

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

Infección por virus del papiloma humano en paciente con artritis reumatoide

MERCEDES ALPERI LÓPEZ

HOSPITAL CENTRAL UNIVERSITARIO DE ASTURIAS, OVIEDO. ASTURIAS

Introducción

Desde su introducción en 1999, la terapia biológica ha supuesto una revolución en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR). No obstante, existen ciertas circunstancias clínicas en las que su empleo no está aconsejado, o no disponemos de la suficiente evidencia científica al respecto. Una de estas circunstancias es la detección concomitante de una neoplasia⁽¹⁾ y, más controvertida aún, la existencia de lesiones precancerosas cuyo manejo carece de apoyo bibliográfico por ser criterio de exclusión frecuente en ensayos clínicos⁽²⁾. Este sería el caso de una infección por el virus del papiloma humano (VPH) en el cérvix uterino de mujeres con AR que precisen iniciar tratamiento biológico para el control de su enfermedad.

A continuación, basándonos en el caso clínico que se desarrolla seguidamente, trataremos de revisar la evidencia científica disponible a este respecto.

Historia, exploración y pruebas complementarias

Mujer de 35 años, administrativa, fumadora de 10 cigarros/día, sin antecedentes médicos reseñables ni antecedentes familiares de enfermedad reumatológica. Hace tres años acudió por primera vez a la consulta de Reumatología presentando desde hacía unos veinte días dolor y tumefacción a nivel de 2ª, 3ª y 4ª articulaciones metacarpofalángicas (MCF) derechas además de 2ª y 3ª MCF izquierdas. Cinco días antes de acudir a la consulta comenzó a sentir dolor en ambas muñecas y codo derecho. Su médico de Atención Primaria le había recomendado la toma de ibuprofeno 600 mg/8 horas y, posteriormente, naproxeno 500 mg/12 horas siendo ambos tratamientos abandonados por la paciente por falta de eficacia.

Anamnesis

En la anamnesis la paciente negaba clínica infecciosa previa, clínica dérmica, genitourinaria, gastrointestinal u ocular. Únicamente refería febrícula durante los últimos siete días.

Exploración física

Al realizar la exploración física, se objetivó sinovitis franca en 2ª, 3ª y 4ª MCF derechas, 2ª y 3ª MCF izquierdas así como en ambas muñecas y codo derecho, junto con dolor a la abducción de ambos hombros.

Pruebas complementarias

La analítica general aportada por su médico de Atención Primaria no revelaba ninguna alteración, salvo elevación de reactantes de fase aguda: velocidad de sedimentación (VSG): 32 mm/h (N: <20 mm/h) y proteína C reactiva (PCR): 1,1 mg/L (N: <0,5 mg/L). Posteriormente se realizaron pruebas inmunológicas con negatividad de anticuerpos antinucleares (ANA), positividad de factor reumatoide (FR): 42 UI/mL (N: <30 UI/mL), anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA): 150 UI/mL (N: <25 UI/mL) y antígeno leucocitario humano DR4 (HLA-DR4). Las serologías virales de artritis que incluyeron virus de la hepatitis B (VHB), C (VHC), virus de inmunodeficiencia humana (VIH), sífilis, parvovirus B19, *Chlamydia*, *Brucella* y *Yersinia*, también fueron negativas.

En el estudio de imagen realizado mediante radiografía simple de ambas manos, pies, pelvis y codos no se observaron erosiones ni otras alteraciones patológicas. La radiografía (Rx) de tórax fue normal.

Diagnóstico

Artritis reumatoide seropositiva [FR (+), ACPA (+)] de reciente comienzo.

Tratamiento y evolución clínica

Se inició tratamiento con leflunomida (LFN) 20 mg/día v.o. A las tres semanas de iniciado dicho tratamiento, la paciente acudió a consulta presentando una glositis franca y obligando la suspensión del tratamiento con LFN. Se inició entonces metotrexato (MTX) 15 mg/semana s.c. en escalada rápida hasta 25 mg/semana, ácido fólico 5 mg/día y prednisona 5 mg/día.

Tras una respuesta inicial óptima al tratamiento con MTX, cinco meses después persistía actividad alta de su enfermedad (*Disease Activity Score* 28 [DAS 28]: 5,8). En consecuencia se planteó a la paciente el inicio de terapia biológica que coincidió con una revisión rutinaria ginecológica hacía 20 días, y en la que se detectó una infección por el papiloma virus humano (VPH) en cérvix uterino serotipo 18 sin evidencia de displasia uterina.

