

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 tocilizumab en monoterapia tras fallo secundario a anti TNF

JOSÉ MIGUEL SENABRE

HOSPITAL MARINA BAIXA. VILLAJOSYOSA. 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. El factor reumatoide (FR) y los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (anti-PCC) son de ayuda en la valoración inicial y se encuentran en los últimos criterios clasificatorios ACR/EULAR 2010 ⁽²⁾. La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) son marcadores serológicos de inflamación que suelen estar aumentados y también se encuentran en los citados criterios ⁽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 metotrexato (MTX) en escalada rápida de dosis. Si no se consigue el objetivo terapéutico, se puede considerar el tratamiento con terapia biológica ⁽³⁾. Se recomienda evaluar la respuesta a la misma 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 ⁽³⁾. La determinación de los niveles del fármaco, o de anticuerpos anti-fármaco, puede ser de ayuda para seleccionar el siguiente tratamiento. Generalmente, si existen buenos niveles del fármaco y no existen anticuerpos, se recomienda no utilizar otro anti TNF, pues posiblemente no sea la diana terapéutica idónea ⁽⁴⁾.

A continuación, se presenta el caso de una paciente con AR, en tratamiento con anti TNF en monoterapia, con pérdida progresiva de eficacia, sin detectarse anticuerpos antifármaco, y con mejoría al cambiar a tocilizumab i.v.

Historia, exploración y pruebas complementarias

Mujer de 42 años que acudió a consulta de Reumatología por dolor y tumefacción de

rodilla derecha de dos meses de evolución. Había acudido a Urgencias la semana previa por el mismo motivo, objetivando derrame y signos flogóticos. La paciente lo atribuía a haber estado realizando actividad física intensa en el trabajo como agricultora. En Urgencias se realizó artrocentesis con obtención de líquido sinovial inflamatorio (23.000 leucocitos/mm³), se pautó tratamiento antiinflamatorio y se remitió a Reumatología de forma preferente.

El día de la consulta se quejaba de dolor y tumefacción en la rodilla derecha a pesar de tratamiento antiinflamatorio y, además, dolor en la rodilla izquierda con tumefacción leve. Sin otra clínica de conectivopatía, no refirió fiebre ni clínica infecciosa. Como antecedentes de interés, su origen es ecuatoriano, pero no había realizado viajes en el último año. Padece asma alérgico con episodios de conjuntivitis que trata con antihistamínicos. No tiene familiares con enfermedades reumáticas. La paciente se encontraba afebril y normotensa. La exploración física reveló dolor en ambas rodillas con derrame franco en rodilla derecha y derrame leve en rodilla izquierda. No se observaron estigmas de conectivopatía y el resto de exploración por aparatos resultó anodina.

Para completar el estudio de oligoartritis crónica, se solicitó analítica y radiografías de rodillas, manos y pies, que no mostraron hallazgos patológicos (Imágenes 1-3).

La analítica de sangre no mostró alteraciones en hemograma ni bioquímica, excepto un ligero aumento de reactantes de fase aguda (PCR: 1,3 mg/dL y VSG: 12 mm/h). El FR fue negativo (12 UI/mL; normal <14 UI/mL) y los anti-PCC fueron positivos (350 UI/mL; normal <25 UI/mL).

Diagnóstico

Con todos los datos anteriores: oligoartritis crónica simétrica de grandes articulaciones con aumento de PCR y anti-PCC, la paciente fue diagnosticada de AR.

Tratamiento y evolución clínica

Se inició tratamiento con prednisona 5 mg al día, vitamina D ampollas cada 2 semanas, MTX s.c. a dosis de 10 mg a la semana y ácido fólico 5 mg el día siguiente. Durante el seguimiento, la paciente toleró bien la escalada rápida de MTX (aumento de 5 mg al mes, hasta 20 mg semanales), con mejoría del dolor y la tumefacción de ambas rodillas, aunque no fue capaz de autoadministrarse la inyección, por lo que acudió a centro de salud semanalmente.

