



**Universitat de les  
Illes Balears**

Facultad de Enfermería y Fisioterapia

**Memoria del Trabajo de Fin de Grado**

# ¿Es eficaz el Tocilizumab como tratamiento de la arteritis de Takayasu?

Matilde Nadal Martínez

**Grado de Enfermería**

Año académico 2018-19

DNI del alumno: 45692197Y

Trabajo tutelado por Dra. Sonia Martínez Andreu  
Departamento de Enfermería y Fisioterapia

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	X	<input type="checkbox"/>	X	<input type="checkbox"/>

Palabras clave del trabajo: Arteritis de Takayasu, Tocilizumab

## RESUMEN

*Objetivos:* la arteritis de Takayasu es una vasculitis de grandes vasos que afecta principalmente a la aorta y sus ramas principales. Es una enfermedad crónica e inflamatoria que es más común en niños y mujeres menores de 40 años. El tratamiento con glucocorticoides es la primera elección, pero recientemente se ha demostrado que el uso de una de las terapias biológicas existentes, el tocilizumab, puede ser útil para la enfermedad refractaria o severa. El objetivo de esta revisión de la literatura es determinar la eficacia de la terapia biológica tocilizumab en pacientes con AT refractaria o severa.

*Métodos:* para la realización de este trabajo se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos en ciencias de la salud. Los estudios fueron comparados en cuanto a la eficacia, la seguridad y la capacidad de reducción de glucocorticoides del tratamiento con tocilizumab.

*Resultados:* tras la revisión de 9 estudios, los datos revelaron que el tocilizumab es un tratamiento eficaz para aquellos pacientes con enfermedad refractaria o severa, así como también se trata de un tratamiento seguro, con notificación de pocos eventos adversos importantes en todos los artículos estudiados. El aspecto más importante demostrado es la capacidad para reducir la dosis de glucocorticoides en el 100% de los pacientes de todos los estudios.

*Conclusiones:* en esta revisión queda demostrado que el tocilizumab es una terapia eficaz y segura para aquellos pacientes con la enfermedad activa y en un estado de enfermedad severa o refractaria.

## SUMMARY

*Objectives:* Takayasu arteritis is a large vessel vasculitis that mainly affects the aorta and its main branches. It is a chronic and inflammatory disease that is more common in children and women under 40 years. Glucocorticoids are the first treatment choice, but recently it has been demonstrated that the use of one biological therapy, tocilizumab, can be useful for refractory or severe disease. The aim of this literature review is to determine the efficacy of the biological therapy tocilizumab in patients with refractory or severe TA.

*Methods:* a bibliographic research was carried out in the main databases in health sciences. The studies were compared in terms of efficacy, safety and the capacity in glucocorticoid reduction of tocilizumab.

*Results:* after reviewing 9 studies, data revealed that tocilizumab is an effective treatment for those patients with refractory or severe disease, as well as a safe treatment, with no important adverse events. The most important aspect demonstrated is the ability to reduce the dose of glucocorticoids in 100% of patients in all studies.

*Conclusions:* in this review it has been demonstrated that tocilizumab is an effective and safe therapy for those patients with active disease and in a state of severe or refractory disease.

#### PALABRAS CLAVE

Arteritis de Takayasu, tocilizumab.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	5
Conceptos básicos .....	5
Líneas de tratamiento .....	6
Reactantes de fase aguda.....	7
Intervenciones endovasculares y cirugía.....	8
2. OBJETIVOS DEL TRABAJO.....	9
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA .....	9
<b>Tabla 1. Descriptores de la búsqueda bibliográfica</b> .....	9
4. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	10
5. DISCUSIÓN .....	11
6. CONCLUSIONES/IMPLICACIONES.....	16
7. BIBLIOGRAFÍA.....	17
8. ANEXOS.....	19
<b>Tabla 2. Resultados de la búsqueda bibliográfica</b> .....	19
<b>Figura 1. Diagrama de flujo</b> .....	19
<b>Tabla 3. Estudios principales discusión</b> .....	20

## 1. INTRODUCCIÓN

### Conceptos básicos

La arteritis de Takayasu (AT), también conocida como la “enfermedad sin pulso”, “síndrome del cayado aórtico”, o “tromboartropatía oclusiva” es una vasculitis de grandes vasos que se caracteriza por ser una enfermedad granulomatosa crónica e inflamatoria. Afecta especialmente a la aorta y sus ramas principales, como la carótida común, subclavia, arteria pulmonar y arterias coronarias (1,2).

La clínica varía en función de las arterias afectadas y la severidad de la inflamación, pero normalmente empieza con síntomas inespecíficos como fiebre, malestar, anorexia o pérdida de peso. Cuando la inflamación de las arterias progresa, se puede producir estenosis, oclusión, dilatación y/o aneurismas, lo que puede causar dolor en las extremidades, claudicación, aturdimiento, soplos, ausencia o disminución del pulso y pérdida de la presión arterial (3,4).

