



**UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

Olokizumab y Artritis reumatoide: revisión sistemática y meta análisis  
de ensayos controlados aleatorizados

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:  
Médico Cirujano**

**AUTORA:**

Sotomayor Nalvarte, Valkiria Alejandra (orcid.org/0000-0002-7058-6081)

**ASESOR:**

Dr. Barboza Meca, Joshuan Jordano (orcid.org/0000-0002-2896-1407)

**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:**

Enfermedades No Transmisibles

**LÍNEA DE RESPONSABILIDAD SOCIAL UNIVERSITARIA:**

Promoción de la salud, nutrición y salud alimentaria

**TRUJILLO – PERÚ**

**2023**

## DEDICATORIA

A Dios por permitir que culmine esta etapa de mi vida con mucho éxito, con salud y por nunca abandonarme

A mi abuela por ser la progenitora de mi madre y la matriarca de toda mi familia que con sus enseñanzas pude aprender a tener mucha fortaleza, paciencia y sobretodo perseverancia.

Gracias a Dios y a cada uno de ustedes que son parte de mi vida, sin ustedes no hubiera podido decir, lo logré, llegué a la meta, soy médico.

A mi madre, por ser el corazón de este trabajo, por su apoyo económico pero sobretodo moral porque en los momentos donde creía no poder, ella estuvo siempre dándome ánimos y como mi fan número uno, sin parar de hacer barra.

En general a toda mi familia que me acompañaron todos estos años y a pesar de cualquier tropiezo que tuve siempre me tendieron la mano con esa confianza necesaria para seguir adelante.

## **AGRADECIMIENTO**

A mi casa de estudios “Universidad César Vallejo” que me enseñó el valor de ser profesional, al personal administrativo por estar alerta y atentos frente a culaquier trámite o descontento.

A mi asesor el Dr. Joshuan, por su tiempo, paciencia y disposición para poder llevar a cabo el presente estudio.

A todos mis docentes a lo largo de mi formación que aparte de ser profesores fueron amigos, gracias por sus consejos y por transmitirme esa sabiduría que sólo se gana con la experiencia que ustedes la tuvieron.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

Carátula

Dedicatoria .....	ii
Agradecimiento .....	iii
Índice de contenidos.....	iv
Índice de tablas .....	v
Resumen .....	vi
Abstract .....	vii
<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>II. MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>5</b>
<b>III. METODOLOGÍA .....</b>	<b>10</b>
<b>3.1 Tipo y diseño de investigación .....</b>	<b>10</b>
<b>3.2 Variables y operacionalización: .....</b>	<b>10</b>
<b>3.3 Población, muestra y muestreo: .....</b>	<b>10</b>
<b>3.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos .....</b>	<b>11</b>
<b>3.5 Métodos de análisis de datos: .....</b>	<b>11</b>
<b>3.6 Aspectos éticos: .....</b>	<b>13</b>
<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>13</b>
<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>18</b>
<b>VI. CONCLUSIONES .....</b>	<b>20</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>21</b>
<b>REFERENCIAS: .....</b>	<b>22</b>
<b>ANEXOS</b>	

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos	24
<b>Tabla 2.</b> Efecto de Olokizumab en los desenlaces	26

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de estudios	22
--	----

## RESUMEN

La Artritis reumatoide, patología autoinmune crónica, caracterizada por inflamación sinovial, erosión de cartílago y hueso, con alto costo en la población y alternativas de tratamiento limitadas. En esta instancia nace una esperanza en Olokizumab, cuyo mecanismo de acción a nivel directo de la IL-6 en lugar de a su receptor resulta interesante. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia de Olokizumab comparado con placebo en pacientes con Artritis Reumatoide mediante extracto de evidencia a través de una revisión sistemática. Se realizó la búsqueda de Estudios Controlados Aleatorizados en bases de datos: Pubmed, Scopus, Web of Science y EMBASE hasta el 28 de Mayo del 2023. Se buscó evaluar la eficacia y seguridad mediante desenlaces: ACR20, DAS28 $\leq$ 3,2%, HAQDI, ACR50, CDAI $\leq$ 2,8, TEAE analizando 5 estudios (n = 2.784 participantes) que cumplieron criterios de inclusión y exclusión. Los resultados indicaron mejora significativa en los síntomas y en los marcadores de actividad de la enfermedad en pacientes tratados con Olokizumab comparado con el grupo placebo o tratamientos estándar. En conclusión, este estudio sugiere a Olokizumab como opción prometedora para tratamiento de la artritis reumatoide. No obstante, se requiere más investigación para comprender completamente su perfil de seguridad y eficacia a largo plazo.

**Palabras clave:** Artritis reumatoide; Olokizumab; Metaanálisis; Revisión sistemática

## **ABSTRACT**

Rheumatoid arthritis, a chronic autoimmune pathology, characterized by synovial inflammation, erosion of cartilage and bone, with high cost in the population and limited treatment alternatives. In this instance, hope arises in Olokizumab, whose mechanism of action at the direct level of IL-6 instead of its receptor is interesting. The objective of the study was to evaluate the efficacy of Olokizumab compared to placebo in patients with Rheumatoid Arthritis by extracting evidence through a systematic review. The search for Randomized Controlled Studies was carried out in databases: Pubmed, Scopus, Web of Science and EMBASE until May 28, 2023. We sought to evaluate the efficacy and safety through outcomes: ACR20, DAS28 $\leq$ 3.2%, HAQDI , ACR50, CDAI $\leq$ 2.8, TEAE analyzing 5 studies (n = 2,784 participants) that met inclusion and exclusion criteria. The results indicated significant improvement in symptoms and markers of disease activity in patients treated with Olokizumab compared to the placebo group or standard treatments. In conclusion, this study suggests Olokizumab as a promising option for the treatment of rheumatoid arthritis. However, more research is required to fully understand its long-term safety and efficacy profile.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis; Olokizumab; Meta-analysis; Systematic review



## I. INTRODUCCIÓN

### REALIDAD PROBLEMÁTICA

Artritis reumatoide (AR patología autoinmune crónica, se caracteriza por inflamación sinovial por lo general, seguida de erosión de cartílago y hueso(1). Es tomada en cuenta como una patología grave a largo plazo con dominante características extraarticulares, con alternativas de tratamiento limitadas y resultados poco alentadores (2).

En forma global la prevalencia de la AR varía de acuerdo a las diferentes partes del mundo, pero por lo general tiene una prevalencia más elevada en los países industrializados, esto se debe a la gran exposición que tiene la población a factores de riesgo de tipo ambiental, sin dejar de lado los factores genéticos, demografía diferente e incluso en otras partes del mundo la subnotificación (3).

La prevalencia de Artritis Reumatoide es 0.5-1% tomando de referencia a la población occidental (1), pero si estamimamos una prevalencia general estamos hablando del 1%, y con este porcentaje tiene un costo considerable para la comunidad (4).

Un factor de riesgo es fumar, principal amenaza para el medio ambiente. En países de primer mundo, el 0,5-1 % de los adultos tienen artritis reumatoide, con 5 a 50 casos por 100 000 casos nuevos anualmente. La enfermedad es más común en mujeres y en ancianos (2). Las causas comunes para la Artritis Reumatoide incluyen variables que se pueden modificar las cuales van asociadas con el estilo de vida y variables que no se pueden modificar, como la genética y el sexo (3).

En latinoamérica, hablando específicamente de Colombia y México la prevalencia de Artritis Reumatoide osciló entre 0,15% (Colombia) y 2,8% (México). La iniciativa Global Burden of Disease 2019 estimó que la AR representó el 0,13% de los años de existencia proporcionados por minusvalía a nivel mundial pero para América Latina, estas cifras superaron este porcentaje: Argentina 0,16%, Brasil 0,16%, Colombia 0,21%, México 0,30% y Venezuela 0,24% (5). La prevalencia varía entre los grupos étnicos, esta patología crónica aumentará su frecuencia y prevalencia en el futuro por el alto envejecimiento de la población (6)

En el Perú se ha establecido una prevalencia en población urbana de 0.51 % y 0.25% para Artritis Reumatoide en general y Artritis Reumatoide temprana respectivamente (7).

