



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Efectividad del tocilizumab intravenoso en la práctica clínica usual de una cohorte de pacientes costarricenses con artritis reumatoide



Mauricio Cordero-Alfaro^{a,*}, Carlos León-Céspedes^a y Allan Ramos-Esquivel^b

^a Servicio de Reumatología, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica

^b Departamento de Farmacología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de junio de 2019

Aceptado el 2 de noviembre de 2019

On-line el 10 de febrero de 2020

Palabras clave:

Anticuerpo monoclonal humanizado
Artritis reumatoide
Efectividad
Seguridad
Fármacos modificadores de la enfermedad reumática
Optimización
Tocilizumab

R E S U M E N

Objetivo: Determinar la efectividad y la incidencia de eventos adversos graves del tocilizumab (TCZ) en una cohorte de pacientes costarricenses con artritis reumatoide (AR)

Pacientes y métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de 45 pacientes con AR, refractarios al uso previo de fármacos modificadores de la enfermedad reumática (FAME), que utilizaron TCZ a una dosis inicial de 4 mg/kg intravenoso (IV) cada 4 semanas en asociación con metotrexato o leflunomida. La medida de efectividad fue la incidencia de remisión clínica, determinada cada 3 meses y definida por un puntaje de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones con velocidad de sedimentación globular (DAS28-VSG) menor de 2,6. La seguridad del fármaco se evaluó mediante la tasa de incidencia de eventos adversos severos. Se realizó un modelo de regresión logística uni- y multivariado para determinar las variables asociadas con la probabilidad de remisión a los 3 meses de iniciado el tratamiento.

Resultados: A los 3 meses de tratamiento un total de 22 pacientes (48,9%; intervalo de Confianza [IC] del 95%: 34,3-63,5%) alcanzaron remisión, en tanto que a los 12 meses de terapia con TCZ el valor aumentó a 34 pacientes (75%; IC 95%: 62,3-87,6%). Un total de 18 pacientes (40%; IC 95%: 25,7-54,3%) requirieron aumento de dosis del TCZ de 4 a 8 mg/kg ante la ausencia de remisión. La tasa de incidencia de eventos adversos severos fue de 0,98 por 100 pacientes/año, correspondiendo todos ellos a cuadros infecciosos que resolvieron sin ningún desenlace fatal. Solo el DAS28-VSG inicial se asoció de forma independiente con la probabilidad de remisión a los 3 meses.

Conclusiones: El uso de TCZ IV a una dosis inicial de 4 mg/kg en pacientes costarricenses con AR es efectivo y seguro en la práctica clínica.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Effectiveness of intravenous tocilizumab in routine clinical practice in a cohort of Costa Rican patients with rheumatoid arthritis

A B S T R A C T

Keywords:

Disease-modifying antirheumatic drugs
Rheumatoid arthritis
Effectiveness
Safety
Humanised monoclonal antibody
Optimisation
Tocilizumab

Objective: To determine the effectiveness and the incidence of severe adverse events in a cohort of Costa Rican patients with Rheumatoid Arthritis (RA) treated with intravenous (IV) tocilizumab (TCZ).

Patients and methods: A retrospective analysis was carried out in 45 patients that were unresponsive to disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). The study included patients who received IV TCZ every 4 weeks (4 mg/kg) along with methotrexate or leflunomide. Effectiveness was measured through the incidence of clinical remission according to a disease activity score - erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR) less than 2.6. Safety was assessed by the incidence rate of serious adverse events. An univariate and multivariate logistic regression analysis was performed to assess the association of potential variables with the probability of achieving remission during the first 3 months of TCZ therapy.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maucordero@gmail.com (M. Cordero-Alfaro).

Results: During the 3rd month of TCZ therapy, a total of 22 patients (48.9%; 95% Confidence Interval (CI) 34.3–63.5%) achieved remission. The cumulative incidence of patients with remission at month 12 was 75.0% (n = 34) (95% CI: 62.3–87.6%). A total of 18 patients (40%; 95% CI: 25.7–54.3%) were switched to a 8 mg/kg dose due to the absence of remission. The incidence rate of serious adverse events was .98 per 100 patients/year, all of them due to infectious diseases with no fatal events reported. Only basal DAS28-ESR was associated with the probability of achieving remission at month 3.

