

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 EN SITUACIONES ESPECIALES

Paciente con artritis reumatoide e infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana que precisa terapia biológica

RICARDO GUTIÉRREZ POLO

COMPLEJO HOSPITALARIO DE NAVARRA

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica, crónica, caracterizada por la inflamación articular, potencialmente progresiva, destructiva y deformante⁽¹⁾. Es por ello que precisa, en la mayoría de los casos, de un tratamiento complejo, incluyendo antiinflamatorios y terapia inmunomoduladora⁽²⁾. Una de las complicaciones más importantes que se pueden presentar a lo largo de la evolución de la enfermedad y del curso del tratamiento, son las infecciosas⁽³⁾. De ahí que la concurrencia o coexistencia de infecciones crónicas, como las víricas, supongan un serio desafío para el buen manejo diagnóstico y terapéutico de este tipo de enfermos⁽⁴⁾. En el caso concreto de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), lo es por varios motivos: por la clínica articular y sistémica que puede originar o asociar la infección de este virus, y por la posibilidad de infecciones oportunistas facilitadas por los fármacos empleados en el tratamiento de la AR⁽⁴⁾. Esto último es de mayor preocupación desde la introducción de la terapia biológica en el armamento terapéutico de la AR en los últimos años⁽⁵⁾.

Se presenta el caso (modificado parcialmente de un caso real) de una paciente con infección por VIH y AR de evolución adversa que precisa, en un momento de su evolución, utilizar terapia biológica anti *Tumour Necrosis Factor* (anti TNF).

Historia, exploración y pruebas complementarias

Paciente mujer de 53 años, inmigrante, residente en España desde hace 13 años, que acude por primera vez a consulta de Reumatología un año después de su llegada a España. Diagnosticada de AR en su país de procedencia cuatro años antes, y tratada hasta entonces con analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Igualmente, se diagnosticó infección por VIH dos años después. A lo largo de su evolución desarrolló clínica articular consistente en artritis con afectación fundamentalmente de manos, carpos,

rodillas y pies. De tipo erosiva, deformante y limitante, además de dolor en hombros. También refería sequedad mucosa, sobre todo ocular y bucofaríngea, sin otra clínica sistémica u orgánica reseñable.

Antecedentes personales

Infección por VIH grupo A2 bajo control en el Servicio de Enfermedades Infecciosas tratada con terapia antiviral: emtricitabina, tenofovir y nevirapina en los últimos diez años, osteoporosis tratada con bifosfonatos, suplementos de calcio y vitamina D, síndrome de *Sjögren* asociado a AR, anemia ferropénica crónica secundaria a úlceras gástricas benignas tratada con suplementos de hierro y, ocasionalmente, transfusiones, además de gastroprotectores, neumonía extrahospitalaria en una ocasión, infección tuberculosa latente tratada con quimioprofilaxis completa de isoniazida, paludismo en la juventud y ausencia de hábitos tóxicos.

Exploración física

Dolor a la elevación anterior y rotación externa de ambos hombros, más el izquierdo, con ligera limitación; carpos con tumefacción, calor y dolor, más en el izquierdo; sinovitis en 3ª y 5ª interfalángicas proximales (IFP) izquierdas y 3ª derecha; dolor en 2ª, 3ª y 4ª IFP bilateral; rodilla derecha dolorosa y algo tumefacta, con escaso derrame sinovial; dolor en 4ª metatarsfalángica (MTF) derecha y 2ª izquierda. Posteriormente presentó una artritis más generalizada en estas regiones. Disminución del remanso salival sin otros datos relevantes a la exploración sistémica. Se constató hiposecreción lacrimal mediante el test de *Schirmer*.

