



## 1588 - ESTUDIO DESCRIPTIVO SOBRE EL USO DE CANAKINUMAB EN EL SÍNDROME DE FIEBRE RECURRENTE INDIFERENCIADA

Eduardo Sánchez Martínez<sup>1</sup>, Inés Asunción Losada López<sup>2</sup>, Juan González Moreno<sup>2</sup> y Lucio Pallarés Ferreres<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Morales Meseguer, Murcia. <sup>2</sup>Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca.

### Resumen

**Objetivos:** Determinar las características clínicas y analíticas de los pacientes con síndrome de fiebre recurrente indiferenciada tratados con canakinumab.

**Métodos:** Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, con componente analítico, donde se incluyen a los pacientes diagnosticados de síndrome de fiebre recurrente indiferenciada que han sido tratados con canakinumab entre los años 2015 y 2022, en los Hospitales de Son Espases y de Son Llàtzer de las Islas Baleares. En el análisis descriptivo las variables cuantitativas de distribución normal se expresaron mediante media y desviación típica, mientras que las variables cuantitativas de distribución no normal se representaron mediante mediana y rango intercuartílico.

**Resultados:** Se recogieron un total de 5 pacientes diagnosticados de síndrome de fiebre recurrente indiferenciada. El 60% eran hombres con una edad media hasta el diagnóstico de 37 años (intervalo entre 20 y 50 años). El tiempo medio desde que comenzaron los síntomas hasta que finalmente se establece el diagnóstico es de 58 meses con un intervalo de tiempo de entre 5 y 197 meses. En cuanto al tiempo que transcurre desde que finalmente se consigue catalogar la enfermedad hasta que se inicia tratamiento con canakinumab es de 10,8 meses con un intervalo de entre 1 y 26 meses. En relación a los síntomas más frecuentes que presenta nuestra cohorte, se detallan en la tabla 1. Los datos analíticos de los pacientes antes de iniciar el tratamiento y al mes de iniciarlo se detallan en la tabla 2. En cuanto al tratamiento que se había utilizado previo al inicio del canakinumab, el 100% habían recibido AINE, corticoides y colchicina. El 60% anakinra y metrotexate, mientras que el 40% habían recibido también azatioprina y tocilizumab.

Características de los pacientes	Previo a canakinumab		Al mes del tratamiento	
	Número	%	Número	%
Nº total de pacientes	5	100	5	100%
Síntomatología				
Fiebre	4	80	0	0
Dolor abdominal	3	60	0	0

Náuseas o vómitos	2	40	0	0
Diarrea	2	40	0	0
Rash o eritema	3	60	1	20
Úlceras orales	2	40	0	0
Úlceras genitales	0	0	0	0
Faringitis	1	20	0	0
Afectación ocular	0	0	0	0
Artritis	4	80	0	0
Artralgias	4	80	1	20
Mialgias	4	80	1	20
Cefalea	2	40	0	0
Disnea	0	0	0	0
Malestar general	4	80	0	0
Adenopatías	2	40	0	0
Esplenomegalia	2	40	1	20
Hepatomegalia	0	0	0	0
Dolor torácico	2	40	0	0
Pericarditis	1	20	0	0
Pleuritis	1	20	0	0
Proteinuria	0	0	0	0
Pérdida de audición.	0	0	0	0
Marcadores analíticos	Previo al inicio del tratamiento		Al mes del tratamiento	
	Mediana	RIC	Mediana	RIC
Ferritina (ng/ml)	556	76-2000	82,4	45-125
Proteína C reactiva (mg/dl)	78,4	30-157	34	20-50
Fibrinógeno (mg/dl)	407	230-685	233	250-320
Velocidad de sedimentación glomerular (ng/ml)	33	12-96	10,8	8-15

*Discusión:* Las enfermedades autoinflamatorias se caracterizan por la activación del sistema inmune de manera generalizada sin presentar una autoinmunidad dirigida contra un determinado antígeno. Clásicamente las fiebres periódicas han sido su máximo exponente, sin embargo en los últimos años debido al continuo avance de la medicina, el espectro de los trastornos autoinflamatorios sigue

ampliándose abarcando una gran cantidad de entidades clínicas. En cuanto al mecanismo de acción por el cual se produce el daño sistémico, se han postulado varias hipótesis y dianas entre las que se encuentran las mediadas por la interleucina 1 (IL-1), por el factor de necrosis tumoral (TNF) y el factor nuclear kappa (FNk). Sin embargo, no se conocen a ciencia cierta todos los mecanismos por los cuales se produce el daño sistémico. La forma de presentación de estas enfermedades es muy dispar, dificultando el diagnóstico por parte del médico y provocando un gran sufrimiento al paciente. Debemos sospecharlas en aquellos cuadros clínicos donde se objetivan períodos de inflamación durante meses o años que no tienen ninguna causa objetivada. Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes se encontrarían fiebre, adenopatías, malestar general, astenia, serositis (pericarditis, peritonitis o pleuritis), etc. En nuestra cohorte el retraso medio desde que se inician los síntomas hasta que se establece el diagnóstico de la enfermedad es más alto que en las cohortes descritas, con un tiempo medio de 58 meses y un intervalo de entre 5 y 197 meses. El ratio de hombres afectados también es mayor (60%) y solo uno de los pacientes presentaba historia familiar de enfermedad autoinmune o autoinflamatoria. En cuanto a la sintomatología el malestar general, la fiebre y la afectación musculoesquelética (mialgias, artralgias y artritis) es lo más prevalente, estando presente en el 80% de los casos; datos muy similares a los descritos en la literatura. El *rash*, la clínica digestiva (dolor abdominal, náuseas, diarrea), las úlceras orales o el dolor torácico se encuentran en una menor proporción de casos, en concreto entre un 40-60%. Por otro lado, la proteinuria, la disnea, la pérdida de audición o la afectación ocular son síntomas que no están presentes en nuestra cohorte. Al iniciar el tratamiento prácticamente la totalidad de los síntomas desaparecen, estando totalmente asintomáticos al tercer mes del tratamiento con canakinumab, hecho que se manteniendo al menos hasta el año del seguimiento. En relación al tratamiento, lo descrito por las diferentes series se asemeja mucho a la nuestra requiriendo en la mayoría de los casos empleo de otros fármacos para el control de síntomas como los AINE, colchicina y corticoides. Del mismo modo, se han empleado además otros fármacos inmunosupresores más potentes antes de emplear finalmente el canakinumab siendo lo más utilizados el anakinra y el metrotexate, no siendo suficientes para el control de los síntomas.

*Conclusiones:* El malestar general, la fiebre y la afectación musculoesquelética (mialgias, artralgias y artritis) es lo más prevalente en los pacientes afectados con el síndrome de fiebre recurrente indiferenciada, estando presente en el 80% de los casos. Los pacientes con síndrome de fiebre recurrente indiferenciada presentan niveles analíticos elevados de velocidad de sedimentación glomerular, proteína C reactiva, ferritina y fibrinógeno.