

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 con factores de mal pronóstico y fracaso primario a terapia anti TNF

JOSÉ LUIS ÁLVAREZ VEGA

HOSPITAL PERPETUO SOCORRO. BADAJOZ

Introducción

Hasta hace unos años, el principal objetivo en el manejo de la artritis reumatoide (AR) era reducir el impacto que la enfermedad tenía en los pacientes, incluyendo la reducción del dolor y de la inflamación. Con la aparición de nuevas estrategias y dianas terapéuticas, el objetivo del tratamiento ha cambiado sustancialmente, y actualmente debe ser la supresión precoz de la inflamación e, idealmente, inducción de remisión, para así evitar el daño estructural, la discapacidad y las comorbilidades de la enfermedad a largo plazo⁽¹⁾.

El metotrexato (MTX) es el tratamiento de elección como agente inductor de remisión en la AR de inicio y se recomienda un escalamiento rápido de la dosis, hasta alcanzar los 20 o 25 mg semanales a los 3-4 meses de su inicio⁽²⁾. No obstante, dada la complejidad clínica de la AR, en algunas situaciones el tratamiento inicial con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) puede consistir en la utilización de otros fármacos que también han demostrado su capacidad de controlar los síntomas y signos de la enfermedad, así como de retrasar la progresión radiológica⁽³⁾. Los beneficios del tratamiento precoz frente al tardío, se han demostrado tanto en ensayos clínicos, como en estudios observacionales⁽¹⁾. Una intervención terapéutica adecuada durante el llamado periodo de “ventana de oportunidad” podría tener un mayor impacto que si la misma intervención se inicia en periodos posteriores, en aspectos como la progresión del daño estructural o la aparición de remisión⁽¹⁾. La máxima velocidad de desarrollo de las lesiones estructurales en la AR ocurre durante los primeros años, lo que hace que el abordaje precoz de la enfermedad sea clave⁽²⁾.

Historia, exploración y pruebas complementarias

Mujer de 38 años de edad, auxiliar administrativo de profesión, con implante mamario cinco meses antes como único antecedente de interés. Acudió a consulta por presentar desde 2 meses antes artralgias de tipo inflamatorio, de inicio en ambos pies, y que, con patrón aditivo y simétrico, fueron afectando a rodillas, tobillos, muñecas, metacarpo-falángicas (MCF) e interfalángicas proximales (IFP), con tumefacción evidente y rigidez matutina de 30-60 minutos de duración. Limitación funcional intensa, con dificultad para realizar sus tareas habituales. Disminución de apetito y de peso no cuantificada. Sin fiebre, lesiones cutáneo-mucosas, Raynaud, ni otra clínica reseñable. Había realizado tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) con leve mejoría transitoria.

La evaluación global de la enfermedad mediante la escala visual analógica por el paciente (EVAP) fue de 90 puntos. En cuanto a la capacidad funcional medida por el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), era de 1,5 puntos.

Exploración física

Se encontró dolor en hombros, dolor y tumefacción en muñecas, 2ª, 3ª y 4ª IFP derechas, 2ª y 5ª IFP izquierdas, rodillas y tobillo derecho: 12 articulaciones dolorosas y 10 tumefactas. La exploración general fue normal.

Pruebas complementarias

Hemograma normal. Velocidad de sedimentación globular (VSG): 44 mm/h. Bioquímica con perfil hepatorenal: gamma glutamil transferasa (GGT): 137 UI/L. Resto normal. Proteína C reactiva (PCR): 43,4 mg/L. Factor reumatoide (FR): 497 UI/mL. Anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (anti-PCC): >340 UI/mL. Anticuerpos antinucleares (ANA)/anti-antígeno extraíble nuclear (anti-ENA)/anti-ácido desoxirribonucleico (anti-DNA): negativos. Serología virus para hepatitis B y C: *Hepatitis B Surface Antibody* (anti-HBs): 600 mUI/L, resto negativo. La evaluación global de la enfermedad por el médico (EVAM) fue de 80 puntos.

