

# CASOS CLÍNICOS

DOLOR 2006;21:111-6

## A propósito de tres casos de artritis (reumatoide o psoriásica) tratados con leflunomida

A. ACOSTA PEREIRA<sup>1</sup>, A. RODRÍGUEZ DE LA SERNA<sup>2</sup> Y V. TORRENTE SEGARRA<sup>3</sup>

### CASO CLÍNICO 1: LEFLUNOMIDA COMBINADA CON TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

Se trata de un paciente varón de 57 años de edad.

Antecedentes patológicos de hipertensión arterial crónica diagnosticada hace 5 años bajo tratamiento con enalapril 20 mg/d, y dislipidemia en tratamiento con simvastatina 40 mg/d.

Inicia su enfermedad actual hace 5 años, presentando en forma progresiva dolor y aumento de volumen en articulaciones metacarpofalángicas en forma bilateral y simétrica, además con carácter aditivo, con signos claros de inflamación.

De esta forma se añaden al cuadro clínico artralgias en codos y articulaciones tibiotarsianas, de iguales características, con limitación funcional que le impiden realizar sus actividades laborales y de la vida diaria.

Se acompaña el proceso de rigidez matutina de 2 h de duración.

El examen físico demostró: TA: 135/85 mmHg; FC: 68; peso: 89 kg; talla: 1,77; EVA inicial: 80 mm.

No adenopatías. Sin lesiones de piel. Tiroides: no palpable.

Cardiopulmonar: normal.

Abdomen: no visceromegalias.

Extremidades: no edema, pulsos periféricos presentes.

Neurológico: no déficit motor, ni sensitivo.

Osteoarticular: articulaciones metacarpofalángicas (en todas): sinovitis bilateral, simétrica, contractura en flexión, dolor al palpar, limitación de los movimientos de flexión (20°) y disminución fuerza de prensión. Codos: no sinovitis, sólo dolor al palpar.

Rodillas: sinovitis rodilla derecha, dolor a la flexoextensión.

Tobillo y pie: dolor tibiotarsiana derecha.

Los exámenes de laboratorio específicos demuestran: FR: negativo; anti-CCP positivo; VSG: 43; PCR: 11,3.

El índice de actividad de la enfermedad (DAS: 28) era de 6,6.

Rx manos: articulaciones metacarpofalángicas: erosiones a nivel de 2.<sup>a</sup> y 3.<sup>a</sup> metacarpofalángicas, osteopenia yuxtaarticular y esclerosis, estrechamiento espacio articular. Discretos osteófitos en articulaciones interfalángicas distales. Articulaciones radiocarpianas con osteopenia.

TC de manos: erosiones a nivel de todas las articulaciones metacarpofalángicas, con cambios sinoviales propios de artritis reumatoide.

<sup>1</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
Barcelona

<sup>2</sup>Consultor de Reumatología

Servicio de Reumatología

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
Barcelona

<sup>3</sup>Hospital de Día de Reumatología

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
Barcelona

Se estableció el diagnóstico de artritis reumatoide, y se inició un tratamiento con AINE: diclofenaco e ibuprofeno, y se añadió prednisona en una dosis de 10 mg/d.

A la semana de establecido el diagnóstico se puso tratamiento de fondo con metotrexato en una dosis de 15 mg/semana, pero tuvo que ser suspendido a las 6 semanas de iniciado el tratamiento por intolerancia a la medicación, además de continuar con actividad de la enfermedad.

Se inició leflunomida con dosis única de 20 mg/d biológico (etanercept: 25 mg 2/semana).

Se decidió iniciar un agente biológico antes del cual fue necesario descartar la presencia de TBC mediante: Rx tórax (resultado normal) y PPD (resultado positivo 20 mm), por lo cual se prescribe tratamiento anti-TBC profiláctico: Cemidon® 300 mg/d durante 3 meses (con pauta total de la dosis durante 9 meses).

