



Informe de caso

Inhibidor de Janus quinasas como opción terapéutica en artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial asociada: reporte de 4 casos



Lina María Saldarriaga-Rivera^{a,b,*} y Víctor Jaime López-Villegas^{a,b}

^a Grupo de investigación en Medicina Interna, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia

^b Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de diciembre de 2017

Aceptado el 26 de febrero de 2018

On-line el 30 de abril de 2018

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Enfermedades pulmonares

intersticiales

Inhibidor de quinasas Janus

Terapia biológica

R E S U M E N

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica que en las últimas décadas ha tenido múltiples opciones terapéuticas. Con la información disponible en la literatura no se recomienda el uso de terapia biológica en pacientes con enfermedad pulmonar difusa, dado que estos medicamentos pueden exacerbar el compromiso pulmonar. Un medicamento de más reciente aparición es el inhibidor de la enzima Janus quinasa, el cual es una opción terapéutica en monoterapia o combinado para pacientes con AR en moderada y alta actividad de la enfermedad, con contraindicación al uso de FARME sintéticos o biológicos, y en pacientes con fallo terapéutico, no obstante, su seguridad a nivel pulmonar no ha sido evaluada en ensayos clínicos y la información disponible es escasa. Describimos el tratamiento, seguimiento y resultados del uso de tofacitinib en 4 pacientes con enfermedad pulmonar secundaria a AR en una serie de casos.

© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

Janus kinase inhibitors as a therapeutic option in rheumatoid arthritis and associated interstitial lung disease. Report of four cases

A B S T R A C T

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic disease that, in the last decades, has had multiple therapeutic options. With the information available in the literature, the use of biological therapy in patients with diffuse pulmonary disease is not recommended, given that these medications can exacerbate lung involvement. A newer drug is the inhibitor of the enzyme Janus kinase, which is an option in the single or combined therapy or combined for patients with RA of moderate and high activity of the disease with contraindication to the use of synthetic or biological DMARDs and in patients with therapeutic failure. However,

Keywords:

Rheumatoid arthritis

Interstitial lung diseases

Janus kinase inhibitors

Biological therapy

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vasculitisreumato@gmail.com (L.M. Saldarriaga-Rivera).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.02.002>

0121-8123/© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

its safety at the pulmonary level has not been evaluated in clinical trials and the available information is scarce. A description is presented of the treatment, follow-up, and results of the use of tofacitinib in a series of four patients with pulmonary disease secondary to RA.

© 2018 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.

All rights reserved.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, caracterizada por inflamación articular crónica, pero también es considerada un síndrome sistémico que incluye manifestaciones extraarticulares tales como nódulos reumatoides, vasculitis, afectación pulmonar y cardiovascular, entre otras comorbilidades¹.

La afectación pulmonar en el paciente con AR es diversa, incluyendo enfermedad del parénquima (enfermedades pulmonares intersticiales [EPI]), inflamación de la pleura (engrosamiento pleural y derrame), vía área y vasculatura pulmonar (vasculitis e hipertensión pulmonar)².

En los últimos años ha ocurrido una transformación en el tratamiento de la AR con la aparición de medicamentos biológicos que disminuyen la progresión de la enfermedad y mejoran significativamente los síntomas articulares, la función y la calidad de vida³; y hoy en día son recomendados en las principales guías de manejo para el paciente con síntomas persistentes no controlados con los denominados fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos (FARMES)^{4,5}. Sin embargo, muchas publicaciones de casos han relacionado varios FARMES, en particular metotrexato, y la terapia biológica con exacerbación y eventos adversos respiratorios graves⁶, lo cual ocurre por diferentes mecanismos, entre ellos la inducción de reacciones idiosincrásicas secundaria a los medicamentos, modificación y aceleración de una EPI preexistente a un fenotipo más agresivo e incremento de la susceptibilidad a infecciones⁷. Por lo anterior, hoy en día la seguridad de la terapia biológica y algunos FARMES en pacientes con EPI asociada a AR (EPI-AR) permanece incierta, hecho que ha llevado al mayor uso de corticoides y medicamentos inmunosupresores tales como azatioprina o micofenolato de mofetil en estos pacientes, evitando efectos adversos pulmonares indeseables. Un medicamento de más reciente aparición es el inhibidor de la enzima Janus quinasa (tofacitinib), el cual es una opción terapéutica en monoterapia o combinado para pacientes con AR en moderada y alta actividad de la enfermedad, con contraindicación al uso de FARMES sintéticos o biológicos y en pacientes con fallo terapéutico^{4,5}, no obstante, su seguridad a nivel pulmonar no ha sido evaluada en ensayos clínicos y la información disponible es escasa.

