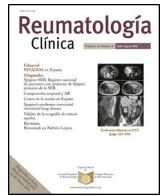




Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



## Cartas al Editor

### Fiebre mediterránea familiar en tratamiento con anakinra: a propósito de un caso



#### *Familial Mediterranean fever treated with anakinra: A case report*

Sr. Editor:

El tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF) contempla varios objetivos: el alivio sintomático, la prevención y el tratamiento de los ataques agudos y evitar la aparición de amiloidosis secundaria. El fármaco de elección es, de manera clásica, la colchicina. Hoy día también disponemos de fármacos inhibidores de la interleucina 1 B (IL-1B).

Se presenta el caso de un varón de 37 años, sin antecedentes familiares ni alergias conocidas, apendicectomizado y con enfermedad de Ménière en el oído derecho. Comienza en 1996, a los 17 años de edad, con picos febriles de hasta 40°C, dolor abdominal en la fosa iliaca derecha y vómitos ocasionales. Estas crisis duraban 2 o 3 días. También presentaba dolor pleurítico de forma habitual, pero nunca se detectó derrame pleural.

Desde el año 2005 refiere además dolor con tumefacción en las manos, que cedía parcialmente con ibuprofeno, así como artralgiyas ocasionales en las rodillas y los tobillos. Se realizó estudio genético de FMF, con el resultado de exón 10: mutación G.A., posición 2082 en homocigosis, que da lugar a cambio Met694Ile. Inició tratamiento con colchicina a dosis de 2 mg cada 24 h y disminuyó el número de crisis.

En el año 2013 el número de episodios aumentó, precisando dosis máximas de colchicina, sin clara mejoría. En la exploración física destacaba durante las crisis un abdomen duro, casi en tabla, siendo el resto de la misma anodina. La analítica sanguínea no mostró alteraciones salvo volumen corpuscular medio 110, fibrinógeno 366 y gamma glutamil transpeptidasa 79. El sistemático de orina, la serología, la radiografía de tórax y la ecografía abdominal no revelaron hallazgos patológicos.

En diciembre del 2014 se introdujo anakinra a dosis de 100 mg cada 24 h por vía subcutánea, manteniéndose la colchicina. Desde su introducción hasta la actualidad ha permanecido asintomático.

La resistencia a colchicina viene definida por 2 o más brotes al mes bajo dosis máximas. Esta situación ocurre en torno al 5-10% de pacientes con FMF, aunque algunos casos pueden deberse a una mala adherencia terapéutica<sup>1,2</sup>. Los verdaderos casos de resistencia a colchicina suelen asociarse a individuos homocigotos para la mutación M694V<sup>3</sup>.

Es bien conocido el mecanismo de acción de los fármacos inhibidores de IL-1B en la etiopatogenia de esta enfermedad. Se sabe que la proteína pirina es parte fundamental del llamado inflamasoma, organela intracelular necesaria para la expresión de IL-1B<sup>2,4</sup> causante, en última instancia, de la sintomatología del enfermo. Los

fármacos inhibidores de IL-1B más utilizados son anakinra, rilonacept y canakinumab.

El agente biológico elegido para nuestro paciente fue anakinra como uso compasivo, ya que ha presentado buena respuesta en otras enfermedades inflamatorias, como artritis reumatoide y artritis idiopática juvenil<sup>5,6</sup>.

En nuestro caso se ha continuado con colchicina asociada al tratamiento biológico. No hay consenso al respecto en este punto: de forma lógica resultaría plausible suprimirla, pero algunos autores recomiendan mantenerla como coadyuvante<sup>7</sup>. En este contexto, la buena respuesta al tratamiento fue motivo suficiente para no alterar el planteamiento terapéutico inicial.

Los usos de anakinra aprobados en España son el tratamiento de los signos y síntomas de la artritis reumatoide, en combinación con metotrexato, en aquellos pacientes que no han respondido bien<sup>8</sup>. Efectos secundarios de este fármaco, como prurito y eritema, son infrecuentes y aparecen en las 4 primeras semanas. No se ha reportado aún ningún caso de mortalidad por infección oportunista severa<sup>9</sup>. Desde 2006, han sido publicados 22 estudios con 64 pacientes de 10 países diferentes. El 76,5% de los casos experimentaron una respuesta completa al fármaco. Tan solo en 3 pacientes el fármaco se mostró ineficaz, mientras que el resto obtuvo una respuesta parcial<sup>10</sup>.

