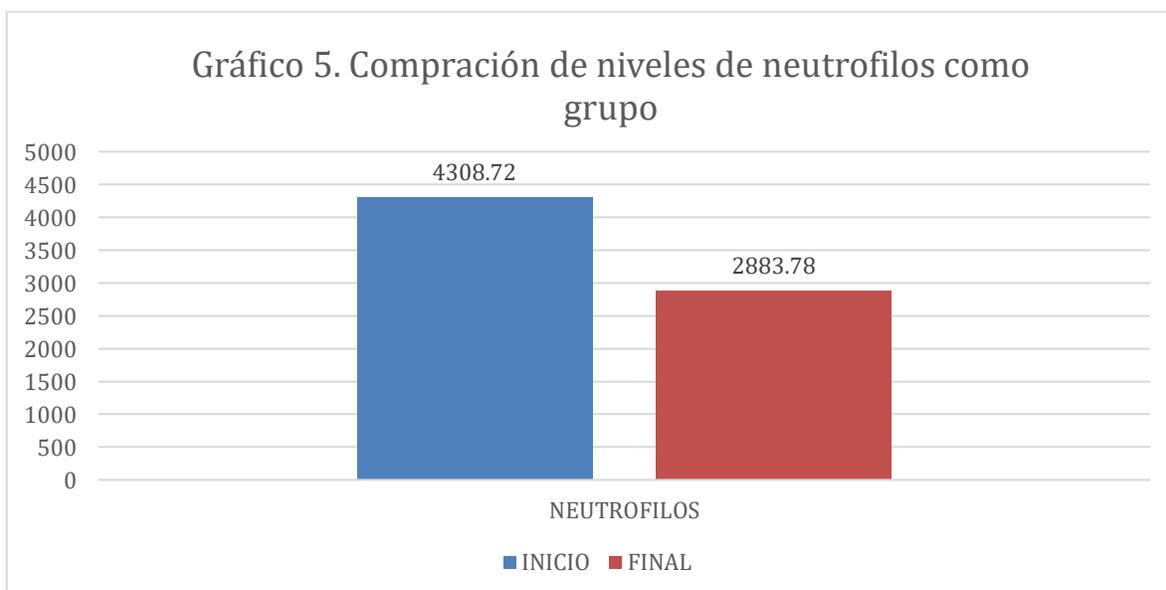


Se obtuvieron además los niveles de lípidos (colesterol y triglicéridos), transaminasas (AST y ALT) de la química sanguínea, así como niveles de neutrófilos y plaquetas de la biometría hemática y se realizaron dos mediciones previo a la terapia anti IL6 y la segunda medición se realizó al año de la terapia para los dos grupos.

Para el colesterol la cifra promedio fue 185.41 mg/dl (84-267) para la medición inicial y 187.47 (91-430) para la medición final. Respecto a los niveles de triglicéridos se obtuvo un promedio de 152.53 (70-302) en la medición inicial y 190.41 (85-398) para la medición final. Ver grafica 4



Para los neutrófilos la cifra promedio fue 4308 (2060-7330) para la medición inicial y 2883 (1310-6300) para la medición final. Ver gráfica 5



Para las plaquetas la cifra promedio fue 311,250 (162-615) para la medición inicial y 213,818 (234-411) para la medición final. Ver gráfica 6



Los eventos adversos más comunes fueron infecciones de vías urinarias 78.1% (25 pacientes), las infecciones de respiratorias altas en 37.5% (12 pacientes), seguida de infección de vías gastrointestinales y la transaminasemia 9.4% (3 pacientes) respectivamente, en estos 3 pacientes se redujo a la dosis de TCZ a la mitad (4mg/kg) y un caso de herpes zoster, los cuales se muestran en la tabla 4.

Tabla. 3

EFEKTOS ADVERSOS	FRECUENCIA (n=32)
Infecciones Urinarias	78.1% (25)
Infecciones de vías respiratorias altas	37.5 % (12)
Infecciones gastrointestinales	9.4% (3)
Transaminasemia	9.4% (3)
Herpes zoster	3.1 (1)

No se registraron infecciones graves, anafilaxis, perforaciones gastrointestinales, reacción asociadas a aplicación del fármaco.

ANALISIS Y DISCUSION

El TCZ ha demostrado en varios ensayos clínicos ser eficaz en disminuir la actividad de la enfermedad e inhibir la progresión radiológica en pacientes con AR.

El mayor porcentaje de pacientes en remisión según el índice DAS28 podría estar en relación con el efecto del TCZ en los reactantes de fase aguda y la influencia de la VSG en la fórmula del DAS 28.

Los resultados obtenidos no han indicado diferencias significativas en la efectividad clínica entre TCZ en monoterapia en comparación con terapia combinada con FAME sintéticos; estos hallazgos son similares a los de otros ensayos clínicos.

Por otro lado se observó que el retiro del esteroide sistémico en el grupo TCZ fue mayor que para el grupo de terapia combinada a lo largo del año de tratamiento.

Respecto a las alteraciones serológicas se obtuvieron datos similares a los reportados en la literatura con aumento de lípidos a expensas de triglicéridos, disminución de los reactantes de fase aguda, trombocitopenia y neutropenia secundario a mecanismo de acción sin reportarse efectos secundarios graves.

Las complicaciones encontradas la más prevalente fue la infección urinaria así como las infecciones de vías respiratorias alta, transaminasemia, así como un caso de herpes zoster sin complicaciones graves observadas, ligeramente mayores en el grupo de terapia combinada.

