

CARTA CLÍNICA

Alternativa terapéutica en una paciente con artritis reumatoide sin posibilidad de tratamiento con metotrexato por síndrome tóxico por aceite de colza



An alternative therapy in a patient with rheumatoid arthritis with no possibility of treatment with methotrexate as a result of a toxic syndrome due to colza oil

Introducción

El tratamiento con metotrexato supone el primer escalón terapéutico de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) en el tratamiento de la artritis reumatoide, enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos celulares, que consiste en una sinovitis crónica poliarticular simétrica incapacitante y con acortamiento medio de la supervivencia de unos 5 años si no se trata de forma correcta^{1,2}. Su acción comienza a las 3-4 semanas de inicio de tratamiento con una respuesta máxima a los 2-4 meses. Como acontecimientos adversos más frecuentes se han descrito mucositis, depresión de médula ósea, fibrosis hepática y neumonitis². Otra línea de tratamiento son los FAME biológicos, que actúan sobre dianas terapéuticas específicas y que han supuesto una mejoría, tanto por su eficacia como por la optimización de uso de los FAME tradicionales. Las reacciones alérgicas asociadas a la infusión o en la zona de inyección, junto con las infecciones respiratorias, la reactivación de tuberculosis y el aumento de incidencia de tumores, suponen las reacciones adversas más frecuentes^{3,4}. Se presenta un caso clínico cuya dificultad de manejo clínico correcto radica en el tratamiento efectivo de la artritis reumatoide en una paciente afectada de síndrome tóxico por aceite de colza adulterado y desarrollo de fibrosis pulmonar secundaria, en cuyo caso está contraindicado el uso de metotrexato y está desaconsejado el uso de FAME biológicos por el riesgo de desarrollo de tuberculosis pulmonar y de otras infecciones respiratorias.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 76 años, sin alergias ni factores de riesgo cardiovascular conocidos, con antecedentes



Figura 1 Deformidad de manos en etapa tardía en artritis reumatoide, con desviación cubital de articulaciones metacarpofalángicas, deformidad en cuello de cisne de los dedos y deformidad en ojal del pulgar.

personales de artritis reumatoide con grave afectación de manos y rodillas, síndrome tóxico por aceite de colza adulterado con fibrosis pulmonar secundaria y artropatía esclerodermiforme, con bronquiectasias por tracción colonizadas por *Pseudomonas*, pleuritis en juventud, acuñaamiento anterior L4 y monoparesia derecha como secuela de ictus lacunar. Intervenido de cirugía paliativa antigua de manos. El tratamiento actual de la paciente es naproxeno 550/24 h, paracetamol 1 g/8 h, metilprednisolona 30 si brotes, azitromicina 3 días por semana, salbutamol si disnea y budesonida 2 inhalaciones/12 h.

Como situación basal, presenta dificultad para actividades básicas de la vida diaria. No OCD. Disnea clase I-II NYHA. Doble continente. No deterioro cognitivo. Acude a primera consulta de Reumatología para revisión de artropatía escleriforme y artritis reumatoide. Refiere dolor y deformidad en manos desde hace más de 30 años, con rigidez matutina de más de 2 h (fig. 1). Tras el diagnóstico de artritis reumatoide, siguió tratamiento con metotrexato, con mejoría clínica importante. Con posterioridad, contrajo síndrome tóxico por aceite de colza adulterado, desarrollando fibrosis pulmonar secundaria al mismo, por lo que hubo que suspender el tratamiento con metotrexato debido al empeoramiento de la fibrosis pulmonar que padecía.

No fiebre. No tos. No expectoración. No hemoptisis. No síndrome constitucional. En la exploración física se evidencian nódulos reumatoideos subcutáneos en manos con deformidad completa de las mismas. No eritema, no induración. No otros datos de artritis activa. La auscultación pulmonar evidencia murmullo vesicular disminuido de manera global, con crepitantes secos más acusados en las



Figura 2 Imagen de TC, donde se evidencian bronquiectasias bibasales con contenido en su interior asociados a patrón intersticial.

bases. Se solicita analítica completa para valorar reactantes de fase aguda con hemoglobina 10,9 g/dl, hematocrito 32,5%, velocidad de sedimentación globular 84 mm/h, fibrinógeno 707 mg/dl, proteína C reactiva 3,54 mg/dl, factor reumatoide 262,2 IU/ml, hierro 28 µg/dl, anticuerpos anti péptidos citrulinados cíclicos + 55,45 U/ml. La paciente sigue revisiones por Neumología para control de fibrosis pulmonar y bronquiectasias. Desde este servicio, solicitaron tomografía computarizada de control (fig. 2.), que muestra bronquiectasias bibasales con contenido en su interior, asociadas a patrón intersticial con engrosamiento de septos interlobulillares, dudosa panalización y discreta pérdida de volumen en el hemitórax izquierdo.

Tras valorar los resultados y dada la estabilidad de la paciente dentro de su enfermedad de base, se decide nuevo control analítico y radiológico en 3 meses, iniciamos leflunomida, con mejoría clínica, manteniendo la misma medicación habitual, reforzando la actitud a seguir en caso de nuevos brotes o afectación a nivel pulmonar.

