

# El papel de anakinra en la fiebre mediterránea familiar

TEJEDOR TEJADA E<sup>1</sup>, ANGERRI NADAL M<sup>2</sup>

1 UGC Farmacia

2 UGC Medicina Interna

Hospital Universitario Doctor Josep Trueta. Gerona (España)

Fecha de recepción: 21/03/2022 - Fecha de aceptación: 13/04/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000100017>

## RESUMEN

La fiebre mediterránea familiar (FMF) pertenece al grupo de las fiebres periódicas hereditarias, se caracteriza por presentar episodios febriles recurrentes y autolimitados con poliserositis, sinovitis y manifestaciones cutáneas. Es una enfermedad hereditaria transmitida de forma autosómica recesiva y afecta principalmente

a descendientes de poblaciones mediterráneas. El tratamiento contempla varios objetivos: el alivio sintomático, la prevención y el tratamiento de los ataques agudos, así como evitar la aparición de amiloidosis secundaria. El fármaco de elección es, de manera clásica, es la colchicina. Aunque hoy día también se dispone de fármacos inhibidores de la interleucina 1.

Palabras clave: **Fiebre mediterránea familiar, anakinra, pirina, autoinmune.**

## *The role of anakinra in familial mediterranean fever*

### SUMMARY

Familial Mediterranean fever (FMF) belongs to the group of hereditary periodic fevers, characterised by recurrent and self-

limited febrile episodes with polyserositis, synovitis and skin manifestations. It is a hereditary disease transmitted in an autosomal recessive manner and mainly

affects descendants of Mediterranean populations. Treatment has several goals: symptomatic relief, prevention and treatment of acute attacks, and avoidance of secondary amyloidosis. The drug of choice is classically colchicine. However, interleukin-1 inhibitors are now also available.

Key words: **Familial Mediterranean fever, anakinra, pyrin, autoimmune.**

## INTRODUCCIÓN

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es la enfermedad autoinflamatoria más frecuente, afecta a unos 150.000 individuos en todo el mundo, mayoritariamente situados a la cuenca mediterránea. La FMF está causada por mutaciones al gen MEFV, que codifica por la proteína pirina. La enfermedad se manifiesta con un cuadro clínico típico, formado principalmente por ataques dolorosos y febriles de serositis, que incluye peritonitis, pleuritis y artritis y está producida por la sobreproducción de interleucina-1b (IL-1b) a la FMF asociada a la vía del inflammasoma. Su complicación más grave es la aparición de amiloidosis, que afecta principalmente al riñón, y es causa de síndrome nefrótico y de insuficiencia renal. Para su diagnóstico no hay ninguna prueba específica sino que se basa en criterios clínicos (mayores, menores o de apoyo) y, a veces, en la respuesta a la administración de colchicina y estudio genético<sup>1</sup>.

El tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF) contempla varios objetivos: el alivio sintomático, la prevención y el tratamiento de los ataques agudos y evitar la aparición de amiloidosis secundaria. Actualmente la colchicina constituye el tratamiento de elección de la FMF, tanto en la prevención

de los ataques como en el desarrollo de amiloidosis secundaria. Las dosis terapéuticas oscilan de 1 a 3 mg/día en adultos, normalmente ajustada a unos 0,03 mg/kg/día<sup>2</sup>. En situaciones en las cuales los ataques se presentan con síntomas inflamatorios de mayor intensidad, como serositis y mialgias, se suele adicionar al tratamiento antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y glucocorticoides para ayudar en el control clínico. Se ha notificado entre 5-10% de los pacientes una resistencia o intolerancia real a la colchicina, en estos casos se recomienda la utilización de fármacos biológicos anti-IL-1, como son anakinra o canakinumab

Anakinra es una versión recombinante del antagonista del receptor IL-1. Una revisión sistemática de los inhibidores de la IL-1 para la FMF incluyó 64 pacientes de revisión de casos o series tratadas con anakinra, encontraron una respuesta completa en el tratamiento en el 77% de los pacientes. Se observó una disminución de la frecuencia de ataques y de la inflamación en un 19% de pacientes adicionales. Tres pacientes no tuvieron ninguna respuesta clínica a anakinra<sup>2</sup>. El único ensayo aleatorizado para evaluar el uso de anakinra en pacientes con FMF resistentes a la colchicina (crFMF) incluyó 24 pacientes de un solo centro que recibieron inyecciones diarias de anakinra

o placebo y fueron seguidos durante cuatro meses. Los pacientes del grupo anakinra tuvieron significativamente menos ataques en el mes y experimentaron una mejora significativa en la calidad de vida. No se observaron acontecimientos adversos graves con anakinra. La reacción al lugar de inyección local fue el acontecimiento adverso más común<sup>3</sup>. Los beneficios del anakinra han sido apoyados por estudios observacionales posteriores más grandes<sup>4,5</sup>.

### CASO CLÍNICO

Paciente de 62 años hombre, alérgico al ácido acetil salicílico y metamizol, que en agosto 2020 inicia episodios de dolores torácicos atípicos que coinciden con febrícula y sensación de disnea, con una duración de 10-12 días aproximadamente y de carácter autolimitado. Entre episodio y episodio refiere que persiste sensación asténica. Aproximadamente unos 7 episodios hasta el ingreso abril 2021.