Aquí se describe el tratamiento, seguimiento y resultados del uso de tofacitinib en 4 pacientes con enfermedad pulmonar secundaria a AR en una serie de casos.

Caso 1. Paciente mujer de 80 años, con historia de AR de 11 años de evolución, con fallo terapéutico a hidroxicloroquina y metotrexato (MTX), en tratamiento con leflunomida, sulfasalazina y prednisona, sin control adecuado de su enfermedad. Ingresó en hospitalización con artritis en los codos, las muñecas, las articulaciones metacarpofalángicas (MCF)

e interfalángicas proximal (IFP), las rodillas y los tobillos bilateral, asociado a disnea de medianos esfuerzos. Factor reumatoide (FR): 512, anticuerpos anti citrulina (anti-CCP): > 200, PCR: 31, VSG: 117, TAC de tórax: neumopatía intersticial con patrón neumonía intersticial no específica y derrame pleural bilateral. DAS-28-PCR: 6,46, DAS-28-VSG: 7,60. Se realizó protocolo de pulsoterapia para neumopatía intersticial asociada a AR, suspendiendo leflunomida por toxicidad pulmonar, se descartó el uso de anti-TNF por estar contraindicado al exacerbar el cuadro pulmonar. La paciente fue tratada con tofacitinib 10 mg/día previo tamizaje para hepatitis B, C y tuberculosis latente. Evoluciona con mejoría del cuadro clínico y de los parámetros de laboratorio a baja actividad de la enfermedad, sin exacerbación pulmonar después de 12 meses de seguimiento, sin reingreso hospitalario.

Caso 2. Paciente varón de 78 años, AR hace 15 años, tratado con hidroxicloroquina, sulfasalazina, sin control adecuado de su enfermedad. Suspendido MTX y leflunomida por neumopatía intersticial patrón neumonía intersticial usual, uso crónico de prednisona. Artritis MCF e IFP, rodillas, asociado a disnea de pequeños esfuerzos. FR: 64, anti-CCP: > 200, PCR: 25, VSG: 48, DAS-28-PCR: 5,7, DAS-28-VSG: 6,4. Recibió pulsos de metilprednisolona y posteriormente tofacitinib 10 mg/día, presentando mejoría del cuadro clínico, sin exacerbación pulmonar después de 8 meses de seguimiento, sin reingreso hospitalario.

Caso 3. Paciente mujer de 83 años, con antecedentes de cirrosis hepática. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) Gold C, neumopatía intersticial patrón no específica, AR tratada con hidroxicloroquina y prednisona. Suspendido MTX y leflunomida por cirrosis hepática. Artritis simétrica en manos y rodillas. FR: 8,0, anti-CCP: 8,8, PCR: 23, VSG: 34, DAS-28-PCR: 5,1, DAS-28-VSG: 5,7. Recibió pulsos de metilprednisolona, tofacitinib 10 mg/día, presentando mejoría del cuadro clínico. Sin exacerbación pulmonar después de 9 meses de seguimiento, sin reingreso hospitalario.

Caso 4. Mujer de 60 años, con antecedente de diabetes mellitus, necrosis avascular en el húmero, uso de prednisona por más de 10 años, neumopatía intersticial patrón neumonía intersticial usual, AR tratada con cloroquina y MTX. Artritis en MCF, IFP y rodillas bilateral. FR: 69,2, anti-CCP: > 200, PCR: 16, VSG: 45, DAS-28-PCR: 3,2, DAS-28-VSG: 3,8. Inició tofacitinib 10 mg/día, presentando mejoría del cuadro clínico, sin exacerbación pulmonar después de 10 meses de seguimiento, sin reingreso hospitalario.

Discusión

El objetivo principal del manejo del paciente con AR es el control de la inflamación, la prevención del daño articular y

mejorar la función física¹. El tratamiento requiere un abordaje por pasos de acuerdo con el nivel de actividad de la enfermedad iniciando con FARMES, los cuales constituyen la piedra angular del manejo farmacológico y cuando los pacientes no responden al manejo de primera línea, pasando al uso de tratamientos biológicos^{1,4,5}. Sin embargo, su uso puede ser problemático en el paciente con enfermedad pulmonar intersticial asociada a AR, por el riesgo de exacerbación y progresión de la enfermedad de forma acelerada^{6,7}. Esta preocupación surge después de la publicación de más de 100 casos donde exacerbaciones fatales por EPI-AR fueron seguidas al inicio de los primeros agentes anti TNF⁸, lo cual se ha comprobado también para los más nuevos anti TNF⁹⁻¹¹.

