

Tratamiento prolongado con antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral Alfa en artritis reumatoide con amiloidosis secundaria

F. SIVERA*, P. VELA*, J. DE LA TORRE*, M. PERDIGUERO**, X. ESTEVE*, A. MARTÍNEZ*, E. BATLLE*, T. PEDRAZ*, E. PASCUAL*

* Sección de Reumatología; Hospital General Universitario de Alicante

** Servicio de Nefrología; Hospital General Universitario de Alicante

Francisca Sivera Mascaró - S. Reumatología, Hospital General Universitario Alicante - c/ Pintor Baeza, s/n - 03005 Alicante

✉ fransimas@yahoo.es

RESUMEN

Objetivo: Describir la eficacia y seguridad del tratamiento prolongado con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) en pacientes con artritis reumatoide y amiloidosis secundaria.

Metodología: Revisión retrospectiva de los pacientes con amiloidosis secundaria a artritis reumatoide que han recibido tratamiento con anti-TNF durante un periodo superior a los 24 meses.

Resultados: Seis pacientes han recibido terapias anti-TNF durante un periodo prolongado (26-68 meses). Todos los pacientes presentaban afectación renal basal, 2 presentaban diarrea crónica y 1 hematuria

de repetición. La función renal se estabilizó en dos pacientes, pero cuatro precisaron tratamiento renal sustitutivo. La proteinuria se negativizó en tres de los cinco pacientes con proteinuria basal. Ninguno de los pacientes ha fallecido tras 39 meses de mediana de seguimiento. Dos pacientes presentaron infecciones serias y tres presentaron reacciones cutáneas al infliximab.

Conclusiones: La terapia anti-TNF parece segura y eficaz en tratamiento prolongado en pacientes con artritis reumatoide y amiloidosis secundaria.

Palabras clave: artritis reumatoide, amiloidosis, terapias biológicas

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis secundaria ocurre aproximadamente en el 5% de los pacientes con estados inflamatorios persistentes¹, entre los que se incluye la artritis reumatoide. Alrededor de una cuarta parte de estos pacientes presentan manifestaciones clínicas provocadas por el depósito amiloide², más frecuentemente a nivel renal. En la artritis reumatoide, la amiloidosis secundaria confiere un mal pronóstico y conlleva un aumento de la mortalidad³. Los enfoques terapéuticos clásicos han demostrado pobres resultados, con la excepción de algunos agentes alquilantes⁴. Los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) son altamente eficaces en el control de la inflamación articular y diversas publicaciones sugieren su utilidad en el trata-

miento de la amiloidosis secundaria^{5,6,7}. Sin embargo, los seguimientos medios de estas series son entre 10 y 16 meses. Dada la prolongada historia natural de la amiloidosis, se precisan seguimientos mayores para determinar adecuadamente el beneficio y los riesgos esperables de estas terapias.

Nuestro objetivo es describir la experiencia en nuestro hospital con el tratamiento prolongado con fármacos anti-TNF de pacientes con amiloidosis secundaria a artritis reumatoide.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO

Se recopilaron retrospectivamente todos los pacientes del Hospital General Universitario de Alicante con diagnóstico de artritis reumatoide y amiloidosis sintomática secundaria tratados con terapias anti-TNF (infliximab, etaner-

cept, adalimumab) durante un periodo superior a los 12 meses (6 casos). Todos los pacientes cumplían criterios ACR de clasificación para artritis reumatoide⁸ y la amiloidosis fue comprobada histológicamente por biopsia renal o por punción aspiración con aguja fina (PAAF) de grasa subcutánea. Cuando fue oportuno se solicitó el uso compasivo de los medicamentos.

Los fármacos anti-TNF se utilizaron a dosis estándar (infliximab intravenoso a 3mg/kg semanas 0,2,6 y posteriormente cada 8 semanas, etanercept subcutáneo 25mg dos veces por semana, adalimumab subcutáneos 40mg cada 14 días) excepto cuando fue preciso un aumento de dosis o una disminución del intervalo de dosificación a criterio del médico responsable.

