

# INHIBICIÓN DE LA INTERLEUQUINA - 6, NUEVA OPCIÓN TERAPÉUTICA EN ARTRITIS REUMATOIDE

Luis Zurita Gavilanes

UNERA - Unidad de enfermedades reumáticas y autoinmunes  
Hospital Kennedy y Clínica Alcívar. Guayaquil - Ecuador

## RESUMEN

Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la interleucina-6 (IL-6), a nivel de membrana o en su forma soluble, fue desarrollado entre la farmacéutica japonesa Chugai y la suiza Roche. En Japón tiene indicación para enfermedad de Castleman desde abril de 2005, y para artritis reumatoide (AR) y artritis idiopática juvenil desde abril de 2006. Fuera de Japón

se han desarrollado múltiples ensayos clínicos, demostrando eficacia en varios escenarios de AR, como son: AR precoz (AMBITION), AR establecida refractaria a metotrexato (OPTION) a otros fármacos modificadores de enfermedad (TOWARD) y AR refractaria a anti-TNF- $\infty$  (RADIATE), en monoterapia (AMBITION) y asociado a fármacos de fondo. Igualmente se ha comprobado la eficacia radiológica (LITHE). El TCZ es probablemente el fármaco biológico con el mayor

desarrollo clínico, habiéndose aprobado su comercialización por la agencia europea del medicamento EMEA, con las siguientes indicaciones: TCZ en combinación con MTX está indicado para el tratamiento de la AR activa de moderada a severa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerantes a tratamiento previo con uno ó más DMARDs o antagonistas del TNF. En estos pacientes TCZ puede ser administrado en monoterapia, en caso de intole-

rancia a MTX, o cuando el tratamiento prolongado con MTX tiene una insuficiente respuesta. Revisaremos la eficacia clínica, radiológica, y el perfil de seguridad de TCZ.

## PALABRAS CLAVES:

Tocilizumab, Interleuquina 6, receptor de interleuquina 6, Artritis reumatoide, anti-factor de necrosis tumoral alfa.

## SUMMARY

Tocilizumab (TCZ) is a humanized monoclonal antibody which targets the receptor for IL-6 and developed by the Japanese pharmaceutical company Chugai and the swiss company Roche. In Japan it is already under use for Castleman's disease, Rheu-

matoid Arthritis (RA) and Juvenile Idiopathic Arthritis. The clinical development outside Japan is very extensive and it has shown efficacy in several RA scenarios; early RA (part of the AMBITION study), established MTX-resistant RA (OPTION), RA resistant to other DMARDs (TOWARD) and anti-TNF- $\infty$  resistant RA (RADIATE), in

monotherapy (AMBITION) and associated with other DMARDs. Radiological efficacy has also been proven (LITHE). So TCZ is probably the biologic therapy with the most extensive clinical development before marketing in the western hemisphere. In this review we will specifically deal with clinical and radiological ef-

ficacy as well as its safety profile.

## KEYWORDS:

Tocilizumab, interleukin-6, interleukin-6 receptor, Rheumatoid Arthritis, anti-tumor necrosis factor alpha therapy.

## INTRODUCCIÓN

Existen estudios de desarrollo realizados dentro y fuera de Japón<sup>(1-12)</sup>. En la siguiente gráfica (tabla 1) veremos los diferentes estudios realizados con TCZ (1-12), los estudios iniciales en Japón<sup>(2-6)</sup> preferentemente en monoterapia. En cambio, fuera de Japón, el programa clínico es mucho más extenso<sup>(1,7-12)</sup>, abarcando todas las situaciones posibles que tenemos en una AR.

### Estudios en fase I-II

El primer estudio aleatorizado, doble ciego, con TCZ en AR es fase III que se desarrolla en el Reino

Unido y demuestra la eficacia en la segunda semana con una infusión única endovenosa de TCZ a distintas dosis<sup>(1)</sup>. Sin embargo los estudios farmacocinéticos iniciales, especialmente dirigidos a la búsqueda de la dosis y pauta más adecuada, proceden de un ensayo abierto japonés de fase III<sup>(2)</sup>. Este se realizó en pacientes con AR a los que se les prescribieron 3 dosis IV repetidas de 2, 4 u 8 mg/kg de peso corporal TCZ en intervalos de 2 semanas.

Se comprobó que la vida media (t1/2) del TCZ se ampliaba al aumentar la dosis y con la repetición de las mismas. Así, tras la tercera infusión de 8 mg/kg de TCZ la t1/2

se aproximó a 240 h, cercana a la t1/2 de la inmunoglobulina G1 humana.