Pero a los 6 meses de seguimiento, se observó empeoramiento de artritis en ambas rodillas y se añadió afectación en carpos. El índice DAS 28-PCR fue de 4,4. Se aumentó MTX a 25 mg s.c., sin mejoría, por lo que se decidió iniciar terapia biológica, realizando previo *Mantoux*, *Booster* y vacunación del neumococo y del virus de la hepatitis B. Finalmente, se inició tratamiento adicional con infliximab 3 mg/kg en pauta habitual de inducción⁽⁵⁾ con administración en Hospital de Día, dada la incapacidad de la paciente para la administración de tratamientos autoinyectables. A los 3 meses de tratamiento, se observó remisión clínica con normalización en los índices de actividad, DAS 28-PCR: 2,1.

Sin embargo, tras 10 meses de tratamiento se observó empeoramiento de artritis con tumefacción en ambos carpos y metacarpofalángicas, DAS 28-PCR: 4,5. Se solicitó eva-

luación de niveles de infliximab, que fueron normales > 3 mg/dL, y anticuerpos anti-infliximab, que fueron indetectables. La paciente refería mala cumplimentación del tratamiento con MTX y prefería evitar tratamientos autoadministrables. Por todo lo anterior se interrumpió el tratamiento con infliximab e inició tocilizumab 8 mg/kg⁽⁶⁾ en monoterapia administrado en Hospital de Día. A los 6 meses de seguimiento, la paciente se encontraba en remisión clínica, DAS 28-PCR: 1,6.

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. 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.
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. Bendtzen K. Anti-TNF- α biotherapies: perspectives for evidence-based personalized medicine. *Immunotherapy*. 2012;4(11):1167-79.
5. Ficha técnica de Remicade®.
6. Ficha técnica de RoActemra®; tocilizumab (Roche Registration Ltd.).

Bibliografía recomendada

- 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.
- Jamnitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, van Schaardenburg D, Stapel SO, et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):284-8.

Galería fotográfica

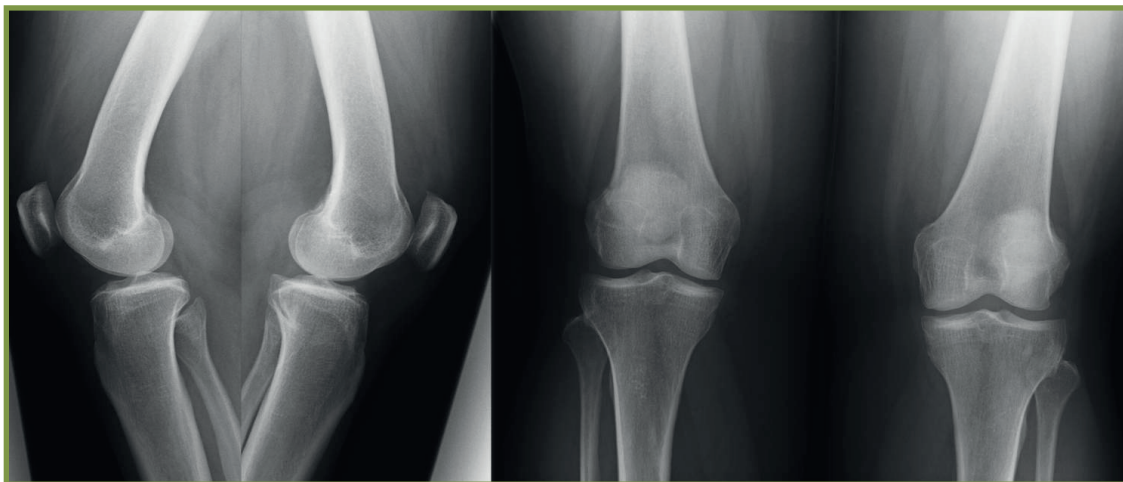


Imagen 1. Radiografía de rodillas en bipedestación, proyección anteroposterior y lateral: sin hallazgos patológicos.



Imagen 2. Radiografía de pies, proyección dorsoplantar: sin hallazgos patológicos.



Imagen 3. Radiografía de manos, proyección anteroposterior: sin hallazgos patológicos.

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



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**