Todos estos datos coinciden con los reportados en la literatura internacional en los estudios clínicos

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Considerando que es el primero de su tipo en Centro Médico Nacional 20 de Noviembre podemos darnos cuenta que los pacientes tratados en monoterapia presentan mejoría clínica importante medida mediante escala DAS 28 con remisión en el 83.4% de los pacientes e incluso solo el 16% mantuvo actividad leve cumpliendo las metas de manejo medico según las guías internaciones ACR/ EULAR.

Por todo lo anterior se considera la monoterapia con anti IL6 como opción más de tratamiento para manejo de los derechohabientes con menos comorbilidades que la terapia combinada.

Con la recomendación de continuar el seguimiento del estudio para documentar la respuesta y las complicaciones secundarias al tratamiento y en caso posible ampliar el universo de estudio.

ANEXO CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ANEXO 1

	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	JUNIO
Revisión bibliográfica	X				
Elaboración del protocolo	X				
Revisión por comité de investigación y ética		X			
Obtención de la información			X		
Procesamiento y análisis de los datos				X	
Elaboración del informe técnico final				X	
Presentación de la tesis					X

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS											
Nombre											
Registro			Edad			Sexo					
Variables correspondientes a las características de la artritis reumatoide											
Edad al dx		Años		Tiempo de evolución		Años		FR	U/ml		
ACPA		U		VSG		mm/hr		PCR	mg/l		
DAS 28			CDAI								
Variables correspondientes a tratamientos previos											
Terapia biológica con anti-TNF previa 1. Si 2. No			Motivo de suspensión de anti-TNF 1. Falla primaria 2. Falla secundaria			Terapia biológica no anti-TNF previa 1. Rituximab 2. Abatacept		Esteroide	mg		
Otros FARMES:			LFN		mg	HQC		mg	SFZ	mg	
Variables asociadas a TCZ											
Tiempo de tx		meses	Dosis		mg/kg	MTX		mg	Esteroide	mg	
Motivo de suspensión del MTX			1. Mejoría 2. Elevación de transaminasas 3. Alteraciones hematológicas 4. Toxicidad 5. Infecciones 6. Suspendido por el paciente			Causa de suspensión del Esteroide			1. Mejoría 2. Toxicidad 3. Infecciones 4. Suspendido por el paciente		
Variables asociadas a seguridad del tratamiento con TCZ											
Colesterol			mg/dl		TGO		mg/dl		Neutrófilos	mm ³	
Triglicéridos			mg/dl		TGP		mg/dl		Plaquetas		mm ³
Infecciones		1. Neumonía 2. Infecciones urinarias 3. Infecciones por bacterias piógenas 4. Nasofaringitis 5. Diarrea 6. Bronquitis 7. Celulitis 8. Varicela			Infecciones oportunistas 1. Herpes zóster 2. Tuberculosis			Perforación gastrointestinal 1. Si 2. No			
Neoplasias		1. Neoplasias sólidas 2. Neoplasias hematológicas		Anafilaxia		1. Si 2. No	Infarto al miocardio		1. Si 2. No		
EVC/ Eventos cerebrovasculares		1. Si 2. No		Eventos de sangrado serios		1. Si 2. No	Alteraciones desmielinizantes		1. Si 2. No		
Reacción en el sitio de inyección		1. Si 2. No		Reacción seria de hipersensibilidad		1. Si 2. No	Muerte		1. Si 2. No		

BIBLIOGRAFIA

Hochberg, Marc C., Silman, Alan J., Smolen JS. Rheumatology. Vol 2.; 2015.

doi:10.1017/CBO9781107415324.004.

Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, Rodríguez-Amado J, Goycochea-Robles M, Madariaga M, Zamudio J, Santana N and Cardiel M, Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology, J Rheumatol 2011;86;3-8.

Van Oosterhout M, Bajema I, Levarht EW, Toes RE, Huizinga TW, Van Laar JM, Differences in Synovial Tissue Infiltrates Anti-Cyclic Citrullinated Peptide-Positive Rheumatoid arthritis and Anti-cyclic Citrullinated Peptide-Negative Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 2008; 58: 53–60.

Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid Arthritis; Best Practice & Research Clinical Rheumatology 24 (2010) 733–745.

David L Scott, Frederick Wolfe, Tom W J Huizinga. Rheumatoid Arthritis, Lancet 2010; 376: 1094–1108.

Aletha D, Silman A. Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: ACR/EULAR. Ann Rehum Dis. 2010; 69:1580-8

Song Y, Kang H. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. QJ Med 2010; 103:139–146.

Salaffi F., Ciapetti A., Int. J. Clinical Disease Activity Assessments in Rheumatoid Arthritis. Clin. Rheumatol. (2013) 8(3), 347–360.

Validation of the Disease Activity Score 28 (DAS28) and EULAR Response Criteria Based on CRP Against Disease Progression in Patients with Rheumatoid Arthritis, and Comparison with the DAS28 based on ESR. Wells GA, Becker JC, et al. Ann. Rheum. Dis. 68(6), 954–960 (2009).

Assessing Remission in Clinical Practice. Mierau M, Schoels M, Gonda G, Fuchs J, Aletaha D, Smolen JS. *Rheumatology (Oxford)* 46(6), 975–979 (2007).

Smolen, Landewé, Bijlsma, et. al. EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;0:1–18.

www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/.../WC500054890.pdf

Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond. Shetty A, Hanson R, Korsten P, Shawagfeh H, Arami S, Volkov S, Vila O, Swedler W, Shunaigat A, Smadi S, Sawaqed R, Perkins D, Shahrara S, *Drug Des Devel Ther.* 2014 Mar 28;8:349-64.