Además, sólo con estas dosis más altas se normalizaban reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR) y el amiloide A. La PCR y el amiloide A séricos son proteínas en fase aguda producidas por el hígado como respuesta al estímulo de IL-6, IL-1 y TNF<sup>(13,14)</sup>.

Los inhibidores del TNF, como el infliximab y el etanercept, también reducen la PCR... y sólo en una proporción limitada de pacientes llega a ser totalmente normal<sup>(15)</sup>.

Esto se debe a que probablemente la producción de muchos de los reactantes en fase aguda necesitan de IL-6, y que ésta sea el mediador más importante en su regulación<sup>(13,14)</sup>. Se necesita una cierta concentración de TCZ sérico para inhibir las acciones de IL-6 y en ese sentido la PCR puede servir como indicador indirecto de las concentraciones plasmáticas de TCZ<sup>(2)</sup>. Por tanto, desde el punto de vista farmacocinético, infusiones de dosis altas de TCZ (8 mg/kg) y repetidas parecen ser las más adecuadas<sup>(2)</sup>.

## Estudios en fase II

Como complemento del anterior estudio, se desarrolla un ensayo clínico japonés doble ciego, aleatorizado, en fase II y se comprueba la eficacia y seguridad de 3 infusiones IV de 4 y de 8 mg/kg de TCZ cada 4 semanas (3). Se concluye que, incluso en monoterapia, una

dosis de 8 mg/kg IV cada 4 semanas parece el régimen terapéutico más óptimo.

Es el estudio fase II CHARISMA (Chugai Humanised Anti-human Recombinant Interleukin-Six Monoclonal Antibody) el más relevante<sup>(7)</sup>. De diseño multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, es el único de los que se hace referencia en la tabla 1 que se llevó a cabo exclusivamente en Europa.

Todos los pacientes tenían una AR con respuesta inadecuada a MTX a dosis estable durante al menos 4 semanas antes de la aleatorización. En los siguientes estudios en fase III se exigió una dosis estable de MTX al menos 8 semanas para corregir el posible efecto terapéutico del grupo placebo (grupo de MTX) observado en el estudio CHARISMA. Desde el punto de vista de la eficacia y seguridad del estudio CHARISMA se pueden obtener conclusiones muy interesantes al disponer de 7 brazos terapéuticos: 6 con

dosis distintas de TCZ ev (2, 4 y 8 mg/kg) cada 4 semanas en monoterapia o en combinación con MTX, y un grupo con placebo sólo con MTX (grupo comparador).

El objetivo primario de este estudio fue la respuesta ACR (Colegio Americano de Reumatología) 20 en la semana 16, resultando respecto a los pacientes tratados con placebo más MTX, significativamente superior en el grupo de monoterapia con dosis de 4 y 8 mg/kg de TCZ y en los 3 grupos con MTX y TCZ combinado (2, 4 y 8 mg/kg). Ahora bien el ACR50 y el ACR70 fueron significativamente más eficaces sólo en el grupo de tratamiento combinado con dosis de 8 mg/kg de TCZ más MTX. Por tanto, las infusiones de TCZ (8 mg/kg) cada 4 semanas combinadas con MTX lograron una mejoría significativa en todas las respuestas del ACR20, ACR50 y ACR70.

**TABLA 1**

Ensayo (referencia)	Japón								
	Fase II	Fase III	Fase II	Fase III					
	Fase II (3 - 3)	SATORI (4)	SAMURAI (5 - 6)	CHARISMA (7)	OPTION (8)	TOWARD (9)	RADIATE (10)	AMBITION (11)	RADIATE (12)
Nº pacientes	164	127	306	359	623	1220	499	683	1196
Diseño	Doble ciego	Doble ciego	Abierto	Doble ciego	Doble ciego				
Objetivo	Signos y síntomas	Signos y Síntomas	Diseño radiográfico, signos y síntomas	Signos y Síntomas	Daño radiológico, signos y síntomas				
Población	Fallo de MTX	Fallo de MTX	Fallo de DMAR	Fallo de MTX	Fallo de MTX	Fallo de MTX	Fallo anti-TNF	MTX naive > 6 meses	Fallo de MTX
Grupo terapéutico	TCZ	TCZ	TCZ	TCZ+MTX	TCZ+MTX	TCZ+DMAR	TCZ+MTX	TCZ	TCZ+MTX
Grupo comparador	MTX	MTX	DMAR	MTX	MTX	DMAR	MTX	MTX	MTX
Duración del ensayo	12 semanas	6 semanas	12 meses	16 semanas	6 semanas	6 meses	6 meses	6 meses	2 años (6 meses a 1 año de análisis)

anti-TNF: anti-tumor necrosis factor de necrosis tumoral; DMAR: droga modificadora de AR; MTX: metotrexato; TCZ: tocilizumab

Paralelamente, todos los grupos tratados con TCZ solo o combinado con MTX mostraron mayor descenso del DAS28, siendo nuevamente el grupo de TCZ (8 mg/kg) asociado

a MTX en el que se obtuvo la reducción máxima del DAS28, alcanzándose en el 34% de los pacientes la remisión definida por la DAS28<sup>(7)</sup>.

