

Complicaciones Asociadas a Tratamiento Biológico en Pacientes con Artritis Reumatoide: Consideraciones en relación a un Caso Clínico

ZAPATA JEREMY ⁽¹⁾, CARVALLO AURELIO ⁽²⁾

⁽¹⁾ Becado de Reumatología. Unidad de Reumatología. Hospital San Juan de Dios.

⁽²⁾ Depto. de Medicina. Unidad de Reumatología. Hospital San Juan de Dios.

Palabras clave:

Artritis reumatoide
Fármacos biológicos
Complicaciones.

Keywords

Rheumatoid arthritis
Biological drugs
Complications.

RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica de origen autoinmune, caracterizada por una evolución variable, con remisiones y reactivaciones. Se considera que un diagnóstico y tratamiento precoz permiten evitar el daño articular, mejorar el pronóstico y la calidad de vida del paciente. El tratamiento actual está basado en el uso de fármacos antirreumáticos sintéticos modificadores de la enfermedad (sDMARDS), asociado a glucocorticoides en dosis bajas. Frente al fracaso o intolerancia de este tratamiento o bien en casos de una enfermedad inicial muy severa, en especial con manifestaciones extraarticulares, se recomienda el uso de fármacos biológicos modificadores de la enfermedad (bDMARD). Estos fármacos, usados en las condiciones señaladas, han significado un avance importante en el control y pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, no están exentos de la presencia de reacciones adversas, por lo que deben ser monitorizados permanentemente.

Associated Complications with Biological Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis: Considerations in relation to a Clinical Case

SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory disease of autoimmune origin, characterized by a variable evolution, with remissions and reactivations. It is considered that a diagnosis and early treatment allow avoiding the joint damage, improving the prognosis and the quality of life of the patient. The current treatment is based on the use of synthetic antirheumatic drugs modifying the disease (sDMARDS), associated with low-dose glucocorticoids. Faced with the failure or intolerance of this treatment or in cases of a very severe initial disease, especially with extra-articular manifestations, the use of biological drugs that modify the disease (bDMARD) is recommended. These drugs, used in the indicated conditions, have meant an important advance in the control and prognosis of the disease. However, they are not exempt from the presence of adverse reactions, so they should be monitored permanently.

Correspondencia: Dr. Jeremy Zapata
jeremyzapata@gmail.com

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria, autoinmune, sistémica, de curso crónico e intensidad variable, que tiende a tener remisiones y reactivaciones. Se considera que un diagnóstico y tratamiento precoz permiten evitar el daño articular, mejorar el pronóstico y la calidad de vida del paciente. El tratamiento actual está basado en el uso de fármacos antirreumáticos sintéticos modificadores de la enfermedad (sDMARDS), orientados a modular en forma amplia el sistema inmunitario, asociados a glucocorticoides en dosis bajas y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Frente al fracaso o intolerancia de este tratamiento, o bien, en casos de una enfermedad inicial muy severa, en especial con manifestaciones extraarticulares, se recomienda el uso de fármacos biológicos modificadores de la enfermedad (bDMARD). Los fármacos biológicos tienen como característica principal que logran modular el sistema inmune, pero a través de objetivos y mecanismos específicos. Estos fármacos, usados en las condiciones señaladas, han significado un avance importante en el control y pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, no están exentos de la presencia de reacciones adversas, por lo que deben ser monitorizados en forma permanente.

El caso clínico que se expone a continuación tiene como objetivo tener presente los beneficios y los efectos adversos que pueden presentar pacientes en tratamiento con terapia biológica.

Caso Clínico

Paciente de sexo femenino de 63 años, con diagnóstico de AR de 23 años de evolución (se inicia a los 40 años de edad) y síndrome de Sjögren asociado. Tiene antecedentes de hipertensión arterial, artrosis especialmente de rodillas, secundaria a su artritis reumatoide y osteoporosis.

Su AR ha tenido una evolución agresiva, destacando una inestabilidad cervical con luxación atlantoaxoidea diagnosticada el año 2000, tratada actualmente con medidas ortopédicas, y una escleritis grave diagnosticada el año 2017.