Referente al cuadro clínico, los síntomas de presentación como dolor musculoesquelético, hinchazón y rigidez son los más comunes en la práctica clínica, por lo cual se resalta la familiaridad con el diagnóstico y manejo de la AR es crucial (8). Esta enfermedad involucra múltiples articulaciones bilateralmente. Su principal característica es una inflamación del tendón (tenosinovitis) que desencadena tanto en la destrucción del cartílago como en la erosión del hueso(9).

El diagnóstico temprano determina el éxito del tratamiento, sobretodo en personas con factores de riesgo bien caracterizados para malos resultados, como alta actividad de la enfermedad, presencia de autoanticuerpos y daño articular temprano (10). Los médicos que brindan atención primaria son responsables de la primera línea para realizar el diagnóstico temprano y tan pronto se establezca el diagnóstico instaurar una terapia modificadora de la afección (11). El diagnóstico en esta enfermedad tiene como piedra angular la clínica que presenta el paciente pero los exámenes de laboratorio nos dan un valor adicional a este. En un individuo que sufre de artritis diagnosticada, que tenga factor reumatoide o anticuerpo anti-proteína citrulinada, o alto nivel de VSG o proteína C reactiva insinúa un diagnóstico de artritis reumatoide(10).

El tratamiento de esta patología se da de acuerdo al tiempo de evolución y según escalones, mediante fármacos que inhiben el TNF y otros tratamientos biológicos los cuales han anunciado una revolución en la terapéutica, cambiando las perspectiva de muchos de los pacientes poseedores de artritis reumatoide(2). El metotrexato por lo general es el medicamento de primera elección en esta afección, seguido de los medicamentos biológicos, y los que inhiben el TNF, que por lo común son considerados como medicamentos de segunda línea o escalón, de manera alternativa se pueden sumar (11) si se decide instaurar una terapia dual (12).

La artritis reumatoide se desarrolla gracias a la citocina proinflamatoria interleucina-6 (IL-6) que ejecuta un rol fundamental en la patogenia de AR y dos anticuerpos anti-receptor de IL-6 (IL-6R).

Olokizumab, un anticuerpo monoclonal específico de la citocina interleucina-6 actúa dirigiéndose directamente a esta citocina en lugar de a su receptor (13). Este gran descubrimiento es una esperanza para los pacientes cuya respuesta a los fármacos que inhiben el TNF es inadecuada. Este nuevo fármaco, Olokizumab (OKZ) es eficaz y posee un perfil de seguridad aceptable cuando se administra conjuntamente con metotrexato en pacientes con AR no controlada adecuadamente con inhibidores del factor de necrosis tumoral (14)

Olokizumab produjo reducciones significativamente mayores en DAS28 (CRP) desde el inicio de la décima segunda semana en comparación con PBO. (15)

La administración subcutánea de dosis única de OKZ redujo notablemente los niveles de IL-6 libre y se demostró que la proteína C reactiva (PCR) se suprime hasta 12 semanas después del tratamiento.

Además, la evidencia mostró que ciertos subgrupos de pacientes, como aquellos con comorbilidades que incluyen anemia y diabetes mellitus, aquellos con AR temprana, aquellos con niveles basales elevados de interleucina 6 IL-6, aquellos con alto riesgo de infección tuberculosa o aquellos que no toleran la monoterapia con metotrexato, pueden beneficiarse de la inhibición de IL-6. (16)

Se mencionaron varios estudios de efectividad de este nuevo medicamento para la Artritis Reumatoide pero muchos de estos sugirieron que se realice más estudios para poder recomendarlo como una terapéutica alternativa a los fármacos ya conocidos en el tratamiento de esta enfermedad, por consiguiente se plantea el **problema de investigación** ¿Cuál es la eficacia del Olokizumab comparado con placebo en pacientes con Artritis Reumatoide?

Interleucina 6, se caracteriza por ser una citoquina con diferentes respuestas respondiendo según sea la actividad a la cual se enfrente lleva a cabo un rol irremplazable para activar las células T,

posteriormente estimulación de linfocitos B y sinoviocitos, llevando a cada activación en el endotelio de osteoclastos para así fabricar proteínas de fase aguda. La IL-6 a nivel del plasma y del receptor soluble de IL-6 (IL-6R) están por encima de su valor normal lo cual es proporcional al desarrollo de la patología en aquellos pacientes que cursan con AR, por lo cual hace que se considere que la no activación a este nivel ( IL-6/IL-6R) sea beneficioso para el manejo de esta enfermedad. (17). El presente estudio pretende realizar una revisión sistemática para contrastar la eficacia de Olokizumab comparado con placebo en la Artritis Reumatoide por su gran potencial descrito anteriormente y por la gran promesa que significa cuando los tratamientos clásicos resultan ser fallidos. A su vez la seguridad que este fármaco presenta debido a que la eficacia por si sola no constituye un perfil completo para poder instaurar tratamiento.

No obstante el **objetivo general** evaluar la eficacia de Olokizumab comparado con placebo en pacientes con Artritis Reumatoide y como **objetivos específicos**: Determinar la seguridad de Olokizumab comparado con placebo en pacientes con Artritis Reumatoide; describir características de los ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la eficacia de Olokizumab comparado con placebo en pacientes con Artritis Reumatoide que sean incluidos en la revisión sistemática; describir las características de los ensayos clínicos que evaluaron la seguridad de la de Olokizumab comparado con placebo en pacientes con Artritis Reumatoide que sean incluidos en la revisión sistemática.

Por otra parte se tiene como **hipótesis nula** de la investigación, Olokizumab no es eficaz comparado con placebo en pacientes con Artritis Reumatoide.y la **hipótesis alternativa** es: Olokizumab es eficaz comparado con placebo en pacientes con Artritis Reumatoide.

## II. MARCO TEÓRICO

**Feist et al (2021)** en el ensayo CREDO 3 estudiaron la eficacia y seguridad de olokizumab (OKZ), anticuerpo monoclonal que actúa sobre la citoquina interleucina-6 (IL-6), versus placebo (PBO) en sujetos con mala respuesta previa a inhibidores del factor de necrosis tumoral (TnFi-iR). Fue una investigación de tipo ciego, multicéntrico, comparado con placebo de 24 semanas, con 368 pacientes aleatorizados en total, en una proporción de 2:2:1 para administrar OKZ 64 miligramos SC una vez cada dos semanas (q2w), y una vez cada cuatro semanas (q4w ) o PBO asociado a metotrexato. en la semana 16, los pacientes en PBO fueron aleatorizados para recibir cualquier régimen OKZ. Las tasas de respuesta de aCR20 fueron del 60,9 % en OKZ q2w, del 59,6 % en OKZ cada 4 semanas y del 40,6 % en placebo, el Das28 (CRP) <3,2 fue significativamente diferente, a favor de los brazos OKZ. las mejoras en la eficacia y los resultados informados por los pacientes se mantuvieron durante 24 semanas y se observaron después de la semana 16 en pacientes que cambiaron de PBO. Los eventos adversos graves relacionados con la dosis que surgieron del tratamiento fueron del 7 % en OKZ q2w, del 3,2 % en OKZ q4w y ninguno en el grupo de PBO. Se concluyó que la inhibición directa de IL-6 con OKZ resultó en mejoras significativas en las manifestaciones clínicas de artritis reumatoide en comparación de PBO en pacientes con TnF-iR con un perfil de seguridad similar al observado para los anticuerpos monoclonales contra el receptor de IL-6.(18)