Las alteraciones de laboratorio de la AR están principalmente en relación con la capacidad de las citocinas proinflamatorias, en especial la IL-6, de producir reactantes

hepáticos de fase aguda<sup>(13,14)</sup>. La corrección de la PCR mostró un modelo, en «dientes de sierra», claramente relacionado con la dosis del TCZ e independiente del MTX.

Se observó un descenso rápido tras la administración de TCZ a las 2 semanas, que es el período mínimo del que disponemos de parámetros de laboratorio. Nuevamente, se observa que la dosis de 8 mg/kg de TCZ (independiente de MTX) es la que produce un descenso más mantenido de ésta. Los cambios en la VSG, como era de esperar, aunque eficaces, son menos bruscos que en la PCR y son mejores con la dosis 8 mg/kg de TCZ<sup>(13)</sup>.

Respecto a la anemia en la AR, uno de sus mecanismos esenciales es la hiperproducción de hepcidina, también reactante hepático de fase aguda, trascendental en la fisiología del hierro, ya que bloquea la ferroportina que es la «puerta» de entrada del hierro al torrente sanguíneo tanto desde el enterocito, una vez producida su absorción, como desde el almacén corporal de hierro (sistema retículo endotelial) para la eritropoyesis medular<sup>(16)</sup>.

Probablemente la corrección de la anemia por TCZ se deba a la corrección de la hiperhepcidemia. Otros parámetros analíticos también se normalizaron progresivamente, como ferritina sérica, amiloide A, fracción 4 del complemento (C4), fibrinógeno, neutrófilos y plaquetas.

También se observó que el perfil de seguridad de TCZ fue adecuado, como se comentará más adelante<sup>(7)</sup>.

### **Estudios de fase III**

Los datos de los estudios fase III fueron ratificados en estudios en fase III. Hasta el momento se tienen 5 ensayos doble ciego (tabla 1)<sup>(8-12)</sup>, de los cuales 3 están ya publicados (OPTION, TOWARD y

RADIATE)<sup>(8-10)</sup> y los 2 últimos (AMBITION y LITHE)<sup>(11,12)</sup> comunicados en los últimos Congresos de Reumatología.

Se dispone de estudios en los escenarios posibles de la AR. Se demuestra la eficacia de TCZ combinado con MTX u otros DMAR (Figuras 3-7), o en monoterapia, tanto en AR precoces como establecidas (Figuras 1-2).

En los ensayos en fase III, las ramas terapéuticas de TCZ son la de 8 mg/kg IV cada 4 semanas en los estudios TOWARD y AMBITION, y adicional la de 4 mg/kg en los estudios OPTION, RADIATE y LITHE. El objetivo primario que es la respuesta ACR20 oscila entre el 70% del estudio AMBITION y el 50% del estudio RADIATE (Figura 5), en la evaluación a las 24 semanas, hay diferencias explicables considerando las diferentes poblaciones de AR (Tabla 1). Los resultados de remisión clínica, utilizando el DAS28 inferior a 2.6, son igualmente buenos, oscilan alrededor del 30% en la semana 24 incluyendo los pacientes con AR refractarias a anti-TNF del estudio RADIATE (Figura 6).

Al 47% en el estudio LITHE a las 52 semanas (Figura 7). Otra peculiaridad del TCZ es la obtención de una respuesta clínica relativamente precoz a las 2 semanas, que es la primera evaluación clínica y analítica, y que con el paso del tiempo los datos de eficacia medida tanto en mejoría del ACR como en índices de remisión suelen aumentar progresivamente<sup>(7-12,17)</sup>. Otros parámetros habituales medidos como la mejoría del HAQ (Cuestionario de Evaluación de la Salud) y la FACIT (Evaluación terapéutica funcional para enfermedades crónicas) también mostraron eficacia terapéutica<sup>(7-12)</sup>.

Los resultados del estudio OPTION y TOWARD son superponibles a los del estudio CHARISMA. El es-

tudio RADIATE consigue remisiones en el grupo terapéutico de TCZ (8 mg/kg) asociado a MTX de un 30% de los pacientes refractarios a anti-TNF (Figura 4), incluso en los refractarios a 2 o 3 anti-TNF<sup>(10)</sup>.