Conclusions: IV TCZ (4 mg/kg) is an effective and safe treatment for RA patients in a clinical setting in Costa Rica.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica sistémica que afecta predominantemente las articulaciones, generando daño y consecuente compromiso funcional del paciente, siendo en algunos casos irreversible¹. El tratamiento de la AR incluye el uso de bajas dosis de prednisona y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), en conjunto con fármacos modificadores de la enfermedad reumática (FAME), los cuales han demostrado mejorar la funcionalidad física y retardar el daño articular¹. Pese a que la incorporación de terapias biológicas y sintéticas contra el factor de necrosis tumoral, células B o células T ha generado mayores tasas de respuesta clínica, de un 30 a un 40% de los pacientes fallan al alcanzar y mantener una respuesta clínica mayor según los criterios del *American College of Rheumatology* (ACR), o una buena respuesta según los criterios definidos por la *European League Against Rheumatism* (EULAR)^{2,3}. Estas limitantes han llevado al desarrollo de nuevos fármacos como el tocilizumab (TCZ). Este medicamento es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la actividad de la interleucina 6 (IL-6) al evitar la unión de dicha citoquina con su receptor, bloqueando las vías de activación clásica, de transeñalización y de transpresentación⁴. El TCZ ha demostrado en diferentes ensayos clínicos^{5–7} seguridad y eficacia al reducir las concentraciones de proteínas de fase aguda, la sintomatología inflamatoria y la progresión del daño articular, cuando es empleado como monoterapia⁸.

El TCZ ha demostrado en varios ensayos clínicos^{5–11} ser un fármaco seguro y eficaz en el tratamiento de la AR, ya que logra reducir las concentraciones de proteínas de fase aguda, la sintomatología inflamatoria y la progresión del daño articular en pacientes expuestos¹⁰ o no¹¹ al tratamiento previo con FAME biológicos. Además, la eficacia del TCZ ha sido comprobada tanto en la administración subcutánea como intravenosa (IV)⁹ y en diversos esquemas de monoterapia⁸ o de tratamiento combinado⁷. Actualmente el TCZ está aprobado en el tratamiento de la AR con respuesta inadecuada al uso previo de FAME sintéticos o biológicos¹². A pesar de la demostrada eficacia y seguridad del TCZ en los ensayos clínicos supracitados, la mayoría de estos no incluyeron una proporción significativa de pacientes de origen latinoamericano. Recientes estudios han señalado diferencias étnicas en la evolución y respuesta al tratamiento de los pacientes con AR, los cuales han reportado que los individuos de origen hispano presentan tasas más altas de actividad de la enfermedad y menores tasas de remisión clínica^{13,14}. Por lo tanto, este estudio se planteó con el objetivo de evaluar la efectividad del TCZ IV en pacientes costarricenses con AR refractarios al uso previo de FAME sintéticos o biológicos, en un contexto de práctica clínica usual y optimización de la posología al utilizar 4 mg/kg cada 4 semanas como dosis inicial.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo analítico de registros médicos en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, San José, Costa Rica (Caja Costarricense de Seguro Social). El análisis incluyó a

toda la población de pacientes con AR que fue tratada desde que el fármaco estuvo disponible en Costa Rica (enero de 2013) hasta diciembre de 2016. Se incluyó a los sujetos mayores de 18 años con diagnóstico de AR de acuerdo con los criterios de ACR/EULAR 2010, que recibieron el tratamiento con TCZ durante al menos un año durante el período de estudio. La indicación para el tratamiento con TCZ fue la refractariedad al uso de FAME (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina o hidroxicloroquina, en esquemas de combinación y a la máxima dosis descrita para cada medicamento), definida por un puntaje de actividad de la enfermedad en 28 articulaciones con velocidad de sedimentación globular (DAS28-VSG) mayor que 5,1.

