

Introducción

Los ensayos clínicos de las últimas dos décadas sobre utilización de agentes biológicos en pacientes con artritis inflamatorias han excluido de forma sistemática a los individuos con infección por los virus de la hepatitis B (HBV), la hepatitis C (HCV) y la inmunodeficiencia humana (VIH). El factor de necrosis tumoral (TNF) alfa tiene un papel importante en la defensa del huésped, por lo que los pacientes en tratamiento con antagonistas del TNF (anti-TNF alfa) tiene alta susceptibilidad a las infecciones. El TNF alfa suprime la replicación viral y participa de la erradicación del HBV al estimular la respuesta T citotóxica. Su bloqueo permite al HBV escapar del control inmune y facilitar la replicación viral. Esto explica la hipótesis de que, cuando se inmunosuprime a un paciente con un fármaco, aumenta el riesgo de reactivación de la infección en estado latente o estado de portador asintomático.

En las infecciones por HCV, el TNF alfa estaría implicado en la resistencia biológica al tratamiento. La terapia con interferón aumenta la secreción de la fracción soluble del receptor de TNF alfa (TNF-alfa-R) que naturalmente inhibe al TNF alfa soluble. El efecto inhibitorio del TNF alfa en la proliferación y activación de los linfocitos T es aparentemente el motivo de la resistencia al tratamiento con interferón. El bloqueo del TNF puede estimular la reactividad de los linfocitos T periféricos a antígenos específicos, con aumento del efecto del interferón.

Sin embargo, es el conocimiento del comportamiento de estas drogas inmunosupresoras en el área de la Oncología, lo que ha permitido iniciar la extrapolación de algunos datos al campo de la Reumatología. La prioridad del tratamiento oncológico frente al riesgo de muerte y la información obtenida de zonas de endemia de infecciones como la hepatitis B han ido generando el reporte de casos de uso de biológicos en pacientes con serología positiva para HBV, los riesgos de reactivación de la hepatitis y las primeras estrategias de prevención de esta agudización de la enfermedad.

Enseñanzas de la Oncología

El tratamiento de los linfomas con el esquema R-CHOP (rituximab agregado al protocolo al CHOP clásico) en pacientes con antígeno de superficie (HBsAg) negativo, antígeno del core (HBc) positivo y/o anticuerpos anti-HBsAg, puede reactivar la hepatitis, en algunas casos incluso como hepatitis fulminante seguida de muerte. La profilaxis en pacientes con HBsAg se consideró necesaria a partir de estas observaciones, así como la necesidad de monitoreo con ADN viral en sujetos con HBsAg negativo, anticuerpos anti- HBsAg y/o core positivo.¹

Copia N°:	Representante de la Dirección:		Fecha:
	<u>Revisó</u>	<u>Aprobó</u>	
<u>Nombre</u>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend	
<u>Firma</u>			
<u>Fecha</u>	13/09	27/09	

Primeras Experiencias en Reumatología

Uno de los primeros informes de casos de uso de anti-TNF en pacientes reumáticos data de 2004. Siendo una contraindicación la serología positiva para hepatitis B, el uso en se consideraba *off-label*; se trataba de una mujer con antígeno B27 positivo y diagnóstico de espondiloartritis en 1993, sin respuesta a antiinflamatorios no esteroides (AINE), drogas modificadoras de la enfermedad, pamidronato, corticoides intraarticulares o sistémicos. Se verificó HBsAg+, antígeno E (AgE) negativo, anticuerpos positivos contra el antígeno E y del core, sin HBV detectable por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se inició infliximab con buena respuesta clínica; sin embargo, se observó aumento de la carga viral y de las transaminasas desde la semana 8.²

En otro informe, se presentaron 2 pacientes con espondilitis anquilosante y hepatitis B crónica. Tenían AgE negativo, con HbSAg, anti E y anticore positivos, en asociación con transaminasas normales y ADN viral indetectable por PCR. Ambos enfermos no recibieron profilaxis antiviral. El primer paciente fue tratado con infliximab con buena respuesta, pero desde la semana 14 elevó transaminasas y reapareció ADN viral. Se inició lamivudina y se continuó con infliximab, con regreso al estado basal a los 2 meses. El segundo paciente recibió tratamiento con infliximab y se rotó luego a etanercept por reacción adversa durante la infusión. Nunca presentó reactivación de hepatitis B. Ambos pacientes continuaban sin cambio desde 2001 hasta la fecha de presentación.³