Hasta el momento, los fármacos biológicos con indicación en AR refractaria a anti-TNF (Rituximab y Abatacept), independientemente de tratarse de estudios diferentes, obtienen resultados sensiblemente inferiores al menos de remisión (alrededor del 10%)<sup>(18,19)</sup>. El estudio AMBITION (figura 2) obtiene también resultados interesantes (11). TCZ en monoterapia demuestra una eficacia clínica (ACR20, ACR50, ACR70, HAQ y remisión del DAS28) claramente superior a MTX, lo cual es diferente de lo que ocurre habitualmente con los agentes anti-TNF.

Recordemos que la eficacia clínica en estudios como el TEMPO (Etanercept) o PREMIER (Adalimumab) el anti-TNF es claramente superior cuando se combina con MTX, y disminuye en monoterapia<sup>(20,21)</sup>. Un resultado esperable del estudio AMBITION es que en el subgrupo con AR de duración menor de 2 años, se consiguieron índices de remisión muy superiores a los de duración mayor de 2 años, tanto con TCZ como en el grupo de MTX.

Los estudios en fase III japoneses SATORI y SAMURAI, ambos con TCZ en monoterapia, obtienen resultados superiores a MTX y DMAR, respectivamente. Se recuerda que el manejo terapéutico de la AR en Japón es sensiblemente distinto al que se realiza en Europa y EEUU así, entre otras, la dosis máxima recomendada de MTX es 8 mg por semana<sup>(22)</sup>.

ESTUDIOS DE TCZ en monoterapia (Figuras 1 y 2)

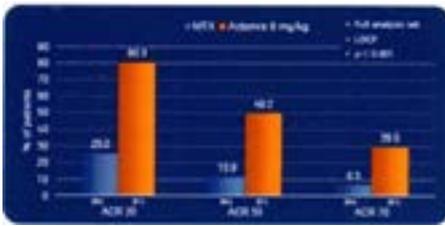


Figura 1. Estudio SATORI: TCZ en Monoterapia vs MTX. Respuesta ACR entre ambos grupos.

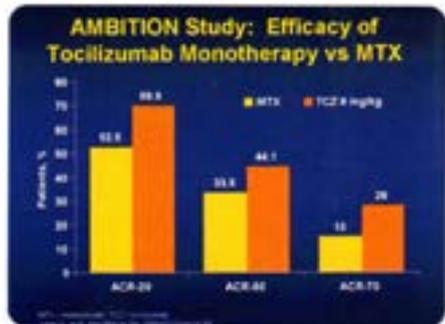


Figura 2. Estudio AMBITION: TCZ en Monoterapia vs MTX. Respuesta ACR - 24 semanas entre ambos grupos.

ESTUDIOS DE TCZ vs MTX o DMAR Eficacia clínica a las 24 semanas

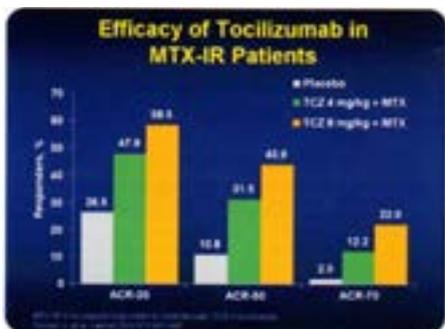


Figura 3. Estudio OPTION: Placebo+MTX vs TCZ vs MTX. Respuestas ACR - 24 semanas entre los grupos Placebo, TCZ 4mg/kg, TCZ 8 mg/kg

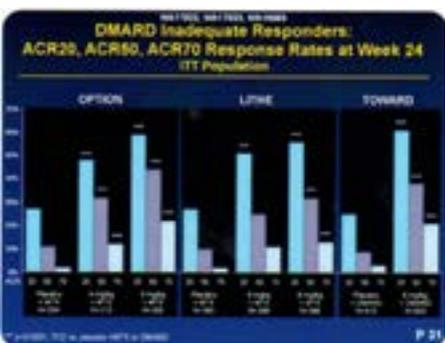


Figura 4: OPTION, LITHE y TOWARD: Respuesta ACR diferentes grupos. El estudio TOWARD tiene 2 Placebo y 8mg/kg de TCZ