Analítica

Destacaba una cifra de linfocitos en sangre de 1.260 / μ L, sobre un total de 7.200 leucocitos, linfocitos CD4: 44,7% (564 céls/ μ L), CD8: 37,1% (468 céls/ μ L), ratio CD4/CD8: 1,2; trombocitosis leve, proteína C reactiva (PCR): 3,96 mg/L (N < 0,98 mg/L), anticuerpos antinucleares (ANA): positivos a título de 1/640, test de *Coombs* directo positivo (IgG +) y ferropenia. Carga viral VIH 1 inferior al límite de detección (50 copias/mm³). El resto del estudio incluyó, además de los parámetros habituales, los niveles séricos de cobalamina, folatos, marcadores tumorales, serología de virus de hepatitis B y C (VHB y VHC), proteinograma, factor reumatoide (FR), anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA), anticuerpos extraíbles del núcleo (anti-ENA), anticuerpos anti-ácido desoxirribonucleico (anti-DNA), anticuerpos antifosfolípidos, complemento y hormonas tiroideas, resultando normales o negativos. Anticuerpos antinucleares (ANA): positivos.

Radiología (Rx)

Rx de tórax, hombros, manos, rodillas y pies: con leves erosiones en 5ª MTF bilateral y, tras evolución, erosiones en IFP y MCF, sobre todo, en 3ª, 4ª y 5ª bilateral con leve acentuación en el lado derecho y en 1ª IF de pie derecho. Además se observaba pinzamiento articular en articulaciones intercarpianas, radiocubital distal, MCF e IFP, bilateral leve-moderado.

Diagnóstico

AR seronegativa (FR y ACPA), con ANA (+), erosiva y con actividad inflamatoria severa. Infección por VIH grupo A2, en remisión clínica y biológica con terapia antirretroviral.

Tratamiento y evolución clínica

Se inició tratamiento con AINE, corticoides a dosis bajas, suplementos de calcio, vitamina D y antipalúdicos sin respuesta favorable, lo mismo que a las sales de oro y, posteriormente, a la sulfasalazina (SSZ) en los tres primeros años de seguimiento en la consulta. Se decidió entonces, dado que un año antes había iniciado terapia antirretroviral para su infección por VIH y se encontraba estable de la misma (ausencia de carga viral en suero, cifra normal de linfocitos en sangre y sin otras infecciones activas), iniciar metotrexato (MTX) en pauta ascendente desde 7,5 mg semanales v.o. Al no conseguir un control suficiente de forma prolongada, se fue aumentando dosis de MTX muy paulatinamente hasta 25 mg/semanales. Tras varias reagudizaciones que requirieron aumento de la dosis de antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, así como de analgésicos, se le planteó a la paciente la posibilidad de introducir terapia biológica. Junto con el servicio de Enfermedades Infecciosas se acordó iniciar terapia anti TNF con etanercept a la dosis habitual⁽⁶⁾. Tras 6 años con dicha terapia, la paciente ha mantenido una respuesta clínica favorable, aunque sin alcanzar la remisión clínica. Hasta la fecha no ha presentado agravamiento de la infección por VIH ni complicaciones tumorales o infecciosas oportunistas.

El caso que se presenta hace referencia a una mujer inmigrante con una AR que, sin recibir terapia inmunomoduladora previa, desarrolla dos años antes de contraer una infección por VIH, debutando ambas antes de residir en nuestro país. A los pocos años de residencia, en seguimiento por especialistas de Reumatología y Enfermedades Infecciosas, inició terapia para ambos procesos, alcanzando control clínico y virológico de la infección por VIH con antirretrovirales, pero con progresión de la AR. Por esto llegó a requerir fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) variados, incluyendo MTX, que requirió un uso cauto en esta situación, y finalmente terapia biológica, en este caso anti TNF (etanercept).

La infección por VIH ha llegado a ser una infección destacable a nivel mundial, con mal pronóstico hasta hace unos años que, gracias a la combinación de varias terapias antivirales, se ha convertido en muchos casos, en una infección crónica; consiguiéndose paliar la inmunodeficiencia severa y las consiguientes complicaciones tumorales e infecciosas graves a la que puede conducir sin tratamiento⁽⁷⁾.

