

Respuesta a “Reacción dermatológica fatal después de Infliximab”

Sr. Editor:

Hemos leído con especial interés el caso clínico de la Dra. Roqué y cols.¹ recientemente publicado en su Revista y consideramos de importancia realizar algunos comentarios a las consideraciones y conclusiones de dicho reporte, ya que, si bien interesante, el caso clínico deja abiertos varios interrogantes.

En primer lugar, se describe un evento adverso cutáneo fatal en una paciente añosa con artritis reumatoidea cuyo desenlace fatal podría obedecer a múltiples causas. Consideramos que dicha causalidad no debería ser atribuida de forma categórica y contundente al tratamiento con Infliximab, teniendo en cuenta la posibilidad de otros factores causales y/o concurrentes en el caso clínico descrito, como la exposición a otros fármacos que con mayor frecuencia pueden desencadenar fenómenos vasculíticos y la alta posibilidad de una complicación infecciosa asociada.

Teniendo en cuenta la evolución cronológica y la aparición de lesiones ulcerosas extensas, existen varios diagnósticos diferenciales que podrían también haber desencadenando lesiones similares a las descritas; tales como causas infecciosas (micobacterias, sepsis por gérmenes diversos, endocarditis infecciosa con embolias sépticas), farmacológicas (penicínicos), autoinmunes (poliarteritis nodosa y otras vasculitis necrotizantes) o pseudovasculitis (calcifilaxis).

De hecho, la tórpida evolución del cuadro clínico y su falta de resolución al suspender la terapia biológica, aleja aún más la posibilidad de atribuir el resultado al tratamiento con Infliximab. Apoyando esta apreciación, un repaso de la secuencia de los hechos puede ayudar a comprenderlos mejor. Posterior a la segunda dosis de Infliximab aparece un cuadro de celulitis, que progresa a celulitis necrotizante (necrosis licuefactiva con PMN; muy característico de infecciones bacterianas), a lo cual se asocia un fenómeno de Raynaud seguido de vasculitis leucocitoclástica, cuadro inespecífico vinculable a múltiples causas, dentro de éstas infecciosas o farmacológicas. A pesar del tratamiento, la paciente desarrolla úlceras necrotizantes y fallece. Si bien el aislamiento de gérmenes fue negativo, siendo importante destacar que la paciente

se encontraba bajo tratamiento con antibióticos antes de desarrollar el cuadro necrotizante, pudiendo presentar en consecuencia cultivos negativos.

Otro aspecto interesante a destacar es que la paciente era seronegativa para factor reumatoideo y anti-CCP. Si se tienen en cuenta las aftas orales, la artritis, el fenómeno de Raynaud, las lesiones nodulares de paniculitis, las lesiones isquémicas en los pulpejos de los dedos, resulta plausible considerar además otra enfermedad del tejido conectivo distinta de la artritis reumatoidea o un síndrome de superposición en el espectro de la esclerodermia.

Entre las posibles causas a considerar para este caso clínico, se encuentran también las reacciones medicamentosas, y cabe destacar que esta paciente continuó recibiendo metotrexato, el cual podría haber sido otro posible factor causal de la vasculitis cutánea. Ciertos grupos de pacientes presentarían una mayor predisposición a padecer reacciones adversas cutáneas asociadas a medicamentos. Existe una alta incidencia de reacciones de hipersensibilidad en pacientes con estados de inmunosupresión, por ejemplo debido a infecciones virales (Virus de Epstein-Barr o VIH), al uso de inmunosupresores o a la inmunosenescencia propia de los pacientes añosos como en este caso².

Dentro de las vasculitis cutáneas desencadenadas por drogas, el tipo más común es la vasculitis leucocitoclástica, resultando a menudo difícil de identificar la causa primaria, debiendo excluirse en primer lugar infecciones, malignidad y enfermedad del tejido conectivo. En la Tabla 1 se detallan las drogas frecuentemente implicadas en el desarrollo de vasculitis cutáneas, siendo más frecuente las observadas con los penicínicos y el propio metotrexato que con el uso de fármacos anti-TNFs.

Respecto de los eventos adversos cutáneos por el uso de anti-TNFs, han sido descritas reacciones adversas dermatológicas asociadas al tratamiento con anti-TNF; sin embargo los reportes de vasculitis necrotizantes son escasos. Las reacciones adversas cutáneas más frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) observadas con el uso de Infliximab han sido la aparición o empeoramiento de psoriasis como psoriasis pustulosa, urticaria, rash inespecífico, prurito, hiperhidrosis, piel seca, dermatitis por hon-

Alopurinol
Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
Aspirina
Betalactámicos
Carbamazepina
Carbimazol
Cotrimoxazol
Diltiazem
Eritromicina
Factores de crecimiento hematopoyéticos
Furosemida
Hidralazina
Interferones
Inhibidores del TNF- α
Metotrexato
Minociclina
Penicilamina
Propiltiouracilo
Retinoides
Sales de oro
Sulfasalazina
Sulfonamidas
Tiazidas
Trombolíticos

Tabla 1. Fármacos que pueden causar frecuentemente vasculitis cutánea.

gos, eczema, alopecia; en tanto que las reacciones poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) incluyeron la celulitis, erupción bullosa, onicomiosis, seborrea, rosácea, papiloma cutáneo, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel; y de muy baja frecuencia o raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) la necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, eritema nodoso y forunculosis³⁻⁵. La baja frecuencia de eventos vasculíticos descritos asociados a Infiximab aleja aún más la posibilidad de que el evento sufrido por la paciente pueda ser atribuido exclusivamente a su uso.