ESTUDIOS DE TCZ vs MTX en pacientes con IR a anti-TNF

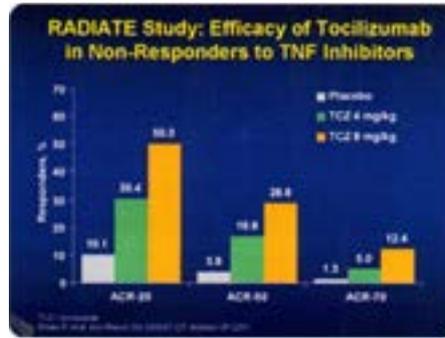


Figura 5. Estudio RADIATE Valoración de remisión con TCZ a 24 y 52 semanas

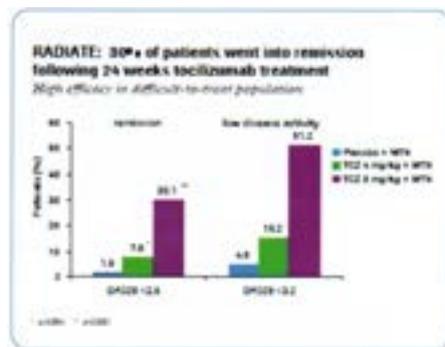


Figura 6. Estudio RADIATE: remisión y baja actividad a las 24 semanas

Remisión clínica (puntuación de la actividad de la enfermedad DAS 28 < 2.6). Los resultados se observaron después de 24 semanas.

La remisión con el RADIATE en pacientes con IR a anti-TNF es del 30%.

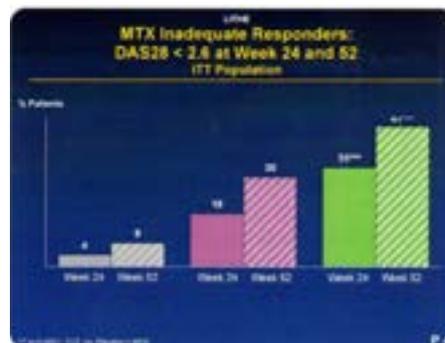


Figura 7: Estudio LITHE: Remisión en AR con TCZ a las 24 y 52 semanas.

Remisión DAS 28 < 2.6 a las 24 y 52 semanas. Se puede apreciar el incremento de 33% a 47% en el brazo 8 mg/kg entre la semana 24 y 52 en comparación con el

incremento de 4 a 8% en el grupo placebo.

Eficacia radiológica

La eficacia de TCZ en el daño estructural se evalúa en 2 estudios clínicos, el SAMURAI y el LITHE5 (12). En el estudio SAMURAI la valoración radiológica se realiza mediante el índice de Sharp modificado. El grupo terapéutico de TCZ en dosis de 8 mg/kg en monoterapia comparado con DMAR tradicionales mostró en la semana 52 una menor progresión, tanto en el índice de Sharp total como en sus componentes de erosión y pinzamiento articular.

Además, una menor proporción de pacientes del grupo de TCZ mostró progresión radiológica. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (5). Estos resultados se mantienen a los 3 años (6). En el estudio LITHE, se comparan también a 52 semanas las 2 ramas de tratamiento con TCZ (4 y 8 mg/kg) combinado con MTX con el grupo placebo (MTX).

Se utiliza el índice de Sharp modificado por Genant. También se observa una menor evolución estadísticamente significativa en los 2 grupos terapéuticos de TCZ en el índice total, así como en sus componentes (Figura 8) (12).

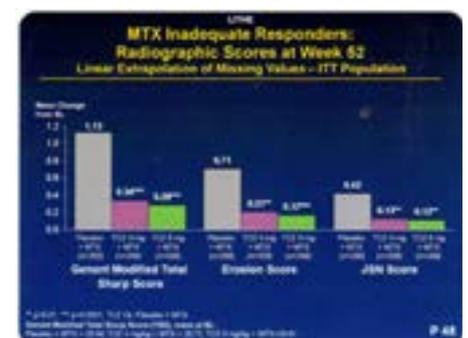


Figura 8: Estudio LITHE - Eficacia radiológica

Paralelamente, en el estudio OP-TION, se comprueba que TCZ, especialmente en dosis de 8 mg/kg y combinado con MTX, reduce rápida y eficazmente los marcadores bioquímicos de resorción ósea, recambio cartilaginoso y metaloproteinasas de la matriz de tipo 3 <sup>(23)</sup>.

### Efectos secundarios

Los resultados de los diferentes ensayos clínicos demuestran que TCZ es un fármaco seguro y bien tolera-

do <sup>(4-12)</sup>. La mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados, siendo los más frecuentes las infecciones de vías respiratorias altas. Los resultados combinados sobre seguridad de los cinco estudios fase III realizados fuera de Japón, que tienen una duración de 24 semanas, se han comunicado recientemente (Tabla 2) <sup>(24)</sup>. También se dispone de datos combinados de cuatro de estos ensayos clínicos, ya en su fase abierta, a más largo plazo (mediana de seguimiento de 18 meses) <sup>(25)</sup>.

