

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: fallo secundario a anti TNF

MANUEL FERNÁNDEZ PRADA

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GUADALAJARA

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune, erosiva, deformante y discapacitante, que conduce a la destrucción articular y a la pérdida de función; lo que conlleva un acuciado deterioro de la calidad de vida del paciente y a una mortalidad prematura ^(1,2).

El objetivo del tratamiento debe dirigirse a controlar la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión estructural articular y prevenir la discapacidad de los pacientes, así como inducir la remisión de la enfermedad, o en su defecto, conseguir una baja actividad de la misma ⁽²⁾. Para esto, es necesario e imprescindible comenzar el tratamiento de la AR lo antes posible tras el diagnóstico (preferiblemente antes de 3 meses), con un tratamiento combinado de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) clásicos y/o corticoides ^(2,3).

Es por tanto en los primeros meses tras el comienzo del proceso, cuando la intervención médica farmacológica se asocia a una respuesta más favorable ^(2,3). De ahí la importancia que se otorga hoy en día al diagnóstico y al tratamiento precoz de la AR.

Las terapias biológicas aprobadas (anti-*Tumour Necrosis Factor* [anti-TNF]) para el tratamiento de la AR, así como de otras espondiloartropatías, dirigidas contra mediadores implicados en la patogenia de estas enfermedades, han traído de la mano un importante beneficio clínico, mejorando sensiblemente nuestra capacidad para inducir remisión en muchos pacientes, y modificado la evolución natural de la enfermedad en otros ^(2,4).

Uno de los mayores avances que se han producido en los últimos años en la AR, a partir del uso de las terapias biológicas, ha sido la modificación de la estrategia terapéutica. Los dos elementos clave de este cambio son la utilización precoz de FAME y el establecimiento de un objetivo terapéutico concreto, como alcanzar la remisión o grados de actividad baja ⁽²⁾.

Para su uso, nos basamos en la última actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER) sobre el uso de terapias biológicas en la AR ⁽²⁾.

El documento de la SER indica que el fármaco biológico debe ser elegido en función de la indicación de su ficha técnica, la situación clínica y condiciones generales del paciente y la experiencia clínica del médico prescriptor. Serían candidatos a terapia biológica los pacientes en los que el tratamiento con al menos un FAME relevante no haya conseguido el objetivo terapéutico⁽²⁾.

En la actualidad, se dispone de nueve fármacos biológicos con indicación en el tratamiento de la AR⁽⁵⁾, estructuras y mecanismos de acción diferentes (anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión), que han ampliado las posibilidades terapéuticas ante el fallo primario o secundario a cualquiera de los mismos. Su eficacia ha sido ampliamente demostrada de forma homogénea en numerosos ensayos clínicos y estudios observacionales^(6,7).

Historia, exploración y pruebas complementarias

Paciente mujer de 38 años de edad, raza caucásica, de origen búlgaro, ama de casa, y que vive en medio semiurbano, diagnosticada de AR seropositiva en otro centro hospitalario de su país a los 31 años de edad y sin otros antecedentes de interés. Refería cuadro de poliartritis de inicio progresivo a nivel de pequeñas articulaciones de ambas manos, codos, hombros, rodillas y pequeñas articulaciones de ambos pies. Desde el diagnóstico, había seguido tratamiento en su país de origen, con esteroides y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (diclofenaco 150 mg/día y naproxeno 1.500 mg/día) y posteriormente con diversos FAME, que debieron ser suspendidos por diversas causas. Dentro de los FAME prescritos a la paciente, se cuentan:

- Antipalúdicos, suspendidos por intolerancia digestiva e insomnio.
- Sulfasalazina, suspendida por intolerancia digestiva y cuadro de xerosis generalizada.

Acudió a nuestra consulta para valoración de tratamiento y seguimiento de su patología articular. En el momento de acudir a la consulta, la paciente seguía tratamiento con metotrexato (MTX) 7,5 mg/semana v.o. junto a ácido fólico 5 mg/semana y prednisona 5 mg/día., pero continuaba presentando dolor y tumefacción en pequeñas articulaciones de manos y muñecas, así como en los pies, con rigidez matutina > 1 hora. Dolor ocasional en hombros, rodillas, región cervical y codos, sin sensación de inflamación articular ni impotencia funcional. No refería dolor ni tumefacción en otras articulaciones. Sin sintomatología febril ni cuadro infeccioso previo. Tampoco refería lesiones cutáneas sugestivas de psoriasis ni dolor lumbar inflamatorio o antecedentes de uveítis o patología intestinal. Sin aftas orales, alopecia, fotosensibilidad ni clínica sugestiva de Raynaud.