La AT fue descubierta por Mikito Takayasu, un profesor de oftalmología de la Universidad de Kanazawa, Japón, que describió la arteritis de Takayasu como un caso de vasculitis retiniana sin pulso en 1908. No se sabe el motivo por el que la AT es más común en mujeres jóvenes (menores de 40 años) y, aunque prevalece en todo el mundo, los factores genéticos asociados con la etnicidad son evidentes, puesto que la mayoría de las personas afectadas por la AT son de países del sudeste asiático entre los que se incluyen Japón, India, Corea y también Turquía en Oriente Medio (1,5,6). La incidencia anual de la enfermedad es de 1-3 casos/millón de población y la mortalidad se estima entre un 3 y un 15% (4,7).

La etiología de la enfermedad es desconocida, pero la teoría más aceptada se basa en la unión de factores externos desconocidos en una persona con un sustrato genético determinado, desencadenándose una respuesta inmune anómala que conduciría a la inflamación vascular (2).

Es una patología difícil de controlar. En primer lugar, el diagnóstico médico precoz es difícil puesto que los síntomas son inespecíficos. Este se establece a partir de la existencia de síntomas generales asociados a otros síntomas de sospecha como los mencionados anteriormente (ausencia o debilidad de pulsos periféricos, claudicación de las extremidades, soplos...) (2). La monitorización de la actividad de la enfermedad es

realmente difícil, y solo se consigue con el uso integrado de métodos de imagen no invasivos, síntomas del paciente, hallazgos clínicos y reactantes de fase aguda (2,8).

El «gold standard» de las pruebas de imagen para el diagnóstico es la arteriografía, es una prueba invasiva que se utiliza para observar la extensión y localización de las lesiones vasculares en la AT. Detecta estenosis, oclusiones y aneurismas en grandes y medianos vasos, pero sólo da la posibilidad de visualizar el lumen de la arteria y no da información sobre la pared de la misma. Es por este motivo por el que pruebas como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la angiografía por resonancia magnética (MRA), al ser pruebas no invasivas, están sustituyendo su uso (1,2).

En la Conferencia Internacional de AT de 1994 se clasificaron seis diferentes tipos de afectación de los vasos en la AT, teniendo en cuenta la localización y extensión de la lesión (1):

- Tipo I: afecta a las ramas del cayado aórtico
- Tipo IIa: afecta a la rama ascendente de la aorta, el cayado aórtico y las ramas del cayado aórtico
- Tipo IIb: afecta a la aorta descendente torácica con la afectación del Tipo IIa
- Tipo III: afecta a la aorta descendente torácica, aorta abdominal y/o arterias renales
- Tipo IV: afecta a la aorta abdominal y/o arterias renales
- Tipo V es la combinación del Tipo IIb y del Tipo IV

Una de las herramientas para valorar la actividad de la enfermedad, es el ITAS (Indian Takayasu Clinical Activity Score), que evalúa la actividad de la enfermedad en los últimos 3 meses y se lleva a cabo por el médico. Valora 6 sistemas diferentes: sistémico, abdominal, genitourinario, renal, nervioso y cardiovascular. Además, también tiene en cuenta los reactantes de fase aguda (tasa de sedimentación eritrocitaria y proteína C-reactiva) (6).

#### Líneas de tratamiento

El objetivo del tratamiento es la supresión de la inflamación tanto vascular como sistémica con una apropiada inmunosupresión sistémica. Los glucocorticoides son el tratamiento de primera elección, y otros agentes inmunosupresores convencionales como el metotrexato (MTX), la azatioprina (AZA), el micofenolato de mofetilo (MMF) y la leflunomida (LEF) se utilizan generalmente solos o en combinación para facilitar la

reducción de la dosis de glucocorticoides. Para aquellos pacientes con enfermedad refractaria, la línea más común de tratamiento es añadir agentes biológicos como inhibidores TNF (TNFi), tocilizumab (TCZ), rituximab (RTX) y abatacept (ABA). El problema aparece porque no hay ninguna clasificación de criterios para definir la enfermedad refractaria y decidir cuáles son aquellos pacientes que necesitan de un tratamiento biológico. Normalmente son aquellos en los que la dosis de prednisolona supera los 7,5 mg/día tras 6 meses de tratamiento, los que precisan de cirugía porque progresa la actividad de la enfermedad y/o aquellos que tienen frecuentes brotes (8).

La interleuquina-6 (IL-6) es una citoquina esencial que transmite señales de defensa de una invasión patógena o daño tisular para estimular las reacciones de fase aguda, respuestas inmunitarias, hematopoyesis y varios órganos internos para preparar la defensa del organismo. Una excesiva y mantenida producción de IL-6 está asociada con varias enfermedades inflamatorias. En la AT, la concentración de esta citoquina se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Se pensó que su inhibición podría mejorar la patología, y es de ahí de donde nace el tocilizumab (TCZ), un anticuerpo monoclonal recombinante que actúa contra el receptor de IL-6, y sobre el que se describió su eficacia por primera vez en 2008 (9,10).

#### Reactantes de fase aguda

Hay varios biomarcadores de inflamación que se encuentran alterados en los pacientes con AT, como son la proteína C-reactiva (PCR), que se produce en el hígado como respuesta a la IL-6, y la tasa de sedimentación eritrocitaria (ESR, por sus siglas en inglés). Estos dos parámetros son los que se llaman reactantes de fase aguda, y se considera que están elevados si la ESR es  $>20$  mm/h y la PCR  $>5$  mg/L.