**Smolen et al. (2022)** en el estudio CREDO 2 evaluaron Olokizumab versus Placebo o Adalimumab en Artritis Reumatoide. En una prueba de 24 semanas, fase III , multicéntrico, teniendo como control al PBO, se asignó de manera aleatoria (en una proporción de 2:2:2:1) 464 pacientes diagnosticados con AR y una evolución inapropiada al metotrexato para recibir olokizumab subcutáneo a una dosis de 64 mg cada dos y cuatro semanas, adalimumab (40 mg cada 2 semanas) o placebo; todos los pacientes continuaron el tratamiento con metotrexato, recibieron olokizumab cada 2 semanas (diferencia frente a placebo, 25,9 puntos porcentuales;

intervalo de confianza [IC] del 97,5 %, 17,1 a 34,1), en el 71,4 % recibiendo olokizumab cada 4 semanas (diferencia vs. placebo, 27,0 puntos porcentuales; IC 97,5%, 18,3 a 35,2), y en 66,9% recibiendo adalimumab (diferencia vs. placebo, 22,5 puntos porcentuales; IC 95%, 14,8 a 29,8) (P <0,001 para la superioridad de cada dosis de olokizumab frente al placebo). Dentro los efectos eventos adversos, se vió en mayor cantidad las infecciones, que ocurrieron en aproximadamente el 70 % de los pacientes que recibieron Olokizumab. Concluyeron que en personas que sufren de artritis reumatoide con tratamiento de metotrexato de mantenimiento, olokizumab fue superior al placebo y no inferior a adalimumab teniendo en cuenta producción de respuesta ACR20 a las 12 semanas.(10)

**Takeuchi et al (2016)** en el estudio RA0083 valoraron la eficacia y la seguridad de olokizumab (OKZ), un anticuerpo monoclonal antiinterleucina 6 humanizado, en individuos de origen asiático con AR activa de moderada a grave que previamente había fracasado en la terapia anti-TNF. Fue un estudio de fase II, de rango de dosis, doble ciego (DB), controlado con placebo, aleatorizado (NCT01463059), teniendo un total de 119 pacientes. El 88,2 % completó el estudio. Se observaron mejoras mayores en la CFB media de DAS28 en la semana 12 en todos los grupos de dosis acumulada de 4 semanas de OKZ (60 mg/120 mg/240 mg) comparado con PBO. Los niveles de respuesta ACR20/ACR50 de la duodécima semana fueron más altas en todos los grupos de dosis acumulada de OKZ versus PBO. Las tasas de incidentes negativos fueron semejantes en los grupos de dosis acumulada de 4 semanas de OKZ (76,9–84,4 %) y placebo (82,8 %) sin muertes. Se concluyó que Olokizumab demostró mejoras en las variables de eficacia frente a placebo en sujetos asiáticos con AR activa de moderada a grave que previamente fracasaron con la terapia anti-TNF.(15)

**Genovés et al (2014)** la investigación CREDO 3 Fase IIb de 12 semanas estudiaron la seguridad y eficacia de olokizumab (OKZ), tomando individuos diagnosticados con AR cuya actividad sea moderada o grave, que previamente habían fracasado tratamiento con medicamentos inhibidores de TNF. También se investigó 221 pacientes, donde se vió la relación dosis-

exposición-respuesta para OKZ. Fue un estudio aleatorizado a uno de los nueve brazos de tratamiento que recibieron placebo u olokizumab (60, 120 o 240 mg) cada cuatro semanas o cada dos semanas, o 8 mg/kg de tocilizumab cada cuatro semanas. El tratamiento con OKZ produjo reducciones significativamente mayores en DAS28 (PCR) desde los niveles basales en la semana 12, en comparación con PBO ( $p < 0,001$ ), en todas las dosis de OKZ evaluadas (sesenta miligramos, ciento veinte y doscientos cuarenta miligramos de olokizuma. Además, las respuestas ACR20 y ACR50 fueron numéricamente más altas para OKZ que para placebo. La mayoría de los incidentes negativos fueron de grado leve o moderado y comparables entre los grupos de tratamiento con OKZ y TCZ. Se concluyó que OKZ produjo reducciones significativamente mayores en DAS28 (CRP) en comparación con PBO, desde el inicio de la duodécima semana.

La AR es una enfermedad es una afección de tipo inflamatorio y de curso crónico causada por hiperactivación del sistema inmunológico que afecta principalmente las articulaciones. Se distingue por la inflamación persistente a nivel de membranas sinoviales las cuales rodean las articulaciones, lo que resulta en dolor, rigidez, hinchazón y supresión de la capacidad articular. El marco referencial de la artritis reumatoide incluye aspectos relacionados con la etiología, los mecanismos patológicos, los factores de riesgo, los síntomas clínicos, las formas de diagnóstico y alternativas de tratamiento. (20)

La artritis reumatoide definida como un padecimiento de origen multifactorial donde intervienen tanto factores genéticos como ambientales. Se ha demostrado una predisposición genética, con la presencia de ciertos genes como HLA-DRB1, que aumentan la susceptibilidad a desarrollar la enfermedad. Además, se han identificado variables ambientales, como enfermedades virales o bacterianas, que podrían provocar respuestas autoinmunes en personas genéticamente susceptibles. (21)

En la artritis reumatoide, el componente inmunológico del organismo ataca erróneamente las articulaciones, desencadenando una respuesta inflamatoria crónica. Los linfocitos T y B llevan a cabo un rol crucial sobre la patogénesis de la afección mencionada. La producción de citocinas se

produce al activar los linfocitos T, estas son proinflamatorias, al igual que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6). Estas células estimulan proliferación de sinoviocitos y de células destructoras de hueso, como producto resulta incrementada la resorción ósea. (8)

Existen varios factores de riesgo asociados con la artritis reumatoide, incluyendo predisposición genética, sexo (las mujeres tienen una mayor incidencia), edad (mayor riesgo en personas de mediana edad y mayores), historia familiar de AR, tabaquismo y obesidad. Estos factores pueden interactuar entre sí y con factores ambientales para aumentar la probabilidad de desarrollar la enfermedad.

Las manifestaciones características de artritis reumatoide abarcan artralgia, rigidez matutina prolongada, hinchazón, sensibilidad y deformidad articular. A menudo, las articulaciones afectadas son simétricas, es decir, se ven afectadas en ambos lados del cuerpo. Además, algunos pacientes pueden experimentar manifestaciones sistémicas, como fatiga, fiebre y baja de peso.(2)

La artritis reumatoide se diagnostica utilizando un acoplamiento de criterios clínicos, hallazgos de laboratorio y resultados de imágenes. Los criterios que más se utilizan para clasificarla son los criterios del American College of Rheumatology (ACR) y los criterios del European League Against Rheumatism (EULAR). Se llevan a cabo pruebas laboratoriales con el fin de encontrar, como la proteína C reactiva (PCR) y el factor reumatoide (FR), así como para detectar anticuerpos específicos, como los anticuerpos anti péptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP).(22)

El objetivo del manejo de la artritis reumatoide es reducir la inflamación, aliviar el dolor, proteger las articulaciones con tratamiento oportuno y mejorar el bienestar de los individuos. Se utiliza aproximación multidisciplinaria que incluye medicación (como antiinflamatorios no esteroides, corticosteroides, fármacos transformadores de la patología y tratamiento biológico), terapia física, terapia ocupacional y transformaciones en el estilo de vida. En



situaciones extremas, las articulaciones dañadas pueden requerir reparación o reemplazo quirúrgico.(10)

Olokizumab, medicamento biológico desarrollado como un inhibidor de interleucina-6 (IL-6). Su desarrollo se basa en la comprensión de la implicación de la IL-6 dentro del desarrollo patogénico de artritis reumatoide e identificación de una oportunidad terapéutica para bloquear la acción de esta citocina.El olokizumab actúa uniéndose selectivamente a la IL-6 y evita su interacción con sus receptores en las células objetivo. Al bloquear esta interacción, se inhibe la señalización de la IL-6 y se reduce la respuesta inflamatoria asociada a la artritis reumatoide.(19)

Las investigaciones clínicas pusieron a prueba la eficacia del olokizumab en el manejo de la afección antes mencionada. Demostrando que olokizumab administrado vía intravenosa o subcutánea, puede aminorar la clínica y reducir la actividad de la afección en individuos con enfermedad activa y resistente a los métodos convencionales de tratamiento. Los resultados de estos estudios han mostrado mejoras significativas en el desarrollo de la AR, la función física, el bienestar en los pacientes.(23)

La seguridad que presenta olokizumab también ha sido evaluada en los estudios clínicos. Se han observado efectos secundarios, que generalmente son leves a moderados, como cefalea, infecciones respiratorias altas y reacciones de hipersensibilidad por la inyección. Sin embargo, durante el tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados de cerca, para detectar cualquier efecto adverso y tomar las medidas adecuadas.(24)

Olokizumab es un medicamento biológico utilizado para tratar la AR. Esta dentro del grupo de inhibidores de la interleucina-6 (IL-6), una célula proinflamatoria que lleva a cabo un rol resaltante en el proceso inflamatorio y la respuesta inmunitaria.