El paciente ingresa en el Hospital en abril 2021 por la clínica de serositis (confirmado por TAC toracoabdominal): embalse pericárdico, moderado a nivel pleural, leve peritoneal a nivel de pelvis y perivesicular. Resto sin alteraciones. En la analítica de sangre, los marcadores inflamatorios están elevados (PCR 254, DDimero 5850), discreta alteración hepática (ALT 86, GGT 165), sin elevación de Troponina (19) y los anticuerpos antinucleares (ANAs) presentan un resultado 1/160 patrón moteado, resta estudio autoinmunidad negativo. Se decide iniciar tratamiento farmacológico colchicina + prednisona 1 mg/kg/día, con buena respuesta clínica. Unos meses más tarde, se realiza un ecocardiograma de control en el cual se puede observar desaparición del embalse a nivel pericárdico. En los controles posteriores, no se aprecian los derrames iniciales y negativización de los ANAs, por lo que se considera resolución completa.

En agosto del 2021 reingresa en el Hospital con clínica de pleuropericarditis, sin líquido abdominal por ecografía. Este hecho coincide con la finalización del tratamiento con prednisona. Al ingreso inicia nuevamente los corticoides 1 mg/kg/día, y se decide complementar el tratamiento con AINE COX2. Se realiza una analítica sanguínea donde se puede apreciar elevación de los reactantes de fase aguda. Los tratamientos iniciados logran una buena respuesta y tolerancia por lo que el paciente recibe el alta hospitalaria.

Durante los siguientes meses consulta el servicio de urgencias en diversas ocasiones por malestar general, taquicardia sinusal y febrícula. Por lo que se decide realizar estudio genético de fiebre mediterránea familiar con resultado positivo para la mutación R202Q del gen MEFV, junto con la clínica es sugestivo de FMF.

En noviembre 2021, tras una intervención quirúrgica presenta de nuevo un brote por empeoramiento clínico: as-tenia intensa y dolor centrotorácico de características pleuríticas. Por decisión propia del paciente, decidió aumentar la prednisona a dosis de 10 mg y posteriormente a 20 mg para controlar de los síntomas.

Debido al gran número de brotes clínicos por FMF que presenta el paciente al disminuir la dosis de corticoides, en diciembre 2021 se aprueba en el Comité de Medicamentos Especiales la utilización de anakinra 100 mg cada 24 horas, como uso fuera de indicación.

Tras cuatro meses de tratamiento, el inhibidor de IL-1 parece responder de manera eficiente, con una mejoría clínica y normalización de los parámetros analíticos de actividad biológica. A nivel de seguridad, el paciente afirma una buena tolerancia a la medicación con la salvedad de cierta irritación en el lugar de la inyección.

### COMENTARIOS

El tratamiento farmacológico de la FMF se explica por el protagonismo en esta enfermedad de la pirina, proteína codificada por el gen MEFV. Su función se ha relacionado con la regulación de la respuesta inflamatoria y la desactivación de la respuesta inmunitaria. En condiciones normales la pirina interactúa con una proteína pivote (ASC, proteína asociada a apoptosis) impidiendo el procesamiento de IL-1 $\beta$ . En la FMF, la pirina anormal no se acopla a la ASC e induce una respuesta inflamatoria mediada por citocinas, como la IL-1. El papel de la anakinra es neutralizar la actividad biológica de la interleucina-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) e interleucina-1 $\beta$ . Su utilización en pacientes con FMF se tolera bien en la mayoría de los pacientes y ha demostrado ser una opción terapéutica útil, eficaz y segura<sup>6,7</sup>, siendo el efecto adverso más frecuente las reacciones en el punto de inyección. En el caso de nuestra paciente se solicitó su uso para el tratamiento de la FMF, como fármaco fuera de indicación, resultando ser un fármaco eficaz para el tratamiento de esta patología.

*Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

### BIBLIOGRAFÍA

1. Nicolás Sánchez J, Aróstegui Gorospe JJ, Encinas Piñol A, Sarrat-Nuevo RM. Fiebre Mediterránea Familiar. Med Clin (Barc). 2010;134: 660-3.
2. Van der Hilst JCh, et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature. Biologics. 2016;10:75. Epub 2016 Apr 4.
3. Ben-Zvi I, et al. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Arthritis Rheumatol. 2017;69(4):854.
4. Ugurlu S, et al. Anakinra treatment in patients with familial Mediterranean fever: a single-centre experience. Rheumatology (Oxford). 2021;60(5):2327.
5. Marko L, et al. Anakinra for colchicine refractory familial Mediterranean fever: a cohort of 44 patients. Rheumatology (Oxford). 2021;60(6):2878.
6. Fernandez García MI, Albornoz López R, Cuevas Asensio I. Anakinra en la fiebre mediterránea familiar. Med Clin (Barc). 2009;132:237-40.
7. Belkhir R, Moulouguet-Doleris L, Hachulla E, Prinseau J, Baglin A, Hanslik T. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. Ann Intern Med. 2007;146:825-6.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-  
NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.