Se excluyó a los pacientes con otras enfermedades reumatológicas o inflamatorias distintas de la AR, así como a los pacientes con un seguimiento menor de 12 meses. Las variables de interés se recolectaron del expediente clínico e incluyeron la edad, el sexo, el tabaquismo, la presencia de comorbilidades, la edad al diagnóstico y la duración de la AR, el tiempo entre el diagnóstico de AR y el inicio de TCZ y el uso de FAME. La dosis empleada de TCZ (IV) fue de 4 mg/kg cada 4 semanas, el cual se empleó en asociación con metotrexato y/o leflunomida según criterio del médico tratante. En caso de documentarse falla de respuesta durante el período de seguimiento, definida como DAS28 mayor de 2,6, la dosis de TCZ se modificó a 8 mg/kg cada 4 semanas por vía IV. Los pacientes fueron valorados por el médico reumatólogo al menos cada 3 meses. La efectividad del TCZ se determinó mediante los criterios EULAR según el cambio en la puntuación del DAS28-VSG, evaluado cada 3 meses. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con la respuesta obtenida con el uso de TCZ en remisión (DAS28-VSG < 2,6), actividad baja (2,6 < DAS28-VSG < 3,2), actividad moderada (3,2 < DAS28-VSG < 5,1) y actividad severa (> 5,1). La seguridad del fármaco fue evaluada mediante la incidencia de eventos adversos severos ocurridos durante el total de seguimiento de los pacientes analizados. Se definió un evento adverso como severo cuando este requiriera la hospitalización del paciente, el uso de tratamiento antibiótico IV o la muerte.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico de la Caja Costarricense de Seguro Social y se apejó a las buenas prácticas clínicas.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como medias y desviación estándar. Las variables categóricas, como frecuencias absolutas y porcentajes. Se calculó para cada variable de efectividad y seguridad el intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se comparó el valor de DAS28-VSG al ingreso del estudio y en la semana 52 mediante la prueba de t-Student para datos pareados, comprobándose previamente los supuestos estadísticos de normalidad y homocedasticidad. Se realizó un modelo de regresión logística univariado y multivariado para identificar las variables asociadas a remisión (según una puntuación de DAS28-VSG < 2,6) a los 3 meses como variable binaria dependiente. El análisis se llevó a cabo con la totalidad de los pacientes que completaron el período de seguimiento previsto (análisis «por protocolo»). Un valor de p menor

Tabla 1
Características clínicas de los pacientes incluidos

| Variable | n (%) |
|---|--------------|
| Sexo | |
| Femenino | 38 (84,4) |
| Masculino | 7 (15,6) |
| Edad (años, DE) | 54,2 ± 10,8 |
| Edad media al diagnóstico de AR (años, DE) | 40,3 ± 11 |
| Comorbilidades (%) | |
| Hipertensión arterial | 27 (60) |
| Diabetes mellitus | 7 (15,5) |
| Dislipidemia | 13 (28,9) |
| Tabaquismo | |
| Positivo | 9 (20) |
| Activo | 2 (4,4) |
| Inactivo | 7 (15,5) |
| Negativo | 36 (80) |
| Tratamientos (%) | |
| FAME sintéticos previos a TCZ | |
| Metotrexato | 45 (100) |
| Leflunomida | 44 (97,7) |
| Hidroxicloroquina | 45 (100) |
| Sulfasalazina | 44 (97,7) |
| Ciclosporina A | 30 (66,6) |
| N.º medio utilizado (DE) | 4,6 ± 0,49 |
| FAME biológicos previos a TCZ | |
| Total de pacientes que utilizaron tratamiento biológico | 8 (17,7) |
| Etanercept | 3 (6,7) |
| Etanercept/rituximab | 4 (8,9) |
| Rituximab | 1 (2,2) |
| Prednisona | |
| Uso | 45 (100) |
| Dosis media (DE) (mg) | 7,56 ± 2,67 |
| Metotrexato oral | |
| Uso | 33 (73,3) |
| Dosis media previa al uso de TCZ (mg) | 19,7 ± 4,25 |
| Variables clínicas | |
| DAS28 (DE) | 5,33 ± 1,15 |
| VES media (mm/h) | 40,35 ± 21,6 |
| Factor reumatoide positivo | 38 (86,3) |
| Anti-péptido cíclico citrulinado | |
| Positivo | 30 (66,7) |
| Indeterminado | 15 (33,3) |
| Duración media de AR (años, DE) | 13,9 ± 8,5 |
| Tiempo medio entre diagnóstico e inicio de TCZ (años, DE) | 12,5 ± 8,5 |