Estos estudios ratifican los resultados de seguridad de los ensayos individuales y además se comprueba que los efectos adversos no aumentan, e incluso disminuyen, a partir de las 24 semanas <sup>(25)</sup>. En cualquier caso, no se observan diferencias en la tasa de efectos adversos serios entre los grupos de tratamiento con TCZ y los grupos de control <sup>(4-12,24,25)</sup>. Se han descrito casos aislados de alguna complicación, que están en estudio actualmente <sup>(25)</sup>.

**TABLA 2**  
EVENTOS ADVERSOS CON TCZ

	<b>TRATAMIENTO COMBINADO</b>			
	TCZ (8 mg/kg) + DMAR n= 1.582	Placebo+DMAR n=1.170	TCZ (8 mg/kg) n=288	MTX n=284
Total de pacientes por año	754	507	104	134
	Índice de 100 pacientes por año (IC del 95%)			
EA totales	462 (447 - 478)	377 (361 - 395)	492 (456 - 530)	450 (414 - 487)
EA graves 15 (13 -18)	15 (12 - 18)	9 (4 - 15)	11 (6 - 19)	
Infecciones 118 (110 - 126)	104 (95 - 113)	106 (90 - 125)	109 (92 - 128)	
Infecciones Serias	5,2 (3,7 - 7,1)	3,8 (2,3 - 5,9)	2,9 (0,8 - 7,3)	1,5 (0,2 - 5,4)
Neoplasias 1,3	1,4	1,4	2,2	
	Incidencia, n (%)			
Reacciones infusionales	6 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
EA que producen suspensión del fármaco	74 (4,7)	28 (2,4)	11 (3,8)	15 (5,3)
EA relacionados con el fármaco	756 (47,8)	401 (34,3)	163 (56,6)	141 (49,6)

EA: efectos adversos; DMAR: Drogas modificadoras de AR; IC: intervalo de confianza; MTX: metotrexato; TCZ: tocilizumab

## EFFECTOS SECUNDARIOS MÁS RELEVANTES

### 1. Infecciones

La infección grave es el efecto adverso serio más habitual; sin embargo, su frecuencia fue relativamente baja en todos los grupos terapéuticos (Tabla 2) <sup>(24,25)</sup>. Se observa un discreto aumento en el grupo de TCZ combinado con DMAR, aunque con superposición de los inter-

valos de confianza (IC) entre los distintos grupos.

El índice de infección grave [100 pacientes-años (95% IC)] es de 5,2 (rango de 3,7-7,1)<sup>(24)</sup>, que es similar al comunicado con los agentes anti-TNF <sup>(26)</sup>. Con los datos disponibles a 18 meses no se observa incremento del riesgo al aumentar el tiempo de exposición a TCZ, sino incluso su disminución <sup>(25)</sup>.

Los únicos factores que predisponen al desarrollo de infección grave fueron edad superior o igual a 65 años, diabetes mellitus, historia de infección previa y el uso de esteroides <sup>(27)</sup>. Las infecciones graves más frecuentes fueron neumonía, celulitis, herpes zóster, gastroenteritis y diverticulitis <sup>(25)</sup>. Las infecciones por gérmenes oportunistas fueron excepcionales, incluso las microbacterias <sup>(24,25,27)</sup>.

Los estudios en AJJ han demostrado que los pacientes con TCZ pueden ser efectivamente inmunizados con la vacuna de virus influenza <sup>(28)</sup>.

## 2. Neoplasias

El análisis combinado de los datos disponibles no demuestra aumento de neoplasias con TCZ (Tabla 2) <sup>(24,25)</sup>.

## 3. Reacciones infusionales

Las reacciones infusionales a TCZ fueron leves, transitorias, bien toleradas y no causaron el abandono del estudio. Las náuseas, el exantema, la hipertensión, la cefalea y el prurito son las reacciones observadas más frecuentemente. Por otra parte, TCZ se asocia a una producción baja de autoanticuerpos y de inmunogenicidad <sup>(29)</sup>. La presencia de HAHA (human anti-human antibodies) fue rara y su presencia no aumenta con TCZ en monoterapia.

## 4. Alteraciones de Laboratorio

### NEUTROPENIA

Un efecto peculiar del TCZ es la neutropenia, que suele ser leve, transitoria y no asociada a infecciones <sup>(24,25,27)</sup>. Es un efecto relativamente frecuente y un 38% de los pacientes con TCZ tiene una cifra inferior a  $2.0 \times 10^9/l$ , aunque en menos del 1% es inferior a  $0.5 \times 10^9/l$ . En cualquier caso, el análisis de los pacientes con neutropenia demostró que ésta no se relaciona con el incremento de los procesos infecciosos <sup>(27)</sup>.