Se revisaron las historias clínicas, obteniendo variables a) demográficas,

b) de actividad de la artritis reumatoide: *health assessment questionnaire* (HAQ), número de articulaciones tumefactas (NAT) y dolorosas (NAD) sobre un recuento de 28, evaluación global de la enfermedad por el enfermo en una escala visual analógica de 100mm (EGE), proteína C reactiva (PCR), índice de actividad simplificado “*disease activity score*” (DAS28)⁹ y c) de la afectación renal por amiloide: proteinuria en 24 horas, creatinina (Cr) y aclaramiento de creatinina (CICr).

RESULTADOS

(La evolución del aclaramiento de creatinina y de la proteinuria de todos los casos se muestran en las figuras 1 y 2 respectivamente. Las variables de actividad basales y al final del seguimiento se han detallado en la tabla 1)

■ Caso 1

Mujer de 64 con artritis reumatoide de 21 años de evolución con actividad manifiesta pese a tratamiento con metotrexato y leflunomida y que asocia deterioro progresivo de la función renal (CICr 39ml/min) y leve proteinuria persistente (250mg/24 horas). Fue diagnosticada de amiloidosis por PAAF de grasa subcutánea, y se inició tratamiento con infliximab combinado con leflunomida (10mg/día). Por persistencia de la actividad articular, precisa sustitución del infliximab por etanercept a los seis meses, manteniéndose la leflunomida. Tras 26 meses de tratamiento con terapias anti-TNF, presenta una moderada respuesta EULAR articular (Tabla 1) y respecto a la amiloidosis renal, destaca la estabilización de la función renal (Figura 1) y la desaparición completa y mantenida de la proteinuria (Figura 2).

■ Caso 2

Mujer de 40 años con antecedentes de síndrome de Turner y hepatitis crónica autoinmune, diagnosticada de artritis reumatoide factor reumatoide positivo de un año de evolución con inadecuada respuesta a metotrexato en escalada rápida. La paciente presenta síndrome nefrótico

TABLA I

CARACTERÍSTICAS BASALES Y FINALES DE LA ARTRITIS REUMATOIDE DE CADA PACIENTE

	Duración AR (años)	NAT		NAD		PCR (mg/dL)		DAS28	
		Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final
Caso 1	21	16	5	8	3	0,70	0,40	6,55	4,60
Caso 2	1	20	1	9	2	5,52	0,71	6,83	4,09
Caso 3	20	6	14	8	20	5,00	0,71	5,76	7,53
Caso 4	25	1	3	0	2	0,40	0,80	3,68	4,85
Caso 5	27	5	0	1	0	1,21	0,41	4,54	3,21
Caso 6	20	5	0	0	0	0,94	4,67	4,24	2,94

NAT: número de articulaciones tumefactas sobre recuento máximo de 28;

NAD: número de articulaciones dolorosas sobre máximo de 28; PCR: proteína C reactiva.

con proteinuria e hipoalbuminemia, realizándose una biopsia renal que evidenció depósitos amiloideos. Con infliximab, asociado primero a metotrexato (suspendido por elevación persistente de transaminasas hepáticas) y posteriormente a leflunomida (10 mg/día), la paciente presenta una buena respuesta EULAR, así como una desaparición de la proteinuria desde los 12 meses de tratamiento y mantenida durante 26 meses. Posteriormente ha presentado exacerbación de la actividad articular, con reaparición del síndrome nefrótico (proteinuria 6gr/24 horas) que todavía persiste en la actualidad. Tras 36 dosis de infliximab (42 meses de seguimiento) mantiene una función renal normal y ha precisado disminuir el intervalo entre dosis a cuatro semanas. Como efecto adverso, la paciente ha presentado lesiones psoriasiformes en miembros inferiores y cuero cabelludo tras retirar el metotrexato.