Antecedentes personales

Sin interés. Sin reacciones adversas a medicamentos (RAMC). Sin hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM) ni dislipidemia (DL). Sin intervenciones quirúrgicas. Gestaciones-abortos-vivos: 3-0-3. Fumadora 10 cigarrillos/día. No ingesta de alcohol.

Antecedentes familiares

Una hermana con artritis psoriásica (APs).

Examen físico

Leptosómica. Sin adenopatías ni bocio. Sin lesiones orales, cutáneas ni oculares. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen normal. Exploración neurológica normal.

Locomotor: sinovitis y dolor a la palpación en 3ª, 4ª y 5ª metacarpofalángicas (MCF) derechas y 2ª MCF izquierda (Imagen 1). Dolor a la palpación en ambos hombros, carpo derecho, ambas rodillas y metatarsofalángicas (MTF) 2ª y 3ª de ambos pies. Número de articulaciones dolorosas (NAD): 13. Número de articulaciones tumefactadas (NAT): 4. Evidencia de nódulos reumatoides en superficie de extensión de ambos codos y en región palmar de 1º dedo mano izquierda. Valoración general del paciente (VGP): 66/100. Valoración general del médico (VGM): 70/100.

Pruebas complementarias

- Analítica: velocidad de sedimentación globular (VSG): 27 mm/h. Hemograma con 8.800 leucocitos/mm³ (linfocitos 2.140/mm³); hemoglobina (Hb): 13,7 g/dL; plaquetas 266.000/mm³. Bioquímica normal. Factor reumatoide (FR): 166,8 UI/mL (n<30). Proteína C reactiva (PCR): 36,5 mg/L (N < 8 mg/L). Anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (anti-PCC): 477,5 UI/mL (N < 4,99 UI/mL). Anticuerpos antinucleares (ANA): negativos. Antígeno leucocitario humano B27 (HLA-B27): negativo. Complementos C3 y C4 normales. Proteinograma e inmunoglobulinas normales. *Thyroid-stimulating hormone* (TSH): normal. Serología para el virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC): negativa.
- Radiografía (Rx) tórax: sin alteraciones.
- Rx manos: osteopenia yuxtaarticular. Sin erosiones ni pinzamiento articular (Imagen 2).
- Rx pies: sin evidencia de erosiones. Discreto pinzamiento con osteofito interno en 1ª MTF derecha.
- *Disease Activity Score 28* (DAS 28)-VSG: 5,86.
- DAS 28-PCR: 5,82.
- *Simple Disease Activity Index* (SDAI): 33,65.
- *Clinical Disease Activity Index* (CDAI): 30.
- *Health Assessment Questionnaire* (HAQ): 0,75.

Diagnóstico

AR FR (+), anti-PCC (+), nodular y no erosiva, con alta actividad.

Tratamiento y evolución clínica

En el momento de ser vista por primera vez en consulta, y dada la alta actividad de la enfermedad, se decidió aumentar la dosis de MTX a 20 mg/semana por vía s.c., debido a los antecedentes de intolerancia digestiva que había presentado con los otros FAME. Así mismo, se aumentó la dosis de prednisona a 7,5 mg/día y se añadió celecoxib 400 mg/día.

En la revisión posterior al mes, la paciente continuaba presentando importante actividad de la enfermedad con DAS 28: 4,9, por lo que aumentamos la dosis de MTX s.c. a 25 mg/semana, a pesar de lo cual la paciente seguía presentando importante actividad clínica de la AR sin conseguir una baja actividad de la enfermedad.

Llegados a este punto, y dada la refractariedad de la AR al tratamiento con FAME, se le planteó inicio de tratamiento con terapia biológica, según recomendaciones de Consenso de la SER para el tratamiento de la AR ⁽²⁾, que la paciente aceptó. Así que se solicitó el protocolo habitual de pruebas antes de comenzar dicho régimen terapéutico que incluye *Mantoux* y/o *Booster* (ambos negativos) junto a una Rx de tórax, que no demostró hallazgos significativos. Se solicitó además una nueva evaluación Rx de manos y pies que no evidenció una progresión del daño estructural, con ausencia de lesiones erosivas. A pesar de que en muchos pacientes el tratamiento con FAME en monoterapia es eficaz a largo plazo ⁽³⁾, cuando éste falla, el siguiente escalón terapéutico incluye el inicio de terapia biológica ⁽²⁾. Los fármacos biológicos actualmente autorizados para el tratamiento de la AR han demostrado ser eficaces en el control de la enfermedad ^(6,7).

