

Toxicidad pulmonar aguda grave secundaria al uso de infliximab biosimilar en un paciente con enfermedad de Crohn



Acute severe pulmonary toxicity due to biosimilar infliximab in a Crohn's disease patient

El infliximab es un anticuerpo contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) usado en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Su uso está asociado a complicaciones pulmonares infecciosas e inmunológicas, entre las que se incluye la enfermedad intersticial pulmonar¹.

Presentamos el caso de un varón de 54 años de edad, fumador activo, con índice paquete-año de 15 y con una enfermedad de Crohn ileocólica de 14 años de evolución. Requirió tratamiento de mantenimiento con tiopurinas durante 46 meses, que fueron suspendidas al demostrarse la remisión prolongada. En los 9 meses posteriores presentó un brote grave que fue tratado de inicio con metilprednisolona intravenosa. Posteriormente, se añadió infliximab biosimilar Inflectra®, azatioprina y cotrimoxazol de mantenimiento.

El paciente consultó por dolor torácico y disnea 18 días después de recibir la segunda dosis de infliximab. Estaba afebril, taquicárdico y taquipneico. En la gasometría arterial (oxígeno con gafas nasales a 4 l/min) presentaba: pO₂ = 67 mmHg, pCO₂ = 37 mmHg, bicarbonato = 24 mM/l. En el resto de la analítica solo destacaba una proteína c reactiva = 115 mg/l (normal < 5 mg/l), dímero-D = 900 ng/ml (normal \leq 500 ng/ml) y factor reumatoide = 54,1 UI/ml (normal < 40). Una angiotomografía computarizada (angio-TAC) de tórax detectó defectos de repleción en las arterias pulmonares segmentarias y afectación pulmonar en mosaico difusa, bilateral y simétrica (fig. 1 A). El ecocardiograma y la ecografía Doppler de miembros inferiores fueron normales. Se inició heparina de bajo peso molecular (HBPM) 1 mg/kg de peso cada 12 h. A pesar de ello, presentó un deterioro respiratorio grave que requirió ingreso en Cuidados Intensivos. Una nueva angio-TAC objetivó empeoramiento radiológico, con opacidades en vidrio deslustrado y áreas de engrosamiento septal (fig. 1 B). El estudio broncoscópico fue negativo para micobacterias, *Pneumocystis jiroveci*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Aspergillus*. Con el diagnóstico

de presunción de neumonitis intersticial, se añadieron piperacilina/tazobactam, cotrimoxazol y metilprednisolona por vía intravenosa.

El paciente experimentó una mejoría progresiva y fue dado de alta con metilprednisolona por vía oral, azatioprina, cotrimoxazol, HBPM y oxigenoterapia. Se suspendió el infliximab biosimilar y se prescribió vedolizumab (anticuerpo antiintegrina alfa-4 beta-7) para evitar empleo de otros fármacos anti-TNF- α . Seis meses después del alta se retiró la oxigenoterapia y desaparecieron las consolidaciones peribronquiales, persistiendo un patrón inespecífico en mosaico y unas bronquiectasias mínimas (fig. 1 C).

Ninguno de los otros medicamentos a los que el paciente estuvo expuesto durante este período se ha relacionado con el desarrollo de una enfermedad pulmonar intersticial. Por lo tanto, y dado que la reexposición sería tanto peligrosa como no ética, atribuimos el evento adverso al infliximab biosimilar.

En los pacientes con EII, las complicaciones pulmonares más frecuentes vienen derivadas del desarrollo de episodios de tromboembolia pulmonar¹, puesto que sus manifestaciones extraintestinales rara vez afectan al sistema respiratorio. Otras complicaciones, como la toxicidad pulmonar por fármacos (mesalazina, metotrexato, etc.), son menos frecuentes¹.

Entre las complicaciones no infecciosas del uso de infliximab se encuentra la neumonía intersticial. Aunque su incidencia es desconocida, en algunos registros se estima en torno a un 2,9%². Es más frecuente en varones, ancianos y con antecedentes personales de enfermedad pulmonar o de uso de glucocorticoides³.

Existen pocos casos descritos de pacientes con EII y neumonitis intersticial secundaria a infliximab⁴ y no hemos encontrado ninguno hasta ahora asociado a infliximab biosimilar.

En España se describió una serie de 122 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) asociado al tratamiento con anti-TNF- α , la mayoría por artritis reumatoide y casi la mitad tratados con infliximab⁵. La EPID apareció una media de 26 semanas tras la administración con clínica de disnea, fiebre y tos⁵. La mayoría de los pacientes fueron tratados con corticoides, a los que se asociaron en ocasiones otros inmunosupresores, y la tasa de mortalidad fue del 29%⁵.

En nuestro caso, el paciente presentó una buena evolución de la afectación pulmonar con tratamiento corticoideo, permaneciendo asintomático en la actualidad.

