

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 PRECOZ

Artritis reumatoide precoz. Aplicación de los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010. Fracaso primario a terapia anti TNF- α y respuesta a anti IL-6

JOSÉ LUIS ÁLVAREZ VEGA

HOSPITAL PERPETUO SOCORRO. BADAJOZ

Introducción

Todo paciente con artritis de más de 4 semanas de duración debe ser referido a Atención Especializada, independientemente del diagnóstico de sospecha. Los pacientes con sospecha de artritis o de artritis reumatoide (AR) deben derivarse a una unidad de artritis de reciente comienzo (UARC), y si esta unidad no existe en el área de salud de referencia, a una consulta ambulatoria de Reumatología⁽¹⁾.

En la AR se ha demostrado que el abordaje precoz es fundamental, ya que la aparición de nuevos fármacos y el desarrollo de estrategias terapéuticas más eficaces (tratamiento intenso y precoz, combinación de fármacos, uso de esteroides, control estrecho de la enfermedad) han mejorado el desenlace de la enfermedad, con reducción de la progresión del daño articular y de la discapacidad funcional⁽²⁾. En 2010, se aprobaron nuevos criterios de clasificación para la AR, que facilitan el diagnóstico y tratamiento en fases tempranas de la enfermedad⁽³⁾.

Historia, exploración y pruebas complementarias

Mujer de 18 años de edad, con antecedente personal de alergia al polen y antecedente familiar de madre con AR factor reumatoide (FR) positivo, anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (anti-PCC) positivo, erosiva.

Acudió a consulta por presentar, desde 3 meses antes, artralgiyas de tipo inflamatorio, intermitentes, sin tumefacción evidente ni rigidez matutina. Sin fiebre ni otra clínica extraarticular. La evaluación global de la enfermedad por la paciente fue de 20. En cuanto a la capacidad funcional, el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) era de 0,5.

Exploración física

Se encontró dolor y tumefacción en muñecas. El resto de la exploración general fue normal.

Pruebas complementarias

Hemograma: normal. Velocidad de sedimentación globular (VSG): 39 mm/h; bioquímica con perfil hepatorenal: normal; proteína C reactiva (PCR): 25,8 mg/L; FR: 247 UI/mL; anti-PCC: 60 UI/mL. Anticuerpos antinucleares (ANA)/anti-antígeno extraíble nuclear (anti-ENA)/anti-ácido desoxirribonucleico (anti-DNA): negativos. Serología para virus B y C de la hepatitis: *Hepatitis B Surface Antibody* (anti-HBs): 126 UI/mL. Resto, negativo. La radiología (Rx) de tórax fue normal. En la Rx de manos y pies se apreciaba la existencia de erosiones en carpos y 5ª metatarsofalángica (MTF) bilateral (Imágenes 1 y 2).

Diagnóstico

La paciente fue diagnosticada de AR FR (+), anti-PCC (+), erosiva, de acuerdo a los criterios de clasificación de la *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR) de 2010 para la AR⁽³⁾.

Tratamiento y evolución clínica

A pesar de la escasa afectación articular, se consideró que la paciente presentaba una actividad moderada, *Disease Activity Score* 28 (DAS 28)-PCR: 3,61; DAS 28-VSG: 4,03; *Simple Disease Activity Index* (SDAI): 11,58; además de factores de mal pronóstico: sexo femenino, positividad de FR/anti-PCC, elevación de reactantes de fase aguda y presencia de erosiones en la Rx, además de su corta edad y el antecedente de su madre con una AR con un curso agresivo. La evaluación global de la enfermedad por el médico fue de 30.

Se inició tratamiento con deflazacort a dosis de 12 mg/día y metotrexato (MTX) oral a dosis de 10 mg semanales, con aumento de 5 mg semanales cada 4 semanas; se cambió a vía s.c. a partir de los 20 mg semanales. Se asociaron ácido fólico, calcio y vitamina D.

A los tres meses del inicio del tratamiento, la paciente presentaba dolor y limitación en ambas muñecas y algunas metacarpofalángicas (MCF) en ambas manos, con rigidez matutina de una hora de duración, sin fiebre, ni otra clínica destacable.

En la exploración, se objetivó dolor y tumefacción en ambos carpos y 2ª MCF bilateral. En la analítica: hemograma normal. VSG 50 mm/h. Bioquímica normal. PCR: 31 mg/L. La evaluación global de la enfermedad por el paciente fue de 40 y la evaluación global por el médico de 60. Así, la paciente presentaba un DAS 28-PCR: 4,45; DAS 28-VSG: 4,98 y SDAI: 21,1.