AR: artritis reumatoide; DAS28: actividad de la enfermedad en 28 articulaciones; DE: desviación estándar; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad reumática; TCZ: tocilizumab; VES: velocidad de eritrosedimentación.

de 0,05 se consideró estadísticamente significativo. El análisis se realizó con el programa estadístico SPSS 21.0 para Mac (Chicago, Estados Unidos).

Resultados

Características de los pacientes

Durante el período de estudio se identificaron 45 pacientes que emplearon el medicamento TCZ por vía IV y que cumplieron los criterios de inclusión. Las características generales de los pacientes incluidos se resumen en la [tabla 1](#). La mayoría de pacientes eran mujeres con positividad serológica del factor reumatoide y del anti-péptido cíclico citrulinado.

Efectividad del tocilizumab

La [figura 1](#) muestra la evolución temporal del DAS28-VSG durante las 52 semanas de seguimiento clínico. De acuerdo con los valores de DAS28-VSG, a los 3 meses de iniciado el tratamiento, un total de 22 pacientes (48,9%; IC 95%: 34,3–63,5%) alcanzaron remisión, valor que aumentó progresivamente a los 6 y 12 meses de seguimiento en donde la proporción de pacientes con remisión fue

del 62% (IC 95%: 47,8–76,2%) (n = 28) y del 75% (IC 95%: 62,3–87,6%) (n = 34), respectivamente ([fig. 2](#)). Se detectó una diferencia estadísticamente significativa entre el valor DAS28-VSG medio inicial y el obtenido a las 52 semanas (5,33 vs. 2,18; p < 0,001). El porcentaje de remisión a los 3 meses no fue significativamente distinto entre el subgrupo de pacientes que habían recibido un tratamiento biológico previo y aquellos pacientes *náive* a la terapia biológica (71,4% vs. 45,5%; respectivamente; p = 0,20).

De acuerdo con los criterios de respuesta EULAR, al tercer mes de tratamiento, 22 pacientes (48,9%) obtuvieron buena respuesta, 18 pacientes (40%) respuesta moderada y solo 5 pacientes (11,1%) no respondieron a la terapia. Un total de 18 pacientes (40%; IC 95%: 25,7–54,3%) requirieron aumento de dosis del fármaco a 8 mg/kg, lo cual ocurrió en el mes 6,5 ± 4,48 de iniciado el TCZ. Con el aumento de dosis, solo 2 pacientes presentaron fallo persistente al tratamiento.

El análisis univariado y multivariado de los potenciales determinantes de remisión al tercer mes de tratamiento (de acuerdo con el valor de DAS28-VSG < 2,6) se muestra en las [tablas 2 y 3](#). Si bien el sexo femenino se asoció a mayor probabilidad de remisión en el análisis univariado, únicamente el DAS28-VSG basal se asoció de forma independiente a la probabilidad de remisión a los 3 meses después del análisis multivariado ajustado por las otras variables confusoras.

Incidencia de eventos adversos severos

Durante el total del período de seguimiento (mediana de seguimiento: 12 meses), se contabilizaron 6 eventos infecciosos severos que afectaron a 4 pacientes, para una incidencia acumulada del 8,8% (IC 95%: 0,05–17,1%) y una tasa de incidencia de 0,98 eventos por cada 100 pacientes/año. Específicamente se diagnosticaron 3 eventos de neumonía adquirida en la comunidad, 2 infecciones complicadas del tracto urinario y una gangrena de Fournier. Ninguna de estas complicaciones produjo un desenlace fatal y todos los casos se resolvieron con el uso de terapia antibiótica.