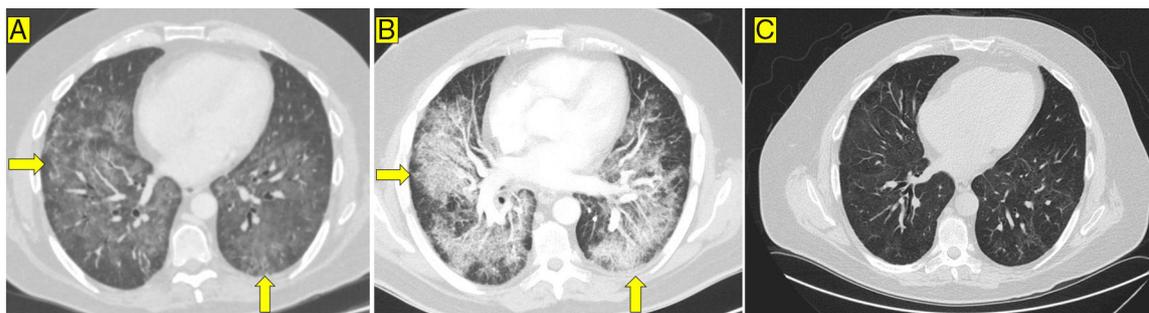


Figura 1 TAC torácica. Evolución radiológica de la afectación pulmonar intersticial.

En conclusión, a pesar de que las complicaciones infecciosas sean las más frecuentes, se debe sospechar la afectación pulmonar inflamatoria por fármacos anti-TNF- α ante la aparición de síntomas respiratorios o de un deterioro del intercambio gaseoso. Esta complicación, descrita con el infliximab generador, puede presentarse con el infliximab biosimilar. Es importante reiterar que los pacientes que reciban fármacos anti-TNF- α , especialmente si tienen factores de riesgo, pueden desarrollar EPID, con el objeto de realizar un diagnóstico y un manejo precoz de esta complicación.

Este caso fue comunicado al SEFV por los autores.

Bibliografía

1. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10:239–54.
2. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Symmons DP. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1086–91.
3. Curtis JR, Sarsour K, Napalkov P, Costa LA, Schulman KL. Incidence and complications of interstitial lung disease in users of

tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumor necrosis factor α agents, a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:319.

4. Sen S, Peltz C, Jordan K, Boes TJ. Infliximab-induced nonspecific interstitial pneumonia. *Am J Med Sci*. 2012;344:75–8.
5. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-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 Rheum*. 2011;41:256–64.

R. Ríos León^{a,*}, A. Jaureguizar Oriol^b, A. López-Sanromán^a, D. Jiménez Castro^b, R. Nieto Royo^b y A. Albillos Martínez^a

^a Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Neumología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raquelriosleon@gmail.com (R. Ríos León).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.01.013>
0210-5705/

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Fístula pancreatopleural en relación con coledocolitiasis: una complicación infrecuente en la pancreatitis aguda



Pancreaticopleural fistula associated with choledocholithiasis: An infrequent complication of acute pancreatitis

La fístula pancreatopleural es una complicación infrecuente pero potencialmente grave de la pancreatitis, con una incidencia en torno al 0,4-4,5% de los pacientes con pancreatitis crónica¹, siendo más frecuente en la etiología alcohólica y cuando aparecen pseudoquistes². Se produce por la disrupción en la cara posterior del conducto pancreático, bien de forma directa o más frecuentemente a través de la rotura de un pseudoquiste³ o colección necrótica, llegando la secreción pancreática al espacio pleural por el hiato aórtico o esofágico o más raramente por vía transdiafragmática². La presentación clínica más habitual es en forma de disnea secundaria a derrame pleural que aparece hasta el 75% de los casos, siendo en su mayor parte de localización izquierda⁴.

Se presenta el caso de un varón de 72 años con antecedentes de pancreatitis aguda necrosante en abril de 2013 que requirió ingreso en la UCI por sepsis secundaria a necrosis infectada. El paciente desarrolló fistulización intestinal espontánea de la colección con trombosis de la vena esplénica, de la vena mesentérica superior y desarrollo de hipertensión portal segmentaria izquierda con esplenomegalia y circulación colateral. Posteriormente, precisó ingresos en octubre de 2015 y septiembre de 2016 por fiebre

secundaria a colección necrótica tratados de forma conservadora con antibioterapia dada la presencia de fistulización intestinal. Presentó buena evolución clínica sin requerir abordaje invasivo, por lo que se decidió seguimiento ambulatorio. En enero de 2017 ingresó por disnea secundaria a derrame pleural izquierdo, requiriendo drenaje pleural con líquido compatible con exudado. Ante la elevación de la amilasa pleural (9.317 U/l) se solicitó TC toracoabdominal que mostró extensión craneal de la colección necrótica de la cola pancreática hacia la región subfrénica con fistulización transdiafragmática al espacio pleural izquierdo. Además, se observó coledocolitiasis yuxtapapilar no visualizada en exploraciones previas, que se confirmó mediante colangiografía por resonancia magnética (colangio-RM). Dada la estabilidad del paciente se inició tratamiento con octreótido (100 μ g/8 h) con mejoría clínica, aunque con persistencia del derrame pleural. Dada la localización distal de la rotura del conducto pancreático asociado a colección necrótica se decidió finalmente, tras considerar abordaje endoscópico de la fístula la realización de tratamiento combinado mediante colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) para extracción de la coledocolitiasis y posterior intervención quirúrgica con pancreatectomía distal y esplenectomía ante la presencia de hipertensión portal segmentaria izquierda y el contacto de la colección con la cara visceral del bazo (fig. 1). El paciente evolucionó de forma satisfactoria con desaparición del derrame pleural, encontrándose actualmente asintomático.

La fístula pancreatopleural supone un reto tanto diagnóstico como terapéutico. El diagnóstico se basa en el análisis del líquido pleural y en pruebas de imagen. El líquido pleural presenta proteínas altas (> 3 g/dl) y una concentración de amilasa elevada (> 1.000 U/l), si bien se pueden encontrar