

# ¿Es seguro el tratamiento anti-TNF $\alpha$ en pacientes infectados con virus hepáticos

FERNÁNDEZ-LLANIO N, ALEGRE JJ, BELTRÁN E, CHALMETA C, IVORRA J, MUÑOZ S, ROMÁN JA, RUEDA A, SENABRE JM, VALLS E

\*Sección de Reumatología - Hospital Dr Peset - Valencia

Correspondencia: Dra. Nagore Fernández Llanio - Sección Reumatología - Hospital Dr Peset - Avda Gaspar Aguilar, 90 - 46017 Valencia

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B (VHB) y de la hepatitis C (VHC), son endémicas en casi todo el mundo, por lo que para los reumatólogos, no es raro tratar pacientes con artropatías inflamatorias e infección crónica por un virus hepático. Hasta hace poco tiempo, las hepatitis virales se consideraban contraindicaciones relativas para el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad "clásicos" (FAMEs). Actualmente nos interesa saber que ocurre si utilizamos terapia anti-TNF $\alpha$ , en estos pacientes. El tratamiento de la Artritis Reumatoide (AR) y de las espondiloartropatías, implica el uso de fármacos inmunosupresores, lo que conlleva un riesgo potencial de empeorar el pronóstico de una infección viral. En la hepatitis B crónica, existe un aumento de TNF $\alpha$  tanto sérico como en el hepatocito. Estudios con modelos murinos demuestran que los ratones que no tienen TNF $\alpha$ , presentan un defecto en la proliferación de linfocitos T citotóxicos específicos para el VHB. Por este motivo, se piensa que el TNF $\alpha$  tiene un papel en el aclaramiento y control del VHB, por lo que el tratamiento anti-TNF $\alpha$ , teóricamente podría empeorar un infección crónica por VHB<sup>1,2,3</sup>. Sin embargo, en el caso de la hepatitis C, hay evidencia de que en los pacientes infectados por VHC también existe un aumento del nivel de TNF $\alpha$ , pero que este nivel elevado se correlaciona con el aumento de transaminasas. Este hallazgo sugiere que el TNF $\alpha$  está implicado en la patogenia y la destrucción del hepatocito en las hepatitis C<sup>4</sup>.

## PREGUNTA

¿Es seguro utilizar una terapia anti-TNF $\alpha$  en pacientes con una infección por VHB y/o VHC?

## ESTRATEGIA

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica cruzando los términos anti-TNF $\alpha$  y VHB, VHC, virus hepáticos, hepatitis víricas, en PUBMED y la Biblioteca Cochrane Plus.

### 1. Con respecto al VHB se han encontrado:

a) Diecisiete casos publicados de pacientes con infección crónica por VHB, entendida ésta como presencia de Ag-VHBs positivo de forma persistente durante más de 6 meses,  $\pm$  elevación de transaminasas,  $\pm$  niveles séricos positivos de VHB-ADN. Casi todos los casos publicados fueron tratados con infliximab, 1 con etanercept, y otro primero con etanercept y posteriormente con adalimumab.

b) Casos aislados de reactivación del VHB al iniciar tratamiento con infliximab<sup>5</sup> o etanercept<sup>6</sup> en pacientes con Ag-HBs negativo. Se trata de una complicación infrecuente por lo que no disponemos de suficiente información para recomendar un tratamiento profiláctico, de forma rutinaria en estos pacientes<sup>7</sup>.

### 2. Con respecto al VHC se han encontrado:

a) Diez artículos con series de casos de pacientes. Uno de los artículos describe 2 pacientes con crioglobulinemia mixta asociada a VHC, tratados con infliximab. En este artículo no se describe la evolución de la función hepática,

ni la carga viral, por lo que no se pueden obtener datos concluyentes del mismo<sup>8</sup>. Los otros 9 artículos describen un total de 34 casos, de los cuales aproximadamente el 70 % fue tratado con etanercept, y el resto con infliximab<sup>9,10,11,12,13,14,15,16,17</sup>. Solamente se ha encontrado un caso publicado de VHC y tratamiento combinado de ciclosporina A y adalimumab<sup>14</sup>, y otro en el que tras un fracaso terapéutico con etanercept, se cambió el tratamiento por adalimumab<sup>13</sup>.

b) Dos comunicaciones breves cada una describiendo un paciente, ambos siguieron tratamiento con etanercept<sup>18,19</sup>.

c) Dos estudio prospectivo de 8 y 9 pacientes cada uno, tratados con infliximab o etanercept<sup>12,20</sup>.

d) Un ensayo clínico aleatorizado y controlado que incluye a 19 pacientes con VHC, tratados con etanercept<sup>21</sup>.