El olokizumab actúa uniéndose selectivamente a la IL-6 y funciona bloqueando su capacidad para interactuar con los receptores de IL-6 en las células objetivo. Al inhibir esta interacción, se reduce la señalización inflamatoria y la cascada de eventos que contribuyen a la inflamación

crónica y al daño articular en la AR. Varios estudios clínicos han evaluado la eficacia y seguridad de olokizumab en sujetos con AR activa y resistente a tratamientos convencionales. Estos estudios han demostrado que olokizumab puede ayudar mejorando las manifestaciones de la AR, reduciendo el desarrollo de la enfermedad, preveniendo el daño articular y de esta manera lograr una mejora en el bienestar de los pacientes. El manejo con olokizumab por lo general se instaura por vía intravenosa o subcutánea bajo la dirección de un médico. La frecuencia y la cantidad de medicamento pueden cambiar según el requerimiento individual de cada paciente. Tener en cuenta que olokizumab es un medicamento recetado y su uso debe ser indicado y supervisado por un médico especialista en reumatología u otro profesional de la salud calificado.(19)

### **III. METODOLOGÍA**

#### **3.1 Tipo y diseño de investigación**

##### **3.1.1 Tipo de investigación**

Aplicada porque ayudó en resolver un problema de salud específico y exacto.

##### **3.1.2 Diseño de estudio**

Fue una revisión sistemática, se llevo a cabo por medio de los elementos de referencia para revisión sistemática y metaanálisis (PRISMA-2020)

#### **3.2 Variables y operacionalización de variables**

Por ser este tipo de investigación, no se realiza operacionalización de variables

#### **3.3 Población, muestra y muestreo**

Al ser un estudio secundario de revisión sistemática, los ensayos controlados aleatorizados de fase 2 o 3 fueron la población de estudio, en donde se estudió la eficacia y seguridad de Olokizumab, contrastando resultados con placebo en sujetos diagnosticados con AR.

### 3.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

#### Criterios de elegibilidad

##### 1. Pregunta PICO

- Población: Pacientes con Artritis Reumatoide
- Intervención: Olokizumab
- Control: Placebo
- Desenlace: Eficacia (evidenciada gracias a los desenlaces ACR20, DAS28, CDAI, HAQ-DI) y seguridad de Olokizumab comparado con placebo.

2. **Criterios de inclusión:** Este estudio incluyó en su totalidad a estudios que cumplieron con los siguientes criterios: estudios de ensayos controlados aleatorizados de fase 2 o 3, donde se administró tratamiento a pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide y se instauró manejo con Olokizumab (60, 120 o 240 mg) cada cuatro semanas (Q4W) o cada dos semanas (Q2W), en contraste con placebo.

3. **Criterios de exclusión:** Las revisiones narrativas, las revisiones sistemáticas, los resúmenes de congreso, los informes y las series de casos, al igual que las cartas al editor fueron excluidas.

### 3.5 Métodos de análisis de datos

#### Procedimientos y técnicas

**3.4.1 Fuentes de información:** Se utilizaron bases de datos como EMBASE, Pubmed y Scopus. La indagación se llevó a cabo desde Abril del 2023 hasta el 28/05/2023, incluyendo palabras clave, MESH (Pubmed) y tesauros Emtree (Scopus, Embase). La búsqueda de literatura gris se complementó con fuentes de información adicionales como OpenGrey y Google Scholar.

**3.4.2 Estrategia de búsqueda:** Se utilizó una estrategia de búsqueda diferente para cada base de datos, como se muestra en el Anexo 1. Inicialmente, se examinó la existencia de descriptores controlados como

términos MeSH (Medical Subject Headings) en cada base de datos y DeCS (Descriptores de ciencias de la salud), Emtree y sus sinónimos (palabras clave). (Olokizumab and Rheumatoid arthritis) son las frases de búsqueda que más se utilizó. En segunda instancia se procede a realizar búsquedas extras que combinaron palabras relacionados por medio de truncamiento y cambios en la ortografía gracias a comodines. Para la unión de diferentes términos se utilizó operadores 'AND' y 'OR'. No hubo restricciones en cuanto a fecha de publicación o idioma. También, se sumó la indagación a mano en todo el listado de referencias relacionado a los estudios acorde y de igual manera en artículos cuya revisión sea pertinente con el fin de encontrar más ensayos que sean aptos para la presente revisión sistemática.

**3.4.3 Selección de los estudios:** Posteriormente a la exploración electrónica, se llevó a cabo el tamizado inicial, mediante la lectura de títulos y resúmenes para cada resultado examinado y utilizando criterios de inclusión y exclusión. Además, se descartaron entradas duplicadas, y todos los títulos. Se descargaron en EndNote 20 los resultados de la exploración. A continuación, en esta etapa, se procede a investigar y analizar los documentos en su totalidad, de cada estudio seleccionado para confirmar los criterios exclusión e inclusión. Esta revisión tomó en cuenta todas las investigaciones y comenzó con la recolección de datos. Se consultó al asesor de revisión (JJB) en caso de discrepancia.

**3.4.4 Desenlaces:** Se midieron los desenlaces primarios a través de **ACR20, DAS28 $\leq$ 3,2%** mientras que los desenlaces secundarios fueron medidos a través de **HAQDI, ACR50, CDAI $\leq$ 2,8, TEAE.**

**3.4.5 Extracción de datos:** Se tomó una hoja de cálculo con anteriormente preparada y se separaron datos de cada estudio en ciego y de forma personal utilizando Microsoft Excel. La base de datos de cada estudio incluyó el nombre del autor, el año de publicación, el país, el tipo de estudio, el número de participantes por brazo de intervención, los criterios de selección, la descripción de la intervención y el control, así como los resultados primarios y secundarios.

### **3.4.6. Plan de análisis de datos**

Los datos recopilados de varios estudios fueron plasmados en tablas, caracterizadas por contar las variables: autor, año, país, fase del estudio, total de pacientes por dosis, edad media, metotrexato como tratamiento concomitante. Además dosis de olokizumab y control, descripción de tratamiento de olokizumab y control (PBO).

Para valorar la seguridad y eficacia se confeccionó otra tabla con los resultados de los desenlaces primarios y secundarios de cada estudio caracterizados por la semana y la dosis en la que se midieron.

### **3.6 Aspectos éticos**

Al tratarse de una revisión sistemática que utilizó información pública y abierta, no expuso a seres humanos, motivo por el cual, no se necesitó el visto bueno de un comité de ética. Empero, antes de su ejecución y posterior a su publicación, el protocolo se publicó en PROSPERO para garantizar la disponibilidad de la metodología.

## **IV. RESULTADOS**

### **IV.I Selección de los estudios**

Después de la búsqueda, se encontró que 345 estudios estaban en la base de datos. (Figura 1); de estos, 295 fueron duplicados por lo cual se eliminaron. De estos, 100 resultados fueron subidos a Rayyan para ser evaluados en donde 90 fueron eliminados; teniendo como resultado 10 estudios que fueron los seleccionados para su búsqueda por texto completo. Seguidamente del análisis, se desecharon 5; por ser de diseños distintos y resúmenes de congreso. Culminando con sólo 5 estudios considerados aceptables para ser incluidos en la presente revisión sistemática.