Desde el inicio de su enfermedad, el año 1995, las manifestaciones articulares se han mantenido activas en grado variable, con la consiguiente limitación de sus actividades de la vida diaria y calidad de vida. Ingresa a controles en la Unidad de Reumatología del Hospital

San Juan de Dios el año 2000, constatándose importante inflamación articular y presencia de subluxación atlantoaxoidea. Es tratada con sDMARDS (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina e hidroxiclороquina), que se han asociado en forma variable durante la evolución, a los que se agregan dosis bajas de corticosteroides orales. Evoluciona en forma tórpida y limitante, presentando además frecuentes infecciones, en especial del tracto urinario, que han requerido tratamientos antibióticos repetidos y por tiempo prolongado.

El año 2017, a su actividad articular reincidente y ya con lesiones secuelas, se agrega compromiso ocular izquierdo, con pérdida de visión, secundaria a una queratitis ulcerativa, en el contexto de su síndrome de Sjögren asociado, y una escleritis grave. Considerando, más allá del tiempo de evolución, la agresividad de su enfermedad, la refractariedad al tratamiento, la presencia de manifestaciones extra articulares y su deterioro progresivo, se decide ingresar a terapia biológica.

Inicia adalimumab en febrero 2018 logrando por primera vez entrar en remisión la actividad de su AR, alcanzando DAS28 menor a 5. Se suspende sulfasalazina e hidroxiclороquina, manteniendo como terapia asociada solo metotrexato en dosis 15 mg. subcutáneo semanal.

Un mes y medio después de iniciado el tratamiento, presenta flegmones en mano izquierda, que luego se extienden al resto de la extremidad y a la región dorsal izquierda. Las lesiones evolucionan adquiriendo gran tamaño y profundidad, llegando hasta el plano tendinoso, a lo que se agrega fiebre y compromiso del estado general. Por su severidad, y siendo imposible su manejo a nivel ambulatorio, es hospitalizada. Las características de sus lesiones hacen necesario repetidos drenajes quirúrgicos, realizados en el Instituto Traumatológico, a lo que se agrega antibioticoterapia prolongada y profilaxis posterior por más de cuatro meses. Descartada otra situación asociada, se considera una reacción adversa a medicamento (RAM), en este caso adalimumab, por lo que se suspende definitivamente la droga.

La suspensión implica reactivación de su AR, por lo que, y considerando la refractariedad a tratamientos anteriores, en octubre de 2018 se decide inicio de terapia con abatacept, fármaco biológico con diferente mecanismo de acción, lográndose nuevamente remisión de la enfermedad (DAS 28: 5.30)

Un mes después de iniciada la terapia con abatacept presenta lesiones eritematosas en la región anterior de

ambas piernas, de tipo maculopapulares, solevantadas e induradas, sugerentes clínicamente de Eritema Nodoso. Se confirma con una biopsia, que muestra la presencia de "paniculitis crónica granulomatosa de predominio septal".

Reevaluada su situación con el equipo de reumatología y, descartadas otras posibles etiologías, se plantea que se trate de una nueva RAM, esta vez a abatacept, pese a ser su mecanismo de acción diferente al anterior. A su vez, y como otra alternativa, se decide estudiar la posibilidad que la paciente sea portadora de algún déficit inmunológico, que predisponga a expresar estas reacciones. Basado en lo anterior, se decide suspender abatacept y evaluar esta posibilidad.

Con este fin se realizan los siguientes exámenes (diciembre 2018 a febrero 2019): Electroforesis Proteínas en suero: aumento de alfa2 y beta globulinas; complemento C3 y C4 en rangos normales; cuantificación de inmunoglobulinas: IgG 971 / IgM 108 / IgA 322, rangos normales; antiestreptolisina O (ASO) menor de 200; VHB – VHC – VIH: negativos; Quantiferon TB: negativo; estallido respiratorio de neutrófilos: índice estimulación: 106 (referencia: >50); portación nasal de estafilococo aureus: negativo; subpoblaciones linfocitarias: en rangos normales.