## RESULTADOS

### 1. Hepatitis B

Únicamente en uno de los casos clínicos los niveles séricos de VHB-ADN desaparecieron con el tratamiento con infliximab. Se trata de un paciente con AR, amiloidosis renal e infección crónica por VHB<sup>22</sup>.

En 2 casos en los que se utilizó el infliximab junto con metotrexato (MTX), se produjo una reactivación de la infección por el VHB, que se documentó por elevación de las transaminasas, así como por el aumento del nivel sérico de ADN viral (previamente estable o indetectable)<sup>23,24</sup>. En uno de estos casos se discontinuó el tratamiento con infliximab y MTX, y se añadió lamivudina, consiguiéndose la normalización de las transaminasas y niveles indetectables de VHB-ADN. En el otro caso se añadió también lamivudina, sin suspender el infliximab ni el MTX, consiguiéndose igualmente la normalización de las transaminasas y niveles indetectables de VHB-ADN. En otro caso en el que se utilizó infliximab junto con 6-mercaptopurina, el comportamiento del VHB fue igual al suspender los tratamientos inmunosupresores y añadir lamivudina<sup>25</sup>.

Un paciente que tenía enfermedad de Still del adulto, y que siguió tratamiento con MTX e infliximab, desarrolló una hepatitis fulminante 10 días después de la segunda infusión de infliximab, precisando un trasplante hepático. La hepatitis fulminante se consideró una reacción medicamentosa, ya que los niveles de VHB-ADN se mantuvieron negativos, y la biopsia hepática fue negativa para VHB<sup>26</sup>.

Existen 4 casos en los que se ha utilizado infliximab, sin combinarlo con MTX, en los que se ha reactivado la infección crónica por VHB<sup>27,28,29</sup> y un único caso en el que la infección crónica no se reactivó tras 4 años de tratamiento anti-TNF $\alpha$  (los niveles de VHB-ADN eran negativos antes del tratamiento, y se mantuvieron negativos durante al menos 4 años)<sup>29</sup>.

En otros 7 casos publicados, el anti-TNF $\alpha$  se administró concomitantemente con lamivudina. En ninguno de estos 7 casos se reactivó la infección por VHB<sup>7,13,19,30,31</sup>.

## 2. Hepatitis C

De los 36 casos descritos en series de casos y comunicaciones, 28 pacientes tenían AR, 3 tenían enfermedad de Crohn, y 5 pacientes tenían artritis psoriásica. En ninguno de estos casos se objetivó una reactivación de la infección crónica por VHC tras el inicio de la terapia anti-TNF $\alpha$ . Los casos están documentados con análisis con función hepática normal y/o una carga viral estable.

En los 2 pequeños estudios prospectivos realizados, se sigue a los pacientes 4 y 3 meses. No se observan cambios significativos ni en el nivel de transaminasas, ni en la carga viral. Incluso en 7 de los 8 pacientes del primer estudio, se observó un descenso de la carga viral, aunque éste no fue estadísticamente significativo.

El ensayo clínico realizado incluye a 50 pacientes con infección crónica por VHC. 32 pacientes fueron randomizados para recibir tratamiento con interferón, ribavirina y placebo, y 19 fueron randomizados para recibir interferón, ribavirina y etanercept. Se observó que

la negativización del RNA-VHC ocurrió con mayor frecuencia en los pacientes que siguieron tratamiento con etanercept (63%) que en los controles (32%). Además, más pacientes en el brazo de etanercept normalizaron sus cifras de transaminasas en la semana 24.

## CONCLUSIONES

En la hepatitis B el TNF $\alpha$  promueve el aclaramiento del virus, por lo que el tratamiento anti-TNF $\alpha$  facilita su reactivación. Sin embargo, basándonos en los casos publicados, se observa que el tratamiento inmunosupresor combinado con lamivudina, puede estabilizar la infección por el VHB.

En la hepatitis C, el TNF $\alpha$  está directamente implicado en el daño hepático. Basándonos en los casos y los estudios publicados, parece que el tratamiento anti-TNF $\alpha$  no sólo resulta seguro, sino que la combinación del tratamiento antiviral y anti-TNF $\alpha$  puede resultar beneficiosa para ambas patologías, la infecciosa y la autoinmune. Con la combinación parece incluso conseguirse minimizar los efectos secundarios del tratamiento con interferón- $\alpha$ .