La tasa de sedimentación eritrocitaria o eritrocítica (ESR) mide la rapidez con la que los eritrocitos (glóbulos rojos) se depositan en el fondo de un tubo de una muestra de sangre. Los glóbulos rojos se asientan lentamente, y una tasa elevada es indicador de inflamación en el cuerpo, que puede ser resultado de una reacción inmunitaria. La proteína C-reactiva se produce en el hígado como respuesta a la IL-6, y es un indicador de inflamación o infección (11,12).

### Intervenciones endovasculares y cirugía

En aquellos casos en los que la enfermedad crónica produce lesiones persistentes que no se revierten con el tratamiento médico, las intervenciones endovasculares o incluso la cirugía se convierten en necesarias. La reconstrucción arterial o el bypass coronario es necesario hasta en el 70% de los pacientes con AT para revertir algunas de las complicaciones. Generalmente, tanto las intervenciones endovasculares como la cirugía abierta no deberían hacerse con la enfermedad activa. Es decir, primero tendría que suprimirse tanto la inflamación sistémica como la vascular para poder llevar a cabo dichos procedimientos (1,6).

Las intervenciones vasculares suelen hacerse cuando se trata de una isquemia grave que afecta a algún órgano o alguna extremidad, como la hipertensión causada por estenosis severa de la arteria renal, isquemia cerebrovascular, isquemia coronaria o claudicación de una extremidad. La cirugía suele hacerse en las arterias: aorta (28%), carótida (23%), subclavia (22%) y arterias renales (16%), mientras que los procesos endovasculares suelen hacerse en la subclavia (35%), arterias renales (19%) y aorta (19%) (1,5).

El éxito de las intervenciones depende del sitio, longitud y estado de la arteria estenosada. Si la estenosis se encuentra en un segmento corto, la angioplastia con balón o el injerto de un stent puede ser útil. Si la estenosis está en un segmento largo con fibrosis periarterial u oclusión, una cirugía de bypass del segmento afectado es el procedimiento de elección y está asociado con mejores resultados en comparación con los procedimientos endovasculares. También es importante tener en cuenta que estas intervenciones no sólo reducen las complicaciones causadas por la AT sino que incrementan la supervivencia de los pacientes a largo plazo (1,3,8).

Pese a que mejoran el estado de los pacientes, hay que tener en cuenta que la estenosis de un stent es una complicación importante que se da en ambos procedimientos, tanto en la cirugía como en las intervenciones endovasculares. Además, también pueden ocurrir oclusiones o aneurismas que pueden estar relacionadas con la naturaleza inflamatoria progresiva de la propia enfermedad (3,8).



## 2. OBJETIVOS DEL TRABAJO

- General: analizar la eficacia del tocilizumab como tratamiento para la Arteritis de Takayasu
- Específicos:
  - o Averiguar si el tocilizumab permite la reducción del tratamiento con glucocorticoides en pacientes con enfermedad de Takayasu
  - o Evaluar la seguridad del tocilizumab frente otras líneas de tratamiento disponibles para la Arteritis de Takayasu

## 3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para la realización de este trabajo, se extrajeron las siguientes palabras clave a partir de la pregunta de investigación: arteritis de Takayasu, tocilizumab. Los descriptores que se utilizaron se muestran en la **tabla 1**. Para la obtención de los descriptores se consultaron los descriptores en ciencias de la salud (DeCS).

**Tabla 1. Descriptores de la búsqueda bibliográfica**

<i>PALABRAS CLAVE</i>	<i>DESCRIPTOR CASTELLANO</i>	<i>DESCRIPTOR INGLÉS</i>
Arteritis de Takayasu	Arteritis de Takayasu	Takayasu Arteritis
Tocilizumab	Tocilizumab	Tocilizumab

Tan solo se efectuó un nivel de búsqueda bibliográfica con los siguientes operadores booleanos: “arteritis de Takayasu” AND “tocilizumab” en castellano, y “Takayasu arteritis” AND “tocilizumab” en inglés.

Se utilizó la combinación de operadores para consultar en la Biblioteca Virtual en Salud y las siguientes bases de datos: PubMed, IBECS, CINAHL, NursingOvid, Cuiden, LILACS, SciELO y Cochrane.

En todas las bases de datos consultadas se tuvieron en cuenta los siguientes límites: que los artículos se hubieran publicado en los últimos 10 años y que estuvieran en español o en inglés.

Para la elección de los artículos, se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión:
  - Número de pacientes del estudio superior a 4.
  - Edad de los participantes superior a 12 años.
  - Sexo femenino en más del 60% de los participantes.
- Criterios de exclusión:
  - Número de participantes del estudio inferior a 4.
  - Edad de los participantes inferior a 12 años.
  - Sexo femenino en menos del 60% de los participantes.

#### 4. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

A partir de la estrategia de búsqueda, se obtuvieron un total de 181 artículos sumando los resultados de la Biblioteca Virtual de la Salud y las bases de datos siguientes: PubMed y CINAHL. En el resto de bases de datos consultadas no se obtuvieron resultados (IBECS, NursingOvid, Cuiden, LILACS, SciELO, Cochrane) (**tabla 2**). Después de aplicar los criterios de inclusión, exclusión, tras eliminar aquellos repetidos, y la lectura del título y resumen de los diferentes artículos, se seleccionaron un total de 36 artículos. Tras la lectura crítica de los mismos, se redujo el número a 20 artículos (**figura 1**).