## Bibliografía

1. Soriano A, Verecchia E, Afeltra A, Landolfi R, Manna R. IL-1 $\beta$  biological treatment of familial Mediterranean fever. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45:117-30.
2. Avi Livneh MD. Colchicine failure in familial Mediterranean fever and potential alternatives: embarking on the anakinra trial [consultado 16 Dic 2015]. Disponible en: <https://www.ima.org.il/FilesUpload/IMA/0/79/39873.pdf>
3. Lidar M, Yonath H, Shechter N, Sikron F, Sadetzki S, Langevitz P, et al. Incomplete response to colchicine in M694V homozygote FMF patients. *Autoimmun Rev*. 2012;12:72-6.
4. Grattagliano I, Bonfrate L, Ruggiero V, Scaccianoce G, Palasciano G, Portincasa P. Novel therapeutics for the treatment of familial Mediterranean fever: From colchicine to biologics. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95:89-97.
5. Stankovic Stojanovic K, Delmas Y, Urena Torres P, Peltier J, Pelle G, Jeru I, et al. Dramatic beneficial effect of interleukin-1 inhibitor treatment in patients with familial Mediterranean fever complicated with amyloidosis and renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:1898-901.
6. Stoll ML, Gotte AC. Biological therapies for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Lessons from the adult and pediatric experiences. *Biol Targets Ther*. 2008;2:229-52.
7. Eroglu FK, Beşbaş N, Topaloglu R, Ozen S. Treatment of colchicine-resistant Familial Mediterranean fever in children and adolescents. *Rheumatol Int*. 2015;35:1733-7.
8. Ferris Villanueva E, García Coronel M, Guerrero Bautista R. Uso de anakinra en un caso de fiebre mediterránea familiar. *Farm Hosp*. 2014;38:446-8.
9. Javadi Parvaneh V, Shiari R. Treatment of colchicine-resistant familial Mediterranean fever with anakinra. *Arch Pediatr Infect Dis [Internet]* [accedido 20 Jul 2015; consultado 23 Mayo 2016];3(3). Disponible en: [http://www.pedinfect.com/?page=article&article\\_id=21664](http://www.pedinfect.com/?page=article&article_id=21664).
10. Van der Hilst J, Moutschen M, Messiaen P, Lauwerys B, Vanderschueren S. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: A systematic review of the literature. *Biol Targets Ther*. 2016;10:75-80.

Javier Espíldora-Hernández<sup>a,\*</sup> y Manuel Abarca-Costalago<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Unidad Enfermedades Autoinmunes, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javiviespil@hotmail.com

(J. Espíldora-Hernández).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.06.001>

1699-258X/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

## Respuesta a: Uveítis por bifosfonatos: ¿un raro efecto secundario?



### Response to: Uveitis due to bisphosphonates: A rare side effect?

Sr. Editor:

Hemos leído atentamente el artículo publicado por Martín Guillén et al.<sup>1</sup> en el que se presenta un caso de uveítis asociada con el tratamiento con bifosfonatos, y nos gustaría comentar nuestra experiencia respecto a este efecto adverso, que esperamos pueda contribuir a una mejor identificación de estos casos.

Nosotros realizamos un estudio observacional retrospectivo en el que incluimos los casos de uveítis *de novo* durante el tratamiento con bifosfonatos atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, en el período comprendido entre enero de 2003 y diciembre de 2012. Las variables analizadas incluyeron edad, sexo, indicación del tratamiento antirresortivo, comorbilidades, tipo de bifosfonato, tiempo de aparición de la uveítis desde el inicio del fármaco, manifestaciones clínicas, cuadros oculares inflamatorios asociados y evolución.

