

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

Eficacia de la triple terapia en artritis reumatoide refractaria a metotrexato

MANUEL FERNÁNDEZ PRADA

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GUADALAJARA

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de las articulaciones, erosiva y deformante, con un notable potencial destructivo y discapacitante, que conduce a la destrucción articular, a la pérdida de función y a la muerte prematura^(1,2). Lograr la inducción de remisión es una meta terapéutica fundamental, o en su defecto, conseguir una baja o mínima actividad de la enfermedad⁽²⁾. Una parte muy importante del daño articular ocasionado por la AR (que posteriormente podría originar la discapacidad) tiene lugar al inicio del proceso. Así, por ejemplo, se ha demostrado que cerca de un 80% de los pacientes con AR y al menos de 2 años de evolución, presentan cambios radiográficos de manos y pies⁽³⁾, y alrededor de un 75% de los mismos tienen erosiones⁽⁴⁾.

Es, por lo tanto, en los primeros meses tras el comienzo del proceso, cuando la intervención médica farmacológica con fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), puede resultar más eficaz^(2,5). De ahí la importancia que se otorga hoy en día al diagnóstico y al tratamiento precoz de la AR.

Historia, exploración y pruebas complementarias

Varón de 38 años que fue remitido a nuestra consulta, derivado por Traumatología, por cuadro de dolor, tumefacción e impotencia funcional en carpo izquierdo y pequeñas articulaciones de ambas manos, de 4 meses de evolución.

Había sido tratado con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (diclofenaco 150 mg/día y celecoxib 200 mg/día), sin mejoría, y se había intentado artrocentesis de carpo izquierdo, que fue ineficaz, sin obtención de líquido sinovial.

Dolor ocasional en hombros, rodillas y pies, 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). Fumador de 20 cigarrillos/día. Bebedor social.

Antecedentes familiares

Madre con "artritis" (sin aportar informe ni seguimiento en consultas de Reumatología).

Examen físico

- Leptosómico. 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 2ª metacarpofalángica (MCF) bilateral, 3ª MCF derecha y carpo izquierdo. Dolor a la palpación en ambos hombros, carpo derecho, 3ª MCF izquierda, rodilla derecha y metatarsofalángicas (MTF) (2ª-4ª) de ambos pies. Número de articulaciones dolorosas (NAD): 15. Número de articulaciones tumefactadas (NAT): 4.
- No nódulos reumatoides.
- Valoración general del paciente (VGP): 78/100; valoración general del médico (VGM): 75/100.

Pruebas complementarias

- Analítica: velocidad de sedimentación globular (VSG): 39 mm/h. Hemograma con leucocitos 9.050 (linfocitos 860/mm³); hemoglobina (Hb) 14,2 g/dL, plaquetas 325.000 / mm³. Bioquímica normal. Factor reumatoide (FR): negativos. Proteína C reactiva (PCR): 24,3 mg/L (n<8). Anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico (anti-PCC): 37,8 UI/mL (n<4,99). 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.
- Rx pies: sin evidencia de erosiones ni pinzamiento articular.
- Rx sacroilíacas: sin alteraciones.
- *Disease Activity Score 28* (DAS 28)-VSG: 6,41.
- DAS 28-PCR: 5,97.
- *Simple Disease Activity Index* (SDAI): 36,43.
- *Clinical Disease Activity Index* (CDAI): 34.
- *Health Assessment Questionnaire* (HAQ): 1,25.

Diagnóstico

AR FR (-), anti-PCC (+), no erosiva ni nodular, con alta actividad de la enfermedad.

Tratamiento y evolución clínica

Se inició tratamiento con prednisona 7,5 mg/día junto a celecoxib 400 mg/día y metotrexato (MTX) v.o. en escalada rápida, alcanzando dosis de 15 mg/semana al mes. En ese momento el paciente seguía presentando actividad importante de la enfermedad con DAS 28 de 4,7; por lo que se incrementó la dosis de MTX a 20 mg/semana. El paciente refería discreta intolerancia digestiva al MTX, lo que obligó a cambiar a la vía parenteral. En la evaluación posterior a las 8 semanas, persistía actividad clínica de la AR, manteniendo un DAS 28 de 5,3 y elevación de la VSG y PCR, precisando un nuevo aumento de la dosis de MTX a 25 mg/semana y cambio a la vía subcutánea.

En las siguientes revisiones el paciente seguía presentando actividad clínica y biológica de la enfermedad, manteniendo cifras de DAS 28 entre 3-4, aunque sin evidencia de daño estructural en las Rx de control efectuadas. Se asoció entonces tratamiento con leflunomida (LFN), que el paciente no toleró por cuadro de malestar general y diarreas incoercibles.

A pesar de que en muchos pacientes el tratamiento con FAME en monoterapia es eficaz a largo plazo⁽⁵⁾, cuando éste falla, el siguiente escalón terapéutico incluye el inicio de tratamiento biológico⁽²⁾.