Los 20 artículos seleccionados fueron: 9 actualizaciones clínicas o artículos de revisión (1,2,4–10), 1 revisión sistemática (3), 2 series de casos (11,13), 1 estudio de un caso (12), 2 artículos de revisión y series de casos (14,15), 2 estudios multicéntricos retrospectivos (16,17), 1 ensayo clínico aleatorizado (18), 1 ensayo clínico no aleatorizado (19) y 1 carta (20).

Los niveles de evidencia de los estudios utilizados no se han reportado en esta revisión.

Los artículos utilizados para la elaboración de la discusión figuran en la **tabla 3**.

## 5. DISCUSIÓN

Dado que la AT es una enfermedad relativamente nueva y desconocida, no se dispone actualmente de estudios aleatorizados controlados de las diferentes líneas de tratamiento existentes. Toda la información disponible sobre los tratamientos se basa en series de casos o estudios observacionales retrospectivos. Recientemente, se ha observado que el uso de terapias biológicas como el tocilizumab son eficaces frente a la AT refractaria, con una respuesta clínica rápida que permite la disminución de la dosis de glucocorticoides, de manera que se disminuyen la toxicidad y los efectos adversos asociados a ellos (20).

En cuanto a la eficacia del tratamiento en la enfermedad refractaria, se ha demostrado en varios estudios (11,13–15,17) que el tocilizumab permite un rápido control de la enfermedad refractaria o grave, mejorando tanto parámetros clínicos y biológicos como radiológicos.

En el estudio publicado por R. Goel et al en 2013 (11) se estudiaron 10 pacientes con TA angiográficamente activa que recibieron 6 dosis mensuales de tocilizumab (8 mg/kg). El 100% lograron una respuesta clínica inicial con un ITAS de 0 y la normalización de los marcadores de inflamación en la cuarta infusión. La ESR disminuyó de  $36,7 \pm 17,9$  a  $6,9 \pm 10,8$  mm/h y los niveles de PCR de  $14,9 \pm 18,4$  a  $8,0 \pm 20,3$  mg/L. La enfermedad se mantuvo clínicamente estable con ITAS de 0 en el 70% de los pacientes del estudio. Se evidenció progresión angiográfica en 1 de los pacientes durante el seguimiento del tratamiento con tocilizumab, de manera que solo un 60% de los pacientes se mantuvieron estables tanto clínica como angiográficamente.

N. Abisror et al. (14) estudiaron la eficacia del tocilizumab en 44 pacientes a los que se administró tocilizumab en dosis de 8 mg/kg o 4 mg/kg, y en los que, tras 3 meses de tratamiento, disminuyó significativamente la actividad de la enfermedad, tanto clínica como biológica. 14 de los 44 pacientes habían sido tratados previamente con antagonistas TNF- $\alpha$ , pero el tratamiento había sido cancelado por ineficacia. La actividad clínica y biológica, presente en el 100% de los pacientes, solamente se mantuvo en 4 de los 14 pacientes tras el tratamiento con tocilizumab. Los niveles de PCR disminuyeron de 25 mg/L a 1,2 mg/L.

Se publicó en Colombia un estudio realizado por C. Cañas et al. (13), en el que se describieron 8 casos clínicos de pacientes con AT severa o refractaria a los que se les aplicó TCZ. En el estudio se evidenció que el 100% de los pacientes sufrieron mejoras

clínicas y biológicas, además de en las pruebas radiológicas y de una disminución de los reactantes de fase aguda (ESR y PCR).

En otro estudio, realizado por Decker et al. (15), se analizaron 105 casos de pacientes que recibieron tocilizumab: 101 casos identificados en la literatura existente y 4 descritos por los propios autores. El tratamiento fue prescrito para 76 pacientes (72%) con enfermedad refractaria, tras haber utilizado con anterioridad otros agentes inmunosupresores o biológicos. De ellos, 22 habían recibido antagonistas de TNF- $\alpha$  con anterioridad. En 15 pacientes fue utilizado como primera línea de tratamiento por el rechazo de la familia o del propio paciente a las otras alternativas, o por la severidad de la clínica. De los 105 pacientes, 90 obtuvieron respuesta clínica tras los 3 primeros meses de tratamiento. 17 de los 22 pacientes tratados previamente con antagonistas de TNF- $\alpha$  obtuvieron mejoría clínica con el TCZ. También se observó mejoría radiológica en 43 de los 66 pacientes a los que se les hicieron controles por imagen. Al final del estudio, los niveles de PCR y ESR descendieron hasta 1 mg/L y 6 mm/h, respectivamente (con niveles previos de 30 mg/L y 50 mm/h).

Durante el seguimiento de un estudio retrospectivo multicéntrico incluido en esta revisión (17), que se hizo a partir de 46 pacientes con el objetivo de determinar la eficacia del TCZ (dosis 8 mg/kg/mes), se vio que los niveles de PCR mejoraron significativamente: desde 23 mg/L al principio hasta 1 mg/L a los 3 y 6 meses. También disminuyó la proporción de pacientes con la enfermedad radiológicamente activa, desde el 83% al principio del estudio al 20% a los 6 meses y al 17% a los 12 meses. La respuesta al tratamiento se vio en el 89% de los pacientes a los 6 meses de tratamiento.

