

## Bibliografía

1. Rudwaleit M, Taylor WJ. Classification criteria for psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24:589-604.
2. Laín Entralgo P. El diagnóstico médico. Barcelona: Salvat Editores; 1982.
3. [consultado 15 Jun 2014]. Disponible en: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/M05-M14>.

Miguel Angel Belmonte-Serrano

Sección de Reumatología, Hospital General de Castellón, Castelló de la Plana, Castellón, España

Correo electrónico: [belmonte@comcas.es](mailto:belmonte@comcas.es)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.10.005>

## Efectividad del certolizumab pegol en el tratamiento de la uveítis anterior crónica asociada a enfermedad de Crohn y espondilitis anquilosante



### Effectiveness of certolizumab pegol in chronic anterior uveitis associated to Crohn's disease and ankylosing spondylitis

Sr. Editor:

El uso fuera de ficha técnica cada vez más extendido de los fármacos anti-factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) han cambiado el panorama terapéutico de las uveítis cuando el tratamiento tópico o sistémico con corticoides e inmunosupresores clásicos no logra controlar la enfermedad.

Certolizumab pegol es un fármaco anti-TNF- $\alpha$  que fue aprobado por la FDA para su uso en enfermedad de Crohn en el año 2008, y para artritis reumatoide por la EMEA y FDA en el año 2009. Recientemente se ha publicado una serie de 7 casos de uveítis tratados con certolizumab pegol. Este es uno de ellos<sup>1</sup>.

Paciente de 33 años afecta desde el año 2003 de episodios recurrentes de uveítis anterior aguda unilateral alternante y espondiloartropatía HLA-B27 positiva, motivo por el cual se encontraba en tratamiento con infliximab a dosis de 3 mg/kg/peso cada 8 semanas. Hasta el año 2004 había sufrido varios episodios recurrentes de uveítis anterior aguda unilateral alternante que se llegaban a controlar con esteroides tópicos. Durante este año el patrón de afectación ocular va cambiando haciéndose los episodios de uveítis anterior más frecuentes y bilaterales asociados a epiescleritis/escleritis, a la vez que debuta con clínica digestiva, diagnosticándose una enfermedad de Crohn tras estudio por colonoscopia y biopsia. Se instaura, por ello, tratamiento con prednisona oral, azatioprina y se aumenta la dosis de infliximab a 5 mg/kg/peso cada 6 semanas. En el año 2010 reaparecen brotes a nivel ocular e intestinal y se decide cambio de fármaco anti-TNF por adalimumab 40 mg semanales. Tras control inicial presenta al año de nuevo brotes de uveítis e ileítis. En octubre del año 2011 en la unidad de uveítis se realiza nuevo cambio a un tercer fármaco anti-TNF, certolizumab pegol 400 mg como dosis inicial y 200 mg cada 2 semanas de mantenimiento, con negativización de Tyndall y resolución de sinequias desde la 2.<sup>a</sup> dosis, pero sin resolución del cuadro intestinal. Precisa ingreso a cargo de digestivo y se decide cirugía de resección ileal en enero del año 2012. Se suspende para la cirugía el tratamiento biológico con brote severo de uveítis en

ojo derecho (AV 0,5, sinequias, tyndal 3+). Precisa corticoide oral y tópico. Tras la cirugía en febrero del año 2012 se retoma de nuevo el tratamiento con certolizumab pegol y azatioprina. En la actualidad permanece inactiva con buena agudeza visual (AV 1,0) y sin brotes hasta marzo del año 2014 que presenta un brote de uveítis unilateral que es controlado con tratamiento tópico (tabla 1).

En algunos casos de uveítis anterior asociada a espondiloartropatías es necesario un tratamiento sistémico de fondo para controlar la actividad inflamatoria y los brotes (fig. 1). La uveítis asociada a la enfermedad de Crohn tiene unas características algo diferentes cursando de una forma más crónica, a veces más agresiva e incluso con afectación intermedia y posterior del ojo a diferencia de la uveítis asociada a la espondilitis anquilosante<sup>2</sup>. Entre los inmunosupresores clásicos para tratar la uveítis anterior tenemos publicaciones que sugieren eficacia de tratamiento con sulfasalazina<sup>3,4</sup> y metotrexato<sup>5</sup>, así como con fármacos anti-TNF- $\alpha$ . Sin embargo, debido a su elevado coste y su indicación fuera de ficha técnica se utilizan como segunda línea. Hay trabajos que describen series de casos y casos aislados de pacientes con uveítis anterior tratados con fármacos anti-TNF- $\alpha$ <sup>6-9</sup>.

