

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

Respuesta a rituximab tras fallo secundario a anti TNF en monoterapia e intolerancia a tocilizumab

JOSÉ MIGUEL SENABRE

HOSPITAL MARINA BAIXA.VILLAJLOYOSA. ALICANTE

Introducción

La Artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por artritis simétrica que típicamente afecta a metacarpofalángicas (MCF), metatarsfalángicas (MTF) e interfalángicas proximales (IFP) de las manos⁽¹⁾. Sin embargo, cualquier articulación puede verse afectada, complicando el diagnóstico. Los hallazgos radiográficos típicos son las erosiones y la osteopenia periarticular. Su presencia en un paciente con poliartritis simétrica de manos, de más de seis semanas, confirma el diagnóstico de AR según los criterios clasificatorios del *American College of Rheumatology* revisados en 1987⁽²⁾.

Una vez el diagnóstico está establecido, el tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) debe iniciarse sin demora, siendo de primera elección el metotrexato (MTX) en escalada rápida de dosis. Si no se consigue el objetivo terapéutico, se debe considerar el tratamiento con terapia biológica⁽³⁾. Se recomienda evaluar la respuesta de la terapia biológica mediante índices de actividad como el *Disease Activity Score 28* (DAS 28) o el *Simple Disease Activity Index* (SDAI) a los 3-4 meses, y mantener el seguimiento clínico cada 3-6 meses⁽³⁾. Si falla la terapia biológica, se recomienda el cambio del tratamiento a otro *anti Tumour Necrosis Factor* (anti TNF) o el cambio de diana terapéutica. Actualmente, existen 3 fármacos que han demostrado su eficacia tras fracaso a anti TNF: abatacept, rituximab y tocilizumab⁽³⁾. Abatacept es una proteína de fusión que inhibe selectivamente los linfocitos T a nivel del antígeno CD28⁽⁴⁾; rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano que se une al antígeno CD20 de los linfocitos B⁽⁵⁾; y tocilizumab es un anticuerpo monoclonal inhibidor de la interleucina 6 que limita la activación de los linfocitos T⁽⁶⁾.

A continuación, se expone el caso de una paciente con AR, en tratamiento con anti TNF, con intolerancia a MTX y pérdida progresiva de eficacia, que presentó alteraciones hepáticas al cambiar a tocilizumab y que alcanzó remisión al pautar tratamiento con rituximab.

Historia, exploración y pruebas complementarias

Mujer de 35 años remitida por médico de Atención Primaria por artralgiás en manos y pies, de inicio insidioso hace 3 meses. Se acompañaba de rigidez/tumefacción matutina. Aportó analítica con factor reumatoide (FR) y anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (anti-PCC) negativos, y marcadores de inflamación, velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) normales. No refería antecedentes personales ni familiares de interés, excepto metatarsalgia de 1 año de evolución en tratamiento con plantillas. Sin otra clínica infecciosa ni de conectivopatía. No es consumidora de alcohol, tabaco ni otros tóxicos.

En la exploración física, se evidenció dolor y tumefacción en ambos carpos, en 2ª y 3ª MCF de ambas manos, y en 2ª y 3ª MTF de pie izquierdo. El mismo día de la consulta se realizó ecografía de manos y pies, que confirmó la sospecha de artritis en ambos carpos (Imagen 1), 2ª MCF de mano derecha (Imagen 2) y en 2ª y 3ª MTF de pie izquierdo.

Se solicitaron radiografías de manos y pies, que mostraron erosiones en 1ª MCF de mano derecha, en 2ª y 3ª MCF de mano izquierda (Imagen 3) y en 2ª y 3ª MTF de pie izquierdo (Imagen 4).

Diagnóstico

En base a la artritis en pequeñas articulaciones de manos y pies, con rigidez matutina y la presencia de erosiones en MCF y MTF, la paciente fue diagnosticada de AR según los criterios clasificatorios de 1987 ⁽²⁾, pero no cumplió los criterios de 2010 ⁽⁷⁾, ya que no presentó FR ni anti-PCC positivos y los marcadores de inflamación VSG y PCR fueron negativos.

Tratamiento y evolución clínica

Se inició tratamiento en escalada rápida de MTX s.c., hasta 15 mg a la semana, con buena tolerancia. A los 3 meses de seguimiento, persistía la actividad, con un DAS 28-PCR de 4,2 y se decidió aumentar el MTX hasta 25 mg a la semana. En la siguiente visita trimestral continuó sin mostrar respuesta al tratamiento, por lo que se decidió añadir terapia biológica con etanercept 50 mg s.c. cada semana ⁽⁸⁾. Al recibir la terapia combinada, la paciente refirió intolerancia digestiva al tratamiento con MTX, consistente en molestias gástricas y diarrea el día de la inyección, por lo que se retiró el MTX y se mantuvo el etanercept en monoterapia. A los 3 meses, la respuesta según criterios EULAR no fue satisfactoria, DAS 28-PCR: 3,9. Se decidió entonces el uso de tocilizumab a 8 mg/kg ⁽⁶⁾ en monoterapia con buena respuesta DAS 28-PCR: 1,6.

