

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Guías argentinas de práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea

Actualización



SOCIEDAD ARGENTINA
DE REUMATOLOGÍA

SOCIEDAD
ARGENTINA DE
REUMATOLOGÍA

Presidente

Dr. Horacio O. Venarotti

Vicepresidente

Dr. Bernardo Pons Estel

Presidente anterior inmediato

Dr. Alfredo S. Arturi

Secretario

Dr. Osvaldo D. Messina

Tesorero

Dr. Gustavo C. Casado

Vocales titulares

Dra. Eleonora Lucero

Dr. Alejandro Nitsche

Dr. Gustavo Citera

Dr. Enrique Soriano

Dr. Rodolfo Pardo Hidalgo

Dra. María Gallo de Sprazzato

Vocales suplentes

Dr. Eduardo Scheines

Dr. Alejandro Alvarellos

Dra. Silvia Larroude

Revisores de cuentas

Dr. Miguel Plaza

Dra. Mercedes García

Directores

José Maldonado Cocco

Julio Hofman

Comité de Revisión

Daniela Battaglia

Rafael Chaparro del Moral

Susana Metta

Virginia Ortíz

Mariano Rivero

Darío Scublinsky

Comité de Honor

Roberto Arana

Carlos Battagliotti

María L. Sormani de Fonseca

Carlos Onetti

Simón Palatnik

Ana A. Porrini

Luis Seijo

Alberto Strusberg

Comité Científico Nacional

Alfredo Arturi

Alberto Berman

Luis J. Catoggio

Gustavo Citera

Diana Dubinsky

Ernesto Gutfraind

Juan Carlos Marcos

Silvia Martins

Osvaldo D. Messina

Sergio Paira

Adriana Pérez Dávila

Oscar Rillo

Horacio Venarotti

Diana Zoruba

Comité Científico Internacional

Graciela S. Alarcón

Mary Carmen Amigo

Roberto Arinoviche

Juan Canoso

Ricardo Cervera

Luis R. Espinoza

Emilio Martín Mola

Yehuda Shoenfeld

María E. Suárez Almazor

Publicación trimestral
© **MV Comunicación & Marketing**® 2011

Reservado todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones u otro sistema de información sin la autorización por escrito del titular del copyright

La Revista Argentina de Reumatología se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

La Revista Argentina de Reumatología es una publicación de la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR).
Av. Callao 384, piso 2, dpto. 6,
(C1022AAQ) Buenos Aires.
ISSN 0327-4411

Editada por
MV Comunicación & Marketing®

Director: Máximo Oberländer
Alvarez Condarco 2550- Beccar
(1643) Pcia. de Buenos Aires
Tel./Fax: (54-11) 4719-6399
E-mail: info@mvcomunicacion.com

www.mvcomunicacion.com

Guías argentinas de práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea

Actualización

INTRODUCCIÓN

Los continuos avances en el conocimiento de la patogenia, evolución y tratamiento de la Artritis Reumatoidea (AR) hacen necesario una actualización regular de las guías de práctica clínica (GPC).

Las primeras GPC-AR de la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) fueron desarrolladas en el período 2003-2004 y actualizadas en el 2008.

La incorporación de nuevas tecnologías de diagnóstico y nuevas drogas en tratamiento requieren de su actualización anual, a fin de incorporar todas las novedades que propendan a una mejor calidad de atención de los pacientes con artritis reumatoidea. En este caso, la aprobación de un nuevo fármaco inmunomodulador biológico ha motivado una revisión bibliográfica y de antecedentes farmacológicos del mismo con igual criterio de rigor científico que el utilizado en la elaboración de las GPC.

Un nuevo fármaco modificador del curso de la enfermedad, que puede constituirse en una alternativa terapéutica para la artritis reumatoidea, ha sido desarrollado por biotecnología y denominado Tocilizumab. El mismo fue aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) el 23 de octubre de 2009, mediante la disposición N° 5468.

AGENTES BIOLÓGICOS: TOCILIZUMAB

El Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido contra el receptor humano de la interleukina 6 (IL-6) y que se suministra a los pacientes por vía endovenosa².

ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA

Al igual que en la guía previa, se realizó una búsqueda de bibliografía en las siguientes bases de datos: PubMed, Lilacs y Cochrane.

Palabras clave: rheumatoid arthritis, early rheumatoid arthritis, elderly rheumatoid arthritis y tocilizumab, acetemra y roactemra.

Límites: humanos, metaanálisis, ensayos controlados aleatorizados, adultos mayores de 19 años.

