

El contenido de este material refleja las conclusiones y hallazgos propios de los autores y no son necesariamente los de Merck & Co. Inc., ni los de ninguna de sus afiliadas y se presenta como un servicio a la profesión médica.

Cualquier producto mencionado debe ser utilizado según la ficha técnica del fabricante. Antes de prescribir, por favor consulte la ficha técnica del producto.

AR ESTABLECIDA

Artritis reumatoide refractaria a tratamiento con dos FAME y anti TNF, en remisión tras cambio de diana terapéutica para el biológico.

ALBERTO CANTABRANA ALUTIZ

HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE CANDELARIA. SANTA CRUZ DE TENERIFE

Introducción

La aparición de terapias biológicas para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), sin duda ha supuesto un avance fundamental en el manejo de la enfermedad. La disponibilidad de fármacos que actúan en diferentes pasos del proceso patogénico de la artritis ("dianas terapéuticas") proporciona nuevas oportunidades de controlar la enfermedad, a la vez que suscita interrogantes de difícil resolución sobre el empleo óptimo de estas terapias.

Se presenta un caso que ilustra la efectividad, hasta el momento, de una determinada secuencia de empleo de biológicos: AR con Factor Reumatoide (FR) y anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico (anti-PCC) positivo, no erosiva, refractaria a tratamiento con metotrexato (MTX) más leflunomida (LFN) y *Anti Tumour Necrosis Factor* (anti TNF), en remisión tras tratamiento con tocilizumab y MTX.

Historia, exploración y pruebas complementarias

Mujer de 32 años que consultó en febrero de 2004 refiriendo dolor en carpos, interfalángicas proximales (IFP) y codo derecho, con inflamación de los carpos y del codo derecho, rigidez de manos matutina superior a una hora, sensación distérmica y astenia. El cuadro era de varios meses de evolución, pero ya hacía años que refería ocasionalmente artralgas sin signos inflamatorios, por las que incluso había consultado sin llegar a establecerse un diagnóstico, y recibido tratamiento sintomático. A la exploración, destacaba sinovitis de ambos carpos e IFP de ambas manos, dolor a la palpación en el codo y bursitis olecraneana derecha. Analíticamente, hemograma y parámetros bioquímicos habituales dentro del rango de referencia, velocidad de sedimentación globular (VSG): 18 mm/h y FR: 93 UI/L (n<14). En la radiografía (Rx) de manos se observa aumento de partes blandas y porosis en carpos e IFP, sin erosiones.

Diagnóstico

Diagnóstico: La paciente cumple criterios de diagnóstico de AR establecida con FR y anti-PCC (+)⁽¹⁾.

Tratamiento y evolución clínica

Se inició tratamiento con normas y medidas generales de protección articular antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y MTX 10 mg/semana con incremento progresivo de la dosis hasta alcanzar 20 mg semanales en octubre de 2004⁽²⁻⁴⁾.

En enero de 2005, en un control radiológico, se observó pinzamiento de la articulación, radiocarpiana. Se añadió al tratamiento LFN⁽⁴⁻⁷⁾, 10 mg/día. Buen control sintomático hasta abril de 2006, cuando presentó brote de actividad: se aumentó LFN a 20 mg/día y se añade deflazacort^(4,8,9) 12 mg/día, que a las dos semanas se reduce a 6 mg.

Buen control de la artritis hasta julio de 2007, que reinicia actividad; en ese momento, tiene 4 articulaciones inflamadas y 6 dolorosas a la palpación. VSG: 31 mm/h, anti-PCC: 191 (valores normales: 2). *Disease Activity Score 28* (DAS 28): 5,11; *Health Assessment Questionnaire* (HAQ): 0,750. Tras verificar la negatividad del *Mantoux* y de las serologías de hepatitis y virus de inmunodeficiencia humana (VIH), y en ausencia de hallazgos relevantes en la Rx de tórax, se añadió al tratamiento adalimumab^(4,10-14) 40 mg s.c.⁽¹⁵⁾ cada dos semanas.

Dos meses después, la paciente estaba asintomática, y la artritis en remisión: ninguna articulación inflamada o dolorosa, VSG: 21 mm/h, escala visual analógica (EVA) de valoración por el paciente 0, HAQ: 0. Se retiran LFN y deflazacort.

Se mantuvo asintomática hasta principios de 2010, en el que adalimumab comenzó a dejar de ser eficaz; se consideró fallo secundario del fármaco y en junio de ese año se sustituyó por etanercept^(4,16-18) 50 mg semanales⁽¹⁹⁾. El MTX, que se había retirado entre 2009 y 2010, y en esta ocasión se reintrodujo a la dosis de 25 mg/semana.

El segundo anti TNF nunca llegó a dejar a la paciente en baja actividad, y en octubre de 2011 (DAS: 5,22) se suspendió y sustituyó por tocilizumab^(20,21) 8 mg/kg⁽²²⁾ y se pasó a MTX 20 mg s.c./semana.

En mayo de 2012, el número de articulaciones dolorosas y tumefactas (NAD/NAT): 0/0, EVA: 10; DAS 28; VSG: 1,68 mm/h; HAQ: 0,125. 4.800 leucocitos (1.490 neutrófilos), transaminasas dentro del rango de referencia. Se continuó tratamiento, con controles cada tres bolos.

En febrero de 2013, se mantuvo en remisión y se aumentó el intervalo entre bolos de tocilizumab a 6 semanas, manteniendo dosis de MTX a 20 mg s.c. semana⁽¹¹⁾.