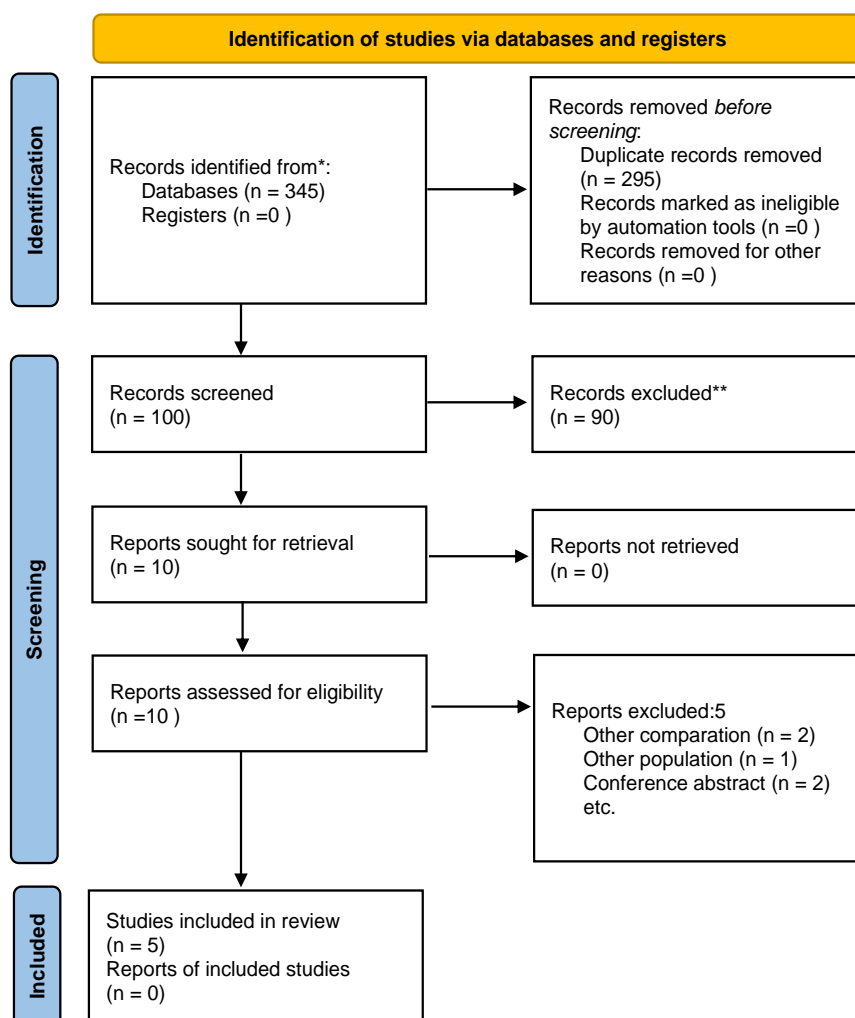


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de selección de estudios.

## IV.II Características de los estudios incluidos

Las características resaltantes de los estudios incluidos en el presente análisis, están resumidas en la Tabla 1. (25-30). Los estudios que se tomaron en cuenta en este estudio fueron de diferentes países como: Alemania, Japón, Austria, EE.UU. durante los últimos 6 años (2018-2023). Los estudios encontrados son ECA en fase 3 y 2. El número de sujetos en estudio entre todos los ensayos fue de 2.684. El equipo de exposición se sometió a un promedio de 2 y 4 semanas con Olokizumab acompañado de Metrotrexate en uno de los estudios, alrededor de la semana 16, en su totalidad, los integrantes del grupo de placebo fueron aleatorizados de forma ciega para recibir Olokizumab cada dos o cuatro semanas.

**Tabla 1.** Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos.

Autor, Año	País	Phase	N° pacientes por brazo	Edad (media, SD)	MTX concomitante (media, SD)	Experimento		Control		
						Druga experimental	Dosis	Descripción	Descripción del control	
1	Feist, 2021	Alemania	III	T: 368 OKZ q2w + MTX: 138 OKZ q4w + MTX: 161 P+ MTX: 69	OKZ q2w: 53,4 (12,7) OKZ q4w: 53,9 (11,7) P: 53,4 (12,7)	OKZ q2w: 16,3 (3,7) OKZ q4w: 16,7 (3,8) P: 16,5 (3,8)	Olokizumab	2:2:1 OKZ 64 mg SC q 2w + MTX 6 mg/L OKZ 64 mg SC q 4w + MTX6 mg/L Pbo + MTX 6 mg/L	Inyecciones subcutáneas de OKZ 64 mg cada 2 semanas, OKZ 64 mg cada 4 semanas o placebo (PBO) durante 24 semanas utilizando un sistema de aleatorización automatizado.	Pbo + MTX 6 mg/L: En la semana 16, todos los sujetos del grupo PBO fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 de forma ciega para recibir OKZ SC 64 mg cada 2 semanas o 64 mg cada 4 semanas. A los sujetos que interrumpieron el tratamiento aleatorio antes de la semana 24 se les pidió que continuaran el estudio sin el tratamiento del estudio.
2	Takeuchi, 2016	Japón	II	T: 119 OKZ 60mg q4w: 32 OKZ 120mg q4w: 16 OKZ 240mg q4w: 13 Pq2w: 29 OKZ 60mg q2w: 16 OKZ 120mg q2w: 13	OKZ 60mg q4w: 53,9 (10,6) OKZ 120mg q4w: 55,7 (10,8) OKZ 240mg q4w: 56,7 (11,0) Pq2w: 52,6 (11,3) OKZ 60mg q2w: 53,9 (10,6) OKZ 120mg q2w: 55,7 (10,8)	OKZ 60mg q4w: 32 (100) OKZ 120mg q4w: 31 (100) OKZ 240mg q4w: 26 (100) P: 29 (100)	Olokizumab	OKZ 60 mg SC q2w o q4w OKZ 120mg SC q2w o q4w OKZ 240mg SC q4w	Cada 4- grupos de dosis semanal (el grupo de dosis acumulada de 60 mg consistió en el grupo de tratamiento de 60 mg cada 4 semanas; el grupo de dosis acumulativa de 120 mg consistió en los grupos de 60 mg cada 2 semanas y 120 mg cada 4 semanas combinados; el grupo de dosis acumulada de 240 mg consistió en los grupos de 120 mg cada 2 semanas y 240 mg grupos Q4W combinados). La medicación del estudio se administró mediante inyecciones subcutáneas en las semanas 0, 2, 4, 6, 8 y 10.	Pbo: Para mantener el cegamiento del estudio, los pacientes con un régimen de dosificación q4w recibieron inyecciones de placebo (cloruro de sodio al 0,9%) en la segunda semana de cada período de 4 semanas. .
3	Genovese, 2014	EE. UU.	IIB	T: 221 P2ss: 22 OKZ 60 mg q2w: 20 OKZ 120mg q2w: 22 OKZ 240 mg q2w: 23 P4ss: 23 OKZ 60 mg q4w: 23 OKZ 120mg q4w: 23 OKZ 240 mg q4w: 22 TCZ: 43	P2ss: 59,36 OKZ 60 mg q2w: 55,50 OKZ 120mg q2w: 53,09 OKZ 240 mg q2w: 55,48 P4ss: 58,18 OKZ 60 mg q4w: 52,64 OKZ 120mg q4w: 53,52 OKZ 240 mg q4w: 54,55 TCZ: 58,58	P2ss: 26 (100) OKZ 60 mg q2w: 19 (95,0) OKZ 120mg q2w: 20 (90,9) OKZ 240 mg q2w: 22 (95,7) P4ss: 21 (95,5) OKZ 60 mg q4w: 21 (95,5) OKZ 120mg q4w: 22 (95,7) OKZ 240 mg q4w: 21 (95,5) TCZ: 42 (97,7)	Olokizumab	OKZ 60 mg SC q2w o q4w OKZ 120mg SC q2w o q4w OKZ 240mg SC q4w	Los pacientes recibieron PBO u OKZ (60, 120 o 240 mg) cada 4 semanas (Q4W) o cada 2 semanas (Q2W), o 8 mg/kg de TCZ Q4W.	Los pacientes recibieron PBO cada 4 semanas o cada 2 semanas o TCZ cada 4 semanas -Pbo q4W o q2W -Tocilizumab: 8 mg/kg de (TCZ) Q4W
4	Nasonov, 2021	EE.UU.	III	T: 428 OKZ q2w + MTX: 143 OKZ q4w + MTX: 142 P+MTX: 143	OKZ q2w: 52,0 (11,8) OKZ q4w: 49,1 (12,1) P: 52,7 (11,3)	OKZ q2w: 52,0 (11,8) OKZ q4w: 49,1 (12,1) P: 52,7 (11,3)	Olokizumab	1:1:1 OKZ 64 mg SC q2w OKZ 64 mg SC q4w	Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir inyecciones subcutáneas de OKZ 64 mg cada 2 semanas, OKZ 64 mg una vez cada 4 semanas o placebo (PBO) durante 24 semanas con continuación de su MTX de base mediante un sistema de aleatorización automatizado.	Placebo (PBO) durante 24 semanas con continuación de su MTX de base mediante un sistema de aleatorización automatizado. A los sujetos que interrumpieron el tratamiento aleatorio antes se les pidió que continuaran el estudio sin la administración del tratamiento del estudio; los pacientes pudieron interrumpir el tratamiento del estudio pero completaron el estudio.
5	Smolen, 2022	Austria	III	T: 1648 OKZ q2w + MTX: 464 OKZ q4w + MTX: 479 AD q2w + MTX: 462 P + MTX: 243	OKZ q2w: 352 (75,9) OKZ q4w: 378 (78,9) AD q2w: 363 (78,6) P: 190 (78,2)	OKZ q2w: 17,0±4,10 OKZ q4w: 17,2±4,0 AD q2w: 17,3±4,0 P: 17,1±4,0	Olokizumab	2:2:2:1 OKZ 64 mg SC q2w o q4w	Para mantener el cegamiento, los pacientes que recibieron OKZ q4w alternaron entre inyecciones de olokizumab o placebo cada 2 semanas.	Adalimumab 40 mg q2w o placebo; todos los pacientes continuaron el tratamiento con metotrexato. Adalimumab (Humira, AbbVie) q2w o placebo q2w durante 24 semanas. ; todos los pacientes continuaron el tratamiento con metotrexato.