Desde 2011 se disponen de revisiones y análisis retrospectivos del uso de biológicos en Reumatología en pacientes infectados por HBV, HCV y VIH. Pérez Álvarez y colaboradores publicaron la experiencia acumulada de 257 pacientes con infección por HBV tratados con anti-TNF por enfermedades reumáticas y analizaron la reactivación de la hepatitis. Ochenta y nueve eran HBsAg+ y 168 anti-HBc+. Se reactivaron 35 portadores (39%) con HBsAg+. El porcentaje de reactivación fue mayor en pacientes tratados previamente con agentes inmunosupresores (96% contra 70%; $p = 0.033$) y menor en aquellos que recibieron profilaxis antiviral (23% contra 62%; $p = 0.003$). Hubo 5 casos de insuficiencia hepática, de los cuales murieron 4. El anti-TNF con peor perfil de seguridad en el hígado fue infliximab respecto a etanercept (elevación de transaminasas, signos clínicos, replicación viral e insuficiencia hepática aguda). La reactivación en pacientes HBc+ incluyó a 9 sujetos (5%), uno de los cuales murió por hepatitis fulminante. En resumen, se informó un porcentaje de casos de daño hepático en portadores HbsAg+, con elevación de las transaminasas (42%), signos y síntomas de enfermedad hepática (16%), positividad de ADN viral (39%) y muerte por insuficiencia hepática (5%). El índice de reactivación en pacientes anti-HBc+ fue 7 veces menor que en los portadores HBsAg+.⁴

Cassano y colaboradores revisaron el tema en un análisis retrospectivo de 62 pacientes con psoriasis. Estos enfermos tenían, además, infección oculta por HBV y habían sido tratados con anti-TNF durante un promedio de 4 años. Cuarenta y cuatro enfermos habían recibido etanercept, otros 8 infliximab y otros 10 adalimumab. Sólo un paciente tuvo reaparición de HbsAg, sin detección de ADN viral; en ese enfermo, se indicó nuevamente etanercept con lamivudina, sin eventos adversos. En este grupo de pacientes (portadores ocultos) parece seguro el uso de anti-TNF realizando una prudente vigilancia de estado viral.⁵

Vigaron y colaboradores también recomendaron profilaxis o tratamiento para la infección por HBV cuando está indicado un anti-TNF y el paciente tenga HbsAg+. Los sujetos que sólo se caracterizan por anticuerpos anti-core deben ser monitoreados. Por el contrario, en los pacientes HCV positivos, el uso de anti-TNF puede ser incluso beneficioso, ya que el TNF alfa está involucrado en la fisiopatogenia de la hepatopatía. En estos pacientes, se propone el tratamiento en conjunto con hepatología. Esa revisión fue más abarcativa e incluyó individuos con artritis reumatoidea, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal.⁶

Dentro de la Dermatología, Abramson y colaboradores escribieron una guía para el uso de anti-TNF en pacientes psoriáticos con hepatitis B. Partieron de la premisa de que estos fármacos están contraindicados, pero, dados los casos especiales, se redactaron recomendaciones en función de la evidencia limitada (datos retrospectivos). Recomiendan el *screening* del HBV, en función del riesgo de reactivación de la hepatitis bajo tratamiento con anti-TNF. Proponen a tal fin la determinación de HBsAg y antígeno del core. Su revisión coincide en que el infliximab se asocia con reactivaciones y casos letales; este riesgo se eliminaría o minimizaría con profilaxis antiviral.⁷

Navarro y colaboradores analizaron retrospectivamente 25 pacientes de diferentes centros expuestos a 26 tratamientos: ustekinumab (n = 4), anti-TNF (n = 27), psoriasis, HCV (n = 20) y HBV (n = 5). Concluyeron que la terapia fue segura en presencia de HCV y HBV, si bien estos últimos enfermos recibían profilaxis.⁸