En conclusión, consideramos que no es posible asumir que las complicaciones descritas en el caso clínico publicado por la Dra. Roqué fueron inmunomediadas y directamente asociadas al tratamiento con fármaco biológico, debido a la alta probabilidad de que pudieran haber estado asociadas a un cuadro infeccioso no controlado, en el marco de inmunosupresión en un huésped añoso y por lo tanto de mayor riesgo infectológico. En tal sentido, el mismo artículo plantea varias causas posibles o diagnósticos diferenciales que no pudieron ser

descartados. Al igual que con otras clases de fármacos, la patogénesis de las reacciones cutáneas inducidas por los anti-TNFs puede ser de causa inmunológica o no inmunológica. Si bien los inhibidores del TNF pueden desencadenar procesos inmunomediados, los mismos suelen remitir espontáneamente ante la suspensión del fármaco o con mínimas intervenciones terapéuticas. Una rigurosa búsqueda de factores causales debe ser prioritario ante la aparición de cuadros vasculíticos en pacientes inmunosuprimidos. Así mismo, un adecuado y correcto programa de farmacovigilancia y reporte de eventos adversos de aquellos pacientes tratados con biológicos, podría resultar beneficioso para los pacientes, la comunidad médica y la industria farmacéutica.

Bibliografía

1. Roqué C. et al Reacción dermatológica fatal después de infliximab. *Rev Arg Reumatol*. 2013;24(1):44-48.
2. Nigen S, Knowles SR, Shear NH. Drug eruptions: approaching the diagnosis of drug-induced skin diseases. *J Drugs Dermatol* 2003; 3:278-99.
3. REMICADE® (infliximab) [package insert]. Malvern, PA: Centocor Ortho Biotech, Inc; July 2010.
4. Denadai R, Texeira FV, Saad-Hossne R. The onset of psoriasis during the treatment of inflammatory bowel diseases with infliximab: should biological therapy be suspended? *Arq Gastroenterol* 2012; 49:172-6.
5. Joyau C, Veyrac G, Dixneuf V, Jolliet P. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect? *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30:700-6.

Federico Zazzetti¹, Mariano L. Aldunate¹, Luis Pliego²

¹ Gerente médico área Inmunología, laboratorio Janssen, Latinoamérica Sur.

² Director área médica y regulatoria, laboratorio Janssen, Latinoamérica Sur.

Correspondencia

Mendoza 1259 (C1428DJG) Buenos Aires – Argentina

E-mail: fzazzet@its.jnj.com

Respuesta a la carta

En respuesta al planteamiento sobre el artículo publicado en la Revista Argentina de Reumatología 2013; 24(1) 44-48, paso a explicar, no en orden de lo planteado, sino de ciertos acontecimientos, que: el diagnóstico de artritis reumatoidea reunía los criterios suficientes tanto ACR 1987 como ACR/Eular 2010 para la misma. El mismo fue hecho en el año 1994 y desde entonces visto por diversos reumatólogos que no consideraron otro diagnóstico. El hecho de presentar úlceras bucales (estado de inmunodepresión), lesiones isquémicas en los dedos (la AR cursa con vasculitis digital dentro de sus variantes vasculíticas, ¿artritis?, fenómeno de Raynaud (la AR presenta en su evolución hasta 30% de Raynaud). No reunía criterios de otra colagenopatía. Y el hecho de tener FR negativo no invalida el diagnóstico.

Segundo, el planteamiento de una reacción vasculítica a algunas de las drogas que la paciente recibía en ese momento la descarto totalmente, ya que el metotrexato lo tomaba desde hacía mucho tiempo y las reacciones tanto dérmicas como pulmonares se instauran en los primeros tiempos del tratamiento. Sobre antibioticoterapia recibida en primera línea (amoxicilina, cefalosporinas y ciprofloxacina) ya las había recibido anteriormente la paciente sin ningún tipo de complicación.

Tercero: sobre el presunto caso de una infección primero local (en muñeca y después generalizada (tipo sepsis) fue el primer y sostenido diagnóstico que se presumió en dicha paciente. El hecho de pancultivarla en varias oportunidades e incluso siendo estos negativos para distintos gérmenes, hongos y micobacterias se rotaron los esquemas antibióticos. Por lo tanto no se consideraron estas lesiones y la evolución de la paciente como causa infecciosa primaria.

Cabe aclarar que este caso problemas fue discutido en múltiples oportunidades por el Servicio de Clínica Médica, de Inmunología e Inmunopatología, de Dermatología, de Infectología con el apoyo de Laboratorio Central y Laboratorio de Microbiología y el mismo Servicio de Reumatología, con múltiples diagnósticos presuntivos, llegándose a la conclusión de Vasculitis por hipersensibilidad a Infliximab (Causa-Efecto). Si bien la frecuencia de fenómenos vasculíticos descriptos en asociación a Infliximab son bajos, **serían aún más bajos si nadie publicara estos hallazgos.**

En conclusión, asumimos que las complicaciones descriptas en el caso clínico publicado fueron inmuno-mediadas y directamente asociadas al fármaco biológico, teniendo en consideración otros aspectos en el desenlace fatal, como la edad de la paciente, años de AR y probable cuadro infeccioso asociado.

Eduardo Mussano

Jefe Servicio Reumatología Hospital Nacional de Clínicas