La paciente inició entonces tratamiento con infliximab (IFX) 3 mg/kg/8 semanas (con régimen de inducción habitual) ⁽⁸⁾ y mantuvo la misma dosis de MTX s.c., con muy buena respuesta clínica, presentando un importante descenso de la actividad inflamatoria llegando a un DAS 28 <3,2, sin alcanzar remisión clínica de la enfermedad. Sin embargo, a partir del año de tratamiento, la enfermedad volvió a presentar un acrecentamiento de su actividad inflamatoria, por lo que se incrementó la dosis de IFX a 5 mg/kg/8 semanas, sin aumento de la frecuencia de administración, no observándose mejoría clínica, incluso a pesar de aumentar la dosis a 7,5 mg/kg/8 semanas. En ese momento, no se planteó aumentar la frecuencia de administración y se procedió solicitar, ante la sospecha de un fallo secundario al anti TNF, la determinación de niveles del fármaco y titulación de anticuerpos (Ac) bloqueantes anti-IFX (*human anti-chimeric antibody*; HACA).

Los resultados obtenidos mostraron ausencia total de IFX sérico circulante y una elevada carga de Ac anti-IFX; lo que claramente permitió identificar la situación como *fallo secundario* al anti TNF. En vista de esto, se decidió suspender el tratamiento con IFX e instaurar un segundo anti TNF; en este caso golimumab (GOL), a la dosis habitual de 50 mg/mes por vía s.c. ⁽⁹⁾. Utilizamos GOL basándonos en los resultados del estudio GO-AFTER ⁽¹⁰⁾.

En este ensayo se estudió la eficacia y seguridad de GOL en 461 pacientes con AR activa a pesar del tratamiento previo con fármacos anti TNF (etanercept [ETN], adalimumab [ADA] o IFX) ⁽¹⁰⁾.

La respuesta obtenida según criterios *American College of Rheumatology* 20 (ACR20) a la semana 14 y 24 para los grupos combinados de GOL vs placebo fue de 37% vs. 18% odd ratio [IC95%]: 2,6 (1,6–4,2) y 39% vs. 17% odd ratio [IC95%]: 3,2 (2,0–5,1) ($p < 0,0001$ para ambos grupos respecto a placebo) respectivamente ⁽¹⁰⁾.

En los grupos combinados de GOL frente al PBO, los pacientes que recibieron previamente uno o dos anti TNF (pero no tres) alcanzaron una respuesta ACR20 significativamente superior en la semana 14 (un anti TNF: 38% vs. 20%, odd ratio [IC95%]: 2,5 (1,4–4,5), $p = 0,0021$; dos anti TNF 38% vs. 16%, odd ratio [IC95%]: 3,2 (1,3–8,3), $p = 0,0141$; tres anti TNF: 14% vs. 14%, odd ratio [IC95%]: 0,9 (0,2–5,3), $p = 0,951$) ⁽¹⁰⁾.

En los pacientes que solo habían recibido un anti TNF, la respuesta ACR20 no se veía afectada por el tipo de fármaco (ETN, ADA o IFX) ⁽¹⁰⁾.

La respuesta a GOL fue significativamente superior a PBO en la variable ACR20, y tendía a ser algo mejor en los pacientes a los que se suspendió el anti TNF por falta de eficacia ($p < 0,0004$), respecto a los que se les suspendió por otro motivo ($p < 0,0265$) ⁽¹⁰⁾.

Los resultados del estudio a 5 años demostraron el mantenimiento de la eficacia en la supresión de los signos y síntomas en AR activa moderada o grave⁽¹¹⁾.

Como ha sucedido en el caso que se presenta, un elevado número de pacientes con AR, alrededor de un 30%, no responden al tratamiento con una terapia Anti *Tumour Necrosis Factor* (anti TNF) (ineficacia primaria), y un número mayor pierde respuesta a lo largo del mismo (ineficacia secundaria)⁽¹²⁾. Esta falta de respuesta secundaria se atribuye principalmente a su inmunogenicidad, que varía entre los diferentes anti TNF⁽¹³⁾.