En la radiografía (Rx) de manos y pies se apreciaba la existencia de pinzamiento y erosiones en carpo/radiocarpiana y carpometacarpianas derechas (Imágenes 1 y 2). Una ecografía abdominal puso de manifiesto la existencia de un angioma de 1,8 cm y un quiste de ovario de paredes gruesas y tabicado de 4 cm.

Diagnóstico

Se diagnosticó de AR FR (+), anti-PCC (+), erosiva. Cumplía criterios de clasificación, tanto los revisados de la *American College of Rheumatology* (ACR) de 1987⁽⁴⁾, como los recientes criterios *ACR/European League Against Rheumatism* (EULAR) de 2010 para la AR⁽⁵⁾.

Tratamiento y evolución clínica

La paciente presentaba una actividad intensa (*Disease Activity Score* 28 (DAS 28)-PCR: 6,28; DAS 28-VSG: 6,61; *Simple Disease Activity Index* (SDAI): 43,34 y factores de mal pronóstico: sexo femenino, afectación precoz de grandes articulaciones, positividad de FR/anti-PCC a título elevado, elevación de reactantes de fase aguda, HAQ >1 en la visita inicial y presencia de erosiones en la radiología^(2,6).

Comentado con la paciente, se instauró tratamiento con terapia combinada de inicio y esteroides: deflazacort a dosis de 6 mg cada 12 horas, MTX a dosis de 10 mg semanales v.o., con aumento de 5 mg semanales cada 4 semanas (se administró s.c. a partir de los 20 mg semanales) y leflunomida (LFN) a dosis de 20 mg diarios. Se añadió tratamiento con ácido fólico, además de calcio y vitamina D, por v.o.

A los tres meses, la paciente se encontraba algo mejor, con menor dolor y tumefacción y disminución en la intensidad de la rigidez matutina, de unos 30 minutos de duración.

La exploración, sin embargo, evidenciaba dolor y tumefacción en muñecas, 2ª, 3ª y 4ª IFP derechas, 2ª y 5ª IFP izquierdas, con amiotrofia de interóseos y dolor con tumefacción en rodilla derecha. Número de articulaciones dolorosas (NAD): 8 y número de articulaciones tumefactadas (NAT): 8. En la analítica: hemograma: normal. VSG: 40 mm/h. Bioquímica normal. PCR: 39,1 mg/L. La evaluación global de la enfermedad por el paciente (EVAP) fue de 75 y la EVAM de 80. Así, la paciente presentaba un DAS 28-PCR: 5,7; DAS-28 VSG: 6,01 y SDAI: 35,41. Ante la escasa mejoría del cuadro, a pesar del empleo precoz de terapia combinada, se solicitaron Rx tórax, *Mantoux* y *Booster* para inicio de terapia biológica: la radiología fue normal y las intradermorreacciones negativas. Se suspendió la LFN y añadió tratamiento con adalimumab a dosis de 40 mg cada 2 semanas⁽⁷⁾.

La paciente fue revisada al mes, a los 3 y a los 5 meses, con mejoría clínica parcial: disminución en la intensidad de las artralgias aunque persistiendo éstas, con tumefacción en muñeca derecha, articulaciones IFP de manos y pequeñas articulaciones de pies, con rigidez matutina similar y leve mejoría en limitación funcional. En la exploración mantenía dolor y tumefacción muñeca derecha, 2ª, 3ª y 4ª IFP derechas y 2ª IFP izquierda: 5 articulaciones dolorosas y 5 tumefactas. La analítica mostraba: hemograma normal. VSG: 36 mm/h. Bioquímica normal. PCR: 23,8 mg/L; FR: 359 UI/mL; anti-PCC: 320 UI/mL.

La EVAP fue de 50 y la EVAM de 60, con un DAS 28-PCR: 4,69; DAS 28-VSG: 5,09 y SDAI: 23,38. Se consideró una mejoría claramente insuficiente y, por tanto, la existencia de un fracaso primario a terapia anti TNF- α . Se decidió cambio de terapia biológica dirigida contra una diana terapéutica diferente. Al no concurrir ninguna circunstancia especial y ser seropositiva, iniciamos tratamiento con rituximab intravenoso: 2 ciclos de 1 g con 2 semanas de diferencia⁽⁸⁾, con muy buena tolerancia por parte de la paciente.