Evaluated conjuntamente con su ginecólogo, y tras informar a la paciente de los riesgos y beneficios, se decidió iniciar tratamiento anti *Tumour Necrosis Factor* (anti TNF) con golimumab 50 mg s.c. mensual⁽³⁾, realizándose control citológico semestral el primer año y posteriormente anual.

La paciente presenta en la actualidad remisión de su AR (DAS 28: 2,4) y, tras tres años de tratamiento con anti TNF, no hay evidencia de displasia uterina secundaria a su infección por VPH.

La inflamación y el cáncer tienen una estrecha relación, aún desconocida en muchos de sus mecanismos. La inflamación (especialmente en procesos crónicos) posee efectos protumorales, pero también las células inflamatorias median una respuesta inmune

contra el tumor. Por otro lado, la inmunosupresión se ha relacionado con el incremento del riesgo para determinados tumores⁽⁴⁻⁶⁾.

Diferentes mediadores inflamatorios como el TNF, IL-1, IL-6, factores de crecimiento, quimiocinas y proteasas producidas por linfocitos y macrófagos asociados al tumor, pueden favorecer el crecimiento de células tumorales y la metástasis, favoreciendo así su proliferación e invasión a otros tejidos⁽⁴⁻⁶⁾.

Dos estudios realizados en población sueca mostraron que los pacientes con AR presentaron un riesgo aumentado de linfoma y leucemia en torno a un 200%⁽⁷⁾, un aumento del riesgo de cáncer del tracto respiratorio del 48% y un aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma del 66%⁽²⁾.

Por otra parte, el efecto de las terapias inmunosupresoras sobre este aumento del riesgo de neoplasias en enfermedades autoinmunes es controvertido. Se ha sugerido un aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma en pacientes tratados con tiopurinas en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), en pacientes tratados con la combinación de anti TNF y MTX en la AR y en pacientes tratados con PUVA, ciclosporina y anti TNF en la psoriasis⁽⁴⁾.

Respecto a la cuestión de si las terapias biológicas y, en específico, el uso de fármacos anti TNF en pacientes con AR podría incrementar el riesgo de aparición de cáncer, son varios los estudios observacionales y ensayos clínicos que han sido publicados en este sentido, sin que sus resultados puedan ser hasta ahora conciliables. Su interpretación es compleja debido a que los ensayos clínicos aleatorizados son demasiado pequeños para poder determinar con precisión los efectos del tratamiento sobre la aparición de cáncer, y porque la mayoría de los estudios observacionales suelen carecer de grupos de control adecuados⁽⁴⁾.

Una alternativa a la disparidad de diseños y tiempos de seguimiento hallada en los estudios y ensayos clínicos, es la de los metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados más recientemente, que en su conjunto han encontrado que el tratamiento de la AR con fármacos anti TNF no aumenta significativamente el riesgo de cáncer⁽⁸⁻¹⁰⁾. No obstante, una limitación importante de los datos de los ECA en estos estudios, es la brevedad del período de seguimiento en comparación con la latencia del período de aparición de cáncer⁽⁴⁾.

En la actualidad no existe evidencia sólida para orientar el inicio del tratamiento anti TNF en pacientes con historia previa de cáncer. Las decisiones en estos pacientes deben ser individualizadas y multidisciplinarias.

Respecto a las lesiones precancerosas y el empleo concomitante de terapia anti TNF, disponemos de escasa evidencia científica. Las guías de la Sociedad Británica de Reumatología advierten del desconocimiento existente ante el potencial peligro que supone el empleo de terapia anti TNF en pacientes con lesiones precancerosas como el esófago de Barrett o la displasia cervical, por lo que recomiendan precaución en su manejo⁽¹¹⁾. Basado en el Registro de Biológicos Británico (BSRBR), se realizó un seguimiento de pacientes diagnosticadas de displasia cervical previamente a recibir tanto tratamiento biológico como fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) no biológicos, sin encontrar diferencias entre ambos grupos respecto a la progresión o reaparición de estas lesiones durante el seguimiento medio de 10 años⁽¹²⁾.

Según las recomendaciones del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER) sobre la gestión del riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas, antes de pautar un tratamiento biológico se debe tener en cuenta la historia de tumores malignos. Cuando existe un antecedente de cáncer sólido se debe valorar la biología y comportamiento del mismo, discutiendo con el oncólogo y con el paciente el riesgo de recidiva. No se recomienda el uso de terapia biológica en pacientes con antecedentes de enfermedad linfoproliferativa⁽¹³⁾. Según este consenso, no existe evidencia actual de riesgo incrementado de tumores sólidos en pacientes con terapia biológica, aunque parece estar aumentado en tumores cutáneos no melanocíticos (basocelular), al menos en pacientes con AR. Por ello cuando existan antecedentes de tumor sólido, la indicación de la terapia biológica se valorará en función de los riesgos y beneficios⁽¹³⁾. Por otro lado, existen datos discordantes en lo referente al riesgo de desarrollar enfermedades linfoproliferativas con el uso de antagonistas de TNF (ver fichas técnicas) en la AR, no pareciendo existir asociación en las EspA. Por tanto, este consenso desaconseja el uso de antagonistas de TNF si existen antecedentes de enfermedad linfoproliferativa⁽¹³⁾.