La neutropenia está relacionada con la dosis de TCZ y es independiente del MTX <sup>(7)</sup>. Se cree que más que un efecto adverso se trata de un efecto farmacodinámico, debido a que la IL-6 fisiológicamente aumenta la cifra circulante de neutrófilos al disminuir su reserva marginal <sup>(30)</sup>, por lo que su inhibición con TCZ puede producir el efecto contrario.

## ELEVACIÓN DE LAS ENZIMAS HEPÁTICAS

Se pueden observar elevaciones transitorias en la ALT, AST y la bilirrubina total. El aumento de ALT y AST se observa con más frecuencia en el grupo de TCZ a dosis altas, especialmente si se combina con MTX <sup>(31)</sup>. En cambio, la elevación con TCZ en monoterapia es similar a la observada con MTX también en monoterapia <sup>(31)</sup>. La mayoría de los aumentos de aminotransferasas fueron leves (inferior a 3 veces el valor límite), puntuales y no se relacionaron con la elevación de la bilirrubina.

No se describieron casos de hepatitis o disfunción hepática. Aunque se desconoce el mecanismo, se sabe que la IL-6 tiene una acción antiapoptótica hepática fisiológica, por lo que favorece su regeneración <sup>(32)</sup>.

## ALTERACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO

El tratamiento con TCZ se asoció al aumento del colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, apolipoproteína A1 y B, y del cociente LDL/HDL <sup>(24,25,33)</sup>. Este aumento es precoz y mantenido sin elevaciones adicionales posteriores.

La elevación simultánea del HDL es un hecho diferencial con el patrón lipídico de dislipidemias habituales en las que se reduce, y contribuye a la corrección del perfil aterogénico. El tratamiento concomitante con estatinas mejora el perfil lipídico <sup>(34)</sup>. La elevación de los distintos lípidos es paralela al descenso de marcadores de inflamación como PCR, amiloide A, haptoglobinas y lipoproteína A <sup>(33)</sup>.

Es un hecho bien conocido que el proceso inflamatorio se relaciona con el desarrollo de aterosclerosis. El balance de todos estos factores (alteración lipídica y mejoría de parámetros inflamatorios) en los accidentes cardiovasculares es desconocido actualmente.

En los resultados de los distintos ensayos, los pacientes con TCZ no presentaron más accidentes cardiovasculares <sup>(24,25)</sup>. Alteraciones similares del perfil lipídico y correctoras del proceso inflamatorio están también descritas con los agentes anti-TNF <sup>(35-37)</sup>.

El efecto global con estos últimos fármacos también permanece en estudio, pero está descrita una disminución sustancial de los accidentes cardiovasculares, como el infarto agudo de miocardio, en los pacientes con respuesta terapéutica <sup>(38)</sup>.

## Conclusiones

El TCZ se agrega al arsenal de agentes biológicos para el tratamiento de la AR. Ha sido aprobado por la EMEA y esta pendiente su aprobación por la FDA, habiendo recibido la recomendación del comité de revisión del medicamento para su aprobación.

Se dispone de datos firmes que hablan de la eficacia a corto plazo (24 semanas), y esperamos nuevas publicaciones con datos a largo plazo. El perfil de seguridad es aceptable, y no parece ser diferente de los otros agentes biológicos.