■ Caso 3

Mujer de 68 años con artritis reumatoide de 20 años de evolución; tras biopsia renal por síndrome nefrótico es diagnosticada de amiloidosis secundaria y se inicia tratamiento con infliximab a dosis estándar, manteniéndose el tratamiento previo con azatioprina. Tras cuatro dosis, se suspende la administración por síndrome de Stevens-Johnson cutáneo. La paciente rechazó tratamiento durante los siguientes doce meses, tras los cua-

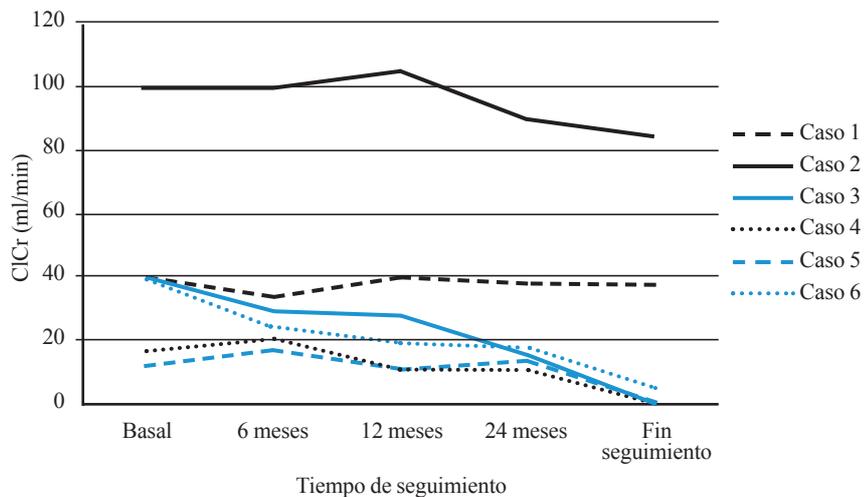
les, en un intento por frenar el deterioro renal se inició tratamiento con etanercept. Sin embargo, tras 29 meses de tratamiento anti-TNF precisó inicio de hemodiálisis. Por recrudescimiento de la clínica articular y de mutuo acuerdo con la paciente se decide continuar terapia anti-TNF pese a hemodiálisis. El etanercept precisa ser sustituido por adalimumab por efecto adverso (cefaleas persistentes) y este último también es suspendido por mareos siete meses tras iniciar diálisis. En la actualidad la paciente sigue tratamiento con azatioprina con escaso control de la actividad inflamatoria, pero rechazando otras alternativas terapéuticas, que además se ven limitadas por el tratamiento sustitutivo renal.

■ Caso 4

Mujer de 66 años que inició tratamiento con infliximab en octubre 2000 por presentar amiloidosis secundaria sintomática con deterioro del aclaramiento de creatinina (CICr 14 ml/min) con proteinuria moderada (922 mg/24 horas) y diarrea crónica. En ese momento la actividad articular estaba sin embargo relativamente controlada en tratamiento con metotrexato a dosis máximas. A los 12 meses, desapareció la proteinuria y se estabilizó la función renal. Pese a la escasa función renal residual en el momento de inicio de tratamiento con infliximab, la paciente no precisó tratamiento renal sustitutivo

FIGURA 1

EVOLUCIÓN DEL ACLARAMIENTO DE CREATININA EN CADA PACIENTE INDIVIDUAL DURANTE EL TRATAMIENTO ANTI-TNF



secundario a artritis reumatoide. Durante el ingreso, debido al deterioro general secundario a la artritis y asumiendo la elevada posibilidad de sobreinfecciones, se reinició tratamiento con infliximab. Las manifestaciones articulares presentaron una marcada mejoría, pero los reactantes de fase aguda han persistido elevados. Tras 18 meses de tratamiento, la elevada frecuencia de infecciones de respiratorias y urinarias obligó a interrumpir el tratamiento con infliximab, continuando tratamiento sólo con dosis bajas de prednisona (10-15 mg/día). El deterioro de su función renal residual precisó iniciar hemodiálisis un mes tras suspender el infliximab. Además de la afectación renal por amiloidosis, el paciente refería diarrea de difícil control pese a loperamida y hematurias recidivantes secundarias a infiltración amiloidea vesical. Como efecto adverso a la terapia anti-TNF presentó, además de las infecciones, una erupción pruriginosa cutánea tras reiniciar infliximab, por lo que precisó premedicación antes de cada infusión.