Última revisión en octubre de 2013. No refirió fiebre ni otros efectos adversos al tratamiento. NAD/NAT: 0/0; EVA: 10; DAS 28 VSG: 1,29 mm/h; HAQ: 0,125. Analítica: volumen corpuscular medio (VCM): 105 fL, sin otros hallazgos relevantes. Se disminuyó MTX a 15 mg s.c./semana y en próxima revisión se valorará aumentar intervalo de infusión de tocilizumab a 8 semanas.

En la actualidad, disponemos en la práctica clínica diaria de nueve fármacos biológicos autorizados para su uso en la AR. Cinco bloquean el TNF, los otros cuatro tienen distinto mecanismo de acción, incluyendo: inhibición de la coestimulación del linfocito T, deple-

ción de linfocitos B y bloqueo del receptor de IL-1 e IL-6. Tras el fallo de un primer biológico, habitualmente un anti TNF, se plantea qué otro biológico emplear. Dar respuesta razonada a esta cuestión implica conocer la causa del fracaso y las diferencias de eficacia y efectividad de los distintos fármacos, y en ambos aspectos nuestros conocimientos son limitados. Excluyendo situaciones de intolerancia local o efectos indeseables del biológico que obliguen a retirarlo, consideramos que si el paciente no responde al fármaco, el fracaso puede ser primario, es decir que la diana que hemos elegido, bloqueo del TNF, no es determinante en la patogenia de la artritis en este paciente concreto, y en este caso optaremos por elegir otra diana o, si hay una respuesta inicial y el fármaco pierde eficacia en el transcurso del tiempo, hablamos de fallo secundario y sabemos que puede estar relacionado con diversos eventos como inmunogenicidad etc.⁽²³⁾, cuyo conocimiento nos puede orientar en la elección del segundo biológico. Ambas alternativas nos ayudan a desechar, más que a elegir. Para elegir correctamente el siguiente biológico, tendríamos que conocer, además de la causa del fracaso del anterior, la eficacia y efectividad de cada fármaco, por sí y respecto a los demás.

Existen estudios basados en comparaciones indirectas que no logran mostrar diferencias en eficacia entre los distintos biológicos en la AR^(24,25), y unos pocos estudios comparativos *head-to-head* que muestran similar eficacia⁽²⁶⁾ o no inferioridad⁽²⁷⁾ entre algunos de ellos. ¿Existirá un cierto “efecto de clase” para los biológicos disponibles? Resulta difícil de aceptar tratándose de fármacos farmacodinámica y/o farmacocinéticamente tan distintos, pero si ese efecto existiera, la elección debería basarse en minimizar la toxicidad y en “razones de conveniencia”. Si por el contrario, pensamos que las posibles pautas terapéuticas pueden ser distintas en cuanto a eficacia y efectividad, habrá que ensayar esos posibles escenarios.

Bibliografía

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1580-8.
2. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):492-509.
3. Sociedad Española de Reumatología. Actualización de la guía de práctica clínica de la artritis reumatoide. Disponible en: http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/dicGUIPCAR_2011_V7.pdf. Último acceso: Abril 2014.
4. Bijlsma JW, Weinblatt ME. Optimal use of methotrexate: the advantages of tight control. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(11):1409-10.
5. Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, Jajic I, Mihajlovic D, Dordevic J, et al. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. Results of a randomized, placebo-controlled, phase II study. *Arthritis Rheum*. 1995;38(11):1595-603.
6. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissilä M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet*. 1999;353(9164):1568-73.
7. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999;42(7):1322-8.

8. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewerts Van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2002;136(1):1-12.
9. Messina OD, Barreira JC, Zanchetta JR, Maldonado-Cocco JA, Bogado CE, Sebastián ON, et al. Effect of low doses of deflazacort vs prednisone on bone mineral content in premenopausal rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1992;19(10):1520-6.
10. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2001;344(12):907-16.
11. Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo de la Fuente JL, González Álvaro I, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2010;6(1):23-36.
12. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol.* 2003;30(12):2563-71.
13. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):35-45.
14. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(5):1400-11.
15. Ficha técnica de Humira®; adalimumab (AbbVie Ltd.).
16. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):478-86.
17. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med.* 1999;340(4):253-9.
18. Gomez-Reino JJ, Carmona L; BIOBADASER Group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(1):R29.
19. Ficha técnica de Enbrel®; etanercept (Pfizer Ltd.).
20. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008;371(9617):987-97.
21. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1516-23.
22. Ficha técnica de RoActemra®; tocilizumab (Roche Registration Ltd.).
23. Bendtzen K. Anti-TNF- α biotherapies: perspectives for evidence-based personalized medicine. *Immunotherapy.* 2012;4(11):1167-79.
24. Singh JA, Cameron DR. Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of drug therapy for rheumatoid arthritis (RA) in adults--an update. *J Manag Care Pharm.* 2012;18(4 Supp C):S1-18.
25. Gallego-Galisteo M, Villa-Rubio A, Alegre-del Rey E, Márquez-Fernández E, Ramos-Báez JJ. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37(3):301-7.

- 26.** Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(8):1096-103.
- 27.** Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Zhao C, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):28-38.

Galería fotográfica

El caso clínico no contiene imágenes.

MSD no recomienda el uso de ningún producto de manera diferente a la descrita en su Ficha Técnica.



Merck Sharp & Dohme de España, S.A. C/Josefa Valcarcel, 38-28027 Madrid. www.msd.es.
Copyright © 2014 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co. Inc.,
Whitehouse Station, NJ, EE.UU. Todos los derechos reservados.

CÓDEX: **RHEU-1113699-0000**

Creado: **Junio 2014**