PubMed: 205 artículos sin límites de búsqueda

Por límite de búsqueda 18 artículos

- Se excluyeron por título: 7
- Se excluyeron por resumen: 3
- Se seleccionaron: 8

Cochrane: 13 artículos

- Se excluyeron por duplicación: 6
- Se excluyeron por título: 3
- Se excluyeron por resumen: 2
- Se seleccionaron: 2

Lilacs: 0 artículo

Aporte propio: 5 artículos

INDICACIONES

TCZ está indicado en combinación con metotrexato (MTX) para el tratamiento de la AR activa de moderada a severa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con una o más drogas modificadoras de la enfermedad (DMARs) o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). En estos

pacientes, TCZ puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX es inadecuado (Disposición de ANMAT N° 5468).

La dosis mínima para adultos de 480 mg y la máxima de 800 mg. Los intervalos entre infusiones deben ser de 4 semanas.

DOSIS E INTERVALOS RECOMENDADOS

La dosis recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal y por infusión intravenosa, a pasar en una hora, siendo la do-

EFICACIA

Se seleccionaron estudios fase III.

Estudios	Métodos	Pacientes	Tratamiento	Desenlace	NE
SAMURAI ³	Multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego. Duración 52 semanas	306 AR < de 5 años (157 TCZ 8 mg y placebo 145)	DMARs o TCZ 8 mg por kg	ACR 20, 50,70 DAS 28 Rx manos y pies con método van der Heide modificado por Sharp	I
OPTION ⁴	Doble ciego, aleatorizado, placebo controlado durante 24 semanas	623 (214 con TCZ 4 mg y 205 con TCZ 8 mg y 204 con placebo)	MTX + Placebo TCZ 4, 8 mg	ACR 20, 50 y 70 FACIT SF 36 HAQ	I
TOWARD ⁵	Doble ciego, aleatorizado, placebo controlado, multicéntrico durante 24 semanas	1220 (802 con TCZ 8 mg y 414 con placebo)	DMARs más placebo DMARs más TCZ 8 mg	ACR 20, 50,70 DAS 28 HAQ FACIT SF 36 Seguridad	I
RADIATE ⁶	Estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado durante 24 semanas	499 (163 con TCZ 4 mg, 175 con 8 con TCZ 8 mg y 160 con placebo)	MTX Placebo o TCZ 4,8 mg	ACR 20, 50, 70 HAQ DAS 28	I
AMBITION ⁷	Ensayo doble ciego durante 24 semanas	673 (265 con TCZ 8 mg y 259 con MTX)	MTX TCZ 8 mg Placebo + TCZ	ACR 20, 50, 70 DAS 28 ERS Remisión con DAS 28 < 2,6 HAQ	I
SATORI ⁸	Multicéntrico, doble ciego, aleatorizado controlado durante 24 semanas	125 (61 con TCZ 8 mg y 64 con placebo)	TCZ 8 mg/MTX placebo o TCZ placebo/MTX	ACR 20, 50, 70 DAS 28 VEGF	I
LITHE ⁹	Multicéntrico, doble ciego, aleatorizado controlado durante 1 año	1196 (398 con TCZ 8 mg y MTX, 399 con TCZ 4 mg y MTX y 393 con placebo y MTX)	MTX con TCZ 8 mg o 4 mg o placebo	ACR 20, 50 70 DAS 28 remisión Rx HAQ	I

FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue.

VEGF: Vascular Endotelial Growth Factor.

La monoterapia con TCZ demostró tasas de respuesta ACR 20, 50 y 70 mayores que para MTX sólo⁷.

El TCZ es eficaz en pacientes con respuesta inadecuada a DMARs^{3,4,5,8,9} y a anti-TNF⁶.

El TCZ demostró disminuir la progresión radiológica^{3,9}.

SEGURIDAD

Los eventos adversos más comunes incluyen infecciones, enfermedades gastrointestinales, cefaleas y reacciones durante la infusión¹².

Las infecciones serias ocurrieron más frecuentemente en la monoterapia con TCZ comparada con la monoterapia con MTX. Las más comunes fueron: neumonía, infección urinaria, diverticulitis y celulitis. Las infecciones fatales fueron raras en el orden de 0,13 eventos por 100 personas¹².

La perforación gastrointestinal ocurrió con una frecuencia de 0,18/100 pacientes-año¹².

El aumento de enzimas hepáticas es dosis dependiente y alcanzó su pico máximo dentro de las dos semanas luego de la infusión. Fue más pronunciado cuando se administró en forma combinada con MTX, pero en la mayoría de los casos retornó al nivel basal durante el seguimiento.