DISCUSIÓN

Esta serie de casos sugiere que el tratamiento con fármacos anti-TNF durante un tiempo superior a los dos años es seguro y eficaz en pacientes con amiloidosis secundaria a artritis reumatoide. La amiloidosis secundaria depende de la persistencia de un estado inflamatorio que conlleva la creación de la proteína precursora, y el depósito de nuevo amiloide. La terapia biológica ha demostrado eficacia en el control de la actividad inflamatoria de numerosas enfermedades e incluso se ha sugerido su posible papel en el control de la progresión de la amiloidosis secundaria durante los primeros dos años⁷. Estos seis casos presentan la evolución de la amiloidosis tratada con fármacos anti-TNF durante periodos superiores a los publicados con anterioridad.

Estudios previos sobre amiloidosis secundaria indicaban una mediana de supervivencia de 24³ a 46⁴ meses sin tratamiento; ninguno de nuestros pacientes ha fallecido tras una mediana de segui-

hasta cuatro años después. Tres meses antes, se suspendió el tratamiento con infliximab por ineficacia, sustituyéndose por etanercept. A los seis meses, ya en hemodiálisis, fue sustituido por adalimumab, también por ineficacia. Actualmente lleva 68 meses de tratamiento anti-TNF, recibiendo todavía adalimumab aunque a dosis de 40 mg subcutáneos semanales.

■ Caso 5

Varón de 50 años en el que se realizó una biopsia renal por proteinuria persistente y deterioro de la función renal (ClCr 12 ml/min) con evidencia de depósitos amiloideos. Asociaba diarrea crónica por infiltración gastrointestinal y en la ecocardiografía se evidenciaba disfunción diastólica con patrón sugerente de depósitos amiloideos como factor de mal pronóstico. Se inició tratamiento con infliximab, pese a premedicación con esteroides y antihistamínicos, presentó erupción pruriginosa persistente tras la cuarta y quinta infusión que obligó a la suspensión del tratamiento. Fue sustituido por etanercept, tratamiento que prosiguió durante 38 meses. Pese al bajo aclaramiento renal basal, no precisó tratamiento sustitutivo renal hasta tres años después de iniciar el tratamiento biológico. El etanercept

se prosiguió durante 12 meses en los que precisó hemodiálisis, suspendiéndose al recibir un trasplante renal. Actualmente recibe inmunosupresión con ciclosporina y esteroides a dosis bajas, no presenta manifestaciones articulares y mantiene función renal normal sin proteinuria cuatro meses tras el trasplante.

■ Caso 6

Varón de 71 años con artritis reumatoide de 20 años de evolución nodular erosiva refractaria a metotrexato, sales de oro, antipalúdicos, D-penicilamina y leflunomida. Por amiloidosis renal con deterioro de la función renal aunque sin proteinuria, se inició tratamiento con infliximab. Tras seis dosis, el paciente ingresó por clínica constitucional, inflamación articular franca y derrame pleural secundario a la artritis. Ante la falta de eficacia, se sustituyó el infliximab por etanercept, iniciando esteroides a dosis medias. Sin embargo, tras dos meses, con una mejoría parcial de la actividad articular, se suspendió la terapia anti-TNF por infecciones respiratorias repetidas, algunas de las cuales precisaron ingreso. Tras tres meses de tratamiento en monoterapia con leflunomida, el paciente reingresó por importante deterioro del estado general con pérdida de peso, sinovitis articular marcada y derrame pleural aséptico

