



Caso clínico

Tocilizumab en paciente con gota tofácea severa refractaria al tratamiento

Jessica L. Pinto, Gloria E. Mora, Daniel G. Fernández-Avila*, Juan M. Gutiérrez, María C. Díaz y Grupo Javeriano de Investigación en Enfermedades Reumáticas

Unidad de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de diciembre de 2011

Aceptado el 20 de junio de 2012

On-line el 31 de octubre de 2012

Palabras clave:

Gota
Inflamación
Tocilizumab

R E S U M E N

La gota es una enfermedad que se caracteriza por episodios agudos de dolor como consecuencia del depósito de cristales de urato monosódico en las articulaciones y en el tejido periarticular. En algunos casos, la gota se comporta como una artropatía inflamatoria severa de difícil manejo, generándose daño estructural articular y alteración funcional secundaria. Presentamos el caso de un hombre de 44 años con artritis gotosa tofácea severa de 12 años de evolución, sin respuesta al manejo con AINE, alopurinol, colchicina y corticoides, a quien se inició tratamiento con tocilizumab, con favorable respuesta clínica y paraclínica.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Tocilizumab in a patient with tophaceous gout resistant to treatment

A B S T R A C T

Gout is a disease characterized by acute episodes of pain, which occurs as the result of monosodium urate crystal deposit in the joint and periarticular tissue. In some cases, gout behaves as a severe inflammatory arthropathy that is difficult to manage, generating structural joint damage and functional impairment. We report the case of a 44 years old man with gouty arthritis for 12 years, not responding to NSAIDs, alopurinol, colchicine or corticosteroids. Tocilizumab was started with favorable clinical and laboratory results after treatment.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Severe tophaceous gout
Rheumatoid arthritis
Tocilizumab

Introducción

La gota es una enfermedad que se caracteriza por episodios inflamatorios agudos causados por precipitación de depósitos de cristales de urato monosódico (UMS) en las articulaciones. Es la causa más común de artritis inflamatoria en varones menores de 40 años y afecta aproximadamente al 1% de la población adulta¹.

Los principales avances en la comprensión de la patogénesis y tratamiento se han realizado en la última década e incluyen la identificación de factores genéticos y ambientales, así como el reconocimiento de la gota como un factor de riesgo importante para enfermedades cardiovasculares.

Recientes estudios en animales y en humanos sugieren que los UMS desencadenan una respuesta inflamatoria en la cual intervienen el óxido nítrico, las prostaglandinas y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la IL-6, citoquinas proinflamatorias como IL-1,

especialmente la IL-1 β , producida por macrófagos, células dendríticas y monocitos, así como la presencia del complejo inflamoma NLRP3 (complejo proteolítico intracelular)^{2,3}.

Es por ello que se ha evaluado la respuesta farmacológica a los inhibidores de IL-1, entre ellos el rilonacept, cuyos resultados indican una reducción en la frecuencia de las crisis de gota durante el periodo inicial del tratamiento, junto a los hipouricosúricos⁴, y así mismo se ha abierto la puerta para evaluar otras terapias.

Observación clínica

Se expone el caso de un hombre de 44 años con artritis gotosa tofácea severa no controlada de 12 años de evolución, con presencia de tofos en rodillas, codos, pies, y dolor poliarticular de características inflamatorias que dificultaba sus actividades básicas, con puntuación en escala visual análoga de 7/10. Como antecedente médico-quirúrgico presentaba resección de tofos gotosos en pies y codos. Su manejo previo incluyó el uso de colchicina 0,5 mg/12 h, alopurinol 300 mg/12 h y diclofenaco 75 mg/12 h, tratamiento que

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: danielfernandezmd@gmail.com (D.G. Fernández-Avila).

Tabla 1
Monitoreo de la actividad de la enfermedad durante el tratamiento

	Previo al tratamiento	6 semanas postinicio del tratamiento	12 semanas postinicio del tratamiento	18 semanas postinicio del tratamiento
Ácido úrico	9,7 mg/dl			8,1 mg/dl
PCR ^a	6 mg/l	0,4 mg/l	0,1 mg/l	0,2 mg/l
VSG	45 mm/seg	12 mm/seg	12 mm/seg	2 mm/seg
Escala análoga de dolor	7/10	2/10	1/10	0/10

^a Valor normal: menor de 0,5.

recibió aproximadamente durante 8 años, sin mejoría a pesar de una adherencia del 100% al manejo.

Al examen físico el paciente presentaba limitación para la marcha y tofos de entre 3 y 5 cm de diámetro en manos, codos, rodillas y pies. Las radiografías evidencian múltiples erosiones en sacabocados que comprometen las falanges de manos y pies, disminución de los espacios articulares intercarpianos, pérdida de la relación en metacarpofalángicas, subluxación de la articulación metatarsal-falángica del primer dedo izquierdo, y remodelación del quinto metatarsiano izquierdo.

Ante la presencia de un cuadro de gota tofácea severa refractaria al tratamiento, se inició manejo con tocilizumab a dosis de 8 mg/kg/mes. En la evaluación posterior al inicio del tratamiento el paciente no ha presentado nuevas crisis gotosas y ha recuperado su capacidad para realizar actividades básicas y de autocuidado. No se ha evidenciado disminución en tamaño o cantidad de tofos gotosos. Los hallazgos de laboratorio se resumen en la tabla 1.