Descartado, a través del estudio realizado, la presencia de un déficit inmunológico y habiendo remitido las lesiones un mes después de suspendido el abatacept, se considera a éste como su causa. Actualmente la paciente continúa con moderada actividad de la enfermedad, sin uso de bDMARD, solo con leflunomida 20 mg. y prednisona 10 mg. diarios, en espera de tomar una nueva alternativa de tratamiento.

DISCUSIÓN

La terapia con agentes biológicos ha significado un importante avance en la terapia de la artritis reumatoide, en especial en aquellos casos que han sido refractarios a terapia clásica bien llevada con sDMARDS, han tenido intolerancia a estos o se han presentado como casos severos desde su inicio^{1,2}. Sin embargo, no están exentos de reacciones adversas como la presencia de infecciones severas, tuberculosis, linfomas o reactivación de estos, insuficiencia cardiaca congestiva entre otros³.

La presencia de infecciones merece especial atención, no solo por ser la complicación más frecuente, sino porque además pueden alcanzar importante agresividad y severidad. En estas circunstancias, el diagnóstico y el

tratamiento precoces, así como la supresión temporal de la terapia biológica, son fundamentales. Una vez resuelta la infección, se debe evaluar en forma individual las condiciones para reiniciar el tratamiento biológico con un fármaco de mecanismo de acción diferente^{4,5}.

Como se ilustra en el presente caso clínico, la paciente tuvo dos reacciones adversas importantes y a dos drogas de distinto mecanismo de acción. La primera RAM fue una infección severa de piel y partes blandas, que necesitó drenaje quirúrgico y tratamiento antibiótico prolongado, y la segunda, una paniculitis con características clínicas e histológicas de eritema nodoso. En ambas circunstancias fue necesario suspender la terapia y hacer una estricta reevaluación.

Los estudios más amplios en relación a terapia biológica e infecciones se han realizado en los anti-TNF ("factor de necrosis tumoral"), citoquina que juega un papel importante en el inicio del proceso inflamatorio, como también en los inhibidores de IL 1, IL6, IL17 y Anti CD 20. Como se señaló el TNF juega un papel significativo en la respuesta inflamatoria/ inmunitaria, en especial frente a organismos intracelulares. Es producido por monocitos o macrófagos en respuesta a estímulos generados por bacterias, tanto gram negativas como positivas, virus y micobacterias. De ahí que su bloqueo, mecanismo de acción de varios fármacos biológicos, contribuye a dejar en descubierto la mayor tendencia a infecciones de estos enfermos, que de por sí tienen modificada su respuesta anti inflamatoria^{6,7}.

Siendo las complicaciones infecciosas las RAM más frecuentes y muchas veces graves en la terapia biológica, como sucedió en el caso analizado, es necesario tener presente el concepto de infección grave, el que es definido por la FDA (Food and Drug Administration) como la que requiere 1) necesidad de hospitalización 2) manejo con terapia antibiótica intravenosa 3) que pueda generar discapacidad significativa o persistente y 4) casos más graves que tenga riesgo de muerte del paciente⁸.

Las infecciones más graves se producen con mayor frecuencia en los dos primeros años de terapia, siendo aún mayor durante los primeros seis meses. Las más importantes son las que afectan el tracto respiratorio bajo con alta prevalencia de neumonía, seguidas de las infecciones de partes blandas, de piel y de infecciones urinarias⁹. Independiente del foco de infección, el desarrollo de sepsis representa el principal factor relacionado con mortalidad.

Un hecho destacado es que las complicaciones infec-

ciosas se producen con más frecuencia cuando la terapia biológica va asociada a metotrexato versus los pacientes que la reciben como tratamiento único. Además, cabe agregar que el tratamiento concomitante con dosis de prednisona mayores a 10 mg. representa un riesgo exponencial independiente⁹.