Certolizumab es un fármaco anti-TNF pegilado sin fragmento Fc. La pegilación supone la adición de polietilenglicol como «transportador», lo que le aporta ventajas desde el punto de vista farmacocinético<sup>10,11</sup>. Esto podría explicar su eficacia cuando otros fármacos anti-TNF han fracasado.

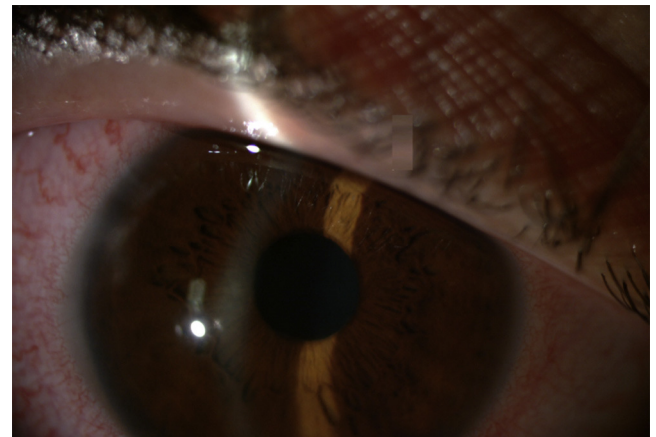


Figura 1. Uveítis anterior con inyección periquerática.

Tabla 1

Patrón de uveítis y tratamientos recibidos

	2003-2010	2010-2011	2012- 2014
Patrón de uveítis	UAARU	UAC	UAC
Tratamiento anti-TNF- $\alpha$	Infliximab	Adalimumab	Certolizumab
Tratamiento inmunosupresor	Azatioprina	Azatioprina	Azatioprina
Tratamiento adyuvante	Infiltración periocular Corticoides orales	Infiltraciones perioculares Corticoides orales	Resección ileal

UAARU: uveítis anterior aguda recidivante unilateral; UAC: uveítis anterior crónica.

La uveítis es una afección que puede tener graves consecuencias. Por ello, el poder implementar un nuevo fármaco para su tratamiento es muy esperanzador. Aunque son necesarios estudios para confirmarlo, la respuesta terapéutica de esta paciente hace suponer que certolizumab pegol podría ser una alternativa terapéutica eficaz para estos enfermos.

## Bibliografía

- Llorenç V, Mesquida M, Sainz de la Maza M, Blanco R, Calvo V, Maíz O, et al. Certolizumab Pegol, a New Anti-TNF- $\alpha$  in the Armamentarium against Ocular Inflammation. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014;1-6. Oct 17.
- Lyons JL, Rosenbaum JT. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthritis. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:61-4.
- Muñoz-Fernández S, Hidalgo V, Fernández-Melón J, Schlincker A, Bonilla G, Ruiz-Sancho D, et al. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol.* 2003;30:1277-9.
- Benítez-Del-Castillo JM, García-Sánchez J, Iradier T, Bañares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye (Lond).* 2000;14:340-3.
- Muñoz-Fernández S, García-Aparicio AM, Hidalgo MV, Platero M, Schlincker A, Bascones ML, et al. Methotrexate: An option for preventing the recurrence of acute anterior uveitis. *Eye (Lond).* 2009;23:1130-3.
- Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2447-51. Review.
- Rudwaleit M, Rødevand E, Holck P, Vanhoof J, Kron M, Kary S, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: Results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:696-701.
- Gueudry J, LeHoang P, Bodaghi B. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents in noninfectious uveitis. *Dev Ophthalmol.* 2012;51:63-78.
- Cordero-Coma M, Salom D, Díaz-Llopis M, López-Prats MJ, Calleja S. Golimumab for uveitis. *Ophthalmology.* 2011;118:1892.e3-4.
- Chapman AP. Pegylated antibodies and antibody fragments for improved therapy: A review. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002;54:531-45.
- Palframan R, Airey M, Moore A, Vugler A, Nesbitt A. Use of biofluorescence imaging to compare the distribution of certolizumab pegol, adalimumab, and infliximab in the inflamed paws of mice with collagen-induced arthritis. *J Immunol Methods.* 2009;348:36-41.