Durante estos 3 meses antes de recibir el agente biológico mejora la actividad de la enfermedad, pasando de un DAS de 6,6 a 4,0, y puede abandonar el tratamiento con corticoides.

Después de 3 meses de tratamiento con profiláctico de TBC y por persistir, aunque en grado bajo, actividad de la enfermedad se inicia tratamiento con etanercept (25 mg 2/semana por vía subcutánea).

Después de la tercera dosis se observa una mejoría clínica importante: no sinovitis, ni rigidez matutina, con reincorporación del paciente a su trabajo.

Dolor medido por EVA: 20 mm.

DAS: 2,4.

Se puede suspender el tratamiento con AINE.

### Comentario

El presente caso clínico se muestra de interés como modelo de práctica clínica, por cuanto:

- Existe una mejoría inicial del paciente al introducir el tratamiento con leflunomida, en un paciente

con artritis reumatoide que previamente no respondió y además presentó intolerancia gastrointestinal a MTX, en una dosis de 15 mg/semana.

- Cabe destacar que, aunque el paciente tiene antecedentes de hipertensión, estando la misma con control bajo tratamiento, la introducción de leflunomida no supuso ninguna descompensación en la misma.
- Aunque la respuesta clínica a leflunomida fue excelente, pasando a un DAS de 4 y permitiendo la suspensión de los corticosteroides, la presencia de erosiones radiológicas lo hacían un candidato idóneo para el tratamiento con fármacos biológicos. En este sentido, se siguieron las recomendaciones específicas de iniciar primero tratamiento con leflunomida y posteriormente añadir el fármaco biológico.
- A pesar de tratarse de un paciente con factor reumatoide negativo, la presencia de anticuerpos anticitrulina positivos le confiere un peor pronóstico, y se confirma por la presencia de erosiones radiológicas tempranas; ambos factores de interés para la introducción precoz de tratamiento combinado, con un fármaco biológico en la asociación.
- Este caso viene a confirmar el hecho conocido de que leflunomida se muestra igual de eficaz que MTX en la combinación terapéutica con fármacos biológicos.

### Bibliografía

- Chung CP, Thompson JL, Koch GG, Amara I, Strand V, Pincus T. Are American College of Rheumatology 50% response criteria (ACR 50) superior to 20% criteria (ACR20) to distinguish active aggressive treatment in rheumatoid arthritis clinical trials reported since 1997? A meta-analysis of discriminant capacities. *Ann Rheum Dis* 2006;50:49-92.
- Cobo Ibáñez T, Yehia Tayel M, Balsa Criado A, Hernández Sanz A, Martín Mola E. Safety and efficacy of leflunomide and infliximab vs. methotrexate and infliximab combination therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005;44:1467-8.
- Kalden JR, Antoni C, Álvaro-Gracia JM, et al. Use of combination of leflunomide with biological agents in treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1620-31.
- Kaltwasser JP, Behrens F. Leflunomide: long-term clinical experience and new uses. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:787-801.
- Guerne PA, Stingelin-Guerne S. Treatment of rheumatoid arthritis in 2005: prompt, aggressive and customized. *Rev Med Suisse* 2005;1:687-90.

## CASO CLÍNICO 2: ARTRITIS REUMATOIDE DE INICIO EN TRATAMIENTO CON LEFLUNOMIDA

Paciente femenina de 38 años de edad. Trabaja como administrativa.

Es la tercera de cinco hermanos y en su familia no existen antecedentes patológicos de interés, ni enfermedades reumáticas, a excepción de artrosis en las manos en su madre.

El proceso actual se inició 6 meses previos con la aparición repentina de dolor en ambas manos y muñecas, acompañadas de rigidez matutina de unos 30 min, que en pocos días se asoció con inflamación de metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y muñecas.

Su médico de cabecera le inició AINE, pero la remitió al traumatólogo de zona, quien le diagnosticó artritis y le inició 10 mg de prednisona. Al cabo de 1 semana había experimentado una discreta mejoría y le rebajaron la prednisona a 5 mg/d.