Ante la progresión del cuadro, se añadió leflunomida (LFN) a dosis de 20 mg diarios. Se revisó a la paciente al mes y a los 3 meses: el cuadro clínico y la exploración eran semejantes. Los datos complementarios: hemograma normal. VSG: 47 mm/h. Bioquímica normal. PCR 30,6 mg/L. Rx tórax normal, *Mantoux* y *Booster* negativos. La evaluación global se mantenía, con un DAS 28-PCR: 4,44; DAS 28-VSG: 4,94 y SDAI: 20,06.

Ante la persistencia de una actividad moderada, mayor que la inicial, a pesar de tratamiento con terapia combinada, se decidió añadir tratamiento con etanercept a dosis de 50 mg semanales en monodosis⁽⁴⁾.

En las revisiones posteriores, al mes y a los tres meses, no se evidenció mejoría clínica: persistía dolor, tumefacción y limitación funcional en muñecas, con rigidez matutina. En la exploración, mantenía dolor y tumefacción en ambas muñecas. La analítica mostraba: hemograma normal. VSG: 56 mm/h. Bioquímica normal; PCR: 79,8 mg/L; FR: 150 UI/mL; anti-PCC: 283 U/mL. La evaluación global de la enfermedad por el paciente fue de 30 y la evaluación global por el médico de 60, con un DAS 28-PCR: 4,15; DAS 28-VSG: 4,43 y SDAI: 20,98.

Ante la ausencia de eficacia con el tratamiento anti *Tumour Necrosis Factor* α (anti TNF- α) y, por tanto, la existencia de un fracaso primario, se decidió realizar cambio de terapia biológica por otra dirigida contra una diana terapéutica diferente. Así, se suspendió etanercept e inició tratamiento con tocilizumab intravenoso a dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas⁽⁵⁾, con muy buena tolerancia por parte de la paciente.

A los tres meses de iniciada la administración del anti-IL6, la paciente se encontraba asintomática, sin limitación funcional alguna, con exploración normal (sin dolor ni tumefacción) y analítica con reactantes de fase aguda normales: hemograma normal. VSG: 13 mm/h; bioquímica normal; PCR: 0,32 mg/L; FR: 77 UI/mL. Su evaluación global era de 0 y la del médico de 10, con un DAS 28-PCR: 1,06; DAS 28-VSG: 1,80 y SDAI: 10. Se redujo la dosis de esteroides de forma progresiva, hasta su retirada.

Tras un año de tratamiento con tocilizumab de manera continuada, se mantenía la estabilidad clínica, con criterios de remisión por el DAS 28⁽¹⁾, sin alteración de la clase funcional (HAQ: 0) y sin progresión radiológica. Se decidió, conjuntamente con la paciente, la reducción de dosis de tocilizumab y posteriormente su retirada. En la actualidad, en tratamiento únicamente con 15 mg de MTX v.o. y ácido fólico, permanece asintomática, mantiene clase funcional (HAQ: 0), presenta una analítica con reactantes repetidamente normales y no existe progresión radiológica (Imágenes 3 y 4).

En la AR, el proceso destructivo articular comienza muy pronto, en las primeras semanas o meses de la enfermedad, y en la AR precoz de menos de 6 meses de evolución se pueden detectar erosiones radiológicas en el 8-40% de los pacientes, y hasta el 45-72% con técnicas de imagen más sensibles como la resonancia magnética⁽⁶⁾. Por ello, se debe iniciar un tratamiento cuanto antes. Los beneficios del tratamiento precoz frente al tardío, han demostrado que la respuesta terapéutica de la AR de reciente comienzo es claramente superior a la de la AR establecida⁽²⁾. Estas evidencias nos llevaron a aplicar un tratamiento agresivo y precoz, buscando el objetivo que se debe siempre plantear ante un paciente con AR: inducir la remisión completa de la enfermedad o, como alternativa, conseguir la mínima actividad inflamatoria (MAI)⁽¹⁾. El MTX (en pauta de escalada rápida) y la LFN, continúan siendo el tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes⁽¹⁾.

Una vez que no se ha conseguido el control de la enfermedad tras alcanzar dosis plenas de MTX, la combinación con fármacos biológicos anti TNF- α es una opción válida. Se debe considerar candidatos a terapia biológica a los pacientes en los que el tratamiento con, al menos, un Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad (FAME) relevante no haya conseguido el objetivo terapéutico⁽¹⁾. La asociación de MTX más terapia biológica ha demostrado superioridad frente al MTX en monoterapia en cuanto al control de los síntomas, y la prevención del daño estructural y de la discapacidad⁽¹⁾.