Discusión

El tratamiento agudo de la artritis gotosa se centra en el uso de AINE, colchicina y glucocorticoides, sin embargo se requiere un adecuado tratamiento crónico para disminuir la frecuencia de agudizaciones y la progresión de la enfermedad. Los medicamentos que han sido evaluados para el mantenimiento de los pacientes con gota se pueden dividir en los inhibidores de la xantina oxidasa, los uricosúricos, la uricasa y aquellos que modulan el proceso inflamatorio. El alopurinol, perteneciente al primer grupo, es la piedra angular del tratamiento crónico; sin embargo, sus efectos adversos y la alta frecuencia con la que se presentan episodios recurrentes de gota durante el tratamiento han llevado a que se busquen otros medicamentos⁵.

Dentro de los nuevos fármacos se resaltan la rasburicasa y la pegloticasa, los cuales al catalizar la conversión de urato en alantoina disminuyen los niveles de ácido úrico. El uso de pegloticasa ha mostrado mantener los niveles de ácido úrico por debajo de 6 mg/dl hasta en el 47% de los pacientes⁶, al igual que resolución de tofos tras 12 semanas de tratamiento⁷. Sin embargo, no se encuentran disponibles en nuestro país.

Los fármacos relacionados con la regulación del proceso inflamatorio en gota se basan en la regulación de los mayores niveles de TNF- α , al igual que de IL-1 e IL-6. Estos medicamentos incluyen los anti-TNF (infliximab⁸ y etanercept⁹), al igual que anakinra y rilonacept, los cuales son inhibidores competitivos de la IL-1¹⁰, y el canakinumab, el cual neutraliza la bioactividad de la IL-1 β .

La evidencia actual se limita al reporte de casos en el manejo con anti-TNF (infliximab y etanercept) y los inhibidores competitivos de la IL-1, con los cuales existe una modulación tanto de dolor, como de la respuesta inflamatoria. En el tratamiento con anakinra hay una serie de 10 casos, en la cual hay una respuesta favorable en 6 pacientes. En el caso del canakinumab, Schlesinger et al. llevaron a cabo 2 estudios clínicos, el primero en 2011, en el cual se evidencia la superioridad de este medicamento sobre colchicina para disminuir las crisis de gota después de iniciado

alopurinol¹¹. El segundo muestra la efectividad de canakinumab en mejorar el dolor y la inflamación, y disminuir el riesgo de nuevas crisis agudas¹².

El caso presentado muestra una adecuada respuesta al manejo con tocilizumab, resultándose el control desde el punto de vista clínico y en los resultados de exámenes de laboratorio, lo cual puede hacer considerar a la IL-6 como un posible blanco terapéutico¹³; sin embargo, este es solo el reporte de un caso exitoso y debe tenerse en cuenta que el costo de la terapia biológica supera en más de 100 veces el costo de la terapia con alopurinol y hasta en 5 veces el manejo con pegloticasa.

Conclusión

Se describe la respuesta adecuada al tratamiento biológico con tocilizumab en el contexto de un paciente con artritis gotosa severa. Se requieren estudios adicionales para evaluar la efectividad de este tipo de tratamiento en el contexto de esta entidad.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Rider TG, Jordan KM. The modern management of gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:5–14.
- Kingsbury SR, Conaghan PG, McDermott MF. The role of the NLRP3 inflammasome in gout. *J Inflamm Res*. 2011;4:39–49.
- Schumacher Jr HR, Sundry JS, Terkeltaub R, Knapp HR, Mellis SJ, Stahl N, et al., 0619 Study Group. Rilonacept (interleukin-1 trap) in the prevention of acute gout flares during initiation of urate-lowering therapy: results of a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64:876–84.
- Dalbeth N, So A. Hyperuricaemia and gout: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1738–43.
- Terkeltaub R. Gout. Novel therapies for treatment of gout and hyperuricemia. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:236.
- Sundry JS, Baraf HS. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2011;306:711–20.

7. Baraf HS, Matsumoto AK, Maroli AN, Waltrip RW. Resolution of gouty tophi after twelve weeks of pegloticase treatment. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3632–4.
8. Fiehn C, Zeier M. Successful treatment of chronic tophaceous gout with infliximab (Remicade). *Rheumatol Int.* 2006;26:274–6. Epub 2005 Jun 3.
9. Tausche AK, Richter K, Grässler A, Hänsel S, Roch B, Schröder HE. Severe gouty arthritis refractory to anti-inflammatory drugs: treatment with anti-tumour necrosis factor alpha as a new therapeutic option. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1351–2.
10. Chen K, Fields T, Mancuso CA, Bass AR, Vasanth L. Anakinra's efficacy is variable in refractory gout: report of ten cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40:210–4. Epub 2010 May 21.
11. Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, De Meulemeester M, Rovinsky J, Arulmani U, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double blind, randomized study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1264–71.
12. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, Schumacher HR, Bloch M, Gimona A, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomized, multicentre, active-controlled, double blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1839–48.
13. Tsai PC, Chen CJ, Lai HM, Chang SJ. Analysis of polymorphisms in the promoter region and protein levels of interleukin-6 gene among gout patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26:841–7.