El cuadro siguió sintomático y se añadió artritis en ambas rodillas y dolores en tobillos y dedos de los pies.

Durante los primeros 6 meses ha permanecido bajo control del médico de cabecera y el traumatólogo, pero al mantener la actividad de la enfermedad, es remitida finalmente al reumatólogo.

En la primera visita la artritis llevaba 6 meses de evolución. Cumplía los criterios ACR de clasificación para artritis reumatoide. Presentaba factor reumatoide positivo, y las Rx de manos eran compatibles con artritis reumatoide (AR), aunque no se observaban erosiones. Presentaba una EVA para el dolor de 49. Tenía una discreta anemia con Hb de 11,1 y la PCR era de 12,3 ( $n = < 5$ ). Las pruebas de función hepática y renal eran normales. No refería ni se observaron manifestaciones extraarticulares, incluyendo nódulos reumatoides. Los anticuerpos antinucleares eran positivos a una titulación de 1/80 con patrón moteado. El DAS era de 5,8. Presentaba un HAQ de 1,9.

Se inició tratamiento de fondo con leflunomida, mediante tres dosis de carga de 100 mg/24 h y seguidas de una dosis diaria de 20 mg, todas por vía oral. Se mantuvieron los 5 mg/d de prednisona que la paciente seguía tomando, y se añadió paracetamol a demanda, mediante pauta de dosis individuales de 1 g hasta un máximo de 3 g/d. (Predominaba la inflamación sobre el dolor, EVA 49.)

Al segundo control realizado a las 4 semanas, la paciente había experimentado una discreta mejoría en los parámetros clínicos, las manos habían empezado a deshincharse y tenía mejor movilidad. Las pruebas de función hepática (transaminasas, fosfatasas alcalinas y  $\gamma$ -GT eran normales. Se mantuvo igual tratamiento.

En la tercera visita realizada a las 6 semanas de la anterior, la paciente cumplía criterios de remisión. La Hb era de 12,3. La PCR de 4. El DAS se valoró en 2,2 y el HAQ era de 0,67.

Al cabo de 4 meses de tratamiento permaneciendo la paciente en remisión se inició descenso escalonado de los 5 mg de prednisona, y la misma pudo ser retirada en 2 meses sin que se presentara reactivación ni clínica ni biológica de la enfermedad.

Después de 7 años de tratamiento, la paciente ha mantenido una vida normal, incluyendo la actividad laboral, y ha continuado cumpliendo criterios de remisión clínica y biológica. No se han presentado cambios erosivos en las Rx de las manos ni de los pies. La actividad del factor reumatoide ha sido positiva, pasando por periodos de aumento del título, siempre inferiores a 120. Se realizó la determinación de anticuerpos anticitrulina que resultaron positivos, aunque la paciente mantuviera la remisión.

Por este motivo, aun en ausencia de erosiones, se consideró la AR de esta paciente como de carácter agresivo, y se mantuvo el tratamiento de fondo estable.

La tolerancia, tanto por ausencia de efectos indeseables como por la normalidad de las pruebas de función hepática y parámetros hematológicos, ha sido buena.

Se decidió intentar disminuir la dosis de leflunomida de 20 a 10 mg/d. Al cabo de 1 mes de la disminución de la dosis la paciente empezó a experimentar un aumento del dolor, en forma de artralgiás en manos y muñecas, y a los 2 meses de la reducción presentaba sinovitis en metacarpofalángicas y muñecas. La PCR aumentó a 6,5 y el DAS era de 4,9.

Se creyó oportuno no añadir ningún nuevo tratamiento sintomático ni de fondo y aumentar nuevamente la dosis de leflunomida a 20 mg 7d.

A las 6 semanas de este aumento de dosis la mejoría era importante y a las 8 semanas volvía a cumplir criterios de remisión (DAS = 2,1).

En el momento actual la paciente lleva 8 años de evolución de la enfermedad y 7 años y 6 meses del inicio de tratamiento ininterrumpido con leflunomida.