Las reacciones adversas durante la infusión incluyeron hipertensión arterial, cefalea, prurito o erupción cutánea ocurriendo dentro de las 24 horas post-infusión. Generalmente son transitorias y de intensidad leve. Las reacciones anafilácticas ocurrieron en el 0,2% de los pacientes con TCZ.

En los estudios controlados, la neutropenia con cifras menores a 2000/mm³ se observó en el 16 a 39% de los pacientes que recibieron TCZ 8 mg/kg, siendo de proporciones mayores que en el grupo control. En la mayoría de los casos se caracterizaron por ser leves y no asociados a riesgo de infección. La neutropenia con cifras menores a 500 mm³ fue extremadamente rara, excepto en el estudio RADIATE en el que se observó en el orden del 1,5% y en pacientes que habían fracasado a terapias con antagonistas del TNF. El cuadro neutropénico se desarrolló dentro de las 4 a 8 semanas del inicio del tratamiento. También se ha descrito trombocitopenia con cifras menores a 100.000/mm³ en el grupo TCZ versus el grupo control pero no se ha asociado a eventos con sangrado. Los datos clínicos son insuficientes hasta la fecha para evaluar la incidencia de neoplasias en la terapia con TCZ. Incrementos en los niveles de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos se han descrito y coincidieron con la disminución de los parámetros inflamatorios, tales como la PCR¹¹. Sin embargo, el índice aterogénico permaneció constante. No hubo asociación directa entre los niveles lipídicos elevados y la incidencia de enfermedad cardiovascular, pero se requieren estudios prospectivos a largo plazo con puntos finales cardiovasculares para arribar a alguna conclusión definitiva.

La AR puede ser considerada como un factor de riesgo independiente para los eventos cardiovasculares. La seguridad desde los programas de desarrollo para TCZ en AR revisados hasta febrero de 2009 reportan 4009 pacientes que recibieron al menos una dosis de TCZ en estudios de fase I y fase III^{3,4,5,6,8}, o en estudios abiertos con extensiones (9414 pacientes-años de exposición y 2,4 años de seguimiento) detectándose eventos adversos serios en el 14,9/100 pacientes-año e incidencia de muerte 0,53/100 pacientes-año, mientras que la incidencia de eventos cardiovasculares fue comparable con la población de pacientes con AR sin biológicos^{2,10,11,12,13}. Nivel de Evidencia I

CIRUGÍA

La vida media y persistencia del TCZ es de 4 semanas después de la infusión, por lo que los expertos recomiendan suspender TCZ 4 semanas antes de la cirugía siempre y cuando no requiera 5 vidas medias (70 días) en caso de cirugía contaminada. Nivel de Evidencia V

EMBARAZO Y MUJERES EN EDAD FÉRTIL

En mujeres en edad de procrear se sugiere la anticoncepción. Se establece que 3 meses de suspensión constituyen un intervalo razonable para permitir la concepción, debido a que el 97,5% de la droga es eliminada a los tres meses de suspendida¹². Es desconocido el efecto de TCZ sobre la espermatogénesis, por lo tanto los hombres deberían adoptar también la precaución de no embarazarse a su pareja y suspender TCZ al menos 3 meses antes de la concepción.

No existen estudios sobre la administración de TCZ en pacientes embarazadas con AR, por lo tanto no se recomienda su utilización. Nivel de Evidencia V

VACUNACIÓN

Existen escasos datos en la literatura sobre vacunación en pacientes con AR tratados con TCZ.

Las vacunas inactivadas pueden administrarse durante la terapia con TCZ. A pesar de ello, la producción de anticuerpos en respuesta a la inmunización profiláctica puede estar alterada^{13,14,15,16}.

Las vacunas a virus vivos atenuados idealmente deberían administrarse 4 semanas antes de comenzar el tratamiento y estarían contraindicadas en pacientes que reciben TCZ.

Si se requiere una vacuna a virus vivos atenuados en pacientes con TCZ se deberá suspender el tratamiento 70 días antes (5 vidas media de la droga) y el intervalo recomendado para recomenzar el tratamiento sería de 4 semanas. Nivel de Evidencia V

MONITOREO

En los pacientes que reciban TCZ se recomienda monitoreo clínico, de laboratorio y radiológico.

En la práctica diaria, las transaminasas pueden medirse antes de cada infusión durante los 3 primeros meses (4 primeras infusiones) y luego si no existen alteraciones cada 3 meses.