Según las recomendaciones de tratamiento de la AR emitidas por la *American College of Rheumatology* (ACR) en 2012, en pacientes que han sido diagnosticados hace más de 5 años de una neoplasia sólida o cáncer de piel no melanoma, el panel de expertos acepta el uso de agentes biológicos si la actividad de la AR así lo requiere (nivel de evidencia C). En cambio, a pesar de que es poco lo que se conoce sobre los efectos de estos fármacos en pacientes oncológicos tratados en los últimos 5 años, debido a su exclusión de la mayoría de los ensayos controlados aleatorizados, el panel recomienda usar rituximab en pacientes con tumor sólido o cáncer de piel no melanoma de menos de 5 años de diagnóstico, así como en pacientes con AR y melanoma o tumor linfoproliferativo tratados previamente⁽¹⁴⁾.

Bibliografía

1. 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.
2. Askling J, Foré CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(10):1421-6.
2. Ficha técnica de Simponi®.
4. Beyaert R, Beaugerie L, Van Assche G, Brochez L, Renauld JC, Viguier M, et al. Cancer risk in immune-mediated inflammatory diseases (IMID). *Mol Cancer*. 2013;12(1):98.
5. Grivennikov SI, Karin M. Inflammation and oncogenesis: a vicious connection. *Curr Opin Genet Dev*. 2010;20(1):65-71.
6. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-44.
7. Askling J, Foré CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekblom A, et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(10):1414-20.
8. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1136-45.

9. Askling J, Fahrbach K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(2):119-30.
10. Moulis G, Sommet A, Béné J, Montastruc F, Sailler L, Montastruc JL, et al. Cancer Risk of Anti-TNF- α at Recommended Doses in Adult Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis with Intention to Treat and per Protocol Analyses. *PLoS One* 2012;7(11):e48991.
11. Ding T, Ledingham J, Luqmani R, Westlake S, Hyrich K, Lunt M, et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology.* 2010;49(11):2217-9.
12. Mercer LK, Low AS, Galloway JB, Watson KD, Lunt M, Symmons DP, et al. Anti-TNF therapy in women with rheumatoid arthritis with a history of carcinoma in situ of the cervix. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):143-4.
13. Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batle E, Cañete JD, 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.
14. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(5):625-39.

Bibliografía recomendada

- Zumsteg A, Christofori G. Corrupt policemen: inflammatory cells promote tumor angiogenesis. *Curr Opin Oncol.* 2009;21(1):60-70.
- Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum.* 2002;46(12):3151-8.
- Alcaín G, Andrade RJ, Queipo de Llano MP, Moreno MJ, García-Cortés M, Franquelo E. Acute leukemia after infliximab therapy. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(11):2577.
- Bakland G, Nossent H. Acute myelogenous leukaemia following etanercept therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(7):900-1.
- Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum.* 2004;50(6):1740-51.
- Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):2886-95.
- Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum.* 2007;56(5):1433-9.
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;295(19):2275-85.
- Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, Van-Vollenhoven R, Heatley R, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(11):1895-904.
- Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Mercer LK, Hyrich KL, Symmons DP, et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British society for rheumatology biologics register. *Arthritis Care Res.* 2010;62(6):755-63.

- Antoniou C, Kosmadaki MG, Stratigos AJ, Katsambas AD. Genital HPV lesions and molluscum contagiosum occurring in patients receiving anti-TNF-alpha therapy. *Dermatology*. 2008;216(4):364-5.
- Mercado U. Abnormal cervicovaginal cytology in women with rheumatoid arthritis. *Ginecol Obstet Mex*. 2010;78(2):94-8.
- Rojo W, Montoya H, Gámez JJ, Suárez AE, Vázquez J, Padilla M, et al. Prevalence and cervical human papilloma virus associated factors in patients with rheumatoid arthritis. *Ginecol Obstet Mex*. 2008;76(1):9-17.

Galería fotográfica

No disponible.

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

Antes de prescribir Simponi® por favor consulte su Ficha Técnica:

http://profesionales.msd.es/static/medicos/images/ft_Consolidada_Simponi_PFP_50-100_tcm2308-416728.pdf



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-1091208-0016**

Creado: **Noviembre 2014**