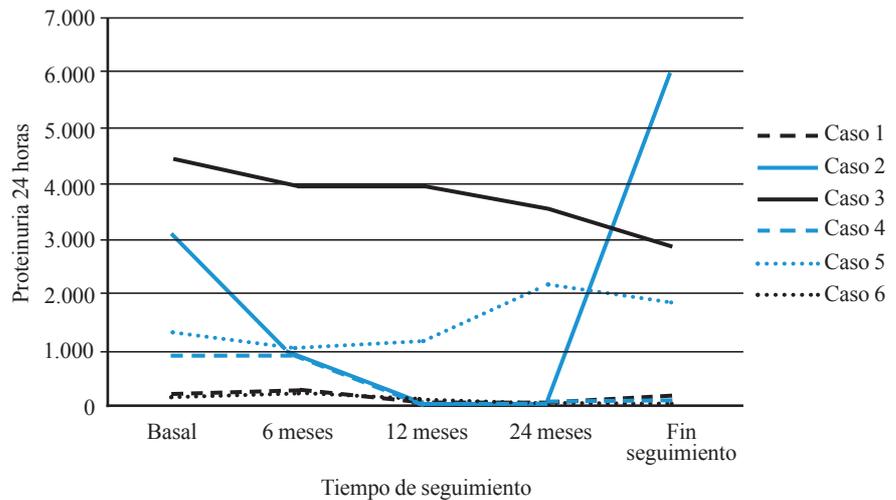
miento de 39 meses (rango 26-68) pese a que la mayoría tenían un deterioro de la función renal basal y un paciente presentaba infiltración cardiaca por amiloide como factor de mal pronóstico. De los cinco pacientes con proteinuria basal, ésta permaneció indetectable en tres de manera mantenida, aunque en un caso posteriormente reapareció el síndrome nefrótico. Respecto a la función renal, cuatro han precisado tratamiento sustitutivo (tras tratamiento anti-TNF entre 27 y 48 meses), y dos han estabilizado función renal. Cabe considerar, sin embargo la disminución del aclaramiento de creatinina que presentaban (ClCr mediana 39,2 ml/min; rango 12,3-99). Las manifestaciones en órganos diferentes al riñón no presentaron mejoría.

Dado que las causas más frecuentes de muerte en la amiloidosis son infecciones, insuficiencia renal y hemorragias¹⁰, la combinación terapia biológica, amiloidosis e insuficiencia renal podría teóricamente implicar un excesivo riesgo de infección. Sin embargo, sólo en un paciente se suspendió el tratamiento por infecciones de vías respiratorias superiores y urinarias de repetición; otro paciente presentó infecciones respiratorias frecuentes, pero sin precisar la suspensión de la medicación. En el tratamiento prolongado con terapias biológicas hay que mantener un alto índice de sospecha para las infecciones, pero no se ha evidenciado un aumento alarmante en pacientes con amiloidosis.

En conclusión, esta serie de casos clínicos sugiere que la terapia con anti-TNF podría ser eficaz y segura para el tratamiento prolongado de los pacientes con amiloidosis secundaria a artritis reumatoide. Este tratamiento controla la actividad inflamatoria, reduce la respuesta de fase aguda, y por tanto demora la progresión de la amiloidosis y la necesidad de tratamiento sustitutivo renal. Aunque en teoría existe un riesgo aumentado de infecciones que pudiera limitar el uso de estos fármacos, en nuestra serie no parece haber un aumento alarmante de las mismas. Son necesarios ensayos clínicos para evaluar adecuadamente la seguridad y eficacia de

FIGURA 2

EVOLUCIÓN DE LA PROTEINURIA EN CADA PACIENTE INDIVIDUAL DURANTE EL TRATAMIENTO ANTI-TNF



los tratamientos biológicos, así como el impacto en la supervivencia de pacientes con amiloidosis secundaria.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Hawkins PN. Diagnosis and treatment of amyloidosis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:631-3.
- 2.-Gómez-Casanovas E, Sanmartí R, Solé M, Cañete JD, Muñoz-Gómez J. The clinical significance of amyloid fat deposits in rheumatoid arthritis: a systematic long-term follow-up study using abdominal fat aspiration. *Arthritis Rheum* 2001;44:66-72.
- 3.-Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:246-56
- 4.- Chevrel G, Jenvrin C, McGregor B, Miossec P. Renal type AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis: a cohort study showing improved survival on treatment with pulse cyclophosphamide. *Rheumatology* 2001;40:821-5.
- 5.- Elkayam O, Hawkins PN, Lachman H, Yaron M, Caspi D. Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Arthritis Rheum* 2002;46:2571-3.

- 6.- Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B et al. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a follow-up of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum* 2003;48:2019-24.
- 7.- Fernández-Nebro A, Tomero E, Ortiz-Santamaría V, Castro MC, Olivé A, de Haro M et al. Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amyloidosis using tumour necrosis factor alpha antagonists. *Am J Med* 2005;118:552-6.
- 8.- 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;31:315-24.
- 9.- Prevoo MLL, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
- 10.- Joss N, McLaughlin K, Simpson K, Boulton-Jones JM. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *QJM* 2000;93:535-42.