Discusión

El presente estudio describe por primera vez los resultados de efectividad y seguridad del TCZ por vía IV con una dosis inicial de 4 mg/kg cada 4 semanas en una población costarricense. El uso del TCZ se asoció a una reducción de los parámetros de actividad de la AR tanto por variables clínicas como analíticas. En concreto, la incidencia acumulada de remisión a los 6 meses fue del 62%, porcentaje muy superior al obtenido en el ensayo clínico publicado por Smolen et al., en el cual se reportó un porcentaje de remisión a los 6 meses del 13% al utilizar la misma dosis y vía de administración de TCZ que la empleada en este grupo de pacientes⁷. Si bien el objetivo del supracitado ensayo clínico no fue la remisión según DAS28-VSG, sino la ACR20, las diferencias en los porcentajes de remisión son muy amplias. Estas discrepancias pueden explicarse por las distintas características basales de los pacientes incluidos, siendo las principales diferencias el origen étnico y la presencia de pacientes más jóvenes y con mayor exposición a FAME en el presente estudio.

La tasa de remisión reportada a los 6 meses fue también superior a la descrita en un estudio observacional canadiense, en el cual se reportó un porcentaje de remisión del 36,3% al emplear TCZ (8 mg/kg) como monoterapia o terapia combinada en un grupo de pacientes previamente tratados con algún FAME¹⁵. Sin embargo, otros autores han reportado tasas de remisión a los 6 meses más congruentes a las descritas en este estudio. En específico, las tasas de remisión, publicadas para una cohorte de pacientes españoles¹⁶, italianos¹⁷ y japoneses¹⁸, fueron del 75,5, 52,3 y 47,6%, respectiva-

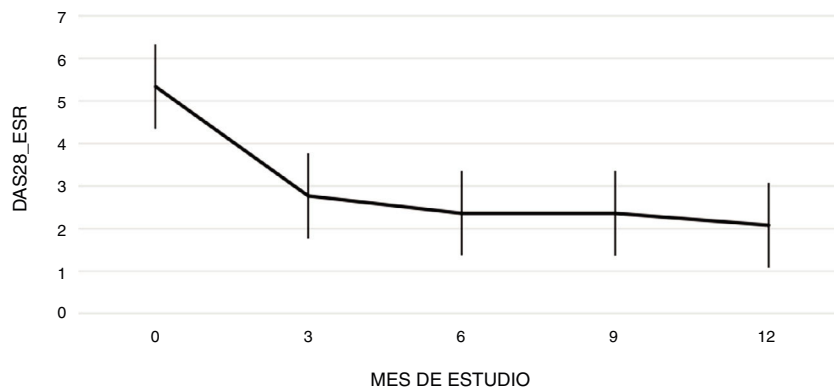


Figura 1. Evolución del DAS28-VSG en la población estudiada durante el período de seguimiento en tratamiento con tocilizumab. DAS28-VSG: actividad de la enfermedad en 28 articulaciones con velocidad de sedimentación globular.

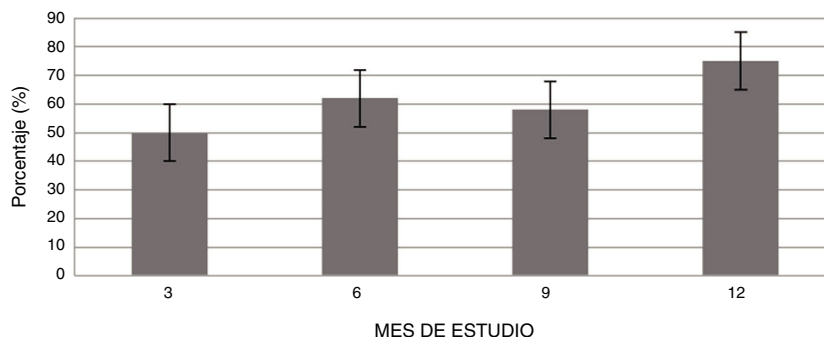


Figura 2. Pacientes en remisión (DAS28-VSG < 2,6) durante las visitas de seguimiento clínico. DAS28-VSG: actividad de la enfermedad en 28 articulaciones con velocidad de sedimentación globular.