En ese momento (dos años de evolución de la enfermedad), se le planteó al paciente inicio de tratamiento con terapia biológica según recomendaciones de Consenso de la SER para el tratamiento de la AR⁽²⁾, que el paciente rechazó por miedo a los efectos secundarios a largo plazo de dicho tratamiento.

Por ese motivo, fue necesario iniciar tratamiento combinado con FAME, a fin de conseguir un mayor efecto terapéutico y un control de la enfermedad que no se había logrado con la monoterapia de MTX. Por lo tanto, se comenzó tratamiento con triple terapia, MTX 25 mg/semana s.c. junto a sulfasalazina (SSZ) 1 g/día e hidroxicloroquina (HCQ) 200 mg/día, apoyándonos en los trabajos de *Calgüneri M et al.*⁽⁶⁾, y sobre todo en los de *O'Dell et al.*⁽⁷⁾.

En el primero de ellos, pacientes naive a FAME tratados con la triple terapia MTX+SSZ+HCQ, alcanzaron mejores resultados tanto en parámetros clínicos (porcentaje de remisión *American College of Rheumatology* [ACR]) como en radiológicos, comparados con los grupos de tratamiento en monoterapia (MTX o SSZ o HCQ) o biterapia (MTX+SSZ o MTX+HCQ)⁽⁶⁾.

El segundo de los trabajos incluyó pacientes con AR activa naive a la terapia combinada del estudio, que fueron asignados a 3 grupos de tratamiento: MTX+SSZ, MTX+HCQ; y triple terapia con MTX+HCQ+SSZ. Tras 2 años de seguimiento, un porcentaje mayor de pacientes con triple terapia alcanzó respuestas ACR50 y ACR20 que los otros dos regímenes de tratamiento⁽⁷⁾.

Una revisión en profundidad realizada por el Dr. Andréu sobre los tratamientos combinados de la AR está disponible en castellano en la revista "Seminarios de la Fundación Española de Reumatología"⁽⁸⁾.

Tras un mes de tratamiento con este nuevo régimen, el paciente acudió a revisión presentando un buen control de su enfermedad y buena tolerancia al tratamiento sin aparición de efectos adversos. En ese momento, la evaluación clínica mediante el DAS 28 reflejó un resultado de 2,9.

Se mantuvo el tratamiento con las mismas dosis pautadas y el paciente acudió de nuevo a revisión 8 semanas después, manteniendo un buen control de la actividad clínica de la enfermedad y un DAS 28 de 2,4.

Se aconsejó el abandono del hábito tabáquico, sin conseguir completa deshabituación al mismo, a pesar de lo cual, en revisiones posteriores el paciente mantenía remisión clínica de la enfermedad sin evidencia de daño estructural en los controles radiológicos anuales.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Reumatología. Artritis reumatoide – WikiSER. Disponible en: http://www.ser.es/wiki/index.php/Artritis_reumatoide. Último acceso: Marzo 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. van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1995;34 Suppl 2:74-8.
4. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(4):290-7.
5. 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.
6. Calgüneri M, Pay S, Calışkaner Z, Apraş S, Kiraz S, Ertenli I, et al. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17(6):699-704.
7. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46(5):1164-70.
8. Andréu-Sánchez JL, Sanz-Sanz J, Muñoz-Carreño P, Silva-Fernández L. Tratamientos combinados en la artritis reumatoide. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2005;6:151-61. http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pidet_articulo=13082638&pidet_usuario=0&pcontactid=&pidet_revista=274&ty=112&accion=L&origen=zonalectura&web=zl.elsevier.es&lan=es&fichero=274v06n04a13082638pdf001.pdf. Último acceso: Marzo 2014.

Bibliografía recomendada

- O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med*. 1996;334(20):1287-91.

Galería fotográfica

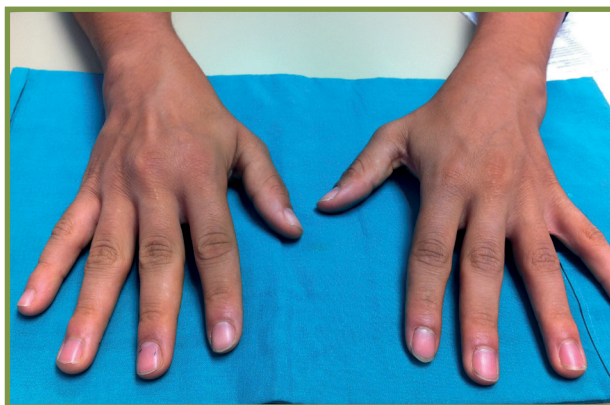


Imagen 1. Sinovitis en 2ª y 3ª MCF de la mano derecha y 2ª MCF y carpo de la mano izquierda.



Imagen 2. Rx de manos con osteopenia yuxtaarticular sin evidencia de erosiones ni pinzamiento articular.

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**