En la analítica de control se observó aumento de transaminasas (gamma glutamil transpeptidasa (GGT): 340 UI/L; normal < 61 UI/L), por lo que se redujo la dosis de tocilizumab a 4 mg/kg. No obstante, las transaminasas siguieron elevadas (GGT: 260 UI/L), por lo que se realizaron serologías víricas hepáticas, que fueron negativas, y se decidió interrumpir el tratamiento con tocilizumab e iniciar tratamiento con rituximab 1 g a la semana 0, 2 y cada 6 meses ⁽⁵⁾. En la siguiente visita, las transaminasas descendieron a cifras normales (GGT: 56 UI/L), y hasta la fecha la paciente se encuentra en remisión según los criterios de respuesta EULAR: DAS 28-PCR: 1,8.

Bibliografía

1. Harris ED Jr. Manifestaciones clínicas de la artritis reumatoide. En: Harris E, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB, editores. Kelley Tratado de Reumatología. 7ª Edición. Madrid: Elsevier España; 2006. p. 1057.
2. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988;31(3):315-24.
3. 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.
4. Ficha técnica de Orenicia®; abatacept (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG).
5. Ficha técnica de MabThera®; rituximab (Roche Registration Ltd.).
6. Ficha técnica de RoActemra®; tocilizumab (Roche Registration Ltd.).
7. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010;62(9):2569-81.
8. Ficha técnica de Enbrel®; etanercept (Pfizer Ltd.).

Bibliografía recomendada

- Roman Ivorra JA, Belmonte Serrano MA, Calvo Catalá J, Campos Fernández C, Castellano Cuesta JA, Fernández-Llanio N, et al. Recomendaciones para el manejo de la terapia biológica en personas que padecen patología crónica articular. Rev Sociedad Val Reuma. 2012;4(4):2-68.

Galería fotográfica

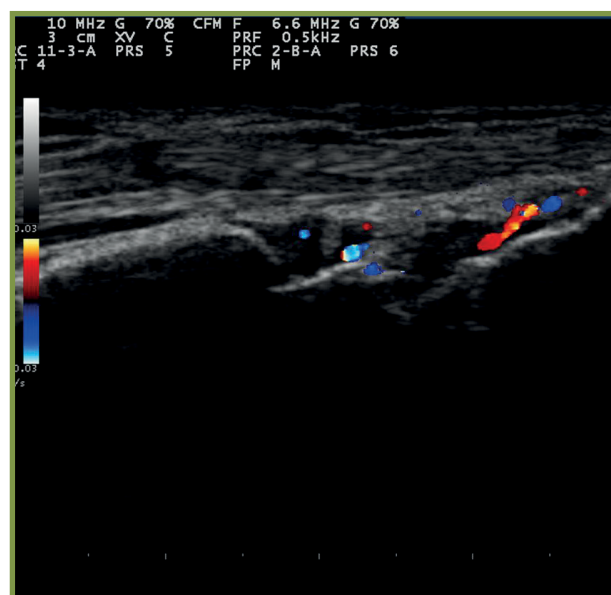


Imagen 1. Ecografía de carpo mano derecha. Exploración dorsal longitudinal. Se observa distensión hipoeoica de cápsula articular compatible con proliferación sinovial y señal Doppler positiva compatible con artritis.

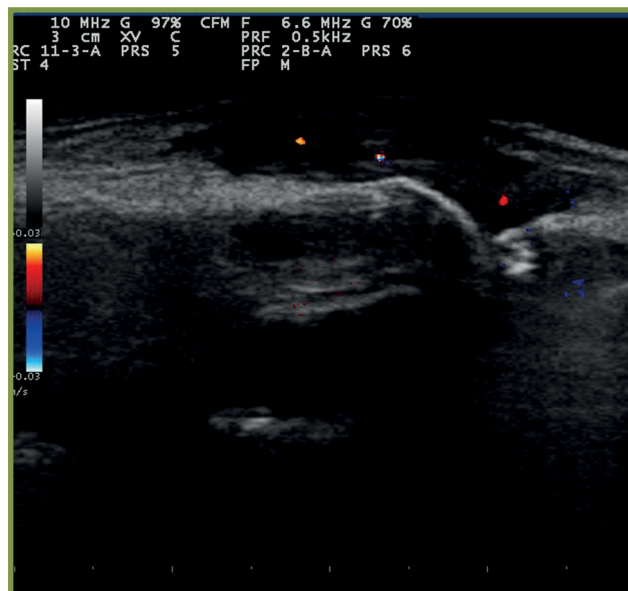


Imagen 2. Ecografía de 2ª metacarpofalángica. Exploración dorsal longitudinal. Se observa distensión hipoeicoica de cápsula articular compatible con proliferación sinovial y señal Doppler positiva compatible con artritis.



Imagen 3. Radiografía de manos. Proyección anteroposterior. Se observan erosiones periarticulares en 1ª MCF de mano derecha, y en 2ª y 3ª MCF de mano izquierda.



Imagen 4. Radiografía de pies. Proyección dorsoplantar. Se observan erosiones periarticulares en 2ª y 3ª MTF de pie izquierdo.

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**