A pesar del tremendo avance que la terapia biológica ha supuesto en el tratamiento de la AR, en específico, alrededor de un 30% de pacientes no responden al tratamiento anti TNF- α , y un número mayor pierde respuesta a lo largo del mismo, lo que se considera

fallo primario⁽⁷⁾. La actitud óptima frente al paciente que no ha respondido a un primer anti TNF- α sigue sin estar clara, a pesar de que el objetivo del siguiente tratamiento ha de seguir siendo el mismo, la remisión⁽⁸⁾. En caso de fallo primario, se puede optar por el cambio a un segundo anti TNF, o bien valorar otra terapia biológica dirigida contra una diana terapéutica diferente⁽⁹⁾. Al decidirnos por el cambio de diana, disponemos de tres posibilidades: un anticuerpo monoclonal contra linfocitos B (rituximab [RTX]), una proteína de fusión moduladora de la activación de células T (abatacept [ABA]) y un anticuerpo monoclonal contra el receptor de la IL-6 (tocilizumab [TCZ]), sin que hasta ahora sea posible establecer una preferencia por una de estas terapias en particular⁽⁹⁾.

En la AR, los niveles de PCR se correlacionan con la magnitud y la intensidad de la inflamación, y con la actividad de la enfermedad⁽¹⁰⁾.

En nuestro caso, dada la importante carga inflamatoria, se decidió añadir tratamiento con el anticuerpo anti-IL6 TCZ, apoyándonos en los resultados de un subanálisis del estudio aleatorizado doble ciego RAPID3. Este, incluyó pacientes con AR moderada-grave de al menos 6 meses de duración, en los que el tratamiento con TCZ produjo una normalización rápida y duradera al seguimiento (24 semanas) de la PCR, indicando así una reducción de la inflamación sistémica⁽¹¹⁾. Algunas medidas, particularmente la evaluación global de la enfermedad y del dolor por el paciente, el DAS 28 y los parámetros de laboratorio (VSG y PCR), presentaron una mejoría significativa tan rápida como al séptimo día de la primera infusión, tras añadir TCZ a FAME en AR muy temprana⁽¹¹⁾.

Bibliografía

1. 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.
2. Villaverde V, Balsa A. ¿El control precoz de la artritis reumatoide augura un mejor pronóstico a largo plazo? *Reumatol Clin*. 2010;6(2):106-110.
3. 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. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81.
4. Ficha técnica de Enbrel®; etanercept (Pfizer Ltd.).
5. Ficha técnica de RoActemra®; tocilizumab (Roche Registration Ltd.).
6. Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(1):91-116.
7. 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.
8. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Strategies after the failure of the first anti-tumor necrosis factor alpha agent in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2010;9(8):574-82.
9. 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.
10. Emery P, Gabay C, Kraan M, Gomez-Reino J. Evidence-based review of biologic markers as indicators of disease progression and remission in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2007;27(9):793-806.

11. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf HSB, Lepley DM, Devenport JN, Kavanaugh A. Early effects of tocilizumab in the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis: a 1-week sub-study of a randomised controlled trial (Rapid Onset and Systemic Efficacy [ROSE] Study). Clin Exp Rheumatol. 2013;31(3):358-64.

Bibliografía recomendada

- van Dongen H, van Aken J, Lard LR, Visser K, Ronday HK, Hulsmans HM, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2007;56(5):1424-32.
- Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2007;66:34-45.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2010;69(4):631-7.
- Luqmani R, Hennell S, Estrach C, Birrell F, Bosworth A, Davenport G, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis (The first 2 years). Rheumatology (Oxford). 2009;48(4):436-9.
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008;59(6):762-84.
- Thalayasingam N, Isaacs JD. Anti-TNF therapy. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011;25(4): 549-67.

Galería fotográfica



Imagen 1. Rx anteroposterior de manos de inicio (detalle): se aprecian erosiones en ambos huesos piramidales y en escafoides izquierdo.



Imagen 2. Rx dorsoplantar de pies de inicio (detalle): erosiones en 5ª MTF derecha y dudosas/incipientes en 5ª MTF izquierda.



Imagen 3. Rx anteroposterior de manos control evolutivo (detalle): no se aprecian cambios significativos. Las manos están cambiadas de lado respecto a la Rx de inicio.



Imagen 4. Rx dorsoplantar de pies control evolutivo (detalle): no se aprecian cambios significativos o, en todo caso, cierta tendencia a la mejoría de las lesiones erosivas. Los pies están cambiados de lado respecto a la Rx de inicio.

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-1113699-0001**

Creado: **Junio 2014**