Tabla 2
Análisis univariado de potenciales variables predictivas de remisión (DAS28 < 2,6) a los 3 meses

| Variable | No remisión | Remisión | Valor de p |
|--|---------------|---------------|------------|
| Sexo femenino (%) | 16 (42,4) | 22 (57,6) | 0,04* |
| Edad | 52,8 ± 11,3 | 55,1 ± 11,3 | 0,53 |
| Tiempo de evolución AR | 15,5 ± 10,44 | 13,44 ± 7,25 | 0,46 |
| Tiempo entre diagnóstico e inicio de TCZ | 14,10 ± 10,19 | 12,00 ± 7,18 | 0,45 |
| Uso previo de biológicos (%) | 2 (28,6) | 5 (71,4) | 0,22 |
| DAS28 inicial | 5,78 ± 1,19 | 4,88 ± 1,01 | 0,01* |
| VES inicial | 43,95 ± 23,79 | 35,55 ± 18,47 | 0,22 |

DAS28: actividad de la enfermedad en 28 articulaciones; TCZ: tocilizumab; VES: velocidad de eritrosedimentación.

* Estadísticamente significativo p < 0,05.

Tabla 3
Análisis multivariado de potenciales variables predictivas de remisión (DAS28 < 2,6) a los 3 meses

| Variable | OR | IC 95% | | Valor de p |
|--|-------|----------|----------|------------|
| | | Inferior | Superior | |
| Sexo femenino | 0,111 | 0,010 | 1,294 | 0,079 |
| Edad | 1,037 | 0,955 | 1,127 | 0,382 |
| Tiempo de evolución AR | 0,803 | 0,252 | 2,557 | 0,710 |
| Tiempo entre diagnóstico e inicio de TCZ | 1,176 | 0,362 | 3,821 | 0,788 |
| Uso previo de biológico (%) | 3,226 | 0,297 | 35,081 | 0,336 |
| DAS28 inicial | 0,409 | 0,171 | 0,974 | 0,044* |
| VES inicial | 1,002 | 0,953 | 1,053 | 0,949 |

DAS28: actividad de la enfermedad en 28 articulaciones; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; TCZ: tocilizumab; VES: velocidad de eritrosedimentación.

* Estadísticamente significativo p < 0,05.

mente, aunque en tales escenarios se empleó una dosis de TCZ de 8 mg/kg.

A pesar de que algunos estudios farmacológicos han demostrado que la farmacocinética del TCZ no se ve afectada por la etnicidad ni por las condiciones inflamatorias de la AR¹⁹, la variabilidad observada en la respuesta farmacológica al TCZ en distintas pobla-

ciones hace suponer la existencia de una distribución no uniforme de ciertas variables predictivas entre los grupos analizados, como por ejemplo la edad, el tiempo de evolución de la AR y el DAS28-VSG al inicio del tratamiento. En concreto, varios autores coinciden al identificar las edades tempranas y un DAS28-VSG inicial bajo como factores predictivos de respuesta al TCZ. Pers et al. describe-

ron que los pacientes de menor edad presentaban mejores tasas de respuesta al TCZ en comparación con individuos añosos²⁰. Por su parte, Narváez et al. reportaron que un puntaje elevado de DAS28-VSG al inicio de la terapia con el agente biológico se asoció a la falla de remisión temprana con el uso de TCZ IV²¹. En congruencia con tales reportes, nuestros hallazgos identificaron como única variable independiente asociada a la falla de remisión el DAS28-VSG basal. La identificación de esta variable pronóstica es de utilidad clínica ya que podría seleccionar un grupo de pacientes en los que el inicio de una dosis de 4 mg/kg no sea el abordaje más recomendado. Otras variables predictivas recientemente descritas son las altas concentraciones basales de IL-6 y los bajos niveles del receptor soluble de esta citoquina, los cuales permiten identificar a un subgrupo de pacientes con especial beneficio de esta terapia²².