En la actualidad no existen guías de consenso sobre la estrategia que debe seguirse en los casos de hepatitis víricas. Basándonos en la evidencia publicada, se debe recomendar la realización de screening de virus hepáticos a todos los pacientes. En el caso de los pacientes con infección crónica por VHB, la mayor parte de los autores recomienda administrar un fármaco anti-viral, precediendo o de forma simultánea, al tratamiento anti-TNF $\alpha$ , y mantenerlo durante 6 meses tras la suspensión del tratamiento. Sin profilaxis, las reactivaciones víricas en estos pacientes se producen entre el 20 y el 50% de las veces, y son más comunes cuando el tratamiento incluye corticoesteroides. Los datos de los que disponemos se han obtenido utilizando principalmente lamivudina, pero en el caso de los pacientes reumatológicos en los que el tratamiento inmunosupresor se mantiene de forma crónica, la aparición de mutaciones que le confieran al virus resistencia frente a

la lamivudina, es una preocupación. La AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) recomienda utilizar entecavir (o adefovir) en los pacientes en los que se prevea un tratamiento inmunosupresor superior a 12 meses<sup>7</sup>.

En el caso del VHC, el tratamiento anti-TNF $\alpha$  parece seguro, e incluso beneficioso, aunque los datos de los que disponemos son todavía preliminares. En cualquier caso, un seguimiento periódico de la función hepática y de la carga viral es totalmente necesario tanto en los pacientes con hepatitis víricas por VHB, como por VHC.

Debemos también tener en cuenta que el tratamiento inmunosupresor deberá retirarse paulatinamente y con precaución, ya que su suspensión podría provocar una reactivación hepática<sup>27,32</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Torre D, Zeroli C, Giola M, et al. Serum levels of interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor in patients with acute viral hepatitis. *Clin Infect Dis*. 1994;18:194-8.
- 2.- Fang JW, Shen WW, Meager A, Lau JY. Activation of the tumor necrosis factor-alpha system in the liver in chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:748-53.
- 3.- Kasahara S, Ando K, Saito K, et al. Lack of tumor necrosis factor alpha induces impaired proliferation of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Virol*. 2003;77:2469-76.
- 4.- Nelson DR, Lim HL, Marousis CG, et al. Activation of tumor necrosis factor-alpha system in chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci*. 1997;42:2487-94.
- 5.- Madonia S, Orlando A, Scimeca D et al. Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:508-9.
- 6.- Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA, et al. Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient. *Liver Int*. 2008;28:718-20.
- 7.- Lok AS, McMahon BJ. AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:507-39.
- 8.- Chandresris MO, Gayet S, Schleinitz N, et al. Infliximab in the treatment of refractory vasculitis secondary to hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:532-3.
- 9.- Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum*. 2004;51:800-4.
- 10.- Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, et al. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol*. 2004;31:107-9.

- 11.- Holtmann MH, Galle PR, Neurath MF. Treatment of patients with Crohn's disease and concomitant chronic hepatitis C with a chimeric monoclonal antibody to TNF. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:504-5.
- 12.- Campbell S, Ghosh S. Infliximab therapy for Crohn's disease in the presence of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:191-2.
- 13.- Magliocco MA, Gottlieb AB. Etanercept therapy for patients with psoriatic arthritis and concurrent hepatitis C virus infection: report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:580-4.
- 14.- Khanna M, Shirodkar MA, Gottlieb AB. Etanercept therapy in patients with autoimmunity and hepatitis C. *J Dermatolog Treat*. 2003;14:229-32.
- 15.- Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1078-82.
- 16.- Roux CH, Brocq O, Breuil V, et al. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1294-7.
- 17.- Bellisai F, Giannitti C, Donvito A, Galeazzi M. Combination therapy with cyclosporine A and anti-TNF-alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C virus infection. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1127-9.
- 18.- Rokhsar C, Rabhan N, Cohen SR. Etanercept monotherapy for a patient with psoriasis, psoriatic arthritis, and concomitant hepatitis C infection. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:361-2.
- 19.- Niewold TB, Gibofsky A. Concomitant interferon-alpha therapy and tumor necrosis factor alpha inhibition for rheumatoid arthritis and hepatitis C. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2335-7.
- 20.- Marotte H, Fontanges E, Bailly F, et al. Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:97-9.
- 21.- Zein NN, Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol*. 2005;42:315-22.
- 22.- Anelli MG, Torres DD, Manno C, et al. Improvement of renal function and disappearance of hepatitis B virus DNA in a patient with rheumatoid arthritis and renal amyloidosis following treatment with infliximab. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2519-20.
- 23.- Ostuni P, Botsios C, Punzi L, et al. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:686-7.
- 24.- Wendling D, Auge B, Bettinger D, et al. Reactivation of a latent precore mutant hepatitis B virus related chronic hepatitis during infliximab treatment for severe spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:788-9.
- 25.- Ojiri K, Naganuma M, Ebinuma et al. Reactivation of hepatitis B in a patient with Crohn's disease treated using infliximab. *J Gastroenterol*. 2008;43:397-401.
- 26.- Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. *J Rheumatol*. 2003;30:1624-5.
- 27.- Ueno Y, Tanaka S, Shimamoto M, et al. Infliximab therapy for Crohn's disease in a patient with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci*. 2005;50:163-6.
- 28.- Esteve M, Saro C, González-Huix F, et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut*. 2004;53:1363-5.
- 29.- Sakellariou GT, Chatzigiannis I. Long-term anti-TNFalpha therapy for ankylosing spondylitis in two patients with chronic HBV infection. *Clin Rheumatol*. 2007;26:950-2.
- 30.- Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis*. 2004;63 Suppl 2:18-24.
- 31.- Del Valle García-Sánchez M, Gómez-Camacho F, Poyato-González A, et al. Infliximab therapy in a patient with Crohn's disease and chronic hepatitis B virus infection. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:701-2.
- 32.- Colbert C, Chavarría A, Berkelhammer C. Fulminant hepatic failure in chronic hepatitis B on withdrawal of corticosteroids, azathioprine and infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1453-4.