La formación de anticuerpos contra este tipo de fármacos puede suponer un problema importante, siendo necesario aumentar las dosis y/o la frecuencia de administración del mismo, suspender el tratamiento o cambiar a otro tipo de fármaco biológico, bien a otro anti TNF o cambiar de diana terapéutica.

El fenómeno de la inmunogenicidad es reconocido y aceptado como un parámetro esencial en la monitorización de estos pacientes, sobre todo en caso de fallo terapéutico a los mismos para identificar la causa de dicho fracaso⁽¹⁴⁾.

Nuestra paciente comenzó el tratamiento con GOL 50 mg/mes, manteniendo la dosis de MTX s.c., evidenciando muy buena respuesta al mismo, sin aparición, hasta la fecha, de efectos adversos al biológico, o fallo secundario de eficacia. Tras 14 meses de tratamiento con este segundo anti TNF, en la última visita realizada, la paciente mantenía un DAS28-VSG de 2,7, SDAI de 5,3 y CDAI de 6.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Reumatología. Artritis reumatoide – WikiSER. Disponible en: http://www.ser.es/wiki/index.php/Artritis_reumatoide. Último acceso: Mayo 2014.
2. 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.
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: Mayo 2014.
4. Collantes E, Fernández Sueiro JL, García-Vicuña R, Gratacós J, Mulero J, Muñoz Fernández S, et al. Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de antagonistas del TNF α en las espondiloartritis, incluida la artritis psoriásica. *Reumatol Clin*. 2007;3 Supl 2:S60-70.
5. European Medicines Agency. European Public Assessment Reports. Arthritis, Rheumatoid. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=Diseases.Musculoskeletal+Diseases.Rheumatic+Diseases&treeNumber=¤tCategory=Arthritis%2C+Rheumatoid&searchGenericType=generics. Último acceso: Mayo 2014.
6. 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.
7. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):516-28.
8. Ficha técnica de Remicade®.

9. Ficha técnica de Simponi®.
10. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009;374(9685):210-21.
11. Smolen JS, Kay J, Landewé RB, Matteson EL, Gaylis N, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis who have previous experience with tumour necrosis factor inhibitors: results of a long-term extension of the randomised, double-blind, placebo-controlled GO-AFTER study through week 160. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(10):1671-9.
12. Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Res Ther*. 2009;11 Suppl 1:S1.
13. Alawadhi A, Alawneh K, Alzahrani ZA. The effect of neutralizing antibodies on the sustainable efficacy of biologic therapies: what's in it for African and Middle Eastern rheumatologists. *Clin Rheumatol*. 2012;31(9):1281-7.
14. Bendtzen K. Anti-TNF- α biotherapies: perspectives for evidence-based personalized medicine. *Immunotherapy*. 2012;4(11):1167-79.

Bibliografía recomendada

- NHS. NICE clinical guideline 79. The management of rheumatoid arthritis in adults. February 2009. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG79NICEGuideline.pdf>. Último acceso: Marzo 2014.
- Juanola Roura X, Zarco Montejó P, Sanz Sanz J, Muñoz Fernández S, Mulero Mendoza J, Linares Ferrando LF, et al. Documento SER de consenso sobre el uso de terapias biológicas en la espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis, excepto la artritis psoriásica. *Reumatol Clin*. 2011;7(2):113-23.
- Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(7):906-14.
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3381-90.
- Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(2):165-78.
- Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuño L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(8):1445-52.
- Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):817-21.
- Finckh A, Simard JF, Gabay C, Guerne PA; SCQM physicians. C. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(6):746-52.

Galería fotográfica



Imagen 1. Sinovitis en 3ª, 4ª y 5ª MCF derechas y 2ª MCF izquierda, con marcada hipertrofia sinovial en esta última.



Imagen 2. Osteopenia yuxtaarticular con discreto pinzamiento articular en articulaciones MCF, sin evidencia de erosiones.

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

Antes de prescribir Remicade® por favor consulte su Ficha Técnica:

http://profesionales.msd.es/static/medicos/images/ft_remicade_100mg_tcm2308-290621.pdf

Antes de prescribir Simponi® por favor consulte su Ficha Técnica:

http://profesionales.msd.es/static/medicos/images/ft_Consolidada_Simponi_PFP_50-100_tcm2308-416728.pdf



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**