Este estudio reporta la experiencia de un grupo de pacientes de origen étnico distinto al estudiado en los ensayos clínicos que demostraron la eficacia y seguridad del TCZ IV¹⁸. Este hallazgo es de relevancia por cuanto estudios epidemiológicos recientes han demostrado que la población hispana se caracteriza por tener altos índices de actividad de AR y menores tasas de respuesta clínica en contextos similares, en relación con el estatus socioeconómico bajo y el difícil acceso a los servicios de salud de este grupo étnico, en comparación con otras poblaciones de países desarrollados²³.

Sin embargo, el presente estudio demuestra que a pesar de estos factores socioculturales, el uso del TCZ confiere respuestas de efectividad similares o superiores a las descritas en otras poblaciones de países industrializados.

Pocos estudios han publicado la efectividad clínica de una dosis inicial de 4 mg/kg de TCZ por vía IV. Aunque algunos ensayos clínicos han reportado que esta dosis puede ser inferior a la administración de 8 mg/kg cada 4 semanas^{7,24}, los datos del presente análisis demuestran que este abordaje puede ser efectivo cuando se emplea como dosis inicial en pacientes con fallo previo a FAME sintéticos. Además, otros ensayos clínicos no han evidenciado estas diferencias en la eficacia del TCZ de acuerdo con la dosis empleada⁶. No obstante, los hallazgos de este estudio observacional deben ser confirmados de forma prospectiva y sustentados a partir de evidencia científica derivada de ensayos clínicos que comparen ambas dosis de TCZ en busca de un esquema óptimo que maximice la relación coste-efectividad, sobre todo en poblaciones con limitado acceso a recursos económicos. Además, un seguimiento más prolongado de esta cohorte de pacientes será de particular utilidad clínica para conocer los efectos a largo plazo de la dosificación empleada del TCZ.

En términos de seguridad se encontró un comportamiento semejante al descrito en otros estudios de farmacovigilancia. Por ejemplo, Morel et al.²⁵ describieron una cohorte francesa de casi 1.500 pacientes en la que los pacientes con AR y expuestos a TCZ presentaron una mayoría de complicaciones infecciosas severas que ocurrieron en vía aérea inferior y en tejidos blandos (35 y 32% del total de eventos infecciosos documentados), con una tasa de incidencia de 4,7/100 pacientes/año.

Los hallazgos de este estudio deben ser interpretados con cautela debido al carácter retrospectivo y al diseño no controlado del mismo, con lo cual se pudo incurrir en sesgos de selección. Además, el tamaño muestral y el carácter unicéntrico del análisis disminuyen la validez externa de los hallazgos. Otra limitante de este estudio fue la ausencia de la determinación de otras variables de respuesta al fármaco como escalas de funcionalidad y calidad de vida, las cuales no fueron rutinariamente empleadas en la práctica clínica del centro hospitalario estudiado. La omisión de estas variables pudo haber dejado fuera del análisis otros factores que han sido relacionados con la efectividad del TCZ, como por ejemplo las variables psicosociales, la depresión y la fatiga²⁶.

Sin embargo, pese a las anteriores limitaciones, los resultados obtenidos son alentadores por cuanto demuestran la efectividad de una dosis optimizada en un contexto clínico usual. Además, pese a que se empleó un análisis «por protocolo», no ocurrió ninguna pérdida de los pacientes durante el seguimiento, por lo que este tipo de análisis no introdujo sesgos de información en los resultados del estudio.

En conclusión, el presente estudio demuestra la efectividad y seguridad del TCZ IV (4 mg/kg cada 4 semanas) en un grupo particular de individuos costarricenses, a la vez que sugiere la utilidad de un esquema de dosificación optimizado que pueda significar una reducción de los costos asociados al tratamiento de los pacientes con AR.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

A Ramos-Esquivel ha participado en Advisory Boards de Roche, Bayer, Stein y Astrazeneca.