Pareciera aventurado pensar en tratar pacientes VIH positivos con biológicos. Sin embargo, Almoallim presentó 3 casos de individuos seropositivos en quienes se indicó anti-TNF para el tratamiento de la artritis relacionada a su infección de base. Los 3 recibían terapia antirretroviral con viremia y niveles de linfocitos CD4+ estables. Dos pacientes recibieron 5 meses de etanercept seguido por adalimumab, mientras que el otro enfermo se trató con 12 meses de etanercept. Los 3 tuvieron mejoría o resolución de la artritis. No hubo cambios en su status respecto al VIH.⁹

El análisis numéricamente mayor es el de Lee y colaboradores. Estos expertos realizaron una revisión sistemática hasta diciembre de 2011 en *MedLine* de 468 pacientes con

antígeno de core positivo y HbSAg negativo, con artritis reumatoidea (n = 327), espondilitis anquilosante (n = 49) o artritis psoriática (n = 73), que recibieran tratamiento con anti-TNF. El seguimiento de los pacientes variaba entre 6 y 60 meses. La terapia consistía en etanercept (n = 269), adalimumab (n = 95) o infliximab (n = 100). De los 468 pacientes, el 1.7% tuvieron reactivación del HbSAg, 7 de ellos con ADN positivos. Seis de ellos recibieron lamivudina o entecavir, y los 8 tuvieron desenlace favorable.¹⁰

Otra revisión sistemática que merece mención es la de Brunasso y colaboradores.¹¹ Este grupo analizó 153 pacientes con hepatitis C y artritis reumatoidea (n = 91), psoriasis (n = 22), enfermedad de Crohn (n = 6) o misceláneas inflamatorias (n = 14), en tratamiento con anti-TNF. La droga más usada fue el etanercept. No hubo mayores alteraciones, si bien algunos pacientes recibían profilaxis.

Conclusión

Surge de la evidencia actual que el tratamiento con anti-TNF alfa en pacientes reumáticos portadores asintomático de HBV o HCV es mayormente seguro, si se controla la reactivación de la enfermedad. No es claro aún el protocolo de control en cuanto a las determinaciones a hacer y su intervalo.

Bibliografía

1. Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol*. 2009;90(1):13-23.
2. Wendling D, Di Martino V, Prati C, Toussiot E, Herbein G. Spondyloarthropathy and chronic B hepatitis. Effect of anti-TNF therapy. *Joint Bone Spine*. 2009;76(3):308-11.
3. Sakellariou GT, Vezyridis C, Sidiropoulos P, Chatzigiannis I. Long-term anti-TNF therapy for ankylosing spondylitis in two patients with chronic hepatitis B. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl II):541
4. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, Lopez-Roses L, Brito-Zerón P, Pérez-de-Lis M, Retamozo S, Bové A, Bosch X, Sanchez-Tapias JM, Fornis X, Ramos-Casals M; BIOGEAS Study Group. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore)* 2011;90(6):359-71.
5. Cassano N, Mastrandrea V, Principi M, Loconsole F, De Tullio N, Di Leo A, Vena GA. Anti-tumor necrosis factor treatment in occult hepatitis B virus infection: a retrospective analysis of 62 patients with psoriatic disease. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011;25(2):285-9.

6. Viganò M, Degasperi E, Aghemo A, Lampertico P, Colombo M. Anti-TNF drugs in patients with hepatitis B or C virus infection: safety and clinical management. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12(2):193-207.
7. Abramson A, Menter A, Perrillo R. Psoriasis, hepatitis B, and the tumor necrosis factor-alpha inhibitory agents: a review and recommendations for management. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(6):1349-61.
8. Navarro R, Vilarrasa E, Herranz P, Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Taberner R, Ferrán M, García-Bustinduy M, Romero-Maté A, Pedragosa R, García-Diez A, Daudén E. Safety and effectiveness of ustekinumab and antitumour necrosis factor therapy in patients with psoriasis and chronic viral hepatitis B or C: a retrospective, multicentre study in a clinical setting. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):609-16.
9. Almoallim H, Jali I, Wali G. Successful use of antitumor necrosis factor-alpha biological therapy in managing human immunodeficiency virus-associated arthritis: three case studies from Saudi Arabia. *Joint Bone Spine.* 2013;80(4):426-8.
10. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(1):118-20
11. Brunasso AMG, Puntoni M, Gulia A, Massone C. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology* 2011;50:1700-11.