La mejoría fue evidente, aunque lentamente progresiva, persistiendo a los 4 meses del inicio de la terapia, artralgias leves ocasionales y desaparición casi completa de la tumefacción. Así, la exploración únicamente objetivaba una leve tumefacción residual en 2ª y 3ª IFP derechas. En la analítica destacaba: hemograma normal. VSG: 16 mm/h; bioquímica normal; PCR: 6,9 mg/L; FR: 146 UI/mL. La EVAP era de 30 y la EVAM de 20, con un DAS 28-PCR: 2,52; DAS 28-VSG: 2,76 y SDAI: 8,69.

Ante la intensa mejoría y la persistencia de actividad leve, se repitió ciclo de rituximab a los 6 meses.

En la actualidad, se encuentra en remisión clínica: mantiene tratamiento con 25 mg semanales de MTX intramuscular y 20 mg diarios de LFN, sin esteroides. En la exploración no se encuentra dolor ni tumefacción articulares. La analítica presenta: hemograma normal. VSG: 6 mm/h, bioquímica normal, PCR: 3,2 mg/L, FR: 49,3 UI/mL. La EVAP es de 10 y la EVAM de 10, con un DAS 28-PCR: 1,6; DAS 28-VSG: 1,39 y SDAI: 2,67. El HAQ es de 0,375. En el estudio radiológico no se observa progresión de las lesiones iniciales (Imágenes 3 y 4). Se plantea la repetición de nuevo ciclo de rituximab a los 6-12 meses del último.

Dada la agresividad del cuadro clínico y la refractariedad a tratamientos, se decidió conjuntamente con la paciente el mantenimiento de dosis plenas de MTX y LFN hasta asegurar una remisión mantenida de 6 a 12 meses, antes de decidir o no nueva retirada de LFN y/o la suspensión o el retratamiento a demanda con rituximab. Se ha demostrado que rituximab sigue siendo bien tolerado y tras múltiples ciclos, con un perfil de seguridad mantenido a largo plazo⁽⁹⁾.

Bibliografía

1. Villaverde V, Balsa A. ¿El control precoz de la artritis reumatoide augura un mejor pronóstico a largo plazo? Reumatol Clin. 2010;6(2):106-10.
2. 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: Junio 2014.
3. Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Nissilä M, Kautiainen H, Ilonen J, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2002;46(4):894-8.
4. 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.
5. 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.
6. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis J, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res. 2012;64(5):625-639.
7. Ficha técnica de Humira®; adalimumab (AbbVie Ltd.).
8. Ficha técnica de MabThera®; rituximab (Roche Registration Ltd.).
9. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. Ann Rheum Dis. 2013;72(9):1496-502.

Bibliografía recomendada

- Sokka T, Mäkinen H. Drug management of early rheumatoid arthritis - 2008. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009;23(1):93-102.
- Combe B. Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2007;21(1):27-42.
- Cush JJ. Early arthritis clinics: if you build it will they come? J Rheumatol. 2005;32(2):203-7.
- Plant MJ, Jones PW, Saklatvala J, Ollier WE, Dawes PT. Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis: results of an 8 year prospective study. J Rheumatol. 1998;25(3):417-26.

Galería fotográfica



Imagen 1. Rx anteroposterior de manos inicial (detalle): desestructuración en muñeca derecha, con pinzamientos intensos en carpo y articulación radio-carpiana derecha, con alguna erosión y pinzamiento leve en carpo-metacarpianas.



Imagen 2. Rx dorsoplantar de pies inicial (detalle): sin alteraciones significativas.



Imagen 3. Rx anteroposterior de manos evolutiva (detalle): se aprecia quizás una mayor destrucción en trapezoides derecho, pero sin grandes cambios respecto a Rx previa.



Imagen 4. Rx dorsoplantar de pies evolutiva: sin alteraciones significativas.

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**