En el campo reumatológico, la infección por VIH puede asociar diversos trastornos reumáticos con mayor incidencia, e incluso severidad que en la población general, como artritis de distinta índole, espondiloartropatías y vasculitis. Por el contrario, hay una menor incidencia de AR debido a la mayor inmunosupresión por la infección VIH⁽⁴⁾. Junto al desafío diagnóstico que supone este hecho a la hora de valorar un paciente con clínica articular e infección por VIH, se une el desafío terapéutico que supone emplear fármacos inmunomoduladores-inmunosupresores. De ahí que, en este contexto, se haya recomendado el uso preferente de antipalúdicos, sales de oro o SSZ, frente al de MTX o leflunomida (LFN), cuestión no siempre fácil, como demuestra el caso que se presenta⁽⁴⁾. En este sentido es aún más preocupante, por el posible mayor riesgo de infecciones, la introducción de terapia biológica⁽⁵⁾. Por otro lado, teniendo en cuenta los efectos del TNF en la propagación viral, depleción linfocitaria, aumento de la apoptosis y en definitiva, progresión de la inmunodeficiencia, es lógico esperar un impacto positivo tras su supresión en el seno de la infección por VIH. Así pues, la terapia anti TNF se convierte en una seria alternativa, al menos en los casos de AR refractarios a FAME, extremando la

vigilancia de potenciales infecciones oportunistas. Sin embargo, conviene remarcar, que únicamente se podrá plantear terapia biológica si no se consigue el control de la AR con FAME en pacientes con baja inmunosupresión (cifras de CD4 $>200/\text{mm}^3$, una carga viral < 60.000 copias/ mm^3) y ausencia de infección concomitante antes de iniciar la terapia biológica⁽⁴⁾. Estas condiciones se cumplían en nuestra paciente.

En resumen, un planteamiento práctico en aquellos casos de concurrencia de infección por VIH y AR supondría, en primer lugar, la comunicación con el Servicio de Enfermedades Infecciosas de cara a consensuar el tratamiento y, en caso de iniciar FAME, optar preferentemente por antipalúdicos, SSZ o sales de oro tal y como se ha comentado anteriormente. Valorar la actividad de la enfermedad y la tolerabilidad del tratamiento en 1-3 meses y continuar el mismo con controles trimestrales si se ha conseguido el objetivo terapéutico de remisión clínica o, al menos, baja actividad como aconseja el Consenso de la Sociedad Española de Reumatología⁽²⁾. En caso contrario, introducir MTX o LFN con control clínico y analítico mensual durante los primeros 3 meses, y posteriormente cada 3 meses si se ha conseguido el objetivo indicado. Si no se ha conseguido, valorar la asociación con terapia biológica, preferentemente anti TNF⁽²⁾, de acuerdo con Infectología y bajo las premisas de infección indicadas con anterioridad. En todo momento se vigilará la aparición de infecciones oportunistas y posible toxicidad farmacológica. Si el tratamiento no resultara efectivo, cambiar a un segundo anti TNF y de nuevo reiniciar el control mensual los primeros 3 meses, y luego cada 3 si éste resultara efectivo. Si no, valorar conjuntamente con Infectología la conveniencia de introducir terapia biológica con distinto mecanismo de acción que los anti TNF, teniendo en cuenta la escasa experiencia con éstos⁽²⁾.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Reumatología. Artritis reumatoide – WikiSER. Disponible en: http://www.ser.es/wiki/index.php/Artritis_reumatoide. Último acceso: Noviembre 2014.
2. Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo 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.
3. 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: Noviembre 2014.
4. Cabrera Villalba SR, Hernández Miguel MV, Sanmartí Sala R. ¿Cómo manejar al paciente con artritis reumatoide y serología virus de hepatitis B, hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana? *Reumatol Clin*. 2011;7(3):203-7.
5. Gómez-Reino JJ, Loza Santamaría E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete J, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin*. 2011;7(5):284-98.
6. Ficha técnica de Enbrel® (etanercept; Pfizer Ltd.).
7. Organización Mundial de la Salud. Centro de Prensa, VIH/SIDA, 2014. Disponible en: <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs360/es/>. Último acceso: Noviembre 2014.
8. Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo de la Fuente JL, González Álvaro I, et al. Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2010;6(1):23-36.

Galería fotográfica

No disponible.

MSD no recomienda el uso de ningún producto de manera diferente a la descrita en su Ficha Técnica.



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-1091208-0018**

Creado: **Noviembre 2014**