

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

Respuesta secundaria a anti TNF- α en artritis reumatoide seronegativa

ALEJANDRO ESCUDERO CONTRERAS

HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA. CÓRDOBA

Introducción

La artritis reumatoide (AR) se caracteriza por la presencia de marcadores serológicos propios de la enfermedad como el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (anti-PCC), pero hay pacientes donde estos marcadores son negativos, y aunque inicialmente se podría pensar que pueden ser enfermedades más leves, en algunos pacientes son especialmente activas⁽¹⁾. En estas situaciones donde la actividad de la enfermedad se hace muy manifiesta existiendo factores de mal pronóstico como, un elevado número de articulaciones inflamadas, un elevado *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) y aparición de erosiones en poco tiempo desde el inicio⁽²⁾ con escasa respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), es necesaria la administración de fármacos biológicos⁽³⁾. Entre ellos, los anti Tumour Necrosis Factor α (anti TNF- α) y tocilizumab, son los fármacos actualmente indicados tras fallo al tratamiento con FAME⁽⁴⁾.

A pesar de la eficacia comprobada de los anti TNF- α ⁽⁵⁾, en cerca del 30% de los casos no se observa respuesta a este tipo de tratamiento⁽⁶⁾. Sin embargo, y aunque recientes trabajos hablan de la relativa idoneidad de cambiar de diana terapéutica cuando existe un fallo a fármacos anti TNF- α , por ejemplo, a inhibidores de células B (rituximab)⁽⁷⁾, este resultado favorable, al parecer, está condicionado por la presencia de anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados (anti-PCC)⁽⁸⁾; si bien es cierto esta observación no es estrictamente generalizable, pues deriva de un estudio observacional retrospectivo llevado a cabo en sólo 196 pacientes.

Historia, exploración y pruebas complementarias

Paciente mujer de 53 años sin antecedentes personales de interés remitida por cuadro de artralgiás de carácter inflamatorio de localización poliarticular en hombros, codos, carpos, metacarpofalángicas (MCF), rodillas, tobillos y metatarsofalángicas (MTF) asociado a rigidez matutina de más de una hora. La paciente había estado en tratamiento con

antiinflamatorios no esteroideos (COX-2 selectivos) y deflazacort 30 mg/día en pauta descendente con mejoría, y que había suspendido 10 días antes de acudir a la consulta.

A la exploración, destacaba la presencia artritis de carpos, dolor a la presión de MCF y artritis de 2ª a 5ª interfalángicas proximales (IFP), así como dolor a la presión de MTF sin artritis. La analítica evidenció la presencia de reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular (VSG): 48 mm/h y proteína C reactiva (PCR): 45,8 mg/L) junto a una anemia normocítica (hemoglobina (Hb): 11,6 g/dL; hematocrito (Hto): 33,5% y volumen corpuscular medio (VCM): 82 fL. La determinación del factor reumatoide (FR), anti-PCC y antinucleares fue negativa.

Diagnóstico

AR FR (-) y anti-PCC (-).

Tratamiento y evolución clínica

Se inició tratamiento con metotrexato (MTX) 10 mg en inyección s.c. a la semana, suplementos de ácido fólico, deflazacort 6 mg/día y celecoxib 200 mg dos veces al día.

Tras 6 semanas, acudió a consulta sin haberse realizado analítica de control. No refería haber encontrado mejoría con MTX inyectable, por lo que, dada la persistencia de actividad inflamatoria en manos, carpos y pies junto con importante rigidez matutina, se aumentó la dosis de MTX a 15 mg semanales y se citó en mes y medio.