En cuanto a la comparación con otros tratamientos, se han encontrado dos estudios que valoran la eficacia y la seguridad del tocilizumab frente a agentes de TNF- $\alpha$  y ciclofosfamida (CTX) (16,19).

En el estudio realizado por Mekinian et al. en 2015 (16), realizado con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de dos de las terapias biológicas existentes en pacientes con AT refractaria a agentes inmunosupresores, se demostró una respuesta completa o parcial en ambas terapias biológicas desde los 3 meses de tratamiento. Los niveles de PCR descendieron de 30 mg/L a 6 mg/L y la dosis diaria de prednisolona de 15 mg a 7,5 mg a los 12 meses. Al comparar las dos líneas de tratamiento, se vio que la proporción de respuesta completa o parcial no difería entre ellas. La proporción de complicaciones

vasculares y el número de intervenciones vasculares también fue similar en los dos grupos. La única diferencia entre ellos, fue que los niveles de PCR y la dosis de prednisolona a los 12 meses tendían a ser más bajos en aquellos pacientes tratados con tocilizumab. En cuanto a los efectos secundarios, aparecieron los siguientes durante el seguimiento: infecciones (n=9), neoplasias (n=2) y neutropenia severa asintomática (n=1). De las 9 infecciones, sólo 1 de ellas (absceso dental) estaba relacionada con la infusión de tocilizumab, mientras que el resto lo estaban con los antagonistas de TNF- $\alpha$ . Una de las neoplasias, que tuvo lugar durante la terapia con tocilizumab, más tarde se evidenció que se trataba de una paciente con historia familiar de neoplasia (hermana con cáncer de mama); la otra fue un cáncer de pulmón en un paciente en tratamiento con antagonistas de TNF- $\alpha$  con antecedentes de consumo de alcohol y tabaco. También 1 neutropenia severa asintomática (<500/mm<sup>3</sup>) ocurrió en el contexto del tratamiento con tocilizumab. Proporcionalmente, no se evidenciaron diferencias significativas entre las dos líneas de tratamiento en cuanto a su seguridad (efectos secundarios en TNF- $\alpha$  13/56 pacientes (23,2%), y en tocilizumab 3/14 pacientes (21,4%)).

En el estudio que comparaba el tocilizumab con la ciclofosfamida (CTX), hecho por Kong et al. (19), se seleccionaron 24 pacientes con AT. De los 24 pacientes seleccionados, 15 fueron tratados con CTX y 9 con TCZ. 8 de los pacientes tratados con tocilizumab habían sido diagnosticados de AT severa y enfermedad activa. En el grupo CTX todos los pacientes fueron tratados desde el momento del diagnóstico con glucocorticoides y CTX. La dosis de TCZ fue de 8 mg/kg y la de CTX 600-800 mg.

Se obtuvieron los siguientes resultados: tras 6 meses de tratamiento, en ambos grupos mejoraron la mayoría de los síntomas. En 3 pacientes del grupo tocilizumab (33,3%) hubo una disminución del grado de estenosis, aunque el estado de un paciente (11,1%) empeoró, al aparecer nuevas lesiones estenóticas y un aumento del compromiso vascular. En el grupo CTX, dos pacientes mejoraron (13,3%), se apreció un aumento del compromiso vascular en las lesiones originales de otros dos pacientes y otro presentó una dilatación postestenótica a los 6 meses de tratamiento (20,0%). Los niveles de ESR y PCR disminuyeron significativamente en los dos grupos, pero hubo una mayor reducción en el grupo tocilizumab. Los niveles de ESR disminuyeron de  $73,90 \pm 34,12$  a  $9,44 \pm 9,60$  mm/h en el grupo tocilizumab, mientras que en el grupo CTX disminuyeron de  $37,00 \pm 32,83$  a  $13,46 \pm 12,60$  mm/h. Los de PCR pasaron de  $53 \pm 35,13$  a  $12,66 \pm 14,36$  mg/L y de  $21,45 \pm 26,65$  a  $3,42 \pm 3,26$  mg/L en los grupos tocilizumab y CTX, respectivamente.

La dosificación de GC bajó de 30 a 10 mg/día en el grupo tocilizumab, y de 35 a 15 mg/día en el grupo CTX. Por tanto, la media de reducción de GC fue de 20 mg en ambos grupos.

En cuanto a los efectos adversos, un paciente sufrió mareos leves y fiebre baja tras la infusión de tocilizumab, pero los síntomas cedieron espontáneamente con el paso de las horas. Un paciente presentó leucocituria leve tras la administración de CTX, que fue tratada suspendiendo la administración del fármaco durante un mes. No se observó daño hematológico, hepático o renal asociado a ninguno de los dos tratamientos.

El aspecto más relevante del uso de esta terapia biológica es la capacidad para reducir notablemente la dosis de glucocorticoides. En el 100% de los pacientes tratados con tocilizumab de todos los estudios se redujo la dosis diaria de prednisolona, aunque no en todos en la misma medida (11,13–15,17).

En el estudio publicado por Goel et al. (11), la reducción de glucocorticoides se dictó por un ITAS de 0 y la normalización de los marcadores de inflamación, con la intención de llegar a una dosis equivalente o menor a 7,5 mg/día de prednisolona. La infusión de tocilizumab permitió una rápida reducción de la dosis de glucocorticoides de  $24 \pm 15$  a  $5,4 \pm 4,9$  mg/día en la sexta infusión.