En relación a la asociación de eritema nodoso y tratamiento biológico, se describe en relación al uso de abatacept, no solo la presencia de infecciones graves como neumonía, bronquitis aguda, celulitis e infección del tracto urinario, sino también manifestaciones o enfermedades secundarias a mecanismos autoinmunes, como psoriasis, vasculitis cutánea, vasculitis reumatoidea, eritema nodoso, síndrome seco y esclerosis múltiple¹⁰. El mecanismo patogénico en este caso es diferente, considerándose que en la aparición del eritema nodoso, como en el caso de la paciente presentada, existiría una reacción de hipersensibilidad retardada (tipo IV) a nivel hipodérmico, secundaria a antígenos de diferente origen, entre ellos drogas¹¹.

En el contexto de la terapia biológica de acceso habitual en nuestro país, se estima que el abatacept tiene menor riesgo de complicaciones infecciosas. Esto se relaciona probablemente con su mecanismo de acción diferente a los anti TNF, siendo un inhibidor de la activación de las células T, al bloquear selectivamente la unión específica de los receptores CD80/CD86 de las células presentadoras de antígeno al CD28 del linfocito T¹². Fue el fundamento por la que se consideró de elección para retomar una segunda terapia, basado en la presencia previa de una reacción infecciosa grave, asociada a un anti-TNF.

CONCLUSION

En base al caso clínico y la información recién expuesta, se puede concluir que los fármacos modificadores de la enfermedad de tipo biológicos han representado un paso importante en el control de las enfermedades reumatológicas, tanto para la artritis reumatoide como para otras patologías, en pacientes que tienen curso severo de la enfermedad o imposibilidad de uso de otras familias de fármacos. No obstante, se requiere de una evaluación exhaustiva previo a su uso, considerando que no están exentos de presentar reacciones idiosincrásicas y/o adversas importantes. Ante ello es importante seguir con énfasis los estudios pertinentes y debidamente protocolizados⁷ con el fin de lograr predecir y diagnosticar

precozmente este tipo de reacciones y tomar las conductas pertinentes que corresponden.

De este modo es fundamental recalcar que ante reacciones de curso grave o que signifiquen un riesgo importante en la morbi mortalidad del paciente, se debe interrumpir la terapia en forma inmediata, hasta lograr superar el evento y de ahí replantear la pertinencia de retomarlos, considerando fármacos de diferente mecanismo de acción y siempre bajo estricta vigilancia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2015; 11:279-94.
2. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1- 26.
3. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
4. Reino J.G, Loza E, Andreu JL et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin.* 2011; 7: 284–298 DOI: 10.1016/j.reuma.2011.05.002.
5. Rutherford AI, Subesinghe S. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77:905-910 doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212825. Epub 2018 Mar 28.
6. Medina F. Terapia biológica e infecciones. *Reumatol Clin.* 2006; 2: 302-312 DOI: 10.1016/S1699-258X(06)73066-2
7. Protocolo 2016: Tratamiento con Medicamentos Biológicos en Artritis Reumatoide, ley 20.850 (Ley Ricarte Soto).
8. Esposto A, Diaz Coto J, et al. Conferencia PANLAR sobre Infecciones en Enfermedades Reumatológicas, Quito, Ecuador. 28 abril 2019.
9. Singh JA. Infections with biologics in Rheumatoid Arthritis and Related Conditions: a Scoping Review of Serious or Hospitalized Infections in Observational Studies. *Curr Rheumatol Rep.* 2016; 18:61. doi: 10.1007/s11926-016-0609-5.
10. Escudero A, Castro-Villegas MA, Hernández- Hernández M V, et al. Eficacia y seguridad de abatacept en pacientes con artritis reumatoide sin tratamiento biológico previo. *Reumatología Clínica.* 2011; 7: 351-424 DOI: 10.1016/j.reuma.2011.06.007.
11. Varas P, Antúnez-Lay A, Bernucci JM, Cossio L, González S, Eymín G. Eritema Nodoso: Causas más prevalentes en pacientes que se hospitalizan para estudio, y recomendaciones para el diagnóstico. *Rev Med Chile* 2016; 144: 162-16.
12. Vega J, Pinto LF, Muñoz C, et al. Infecciones en pacientes con artritis reumatoide: medicamentos moduladores de la respuesta biológica versus fármacos modificadores de la enfermedad. Seguimiento a un año. *Rev Colomb Reumatol* 2013; 21: 27-34