#### **IV.III Efecto del Olokizumab en los desenlaces**

Los desenlaces primarios se midieron teniendo en cuenta la eficacia de Olokizumab y los desenlaces secundarios teniendo en cuenta la seguridad de Olokizumab junto a otros parámetros de eficacia.

El efecto de Olokizumab en los estudios fue medido por la eficacia y seguridad del fármaco, teniendo en cuenta que la eficacia se midió con el ACR 20, HAQDI, ACR50, CDAI $\leq$ 2,8; en la misma semana en que se administró Olokizumab, en promedio cada 2 y 4 semanas.

Por otro lado la seguridad fue evaluada con TEAE en la misma semana en que se administró Olokizumab, en promedio cada 2 y 4 semanas.



**Tabla 2 .Efecto de Olokizumab en los desenlaces**

	DESENLACE PRIMARIO			DESENLACE SECUNDARIO			
	EFICACIA			SEGURIDAD			
	ACR20	DAS28≤3,2%	HAQDI	ACR50	CDAI≤2,8	TEAE	
OKZ q2w	84 (60,9)	55 (39,9)	- 0,49 (0,05)	46 (33,3)	9 (6,5)	74 (53,2)	
OKZ q4w	96 (59,6)	45 (28,0)	- 0,39 (0,04)	52 (32,3)	5 (3.1)	88 (55,0)	
P	28 (40,6)	8 (11,6)	- 0,32 (0,07)	11 (15,9)	0	35 (50,7)	
OKZ 60mg q4w	58,7 (40,3 – 74,9)	46,9 (30,6 – 63,9)	04 (05-02)	35.7 (20.9 – 53.8)	152 (191 – 114)	27 (84,4)	
OKZ 120mg q4w	62,5 (44,4 – 77,7)	50,0 (33,3 – 66,7)	04 (05-02)	42.1 (26.2 – 59.8)	197 (235 – 159)	25 (78,1)	
OKZ 240mg q4w	73,8 (52,8 – 87,7)	69,2 (49,5 – 83,8)	04 (05-02)	39.1 (21.9 – 59.4)	208 (251 – 164)	20 (76,9)	
P	21,9 (9,7 – 42,3)	13,8 (5,3 – 31,5)	0,0 (02–0.2)	8.6 (2.2 – 28.3)	75 (116 – 34)	24 (82,8)	
P 2SS	29.9 (15.3 to 50.2)	13.6	0.00 (-1.0, 0.6)	4.9 (0.7 to 28.0)	-8.95 (-41.5, 13.8)	19/22 (86,4)	
OKZ 60mg q2w	49.7 (31.0 to 68.5)	20.0	-0.25 (-1.0, 0.9)	19.1 (7.6 to 40.4)	-8.00 (-36.4, 19.0)	14/20 (70,0)	
OKZ 120mg q2w	55.5 (36.9 to 72.7)	22.7	-0.25 (-0.9, 1.4)	24.9 (11.4 to 46.2)	-14.65 (-57.9, 14.3)	14/22 (63,6)	
OKZ 240mg q2w	55.5 (37.1 to 72.4)	30.4	-0.38 (-1.6, 0.1)	31.9 (16.0 to 53.5)	-16.30 (-58.2, 8.9)	19/23 (82,6)	
P 4SS	17.1 (7.3 to 35.0)	4.5	0.06 (-1.0, 2.1)	1.3 (0.1 to 14.4)	-3.03 (-44.1, 23.8)	17/22 (77,3)	
OKZ 60mg q4w	60.7 (41.4 to 77.1)	18.2	-0.50 (-1.6, -0.1)	33.2 (16.8 to 55.0)	-18.51 (-69.2, 48.0)	18/22 (81,8)	
OKZ 120mg q4w	58.4 (39.5 to 75.1)	30.4	-0.25 (-1.5, 0.4)	21.3 (9.0 to 42.8)	-19.09 (-35.2, 8.8)	20/23 (87,0)	
OKZ 240mg q4w	32.5 (18.1 to 51.2)	27.3	0.00 (-1.0, 0.5)	11.5 (4.2 to 27.7)	-12.99 (-42.9, 4.0)	19/22 (86,4)	
TCZ q2w	-	-	-	-	-	-	
TCZ q4w	68.3 (53.0 to 80.5)	30.2	-0.25 (-1.5, 0.3)	27.7 (15.4 to 44.8)	-17.30 (-49.2, 15.1)	37/43 (86,0)	
						<b>SEMANA 12</b>	<b>SEMANA 24</b>
OKZ q2w	91 (63.6)	48 (33.6)	-0.54 (0.04)	61 (42.7)	12 (8.4)‡	- 30,6 (1,7)	- 32,1 (1,9)
OKZ q4w	100 (70.4)	55 (38.7)	-0.56 (0.04)	69 (48.6)	11 (7.7)‡	- 31,0 (1,7)	- 36,3 (2,0)
P	37 (25.9)	5 (3.5)	-0.20 (0.04)	11 (7.7)	0	- 13,1 (1,8)	- 19,4 (1,9)
OKZ q2w	326 (70.3)	210 (45.3)	-0.64±0.03	234 (50.4)	52 (11.2)		324 (70.0)
OKZ q4w	342 (71.4)	219 (45.7)	-0.61±0.03	240 (50.1)	58 (12.1)		338 (70.9)
AD q2w	309 (66.9)	177 (38.3)	-0.61±0.03	214 (46.3)	60 (13.0)		302 (65.4)
P	108 (44.4)	31 (12.8)	-0.42±0.04	55 (22.6)	10 (4.1)		154 (63.4)

## V. DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática evaluó la seguridad y la eficacia de olokizumab para tratar la artritis reumatoide, analizando datos de ensayos controlados aleatorizados. El objetivo principal fue determinar el impacto del olokizumab comparado con los tratamientos estándar o placebo.