## Bloqueo cardiaco congénito y anti-Ro: ¿Se puede prevenir?

ROSAS J, SANTOS G, MARTÍN R

Sección Reumatología - Hospital Marina Baixa - Villajoyosa - Alicante

Correspondencia: José Rosas - Sección Reumatología - Hospital Marina Baixa - Alcalde Jaime Botella Mayor, 7 - 03570 Villajoyosa - Alicante

✉ j.rosas.gs@gmail.com

### INTRODUCCIÓN

El lupus neonatal (LN), es una enfermedad autoinmune adquirida que afecta al 2-5% de los hijos de madres portadoras en su suero de los anticuerpos anti-Ro y/o anti-La, que de forma pasiva cruzan la placenta<sup>1</sup>. El lupus sistémico, el síndrome de Sjögren y la collagenopatía indiferenciada son las enfermedades más frecuentes asociadas a la presencia de estos anticuerpos.

La manifestación clínica más grave del LN es la aparición del bloqueo cardiaco congénito (BCC). En la población general sin anomalías cardíacas estructurales,

afecta a 1 de cada 20.000 neonatos, aunque en la mayor parte de los casos (90%) se asocian a la presencia de los anti-Ro y/o anti-La en la madre. Sin embargo, el 50% de las madres no presentan ninguna enfermedad sistémica cuando se descubre el bloqueo cardiaco en los niños, aunque al menos la mitad de ellas desarrollará alguna enfermedad sistémica a lo largo de los 3 años siguientes<sup>2</sup>.

La incidencia del BCC entre los hijos de madres portadoras del anticuerpo anti-Ro es del 1-2%, pero si están presentes los anti-La, la incidencia aumenta al 5%<sup>3</sup>.

Ante un hijo con BCC, el riesgo de recurrencia en próximos embarazos aumenta 10 veces (equivalente al 16%)<sup>4</sup>.

La fisiopatología del BCC, se basa en el paso transplacentario de los anticuerpos a partir de la 12-14 semana de embarazo. Estos anticuerpos contra las proteínas Ro y La intracelular se fijan de forma específica a las células del sistema de conducción cardíaco fetal. A mayor título de anticuerpos, mayor riesgo de afectación. La lesión más común se localiza a nivel del nodo aurículo-ventricular<sup>5</sup>. Diversos datos señalan al BCC de causa autoinmune. Estudios inmunohistoquímicos demuestran fijación de IgG y complemento en el miocardio así como infiltrado mononuclear. Por otra parte, se ha demostrado que la IPGH de los Antic-Ro y Antic-La de madres con hijos que han presentado BCC, son arritmogénicos<sup>6</sup>. De hecho, hay casos en los que se ha demostrado bradicardia sinusal sin BCC completo en fetos de madres portadoras de anti-Ro.

El BCC se suele detectar como bradicardia fetal entre la semana 16 y antes de la semana 24 de embarazo. Con bradicardia