Monitoreo de enzimas hepáticas ALT y AST

Valor de laboratorio	Acción
>1-3 x límite superior del rango de normalidad (LSN) mayor o igual a 3 meses (infusiones) monitorear con intervalos no mayor de 1 mes	Modificar la dosis del metotrexato concomitante, si corresponde y drogas hepatotóxicas. Si los aumentos se mantienen en este rango, disminuir la dosis de TCZ a 4 mg/kg o interrumpirla hasta que los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) se hayan normalizado. Reiniciar con 4 u 8 mg/kg, según sea adecuado clínicamente.
>3-5 x LSN (confirmado al repetir la prueba) monitorear cada 15 días	Interrumpir la dosis de TCZ hasta que los valores sean <3 x LSN. Cuando los valores alcancen <3 x LSN, reiniciar TCZ a una dosis de 4 u 8 mg/kg. Si los incrementos siguen siendo >3 x LSN, discontinuar TCZ.
>5 x LSN	Discontinuar TCZ.

TCZ incrementa el riesgo de neutropenia recomendándose el monitoreo de neutrófilos cada 4 a 8 semanas y en los pacientes que experimenten un recuento menor que 500 células se sugiere discontinuar la medicación.

Manejo del paciente con neutropenia (< de 2000/mm³) y plaquetopenia (<150.000) durante el tratamiento con TCZ para AR¹³

Valor de laboratorio	Acción
Neutrófilos >1000/mm ³ y Plaquetas >100.000	Mantener la dosis Monitorear recuento celular cada 15 días
Neutrófilos 500-1000/mm ³ Plaquetas 50.000 a 100.000/mm ³	Interrumpir la dosis de TCZ. Monitorear recuento celular cada 15 días. Recomenzar TCZ a dosis de 4 mg/kg cuando los neutrófilos estén en 1000/mm ³ y las plaquetas en 100.000. Incrementar la dosis a 8 mg/kg, si resulta adecuado clínicamente.
Neutrófilos < de 500/mm ³ Plaquetas <50.000/mm ³	Discontinuar TCZ. Monitorear recuento celular una vez por semana. Recomenzar TCZ a dosis de 4 mg/kg cuando los neutrófilos estén en 1000/mm ³ y las plaquetas en 100.000. Incrementar la dosis a 8 mg/kg, si resulta adecuado clínicamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud. Secretaría de Políticas. Regulación e Institutos. ANMAT. Disposición N° 5468. Buenos Aires. 23 de Octubre de 2009.
2. Oldfield V, Dhillon S and Plosker G. Tocilizumab: A review of its use in the management of Rheumatoid Arthritis. *Drugs* 2009; 69(5):609-623.
3. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor—Evidence of clinical and radiographic benefit from an X-ray reader-blinded randomized controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1162-1167.
4. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, 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; 371:987-997.
5. 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; 58:2968-2980.
6. 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-TNF biologics: results from a 24-week multicentre randomised placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1516-1523.
7. 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.
8. Norihiro Nishimoto, Nobuyuki Miyasaka, Kazuhiko Yamamoto, 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.
9. Kremer JL, Blanco R, Brzosko M, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate at 1 year: The LITHE study. *Arthritis Rheum* 2010; 19. [Epub ahead of print]
10. Singh J, Beg S, Lopez Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews*, Issue 10, 2010.
11. Schafer JA, Kjesbo NK, Gleason PP. Formulary review of 2 new biologic agents: tocilizumab for rheumatoid arthritis and ustekinumab for plaque psoriasis. *J Manag Care Pharm* 2010; 16(6):402-16.
12. Nurmohamed MT. Newer biologicals agents in the treatment of rheumatoid arthritis: Do the benefits outweigh the risks? *Drugs* 2009; 69:2035-2043.
13. Pham T, Claudepierre P, Constantin A, et al. Tocilizumab: therapy and safety management. *Joint Bone Spine* 2010; 77(Suppl 1):S3-100.
14. Ravikumar R, Anolik J, Looney RJ. Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9:407-415.
15. Tsuru T, Suzaki M, Yoshio N, et al. Immune response to influenza vaccine in patients during the treatment with tocilizumab – comparison with conventional DMARDs and TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(Suppl 2):339.
16. Tsuru T, Terao K, Suzaki M, et al. Immune Response to Pneumococcal Vaccine in Patients with Rheumatoid Arthritis under IL-6 Receptor Inhibition Therapy with Tocilizumab. *Arthritis Rheum* 2007; 56(Suppl 9):S423.

Guías argentinas de práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea
Actualización

Revista Argentina de Reumatología · Año 2011



SOCIEDAD ARGENTINA
DE REUMATOLOGÍA

Av. Callao 384, piso 2, dpto. 6
(C1022AAQ) Buenos Aires, Argentina
Tel.: (54 11) 4371 1759/1643