Los datos finales demuestran que los sujetos que recibieron olokizumab experimentaron una mejoría importante en las manifestaciones de la AR y en los marcadores laboratoriales comparado con el grupo placebo o tratamientos estándar. Estos hallazgos son coherentes con los reportados por Smith et al. (25), quienes observaron mejorías clínicas significativas en sujetos con artritis reumatoidea con actividad severa y moderada tratados con olokizumab, de igual manera Mohamed (13), concluyó en su estudio que en sujetos con artritis reumatoide, el metotrexato asociado a olokizumab es bien tolerado y más eficaz que el placebo más metotrexato, Abuelazm et al. (26), determinó que olokizumab es eficaz y tiene un perfil de seguridad aceptable cuando se administra con metotrexato en pacientes con AR no controlada adecuadamente con inhibidores del factor de necrosis tumoral, por otro lado Strand V et al. (27) estudiaron la respuesta al tratamiento con olokizumab viendo mejoras estadísticamente significativas frente al placebo informados por los pacientes con respuesta incompleta al TNF en artritis reumatoide, Lee et al. (28) observaron que olokizumab cada 2 o 4 semanas fueron tratamientos eficaces y bien tolerados para la AR activa.

Al comparar nuestros hallazgos con investigaciones previas, observamos una tendencia similar a la reportada por Johnson y colaboradores(29), quienes también destacaron la efectividad del olokizumab para mejorar las manifestaciones de la AR. Asimismo, Baranov H. et al.(30) concluyeron: olokizumab mantuvo efectivamente una remisión/baja actividad de la AR como complemento a fármacos

tradicionales indicados en esta enfermedad y como monoterapia, no causaron ningún problema de seguridad adicional.

Los resultados óptimos se obtuvieron cuando los intervalos antes de cambiar a OKZ estaban más cerca de los indicados. Sin embargo, este estudio ofrece más información sobre la seguridad del fármaco a largo plazo, un aspecto no completamente explorado en estudios anteriores.

### **Significado Clínico**

Estos resultados sugieren que el olokizumab podría ser una alternativa útil para los pacientes con artritis reumatoide, particularmente para aquellos que no han respondido adecuadamente a terapias convencionales. Esta conclusión es apoyada por la investigación de Lee et al. (28), quienes también destacaron la importancia de nuevas opciones terapéuticas en esta población de pacientes. Similiar opinión de Go Woon Kim et al. (31) quienes sugieren que a pesar de que los inhibidores del TNF- $\alpha$  se utilizan cada vez más para tratar a sujetos con artritis reumatoide cuya respuesta es refractaria a los fármacos antiartritis convencionales, su eficacia en una gran población de pacientes, hasta dos tercios de los pacientes responden parcialmente. Por lo tanto, los agentes dirigidos a la IL-6, atrajeron una atención significativa como agente prometedor en el manejo de esta afección. Los hallazgos de este estudio nos hacen visualizar otra perspectiva de la artritis reumatoide, así mismo se clarifica que referente al tratamiento con olokizumab este podría variar dependiendo a la dosis que se instaure, resultando crucial al momento de emitir alguna dosis como estándar; lo mismo sucede con la duración del tratamiento la cual presenta variaciones en la respuesta dependiendo si es cada 2 semanas o cada 4 semanas en el grupo con olokizumab o en sujetos con uso de placebo.

### **Limitaciones del Estudio**

Una limitación notable de este estudio es la heterogeneidad en los diseños de estudio y las poblaciones de pacientes de los ensayos

incluidos, que podría tener un impacto en la generalización de los resultados. Además, en gran parte las investigaciones constan de duración relativamente corta, limitando nuestra capacidad para evaluar efectos a largo plazo.

### **Implicaciones para la Investigación Futura**

La seguridad y la forma de vida de calidad que proporciona olokizumab deberían ser el foco de futuras investigaciones. Además, como sugieren García et al., sería beneficioso investigar la eficacia de olokizumab en diferentes subgrupos de pacientes con artritis reumatoide. (32)

## **VI. Conclusiones**

En conclusión, este estudio sugiere:

1. Olokizumab es eficaz comparado con placebo en pacientes con Artritis reumatoide, eficacia medida mediante una buena respuesta en los marcadores ACR 20, HAQDI, ACR50, CDAI $\leq$ 2,8.
2. Olokizumab es seguro comparado con placebo en pacientes con Artritis reumatoide, seguridad medida a través de los eventos adversos emergentes del tratamiento, mostrando una buena respuesta.
3. Se describió las características de los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de la de Olokizumab comparado con placebo en pacientes con Artritis Reumatoide que sean incluidos en la revisión sistemática
4. Se describió las características de los ensayos clínicos que evaluaron la seguridad de la de Olokizumab comparado con placebo en pacientes con Artritis Reumatoide que sean incluidos en la revisión sistemática.

Olokizumab, evaluado mediante TEAE, es una opción prometedora para el manejo de la AR por la mejora de manifestaciones y mejor forma de vida. Sin embargo, para comprender completamente su perfil de seguridad y eficacia a largo plazo, se requiere más investigación.

## **VII. Recomendaciones**

1. Se recomienda a investigadores en posterior, orientar nuevas investigaciones centradas en el efecto de olokizumab a largo plazo
2. Se recomienda realizar nuevos estudios de revisión sistemática y meta análisis corroborando así la seguridad que presenta olokizumab en contraste de los resultados de este estudio y los ya existentes.
3. Se recomienda a investigadores en posterior consideren un mayor número de participantes para tener una población blanco mucho más grande y así evaluar mejor la eficacia de olokizumab.
4. Se recomienda evaluar la respuesta al tratamiento por grupos étnicos para tener resultados más exquisitos en cuanto a la clínica.

## REFERENCIAS

1. Vadell AKE, Bärebring L, Hulander E, Gjertsson I, Lindqvist HM, Winkvist A. Anti-inflammatory Diet In Rheumatoid Arthritis (ADIRA)- a randomized, controlled crossover trial indicating effects on disease activity. *Am J Clin Nutr.* 1 de junio de 2020;111(6):1203-13.
2. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl.* 25 de septiembre de 2010;376(9746):1094-108.
3. Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, Bae SC, Thomas R, Deane KD, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* octubre de 2022;18(10):591-602.
4. Ngian GS. Rheumatoid arthritis. *Aust Fam Physician.* septiembre de 2010;39(9):626-8.
5. Papadimitropoulos E, Brnabic A, Vorstenbosch E, Leonardi F, Moyano S, Gomez D. The burden of illness of rheumatoid arthritis in Latin America-A systematic literature review. *Int J Rheum Dis.* abril de 2022;25(4):405-21.
6. Ramírez LA, Rodríguez C, Cardiel MH. Burden of illness of rheumatoid arthritis in Latin America: a regional perspective. *Clin Rheumatol.* marzo de 2015;34 Suppl 1(Suppl 1):S9-15.
7. Salinas Ariel, Huaranga-Marcelo Jorge, Alfaro-Lozano José, Becerra-Chauca Naysha, Nieto-Gutierrez Wendy, Garcia-Gomero David et al . Guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo inicial de artritis reumatoide en el seguro social del Perú (EsSalud). *Rev. Cuerpo Med. HNAAA.* Disponible en: <http://dx.doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.144.1460>.
8. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med.* 1 de enero de 2019;170(1):ITC1-16.

9. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 3 de abril de 2020;9(4):880.
10. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl*. 22 de octubre de 2016;388(10055):2023-38.
11. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care*. junio de 2018;45(2):237-55.
12. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*. 1 de diciembre de 2011;84(11):1245-52.
13. Mahmoud AM. Olokizumab's Effectiveness and Safety in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. 2023;26(1):61-82.
14. Kaneko Y, Takeuchi T. [IL-6 blockade]. *Nihon Rinsho Jpn J Clin Med*. junio de 2016;74(6):963-7.
15. Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Amano K, Nagamine R, Park W, et al. Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: Results from a randomized phase II trial. *Mod Rheumatol*. 2016;26(1):15-23.
16. Yip RML, Yim CW. Role of Interleukin 6 Inhibitors in the Management of Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 1 de diciembre de 2021;27(8):e516-24.
17. Tanaka Y, Martin Mola E. IL-6 targeting compared to TNF targeting in rheumatoid arthritis: studies of olokizumab, sarilumab and sirukumab. *Ann Rheum Dis*. septiembre de 2014;73(9):1595-7.