Se encontraron 18 casos de uveítis asociada con bifosfonatos, correspondiendo todos ellos a mujeres con una media de edad al diagnóstico de  $64,9 \pm 11,3$  años (rango: 38-82), habiendo recibido el 61% alendronato y el 39% risedronato. La indicación del tratamiento fue osteoporosis primaria en 10 casos y secundaria en 6. En 5 casos (27%) había antecedentes de enfermedad autoinmune, pero sin episodios de inflamación ocular previos al inicio del bifosfonato, siendo estos diagnósticos: enfermedad inflamatoria intestinal con o sin espondiloartritis asociada (3), enfermedad de Still del adulto (1) y cirrosis biliar primaria (1). El tiempo transcurrido desde el inicio del fármaco hasta el desarrollo de la uveítis fue de  $30,4 \pm 18$  meses (rango: 8-63). Todos los casos correspondieron a uveítis anterior aguda uni (89%) o bilateral (11%), siendo la forma de presentación clínica más frecuente la asociación de dolor y enrojecimiento ocular (56%). En 2 de ellos (11%) hubo otros cuadros inflamatorios oculares concomitantes (queratitis punctata superficial [QPS] y conjuntivitis folicular, respectivamente) y 10 casos (56%) desarrollaron complicaciones (cataratas 22%, sinequias 16%, desprendimiento vítreo 16% y edema macular 5%). Retrospectivamente se observó que 3 pacientes habían tenido otros episodios de inflamación ocular durante el tratamiento con bifosfonatos antes de la uveítis, correspondiendo a escleritis, epiescleritis y QPS/blefaritis, respectivamente. Todos los casos recibieron tratamiento con corticoides tópicos y ciclopéjicos, suspendiéndose el bifosfonato por el evento ocular solo en uno (6%), por otra causa en 2 (11%) y se mantuvo en los restantes (83%). Durante el período de seguimiento tras el primer episodio de uveítis ( $74 \pm 20,4$  meses) hubo remisión en el 72% de los casos y en el 28% tuvieron un curso recurrente; sin embargo, el 44% desarrollaron otros eventos inflamatorios oculares, incluyendo conjuntivitis, QPS y blefaritis.

En nuestra serie, la mayoría de casos de uveítis asociada con bifosfonatos ocurrieron en mujeres mayores de 60 años, sin

antecedentes de previos de autoinmunidad u otra enfermedad ocular predisponente. Este perfil coincide con el encontrado en el estudio de la cohorte de veteranos canadienses de Etminan et al.<sup>2</sup>. Todas las pacientes habían recibido aminobifosfonatos orales, generalmente por un tiempo prolongado hasta el desarrollo de este efecto adverso. En los casos publicados se describe un amplio rango desde el inicio del fármaco hasta la aparición de la uveítis que va de menos de 24 h hasta varios meses, siendo más corto en los intravenosos y más prolongado con los orales<sup>3,4</sup>. En nuestra serie, también se observó una elevada frecuencia de otros cuadros inflamatorios oculares asociados. Los bifosfonatos han sido relacionados con una amplia variedad de trastornos oculares, la mayoría de ellos inflamatorios, incluyendo conjuntivitis, escleritis, epiescleritis, queratitis, enfermedad inflamatoria orbitaria y neuritis retrobulbar<sup>3,5,6</sup>. Solo en uno de nuestros casos se retiró el bifosfonato por plantearse su relación con la uveítis, mientras que en la mayoría se mantuvo, y esto pudo contribuir a las recurrencias, desarrollo de otros cuadros inflamatorios oculares y secuelas.

Aunque la uveítis, durante el tratamiento con bifosfonatos, es un efecto adverso infrecuente, es importante que los clínicos que prescriben estos fármacos reconozcan esta asociación, y que los pacientes estén informados sobre sus manifestaciones para un diagnóstico y tratamiento tempranos.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses para la publicación de este artículo.

### Bibliografía

- Martín Guillén S, Hurtado García R, Álvarez Cienfuegos A. Uveitis due to bisphosphonates: A rare side effect? [Article in English, Spanish]. *Reumatol Clin*. 2016;12:119.
- Etminan M, Forooghian F, Maberley D. Inflammatory ocular adverse events with the use of oral bisphosphonates: A retrospective cohort study. *CMAJ*. 2012;184:E431–4.
- Pazianas M, Clark EM, Eiken PA, Brixen K, Abrahamsen B. Inflammatory eye reactions in patients treated with bisphosphonates and other osteoporosis medications: Cohort analysis using a national prescription database. *J Bone Miner Res*. 2013;28:455–63.
- Patel DV, Bolland M, Nisa Z, Al-Abuhsi F, Singh M, Horne A, et al. Incidence of ocular side effects with intravenous zoledronate: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Osteoporos Int*. 2015;26:499–503.
- Cordero-Coma M, Salazar-Méndez R, Garzo-García I, Yilmaz T. Drug-induced uveitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14:111–26.
- Pirbhai A, Rajak SN, Goold LA, Cunneen TS, Wilcsek G, Martin P, et al. Bisphosphonate-induced orbital inflammation: A case series and review. *Orbit*. 2015;34:331–5.

Walter Alberto Sifuentes-Giraldo<sup>a,\*</sup>, Cristina Clara Macía-Villa<sup>b</sup> y Mónica Vázquez-Díaz<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España