Abisror et al. (14) reportaron una disminución significativa de los glucocorticoides en su estudio, desde 15 mg/día hasta 10 mg/día a los 6 meses.

Según Cañas et al. (13), el tratamiento con tocilizumab permitió la reducción de los glucocorticoides de unos 50 mg/día a 6,25 mg/día de media.

En otro estudio, realizado por Decker et al. (15), la dosis media de glucocorticoides previa al tratamiento con tocilizumab era de 25 mg/día, y se consiguió una reducción de unos 20 mg/día en 75 de los 83 pacientes a los que se les administraban (quedando en dosis de 5 mg/día al final del estudio).

En el último estudio (17), la dosis diaria de prednisolona se redujo de 15 mg/día al comienzo del estudio a 4 mg/día y 5 mg/día a los 3 y 6 meses de tratamiento, respectivamente.

En 2017 se hizo el primer ensayo clínico aleatorizado (18), cuya meta principal era determinar el tiempo de recaída tras la disminución progresiva de glucocorticoides. Con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad del TCZ, 36 pacientes con AT fueron

separados aleatoriamente en 2 grupos: 18 recibieron tratamiento con 162 mg de TCZ subcutáneo y los otros 18 recibieron placebo. Se definió como recaída la presencia de al menos dos de estas cinco categorías: síntomas sistémicos objetivos, síntomas sistémicos subjetivos, marcadores de inflamación elevados, signos y síntomas vasculares y síntomas isquémicos. La causa de la recaída debía ser la propia enfermedad y debían descartarse otras causas como infecciones, alergias u otros síntomas físicos. El estudio terminó cuando 19 pacientes recayeron en la enfermedad.

La dosis media de glucocorticoides en el grupo tratado con tocilizumab fue de  $0,57 \pm 0,19$  mg/kg/día, y en el grupo placebo fue de  $0,52 \pm 0,16$  mg/kg/día. Para evaluar la eficacia del tocilizumab se fue disminuyendo la dosis de glucocorticoides un 10% a partir de la semana 4 en ambos grupos, hasta una dosis mínima de 0,1 mg/kg/día. 8 de los pacientes del grupo tocilizumab y 3 de los del grupo placebo consiguieron reducir la dosis de glucocorticoides al máximo. 8 de los pacientes tratados con TCZ (44,4%) recayeron con una duración media de 19 semanas, mientras que 11 de los pacientes del grupo placebo (61,1%) recayeron tras 12,86 semanas.

Tras la suspensión de la terapia con tocilizumab, la mayoría de los pacientes sufren recaídas en la enfermedad, aunque algunas veces las sufren durante el tratamiento.

En el artículo publicado por Goel et al. (11), se realizó seguimiento a 9 de los 10 pacientes del estudio durante una media de 8 meses tras la interrupción del tratamiento con tocilizumab. La enfermedad se mantuvo estable sólo en 2 de los 10 pacientes, 3 recayeron tras un periodo de buena respuesta y 4 persistieron con la enfermedad activa tras el cese de la terapia biológica. Agentes inmunosupresores tuvieron que ser retomados en todos los pacientes al finalizar con las infusiones de tocilizumab.

En el estudio hecho por Abisror et al. (14) las recaídas bajo el tratamiento ocurrieron en 7 de 44 pacientes, con un tiempo medio de 9 meses desde el comienzo del tratamiento.

Según Decker et al. (15), en su estudio sólo 7 de los 79 pacientes que respondieron al tratamiento recayeron durante las infusiones de tocilizumab. Además, tras la discontinuación del tratamiento recayeron 6 de los 13 pacientes que habían respondido bien tras 5 meses.

Para valorar la seguridad del tratamiento, se tienen en cuenta los eventos adversos. En algunos de los estudios no se registraron eventos adversos importantes relacionados con

el tratamiento (11,13). Los más comunes fueron erupciones cutáneas e infecciones (las más prevalentes fueron abscesos dentales e infecciones de las vías respiratorias) (14,15,17,18). También se dieron algunos casos de neutropenia severa ( $<500 \text{ mm}^3$ ) (14,15,17) y problemas gastrointestinales o del sistema digestivo (15,18). Se registraron efectos adversos importantes como una neoplasia de mama en una paciente con historia familiar del mismo cáncer, por lo que no se relacionó con el tratamiento de tocilizumab, y sangrado rectal en un paciente tras la tercera infusión, aunque se evidenció más tarde que la causa fueron hemorroides (11,15,17). Otros efectos adversos menos que se dieron durante el tratamiento con TCZ fueron: transaminitis transitoria, infección del tracto urinario, aumento en los niveles séricos de colesterol, cataratas, absceso pulmonar, sinusitis e infecciones virales (11,14,15,18).

## 6. CONCLUSIONES/IMPLICACIONES

Tras la revisión bibliográfica llevada a cabo en este trabajo, se puede concluir que el tratamiento con tocilizumab para la AT es eficaz en aquellos pacientes con la enfermedad refractaria o severa, mejorando los síntomas tanto clínicos como biológicos. Radiológicamente, también se ha demostrado que mejora la inflamación y la progresión de la enfermedad. Uno de los beneficios más importantes es la capacidad para reducir la dosis de glucocorticoides del 100% de los pacientes, evitando así en gran medida los efectos secundarios asociados a éstos. Los eventos adversos registrados no son graves, lo que demuestra que es un fármaco que se puede utilizar con seguridad en la mayoría de los pacientes. En muy pocos casos se ha precisado la suspensión del tratamiento por alguno de estos efectos secundarios.