M. Cordero-Alfaro no presenta conflictos de interés.

C. León-Céspedes no presenta conflictos de interés.

Bibliografía

- Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2009;373:659–72.
- Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343:1586–92.
- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. The therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody combined with low dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1552–63.
- Garbers C, Heink S, Kom T, Rose-John S. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17:395–412.
- Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1162–7.
- Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2006;54: 2817–29.
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008;371:987–97.
- Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:88–96.
- Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients with RA at week 97 (SUMMACTA). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:68–74.
- Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1516–23.
- Ishiguro N, Atsumi T, Harigai M, Mimori T, Nishimoto N, Sumida T, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab in achieving clinical and functional remission, and sustaining efficacy in biologics-naïve patients with rheumatoid arthritis: The FIRST Bio study. *Mod Rheumatol*. 2017;27:217–26.
- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:960–77.
- Greenberg JD, Spruill T, Shan Y, Reed G, Kremer JM, Potter J, et al. Racial and Ethnic Disparities in Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Patients. *Am J Med*. 2013;126:1089–99.

14. Bruce B, Fries JF, Murtagh KN. Health status disparities in ethnic minority patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2007;34:1475–9.
15. Haraoui B, Jamal S, Ahluwalia V, Fung D, Manchanda T, Khraishi M. Real-World Tocilizumab Use in Patients with Rheumatoid Arthritis in Canada: 12-Month Results From an Observational, Noninterventonal Study. *Rheumatol Ther*. 2018;5:551–65.
16. Mena-Vásquez N, Manrique-Arija S, Rojas-Giménez M, Ureña-Garnica I, Jiménez-Núñez FG, Fernández-Nebro A. Analysis of Effectiveness, Safety and Optimization of Tocilizumab in a Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis in Clinical Practice. *Reumatol Clin*. 2019;15:21–6.
17. Iannone F, Ferraccioli G, Sinigaglia L, et al. Real-world experience of tocilizumab in rheumatoid arthritis: sub-analysis of data from the Italian biologics' register GISEA. *Clin Rheumatol*. 2018;37:315–21.
18. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T. Effectiveness and Safety of Tocilizumab: Postmarketing Surveillance of 7901 Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014;41:15–23.
19. Zhang X, Peck R. Clinical pharmacology of tocilizumab for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011;4:539–58.
20. Pers YM, Fortunet C, Constant E, Lambert J, Godfrin-Valnet M, De Jong A, et al. Predictors of response and remission in a large cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in clinical practice. *Rheumatology*. 2014;53:76–84.
21. Narváez J, Magallares B, Díaz-Torné C, Hernández MV, Reina D, Corominas H, et al. Predictive factors for induction of remission in patients with active rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45:386–90.
22. Díaz-Torne C, Ortiz MDA, Moya P, Hernandez MV, Reina D, Castellvi I, et al. The combination of IL-6 and its soluble receptor is associated with the response of rheumatoid arthritis patients to tocilizumab. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47:757–64.
23. Massardo L, Pons-Estel BA, Wojdyla D, Cardiel MH, Galarza-Maldonado CM, Sacnun MP, et al. Early rheumatoid arthritis in Latin America: Low socioeconomic status related to high disease activity at baseline. *Arthritis Care Res*. 2012;64:1135–43.
24. Fleischmann RM, Halland AM, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Mela C, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results. *J Rheumatol*. 2013;40:113–26.
25. Morel J, Constantin A, Baron G, Dernis E, Flipo RM, Rist S, et al. Risk Factors of Severe Infections in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tocilizumab in the French Registry Regate. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:1746–54.
26. Corominas H, Alegre C, Narváez J, Fernández-Cid CM, Torrente-Segarra V, Gómez MR, et al. Correlation of fatigue with other disease related and psychosocial factors in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *ACT-AXIS study*. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e15947.