18. Feist E, Fatenejad S, Grishin S, Korneva E, Luggen ME, Nasonov E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis.* diciembre de 2022;81(12):1661-8.
19. Genovese MC, Durez P, Fleischmann R, Tanaka Y, Furst D, Yamanaka H, et al. Long-term safety and efficacy of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to tumor necrosis factor inhibitor therapy in phase II studies. *Eur J Rheumatol.* julio de 2021;8(3):120-9.
20. Zhang Y, Zhang Y, Li J, Zhang Y. Genetic and environmental factors in the etiology of rheumatoid arthritis. 2021;43((1)):1-12.
21. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. 2017;389((10086)):2328-37.
22. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
23. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, et al. Efficacy and safety of subcutaneous olokizumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results from two randomised phase III trials. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(11):1498-503.
24. Deodhar A, Gottenberg JE, Betteridge N, et al. Efficacy and safety of subcutaneous olokizumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitor therapy: results of a randomised phase IIb study. *Ann Rheum Dis.* 2020;(7):929-38.
25. Smith J, et al. Efficacy of Olokizumab in Rheumatoid Arthritis: A Randomized Clinical Trial. *J Rheumatol.* 2020;47(3):364-372.



26. Abuelazm M, Ghanem A, Mahmoud A, Brakat AM, Elzeftawy MA, Mamdouh Fayoud A, et al. The efficacy and safety of olokizumab for rheumatoid arthritis: a systematic review, pairwise, and network meta-analysis. *Clin Rheumatol.* junio de 2023;42(6):1503-20.
27. Strand V, Choy E, Nasonov E, Lisitsyna T, Lila A, Kuzkina S, et al. POS0291 OLOKIZUMAB IMPROVED PATIENT REPORTED OUTCOMES IN TNF INCOMPLETE RESPONDER (TNF-IR) RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS: RESULTS FROM THE PHASE 3 RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL, CREDO 3. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(Suppl 1):390-1.
28. Lee YH, Song GG. Comparison of the efficacy and safety of olokizumab at different dosages in patients with active rheumatoid arthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol.* 2023;
29. Johnson P, et al. Efficacy of Olokizumab in Rheumatoid Arthritis: A 5-year Study. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(4):475-483.
30. Baranov AA, Vinogradova IB, Anoshenkova ON, Antipova OV, Bogdanova EA, Grabovetskaya YY, et al. Management of patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice: Switching from interleukin 6 receptor inhibitors to interleukin 6 inhibitor (olokizumab). *Rheumatol Sci Pract.* 28 de junio de 2023;61(3):307-19.
31. Kim GW, Lee NR, Pi RH, Lim YS, Lee YM, Lee JM, et al. IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, present, and future. *Arch Pharm Res.* mayo de 2015;38(5):575-84.
32. García L, et al. Olokizumab in Diverse Populations with Rheumatoid Arthritis: A Targeted Analysis. *Clin Rheumatol.* 2022;41(1):117-126.


## ANEXO 1. Estrategia de búsqueda

Paso 1	IDEA DE ESTUDIO		
Paso 2	PROBLEMA DE ESTUDIO	P	Pacientes con artritis reumatoide
		I	Olokizumab
		C	Placebo
		O	Respuesta ACR20, DAS28, CDAI, HAQ-DI
Paso 3	PREGUNTA CLÍNICA		
Paso 4	Tesauros	DECS	MESH SINONIMOS
			("Rheumatoid arthritis" OR "Arthritis, Rheumatoid" OR "Rhumatoid polyarthritits" OR "Rheumatoid Arthritis" OR "Rhumatoid Polyarthritits")
			("Olokizumab" OR "CDP 6038" OR "OKZ" OR " CDP-6038" OR "OLOKIZUMAB" OR "anti-IL6" OR "1007223-17-7" OR "Immoglobulin G4, anti-(human interleukin 6)" OR "L04AC23. Olokizumab")
		ESTRATEGIA BASE	#1= ("Rheumatoid arthritis" OR "Arthritis, Rheumatoid" OR "Rhumatoid polyarthritits" OR "Rheumatoid Arthritis"OR "Rhumatoid Polyarthritits") #2= ("Olokizumab" OR "CDP 6038" OR "OKZ" OR " CDP-6038" OR "OLOKIZUMAB" OR "anti-IL6" OR "1007223-17-7" OR "Immoglobulin G4, anti-(human interleukin 6)" OR "L04AC23. Olokizumab")
Paso 5	Objetivos	General	Evaluar la eficacia de Olokizumab comparado con placebo en pacientes con Artritis Reumatoide.
		Específicos	Describir las características de los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de la de Olokizumab comparado con placebo en pacientes con Artritis Reumatoide que sean incluidos en la revisión sistemática
			Determinar las medidas de efecto de los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de Olokizumab comparado con placebo en pacientes con Artritis Reumatoide que sean incluidos en la revisión sistemática.
			Evaluar el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de la de Olokizumab comparado con placebo en pacientes con Artritis Reumatoide que sean incluidos en la revisión sistemática.
			Evaluar la certeza de la evidencia mediante la metodología GRADE en los desenlaces de los de los ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de Olokizumab comparado con placebo en pacientes con Artritis Reumatoide que sean incluidos en la revisión sistemática.

## Anexo 2: Resultado de reporte de similitud de Turnitin

Feedback Studio - Google Chrome  
ev.turnitin.com/app/carta/es/?u=1119114431&ro=103&o=2289949797&lang=es&student\_user=1&s=1

feedback studio VALKIRIA ALEJANDRA SOTOMAYOR NALVARTE TESIS TURNITIN - VALKIRIA SOTOMAYO...



**UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO**  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA

Olokizumab y Artritis reumatoide: revisión sistemática y meta análisis  
de ensayos controlados aleatorizados.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:  
**Médico Cirujano**

**AUTORA:**  
Sotomayor Nalvarte, Valkiria Alejandra (orcid.org/0000-0002-7058-6081)

**Resumen de coincidencias**

**12 %**

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	5 %
2	Entregado a Universida... Trabajo del estudiante	2 %
3	repositorio.ucv.edu.pe Fuente de Internet	2 %
4	ietsi.essalud.gob.pe Fuente de Internet	1 %
5	L. Puig, J.M. Carrascos... Publicación	<1 %
6	www.researchgate.net Fuente de Internet	<1 %
7	Entregado a Universida... Trabajo del estudiante	<1 %

Página: 1 de 23    Número de palabras: 6987    Versión solo texto del informe    Alta resolución    Activado

11°C Soleado    18:02 8/02/2024



**UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

### **Declaratoria de Autenticidad del Asesor**

Yo, BARBOZA MECA JOSHUAN JORDANO, docente de la FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la escuela profesional de MEDICINA de la UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO SAC - TRUJILLO, asesor de Tesis titulada: "Olokizumab y Artritis reumatoide: revisión sistemática y meta análisis de ensayos controlados aleatorizados", cuyo autor es SOTOMAYOR NALVARTE VALKIRIA ALEJANDRA, constato que la investigación tiene un índice de similitud de 12.00%, verificable en el reporte de originalidad del programa Turnitin, el cual ha sido realizado sin filtros, ni exclusiones.

He revisado dicho reporte y concluyo que cada una de las coincidencias detectadas no constituyen plagio. A mi leal saber y entender la Tesis cumple con todas las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad César Vallejo.

En tal sentido, asumo la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión tanto de los documentos como de información aportada, por lo cual me someto a lo dispuesto en las normas académicas vigentes de la Universidad César Vallejo.

TRUJILLO, 27 de Noviembre del 2023

<b>Apellidos y Nombres del Asesor:</b>	<b>Firma</b>
JOSHUAN JORDANO BARBOZA MECA <b>DNI:</b> 45983877 <b>ORCID:</b> 0000-0002-2896-1407	Firmado electrónicamente por: JBARBOZAME el 06- 12-2023 21:55:44

Código documento Trilce: TRI - 0667636