## Comentario

El presente caso muestra varias características de interés.

En el momento de su inicio 8 años atrás, probablemente se constata un retraso en el envío de una paciente con poliartritis de inicio a un servicio de reumatología, y la terapéutica inespecífica en estos pacientes, tanto por parte del médico de cabecera como por los cirujanos ortopedas y traumatólogos, que en nuestro medio, en general, hoy es totalmente diferente, y se envían de forma mucho más temprana estos pacientes para su control por los especialistas reumatólogos.

El inicio de tratamiento de fondo de un paciente con las características de la presentada suele ser metotrexato, pero en el caso de la paciente actual, que se trata de una mujer que trabaja como administrativa en un servicio sanitario, la paciente conocía y rechazaba dicho tratamiento, pudiendo disponerse en aquel momento de un tratamiento nuevo y con características ideales para poder ser utilizado como primera opción, como leflunomida. En el momento actual, con la experiencia clínica acumulada por muchos reumatólogos, así como por los datos de la literatura, la leflunomida es una alternativa válida al metotrexato como tratamiento de la artritis reumatoide de inicio.

Aunque en la ficha técnica se recomienda una dosis inicial de impregnación con 100 mg/d durante 3 días, la presencia de muchos casos de intolerancia a esta dosis ha hecho que en la práctica clínica habitual se utilice directamente desde el inicio la dosis de 20 mg/d.

La evolución clínica y biológica de la paciente ha sido a lo largo de 8 años muy buena, y la tolerabilidad al tratamiento excelente. No obstante, se trata de una paciente que reúne las características clinicobiológicas de una AR agresiva, probablemente con carácter erosivo y de mal pronóstico general, y en la actualidad firme candidata para ser tratada con productos biológicos, por cuanto es poliarticular, de inicio brusco, con factor reumatoide positivo persistente y con anticuerpos anticitrulina también positivos.

La ausencia de erosiones radiológicas parecería contradecir esta hipótesis; sin embargo, es posible que la ausencia de las mismas se deba a la eficacia del tratamiento así como a su instauración temprana, aunque este hecho es imposible de demostrar.

Finalmente, como dato adicional de interés cabe constatar que si en un momento determinado la paciente necesitara que se instaurara un tratamiento con fármacos biológicos, no sería necesario retirar la leflunomida, sino que la misma puede asociarse con el tratamiento biológico en sustitución del metotrexato.

## Bibliografía

- Dendooven A, De Rycke L, Verhelst X, Mielants H, Veys EM, De Keyser F. Leflunomide and methotrexate combination therapy in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2006;65(6):833-4.
- Perdriger A, Mariette X, Kuntz JL, et al., Club Rhumatismes et Inflammation. Safety of infliximab used in combination with leflunomide or azathioprine in daily clinical practice. *J Rheumatol* 2006;33(5):865-9.
- Cobo Ibáñez T, Yehia Tayel M, Balsa Criado A, Hernández Sanz A, Martín Mola E. Safety and efficacy of leflunomide and infliximab vs. methotrexate and infliximab combination therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(4):472-8.

### CASO CLÍNICO 3: LEFLUNOMIDA EN ARTRITIS PSORIÁSICA

Mujer de 44 años con los antecedentes patológicos de psoriasis cutánea de inicio en la juventud (26 años) que inicialmente afectaba en forma de placas descamativas en codos y rodillas que trató de forma sintomática; infecciones habituales de la infancia; intervenida de apendicectomía a los 17 años. Paciente con tres hijos sanos, casada y de profesión administrativa.

Su historia reumatológica se inicia a la edad de 35 años con la presencia de dactilitis en segundo dedo del pie derecho (Fig. 1), así como dolor en nalgas de ritmo inflamatorio que duraban unas semanas y remitían con antiinflamatorios, en forma de brotes durante cuatro años.