En términos de comparación con otros tratamientos, se ha demostrado que el tocilizumab es más eficaz que los agentes TNF- $\alpha$  y la ciclofosfamida, siendo de gran utilidad en casos en los que la enfermedad es refractaria a los primeros.

Pese a todos los beneficios demostrados, el cese de la terapia hace que la mayoría de los pacientes vuelvan a recaer en la enfermedad, por lo que se plantea la necesidad de una terapia de mantenimiento en aquellos pacientes en los que el tocilizumab haya sido eficaz.

A pesar de los resultados observados, los estudios que se encuentran hasta el momento presentan muchas limitaciones, ya que son estudios observacionales retrospectivos, muchos de ellos describen solamente un caso o unos pocos, o son revisiones de la literatura ya existente. Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados, con un tamaño



muestral más grande y grupo control para poder determinar realmente la eficacia del tocilizumab. Pese a eso, y con los datos existentes, parece que el tocilizumab puede considerarse una buena opción terapéutica para aquellos pacientes con enfermedad refractaria o grave.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Keser G, Aksu K, Direskeneli H. Takayasu arteritis: an update. *Turkish J Med Sci.* 2018;48(4):681–97.
2. Pérez-Esteban S, González-Gay MA, Casta S. Actualización terapéutica en las vasculitis de grandes vasos. *Rev Clínica Española.* 2013;213(7):338–46.
3. Keser G, Direskeneli H, Aksu K. Management of Takayasu arteritis: a systematic review. *Rheumatology.* 2014;53:793–801.
4. Alibaz-öner F, Aydın SZ, Direskeneli H. Recent advances in Takayasu's arteritis. *Eur J Rheumatol.* 2015;24–30.
5. Seyahi E. Takayasu arteritis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(1):51–6.
6. Alibaz-oner F, Direskeneli H. Update on Takayasu's arteritis. *Presse Med.* 2015;44(6):259–65.
7. Koster MJ, Matteson EL, Warrington KJ. Recent advances in the clinical management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(0):1–7.
8. Keser G, Aksu K. What is new in management of Takayasu arteritis? *Presse Med.* 2017;46(7):229–35.
9. Narazaki M, Kishimoto T. The Two-Faced Cytokine IL-6 in Host Defense and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19:1-28.
10. Samson M, Espígol-frigolé G, Terrades-garcía N, Prieto-gonzález S, Corbera-bellalta M, Alba-rovira R, et al. Biological treatments in giant cell arteritis & Takayasu arteritis. *Eur J Intern Med.* 2018;50:12–19.
11. Goel R, Danda D, Kumar S, Joseph G. Rapid control of disease activity by tocilizumab in 10 'difficult-to-treat' cases of Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis.* 2013;16:754–61.

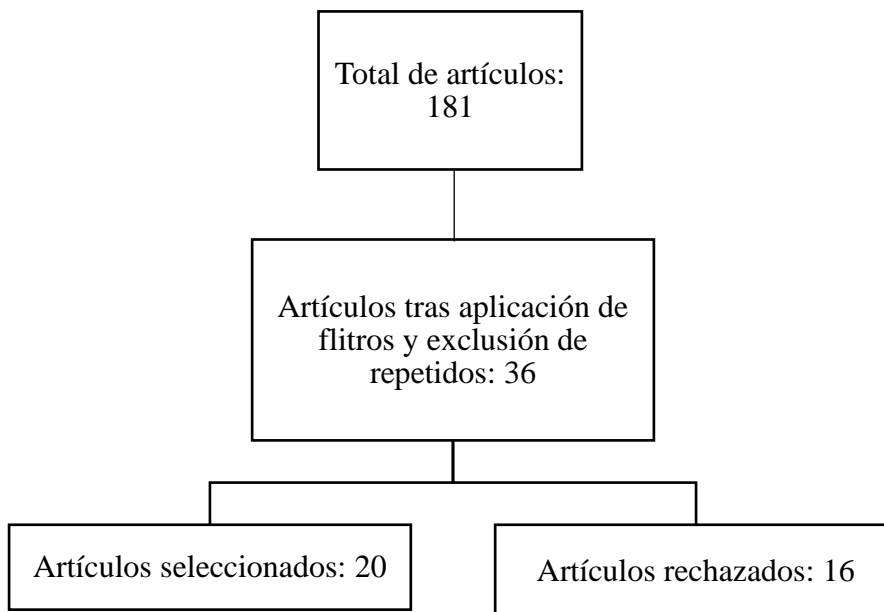
12. Yokokawa T, Kunii H, Kaneshiro T, Ichimura S, Yoshihisa A, et al. Regressed coronary ostial stenosis in a young female with Takayasu arteritis: a case report. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;7:1–7.
13. Cañas CA, Cañas F, Izquierdo JH, Echeverri A-F, Mejía M, Bonilla-Abadía F, et al. Efficacy and Safety of Anti Y Interleukin 6 Receptor Monoclonal Antibody (Tocilizumab) in Colombian Patients With Takayasu Arteritis. *J Clin Rheumatol.* 2014;20(3):125–129.
14. Abisror N, Mekinian A, Lavigne C, Vandenhende M-A, Soussan M, Fain O. Tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: A case series and updated literature review. *Autoimmun Rev.* 2013;12:1143–1149.
15. Decker P, Olivier P, Risse J, Zuily S, Wahl D. Tocilizumab and refractory Takayasu disease: Four case reports and systematic review. *Autoimmun Rev.* 2018;17:353–60.
16. Mekinian A, Comarmond C, Resche-rigon M, Mirault T, Kahn JE, Lambert M, et al. Efficacy of Biological-Targeted Treatments in Takayasu Arteritis. *Congenit Heart Dis.* 2015;132:1693–1700.
17. Mekinian A, Resche-rigon M, Soriano A, Constans J, Alric L, Jego P, et al. Efficacy of tocilizumab in Takayasu arteritis: Multicenter retrospective study of 46 patients. *J Autoimmun.* 2018;91:55–60.
18. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis.* 2018;77:348–354.
19. Kong X, Zhang X, Lv P, Cui X, Ma L, Chen H, et al. Treatment of Takayasu arteritis with the IL-6R antibody tocilizumab vs. cyclophosphamide. *Int J Cardiol.* 2017;1-7.
20. Martín Guillén S. Nuevos fármacos en la arteritis de Takayasu, papel del tocilizumab. *Reumatol Clínica.* 2016;1–2.