Discusión

El síndrome tóxico por aceite de colza adulterado apareció en España, especialmente en las regiones más industrializadas, en 1981 por el consumo de aceite de colza desnaturalizado y vendido ilegalmente para consumo doméstico, aunque el agente tóxico no fue identificado. Los adulterantes que se consideraron fueron anilina, azobenceno, metilanilina, dimetilquinoleína, bromoanilina, bromoazobenceno, oleanilida y nitrobenzeno⁵⁻⁷.

En un principio, se describió como «neumonía atípica» (reflejo de la Legionella), y luego descrito como secundario al virus Eaton, más agresivo que otros virus gripales.

La epidemia fue explosiva y afectó a unas 20.000 personas, de las cuales fallecieron unas 3.000.

Afectó a todos los grupos de edad, sobre todo entre 30-40 años, con predominio femenino (1,5:1).

Clínica: su periodo de latencia se estimaba en unos 10 días y estaba dividido en 3 fases: una aguda, con clínica respiratoria (alto número de muertes), subaguda y crónica⁵⁻⁷:

- Fase aguda: Neumonía atípica, con tos, disnea con patrón alveolointerstitial bilateral, fiebre, astenia, cefalea, rash y artromialgias.

- Fase subaguda o intermedia: tromboembolias, hipertensión pulmonar, parestesias y mialgias intensas.
- Fase crónica (60% de los casos): hepatopatía, lesiones esclerodermiformes, hipertensión pulmonar y neuropatía sensorial. Asimismo, asociaba síndrome seco, Raynaud, disfagia, fenómenos tromboembólicos y atrofia muscular.

Se ha descrito asociación entre afectación crónica, sexo femenino y haplotipos HLA-DR3 y DR4, así como un aumento significativo de HLA B, incluido el HLA B27.

Su similitud clínica con otras enfermedades del tejido conectivo y el desarrollo de autoanticuerpos sugiere un proceso autoinmune desencadenado por el tóxico como nuestra paciente, describiéndose artralgias, artritis, miositis, esclerodermia, artropatía esclerodermiforme^{6,7}.

Analítica. Eosinofilia en la fase inicial de la enfermedad, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipoalbuminemia, y alteración plaquetaria, tanto trombocitosis como trombocitopenia, lo que produjo en algunos casos muerte por CID.

Histología. En la anatomía patológica de las biopsias de piel, músculo o de nervios periféricos que se realizaron, se ponía de manifiesto una vasculitis no necrosante generalizada, con proliferación endotelial e infiltrado inflamatorio.

Tratamiento. Ningún tratamiento empleado en las fases iniciales de la enfermedad fue eficaz, empleándose glucocorticoides en la fase inicial y la rehabilitación para prevenir contracturas⁷. Inicialmente, se emplearon antibióticos como tetraciclinas. Por la eosinofilia se comenzó a utilizar glucocorticoides, azatioprina, plasmaféresis, D-penicilamina y vitamina E. En las secuelas se emplea tratamiento sintomático, psicológico y rehabilitador.

Mortalidad y secuelas. La mortalidad de este síndrome se acerca al 5%. Las causas de muerte más frecuentes eran por insuficiencia respiratoria, edema pulmonar no cardiogénico en fase aguda, hipertensión pulmonar y tromboembolias mesentéricas y pulmonares en la fase intermedia e insuficiencia respiratoria con complicaciones infecciosas pulmonares durante la fase crónica⁷.

En la actualidad, la mayoría de los pacientes han evolucionado hacia la mejoría aunque algunos continúan con mialgias, artralgias, alteraciones psiquiátricas y neurológicas, hepatopatía, diabetes mellitus y dislipidemias. Un número no despreciable continúa desarrollando HTP.

En el caso que nos ocupa, se presenta una complejidad de tratamiento correcto de artritis reumatoide, dado que la paciente consulta con una grave afectación articular previa, que se suma a la aparición de fibrosis pulmonar y de artropatía esclerodermiforme, como consecuencia de contraer síndrome tóxico por aceite de colza adulterado, afección poco conocida en nuestro medio en la actualidad, dada la elevada mortalidad que presentó y de la que hoy solo presentamos las consecuencias en supervivientes. Por todo esto, se produce una limitación importante de las posibilidades terapéuticas eficaces y una peor evolución del curso natural de la enfermedad.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

Consideraciones Éticas

Los autores han seguido los protocolos establecidos en su lugar de trabajo para la publicación de datos relativos a los pacientes y se ha contado con el consentimiento del paciente.

Bibliografía

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376:1094–108, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60826-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60826-4).
2. Firestein GS, Budd R, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2016.
3. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chazidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:960–77.
4. Sanmarti R, Garcia-Rodriguez S, Alvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Caliz R, et al. 2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2015;11:279–94.
5. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medger TA, et al. Scleroderma (Systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis [editorial]. *J Rheumatol*. 1988;15:202–5.
6. LeRoy EC, Medger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001;28:1573–6.
7. Medger TA, Silman AJ, Steen VD, Black CM, Akesson A, Bacon PA, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol*. 1999;26:2159–67.

A.M. Sánchez Reche^{a,*} y E. Revuelta Evrard^b

^a *Centro de Salud Ciudad Real II, Ciudad Real, España*

^b *Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ana_sare@hotmail.com

(A.M. Sánchez Reche).