Si bien los datos son insuficientes para diferenciar los perfiles de seguridad de los diferentes fármacos empleados en AR, no es seguro el uso de anti TNF, particularmente en pacientes con EPI preexistente, los cuales han sido excluidos de los estudios, y por ende, la información acerca de las exacerbaciones no ha sido evaluada¹².

El inhibidor selectivo de la molécula de Janus quinasa intracelular (tofacitinib) ha sido indicado para pacientes con AR activa con fallo terapéutico a FARMES o a otros agentes inhibidores de TNF, pudiendo ser usado en monoterapia o terapia combinada para control de la enfermedad^{4,5}. Este medicamento se considera dentro del grupo de los FARME de origen sintético, a pesar de que interfiere con una vía biológica un nivel más adelante que algunos medicamentos biológicos disponibles¹³. Hasta la fecha no se han reportado casos de exacerbación o eventos respiratorios graves secundarios al tofacitinib. En un estudio fase III de este agente en combinación con metotrexato, realizado en 717 pacientes, de los cuales 513 recibieron tofacitinib, fueron reportados 2 casos nuevos de EPI y un caso de sarcoidosis pulmonar, en un seguimiento a un año¹⁴. En otro estudio 3 casos de EPOC, uno de ellos en combinación con EPI fue observado con el uso de tofacitinib en monoterapia en 611 pacientes que fueron seguidos a 6 meses¹⁵. Sin embargo, determinar la causalidad del tratamiento resulta difícil y hasta el momento no hay ensayos clínicos que evalúen la seguridad del inhibidor de JAK en pacientes con EPI-AR. Aun cuando en menos del 1% de los pacientes incluidos en los 2 estudios anteriores fue descrita una complicación pulmonar, su uso se ha restringido probablemente al extrapolar los datos de publicaciones de los otros FARMES y anti TNF.

Dada la escasa información se reporta una serie de 4 casos de pacientes con AR y EPI preexistente, con moderada/alta actividad de la enfermedad, en quienes no se lograron metas de tratamiento con FARMES, por lo que fue iniciado tofacitinib solo o en combinación. Para el tiempo de seguimiento (entre 8 y 12 meses) no encontramos exacerbación de la enfermedad intersticial. Esta descripción es importante porque es el primer reporte del uso de inhibidores de la Janus quinasa en pacientes con EPI preexistente, sin evidencia de exacerbación de su condición pulmonar, con un periodo de seguimiento hasta de un año y con claras indicaciones para control de la actividad de la enfermedad.

En conclusión, aunque los inhibidores de la Janus quinasa no hacen parte del estándar de manejo en el paciente con EPI-AR, nuestra experiencia ha resultado beneficiosa. Sin

embargo, se deben esperar estudios para direccionar la terapia futura en este grupo de pacientes.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2016;388:2023-38.
- Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev*. 2015;24:1-16.
- Curtis JR, Singh JA. Use of biologics in rheumatoid arthritis: Current and emerging paradigms of care. *Clin Ther*. 2011;33:679-707.
- Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res*. 2016;68:1-25.
- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017.
- Hallowell RW, Horton MR. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: Spontaneous and drug induced. *Drugs*. 2014;74:443-50.
- Jani M, Hirani N, Matteson EL, Dixon WG. The safety of biologic therapies in RA-associated interstitial lung disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:284-94.
- Pérez-Álvarez R, Pérez-de-Lis M, Díaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis and Rheum*. 2011;41:256-64.
- Huggett MT, Armstrong R. Adalimumab-associated pulmonary fibrosis. *Rheumatology*. 2006;45:1312-3.
- Gaspole IN, Hoy RF, Ryan PF. A case of certolizumab-induced interstitial lung disease in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2013;52:2302-4.
- Wendling D, Vidon C, Godfrin-Valnet M, Rival G, Guillot X, Prati C. Exacerbation of combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome during tocilizumab therapy for rheumatoid arthritis. *J Bone Spine*. 2013;80:670-1.
- Herrinton LJ, Harrold LR, Liu L, Raebel MA, Taharka A, Winthrop KL, et al. Association between anti-TNF-alpha therapy and interstitial lung disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22:394-402.
- Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:3-5.
- Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Mejjide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:508-19.
- Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:495-507.