En 2001, la paciente padece un nuevo brote en forma de oligoartritis asimétrica que concierne a rodillas, tobillo derecho, interfalángica proximal del tercer dedo de la mano derecha acompañado de brote cutáneo en forma de placas descamativas generalizadas (Fig. 2).

En ese momento, se controló el brote con pequeñas dosis de corticoesteroides, concretamente prednisona 15 mg/día durante un mes y, posteriormente, pauta descendiente hasta mantener 5 mg/día, dada la persistencia de clínica al intentar suspender el tratamiento. Se mantuvo el tratamiento durante siete meses hasta que la paciente presentó un brote poliarticular con presencia de sinovitis dolorosa en interfalángicas proximales de manos, muñecas, rodillas y entesitis aquilea izquierda. La analítica mostró una VSG 53 y una PCR 1,8. En este momento, la Rx de manos, pies, columna, pelvis eran normales, sin mostrar erosiones o pinzamientos en ninguna loca-



**Figura 1.** Dactilitis en segundo dedo del pie derecho.

lización; no así la de sacroilíacas, que mostraba una sacroilitis grado II. En la ecografía de partes blandas se apreció un evidente aumento del grosor del tendón aquileo izquierdo en comparación con el derecho. Así pues, la paciente presentaba un DAS 6,30, por lo que se indicó tratamiento con metotrexato 10 mg/semana, presentando una aftosis oral grave a la segunda semana de tratamiento, por lo que se decidió retirar metotrexato e iniciar terapia anti-TNF alfa una vez descartada la presencia de tuberculosis activa o pasada (Mantoux y Rx de tórax negativos), con infliximab 5 mg/kg en pauta de 0, 2, 6 y cada 8 semanas.

La paciente presentó una gran mejoría clínica a partir de la segunda infusión, con desaparición de la sinovitis en todas las articulaciones y una mejoría biológica en los reactantes de fase aguda (VSG 16, PCR 0,9), entrando en remisión de la enfermedad (DAS 28 2,26).

La paciente se mantuvo en remisión durante 28 meses, tras los cuales inicia de nuevo dolor en ambas rodillas y muñecas, mostrando sinovitis en las últimas y VSG 32 (DAS 28 4,42). En la Rx de manos se apreciaba una erosión en segunda interfalángica de mano derecha. Ante la posibilidad de estar disminuyendo la efectividad del tratamiento anti-TNF alfa, se decidió iniciar tratamiento con leflunomida a dosis de 20 mg/día y no retirar infliximab.

Una vez transcurridas tres semanas del tratamiento con leflunomida a 20 mg/día, la paciente volvió a presentar una gran respuesta clínica, entrando de nuevo en remisión, sin la presencia de sinovitis ni dolor en ninguna articulación. La analítica practica-



**Figura 2.** Brote cutáneo en forma de placas descamativas generalizadas.

da al cabo de seis semanas no mostró alteración alguna a nivel de biología hepática, por lo que se decidió continuar el tratamiento combinado.

Pasados doce meses de tratamiento combinado, la paciente permanece en remisión clínica, sin evidencia de nuevas erosiones radiológicas y sin asociar ningún tipo de antiinflamatorios. Además, se ha podido mantener el tratamiento anti-TNF alfa a la misma dosis y no ha presentado ningún efecto adverso.

En los últimos tiempos se ha evidenciado, por medio de ensayos clínicos, la gran respuesta clínica a los tratamientos combinados en las artropatías

inflamatorias crónicas. Es por ello que en lugar de modificar tratamientos una vez disminuye la respuesta (p. ej., infliximab, en nuestro caso), podemos conseguir un efecto sinérgico añadiendo FAME clásicos (p. ej., leflunomida) a las dosis convencionales

### **Bibliografía**

- Nash P, Thaci D, Behrens F, Falk F, Kaltwasser JP. Leflunomide improves psoriasis in patients with psoriatic arthritis: an in-depth analysis of data from the TOPAS study. *Dermatology* 2006;212(3):238-49.
- Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al. Treatment of Psoriatic Arthritis Study Group. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(6):1939-50.