De nuevo, a las 6 semanas persistía actividad inflamatoria en manos, hombros y codos asociada a rigidez matutina y febrícula diaria de 37,5 °C. La analítica presentaba elevación de reactantes de fase aguda (VSG: 60 mm/h y PCR: 47 mg/L) y empeoramiento de la anemia (Hb: 10,4 g/dL; Hto: 34%; VCM: 72 fL). El resto de parámetros de hemograma y bioquímica fueron normales. En la radiografía de pies presentaba erosión en 5ª MTF del derecho. La escala visual analógica (EVA) de la actividad de la enfermedad era marcada por la paciente en 90 mm, la capacidad funcional medida por HAQ fue de 1,875, lo que daba un valor de *Disease Activity Score* 28 (DAS 28)-VSG: 6,28. En esta situación, se intensificó la medicación subiendo dosis de MTX a 20 mg inyectable s.c., también se incrementó la dosis de deflazacort a 12 mg diarios durante un mes, se cambió el antiinflamatorio no esteroideo (AINE) por diclofenaco 50 mg/8 h y se combinó con leflunomida 20 mg diarios.

A los dos meses, refería encontrarse subjetivamente mejor (con menor dolor nocturno y rigidez matutina), pero persistía actividad inflamatoria en carpos y manos; sin embargo, la paciente no había podido subir dosis de MTX por importante malestar gastrointestinal y náuseas. Persistía también elevación de reactantes de fase aguda (VSG: 73 mm/h; PCR: 41 mg/L), aunque observaba leve mejoría de la anemia (Hb: 11,1 g/dL; Hto: 35,5%) en la bioquímica solo destacaba hierro de 36 mg/dL, y los marcadores de FR y anti-PCC se mantenían negativos. Así pues, se planteó terapia biológica, solicitando serología para el virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y *Mantoux*, que resultaron negativos, con placa de tórax normal, pero efecto Booster positivo. Por ello, se inició tratamiento con isoniacida 300 mg/día.

Tras un mes de tratamiento con isoniacida, se inició infliximab 3 mg/kg según protocolo de infusión a las 0, 2 y 6 semanas y mantenimiento cada 8 semanas⁽⁹⁾ adicional a MTX. A

pesar de la mejoría inicial a las 6 semanas, tras 5 meses del inicio de la terapia sufrió nuevo empeoramiento clínico con artritis de carpos, MCF, interfalángicas proximales (IFP), hombros y rodillas con elevación de los reactantes de fase aguda y empeoramiento de la anemia, presentando DAS 28-VSG: 4,42, por lo que se decidió cambio de terapia anti TNF por etanercept 50 mg/semana⁽¹⁰⁾. Tras mes y medio de la administración de etanercept, existía sólo dolor inflamatorio en hombro, antepié izquierdo y en tobillo derecho. No se constataron articulaciones inflamadas; la valoración global de la paciente era de 40 mm, la VSG: 9 mm/h, la PCR: 0 mg/dL y la Hb: 12 g/L, lo que se tradujo en un DAS 28-VSG de 2,66 y un HAQ: 0,5.

Bibliografía

1. Poulsen CH, Jacobsen S, Frisch M, Frederiksen K, Johansen C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies do not reflect self-reported disability and physical health in patients with rheumatoid arthritis of less than 5 years of duration. *Rheumatol Int.* 2013;33(11):2763-72.
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. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):492-509.
4. Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marenco 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.
5. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):516-28.
6. 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.
7. Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, Roselló R, Sanmarti R, Romero AB. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1861-4.
8. Kekow J, Mueller-Ladner U, Schulze-Koops H. Rituximab is more effective than second anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients and previous TNFα blocker failure. *Biologics.* 2012;6:191-9.
9. Ficha técnica de Remicade®.
10. Ficha técnica de Enbrel®; etanercept (Pfizer Ltd.).

Bibliografía recomendada

- Finckh A. Comparative effectiveness of biologic antirheumatic therapies in rheumatoid arthritis after failure to respond to a first TNF inhibitor. *J Comp Eff Res.* 2012;1(6):481-4.

Galería fotográfica

El caso clínico no contiene imágenes.

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-1113699-0001**

Creado: **Junio 2014**