## BIBLIOGRAFÍA:

- Choy EH, Isenberg DA, Garrood T, Farrow S, Ioannou Y, Bird H. Therapeutic benefit after blocking interleukin-6 activity in rheumatoid arthritis with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody. *Arthritis Rheum.* 2002;46:3143-3150.
- Nishimoto N, Yoshizaki K, Maeda K, Kuritani T, Deguchi H, Sato B. Toxicity, pharmacokinetics, and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. *J Rheumatol.* 2003;30:1426-1435.
- Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin 6 receptor antibody. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1761-1769.
- Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, 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* doi:10.1007/s10165-008-0125-1.
- Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N. 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 randomized controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1162-1167.
- Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N. Three-year extension of the SAMURAI study confirms tocilizumab to prevent joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:335.
- Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G. 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. [Erratum in *Arthritis Rheum.* 2008; 58:887]. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2817-2829.
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): A double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008;371:989-997.
- Genovese MC, James D, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, Da Silva NA. 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.
- Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantogrel A, Van Vollenhoven R, Sánchez A. 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;67:1516-1523.
- Jones G, Gu JR, Lowenstein M. Tocilizumab monotherapy is superior to methotrexate monotherapy in reducing disease activity in patients with rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:89.
- Kremer JM, Fleischmann RM, Halland AM, Brzezicki J, Woodworth T, Fischeleva E. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: The LITHE study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:111.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340:448-454.
- Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Research & Therapy.* 2006;8:1-6.
- Charles P, Elliott MJ, Davis D, Potter A, Kalder JR, Antoni C. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis. *J Immunol.* 1999;163:1521-1528.
- Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood.* 2003;101:2461-2463.
- Smolen JS, Churchill M, Rizzo W, Ridley D, Law A, Bahr K. Tocilizumab treatment results in rapid improvements in the signs and symptoms of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in four patient populations with different prior therapy exposure. *Arthritis Rheum.* 2008;58:989.
- Cohen SB, Emery P, Greenwald M, Dougados M, Furie RA, Genovese MC. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2793-2806.
- Genovese M, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* 2005;353:1114-1123.
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Van Vollenhoven R. . *Arthritis Rheum.* 2006;54:26-37. [for the PREMIER Investigators]
- Klareskog L, Van der Heijde D, De Jager JP. *Lancet.* 2004;363:675-681. [for the TEMPO study investigators]
- Ito S, Gross WL, Reinhold-Keller E, Gause A, Aries P, Ruther W. Rheumatology in Japan, Germany, and Egypt: A comparison of medical practices. *Acta Medica et Biologica.* 2006;54:51-58.
- Garnero P, Mareau E, Thompson L, Woodworth T. The anti-IL6 receptor inhibitor tocilizumab (TCZ) combined with methotrexate (MTX) induces a rapid and sustained decrease of bone and cartilage degradation in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum.* 2008;58:992.
- Smolen JS, Beaulieu AD, Dikranian A, Fenton I, Fischeleva E, Alecock E. Safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: Pooled analysis of five phase 3 clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1669.
- Van Vollenhoven RF, Smolen J, Tony HPT, Codding C, Keystone EC, Woodworth T. Safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: An interim analysis of long-term extension trials with a mean treatment duration of 1.5 years. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1670.
- Dixon WG, Watson K, Lunt M. British Society for Rheumatology Biologics Register. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving antitumor necrosis factor therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2368-2376.
- Kremer JM, Vollenhoven RF, Ridley DJ, Rizzo W, Fischeleva E, Alecock E. Relationship between patient characteristics and the development of serious infections in patients receiving tocilizumab: Results from long-term extension studies with a follow-up duration of 1.5 years. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1668.
- Shinoki T, Kikuchi M, Kaneko U, Hara R, Miyamae T, Imagawa T. Safety and response to influenza vaccine in patients with juvenile rheumatoid arthritis receiving tocilizumab. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1495.
- Ramos-Remus C, Genovese MC, Harrell RA, Woodworth T, Alecock E. Low immunogenic potential of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: Analysis of four phase 3 clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2008;58:993.
- Suwa T, Hogg JC, English D, Van Eeden SF. Interleukin-6 induces demargination of intravascular neutrophils and shortens their transit in marrow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279:H2954-H2960.
- Kremer JM, John AK, Malamet R, Keystone EC. Hepatic aminotransferases and bilirubin levels during tocilizumab treatment of patients with rheumatoid arthritis: Pooled analysis of five phase 3 clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1667.
- Taub R. Liver regeneration: From myth to mechanism. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2004;5:836-847.
- Genovese MC, Smolen JS, Emery P, Jones G, Lee JS, Alecock E. Lipid and inflammatory biomarker profiles in patients receiving tocilizumab for rheumatoid arthritis: Analysis of five phase 3 clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2008;58:987.
- Genovese MC, Smolen JS, Emery P, Jones G, Lee JS, Alecock E. Concomitant use of statins in tocilizumab-treated patients with rheumatoid arthritis with elevated low density lipoprotein cholesterol: Analysis of five phase 3 clinical trials mark C. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1672.
- Seriolo B, Paolino S, Sulli A, Fasciolo D, Cutolo M. Effects of anti-TNF-alpha treatment on lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1069:414-419.
- Papa C, Van den Hoogen FH, Radstake TR, Netea MG, Eijssbouts AE, Den Heijer M. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1503-1507.
- Dahlqvist SR, Engstrand S, Berglin E, Johnson O. Conversion towards an atherogenic lipid profile in rheumatoid arthritis patients during long-term infliximab therapy. *Scand J Rheumatol.* 2006;35:107-111.
- Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2905-2912. [British Society for Rheumatology Biologics Register Central Centre Consortium, Silman AJ, Symmons DPM, on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register]