Olga Maiz Alonso<sup>a,\*</sup>, Ana Carmen Blanco Esteban<sup>b</sup>,  
Cesar Antonio Egües Dubuc<sup>a</sup> y David Martínez Zabalegui<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Uveítis, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, Guipúzcoa, España

<sup>b</sup> Unidad de Uveítis, Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, Guipúzcoa, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [olgamaiz@telefonica.net](mailto:olgamaiz@telefonica.net) (O. Maiz Alonso).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.10.006>

## Neumonitis inducida por metotrexato en un paciente con artritis reumatoide seronegativa



### *Pneumonitis induced by methotrexate in a patient with seronegative rheumatoid arthritis*

Sr. Editor:

La neumonitis por metotrexato es una complicación grave (mortalidad: 13-20%)<sup>1</sup> aunque poco frecuente (0,3-7,5%)<sup>2,3</sup> del tratamiento con este antagonista del ácido fólico en pacientes con artritis reumatoide (AR) y otras enfermedades. Típicamente inicia como un cuadro agudo de tos seca, disnea y fiebre, dentro del primer año de tratamiento, con mayor frecuencia en los primeros meses (media: 36-78 semanas)<sup>4</sup>, y con independencia de la dosis pausada, el tabaquismo y el sexo del paciente. Como factores de riesgo se han identificado la edad avanzada, manifestaciones extraarticulares de artritis reumatoide (sobre todo afectación pulmonar), diabetes y creatinina elevada<sup>5</sup>. Si se sospecha, debe suspenderse el metotrexato de inmediato e iniciar tratamiento de soporte respiratorio y esteroides sistémicos a dosis medias-altas; además, se recomienda asociar antibiótico de amplio espectro, cubriendo *Pneumocystis jirovecii*<sup>6</sup>, hasta que se descarte el origen infeccioso<sup>1</sup>.

Presentamos el caso de una paciente de 68 años, que en febrero de 2013 se diagnosticó de artritis reumatoide seronegativa en el contexto de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo II con polineuropatía axonal sensitivo-motora secundaria. Iniciamos tratamiento con prednisona 30 mg/día oral y metotrexato 10 mg/semana oral. En 8 semanas se constata mejoría parcial, por lo que se aumenta metotrexato a 15 mg/semana y se reduce la dosis de esteroides.

Dos meses después, la paciente acude al servicio de urgencias de nuestro hospital con disnea, tos, sudoración, náuseas, fiebre y mareo, de 24 h de evolución. Exploración física: TA 92/56 mmHg, FC 110 lpm, SaO<sub>2</sub> 86%, T<sup>a</sup> 38,4 °C, glucemia digital 178 mg/dl, índice de Glasgow 15/15, maniobras meníngeas negativas, dolor a la palpación abdominal. De las pruebas complementarias destacaba: ECG:

taquicardia sinusal 100 lpm con extrasistolia ventricular aislada; ecografía abdominal: normal; Rx de tórax: condensación alveolar difusa bilateral y cardiomegalia (radiografía previa al inicio de tratamiento reportada como normal); hemograma: hemoglobina 11,4 g/dl, hematocrito 34,4%, VCM 104 fl; coagulación: índice de Quick 51%, dímero D: 5.109 ng/ml; gasometría: ácido láctico 5,8 mmol/l, pH 7,52; creatinina: 1,8 mg/dl (previas normales); procalcitonina 0,11 ng/ml; pro-BNP: 9.130 pg/ml; sedimento de orina: normal. La paciente ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos, donde se inicia terapia de soporte respiratorio (Mk-reservorio 12 lpm y, posteriormente, CPAP) y antibiótico empírico con imipenem, junto con dosis bajas de noradrenalina y metilprednisolona iv; el metotrexato fue suspendido. Los hemocultivos seriados y el cultivo de orina fueron negativos, y la ecocardiografía normal. No se realizó lavado bronquioalveolar<sup>7</sup>. Tras 48 h su estado y los parámetros analíticos mejoraron, por lo que pasó a planta, donde 2 días después estaba asintomática y sin precisar oxigenoterapia. Se realizó TC pulmonar (fig. 1A) en la que se confirma la presencia de patrón bilateral extenso en vidrio deslustrado de predominio periférico, asociado a mínimas condensaciones subpleurales en el lóbulo inferior derecho; el parénquima pulmonar preservado era normal. La paciente fue dada de alta con tratamiento esteroideo oral (0,5 mg/kg) para control en consultas externas; añadimos sulfasalazina oral que se abandonó a las pocas semanas por caída del cabello, dolor abdominal y púrpura palpable en abdomen y raíz de miembros. Así pues, continuamos tratamiento solo con prednisona oral en pauta descendente hasta 7,5 mg/d de mantenimiento. En unas semanas, la paciente estaba completamente recuperada.

Tras 10 meses se realizó una tomografía axial computarizada de alta resolución de control (fig. 1B), donde se evidencia un parénquima pulmonar normal, con desaparición del patrón en vidrio deslustrado. Actualmente, la paciente continúa en remisión clínica de su AR y ha recuperado por completo sus actividades habituales.

Dada la rareza de esta situación, pero su potencial gravedad, se insta al lector a sospecharlo ante un paciente en tratamiento con metotrexato que consulte por cuadro compatible con infección respiratoria y/o insuficiencia cardíaca.