## 8. ANEXOS

**Tabla 2. Resultados de la búsqueda bibliográfica**

<b>Bases de datos</b>	<b>Artículos con filtros de búsqueda</b>	<b>Artículos tras criterios de inclusión/exclusión y eliminar repetidos</b>	<b>Artículos tras lectura completa</b>
BVS	88	34	18
PubMed	90	1	1
CINAHL	33	1	1
IBECS	0	0	0
NursingOvid	0	0	0
Cuiden	0	0	0
LILACS	0	0	0
SciELO	0	0	0
Cochrane	0	0	0

**Figura 1. Diagrama de flujo**



**Tabla 3. Estudios principales discusión**

Artículo	Autores	Año	Revista	Tipo de estudio
<i>Rapid control of disease activity by tocilizumab in 10 “difficult-to-treat” cases of Takayasu arteritis</i>	R. Goel, D. Danda, S. Kumar, G. Joseph	2013	International Journal of Rheumatic Diseases	Serie de casos
<i>Tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: A case series and updated literature review</i>	N. Abisror, A. Mekinian, C. Lavigne, M. Vandenhende, M. Soussan, O. Fain	2013	Autoimmunity Reviews	Serie de casos y revisión bibliográfica
<i>Efficacy and Safety of Anti-Interleukin 6 Receptor Monoclonal Antibody (Tocilizumab) in Colombian Patients With Takayasu Arteritis</i>	C. Cañas, F. Cañas, J. Izquierdo, A. Echeverri, M. Mejía, F. Bonilla-Abadía, G. Tobón	2014	Journal of Clinical Rheumatology	Serie de casos
<i>Efficacy of Biological-Targeted Treatments in Takayasu Arteritis</i>	A. Mekinian, C. Comarmond, M. Resche-Rigon, T. Mirault, J. Kahn, M. Lambert, J. Sibilia, A. Néel, P. Cohen, M. Hie, S. Berthier, I. Marie, C. Lavigne, M. Vandenhende, G. Muller, Z. Amoura, H. Devilliers, S. Abad, M. Hamidou, L. Guillevin, R. Dhote, B. Godeau, E. Messas, P. Cacoub, O. Fain, D. Saadoun	2015	Congenital Heart Disease	Estudio multicéntrico retrospectivo
<i>Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study)</i>	Y. Nakaoka, M. Isobe, Y. Tanaka, T. Ishii, S. Yokota, A. Nomura, S. Yoshida, N. Nishimoto	2017	Annals of the Rheumatic Diseases	Ensayo clínico aleatorizado
<i>Treatment of Takayasu arteritis with the IL-6R antibody</i>	X. Kong, X. Zhang, P. Lv, X. Cui, L. Ma, H. Chen, H. Liu, J. Lin, L. Jiang	2017	International Journal of Cardiology	Ensayo clínico no aleatorizado

<i>tocilizumab</i>	vs.				
<i>cyclophosphamide</i>					
<i>Tocilizumab and refractory Takayasu disease: four case reports and systematic review</i>	P. Decker, P. Olivier, J. Risse, S. Zuily, D. Wahl	2017	Autoimmunity Reviews	Serie de casos y revisión	
<i>Efficacy of tocilizumab in Takayasu arteritis: Multicenter retrospective study of 46 patients</i>	A. Mekinian, M. Resche-Rigon, C. Comarmond, A. Soriano, J. Constans, L. Alric, P. Jego, F. Busato, M. Cabon, R. Dhote, L. Estibaliz, I. Koné-Paut, C. Landron, C. Lavigne, B. Lioger, M. Michaud, M. Ruivard, K. Sacre, J. Gottenberg, F. Gaches, T. Goulenok, C. Salvarani, P. Cacoub, O. Fain, D. Saadoun	2018	Journal of Autoimmunity	Ensayo clínico no aleatorizado	