

El contenido de este material refleja las conclusiones y hallazgos propios de los autores y no son necesariamente los de Merck & Co. Inc., ni los de ninguna de sus afiliadas y se presenta como un servicio a la profesión médica.

Cualquier producto mencionado debe ser utilizado según la ficha técnica del fabricante. Antes de prescribir, por favor consulte la ficha técnica del producto.

AR EN SITUACIONES ESPECIALES

Paciente con artritis reumatoide e infección por Virus de la Hepatitis B pasada que precisa terapia biológica

RICARDO GUTIÉRREZ

COMPLEJO HOSPITALARIO DE NAVARRA

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica, crónica, caracterizada por la inflamación articular, potencialmente progresiva, destructiva y deformante⁽¹⁾. Es por ello, que precisa en la mayoría de los casos de un tratamiento complejo, incluyendo antiinflamatorios y terapia inmunomoduladora⁽²⁾. Una de las complicaciones más importantes que pueden surgir a lo largo de la evolución de la enfermedad y del curso del tratamiento, son las infecciosas⁽³⁾. De ahí que la concurrencia o coexistencia de infecciones crónicas, como las víricas, supongan un serio desafío para el buen diagnóstico y manejo terapéutico de este tipo de enfermos. En el caso concreto de la infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC), lo es por varios motivos⁽⁴⁾: por la clínica articular y sistémica que puede originar la infección crónica de estos virus, por la posibilidad de hepatotoxicidad de varios de los fármacos empleados en el tratamiento de la AR y finalmente por la posibilidad de reactivación o agravamiento de la infección vírica con los mismos. Esto último es de mayor preocupación desde la introducción de la terapia biológica en el armamento terapéutico de la AR en los últimos años⁽⁵⁾. Y se ha acentuado más aún después de conocerse casos de reactivación vírica incluso en pacientes en los que se daba la infección por pasada, como ocurre en algunos enfermos que han padecido la infección por VHB⁽⁶⁾.

Se presenta el caso de un paciente con infección por VHB pasada que desarrolla AR de evolución adversa precisando, en un momento de su evolución, el uso de terapia biológica anti *Tumour Necrosis Factor* (anti TNF) que probablemente propició reactivación de la infección vírica.

Historia, exploración y pruebas complementarias

Paciente varón de 61 años, inmigrante, residente en España desde hace 12 años, que es visto por primera vez en Reumatología cuatro años antes al ser remitido de Atención

Primaria por artralgias crónicas. Refería dolor crónico, más acentuado los meses previos a su primera consulta, en manos, muñecas, hombros, pelvis, región cervical y lumbar desde hace años, siendo a nivel distal de tipo inflamatorio y más bien mecánico a nivel axial. Sin clara limitación funcional, pero con engrosamiento, tumefacción o deformidad en las muñecas. Además refería sequedad ocular.

Antecedentes personales

Infección por VHB, pancreatitis no filiada, diverticulosis colónica, hemorroides y colon irritable, espondiloartrosis, hallux valgus, infección tuberculosa latente tratada con quimioprofilaxis completa de isoniazida, insuficiencia de vitamina D en tratamiento, exfumador y exbebedor.

Exploración física

Artritis en algunas interfalángicas proximales (IFP), metacarpofalángicas (MCF) y muñecas, con dolor en metatarsofalángicas (MTF) y hallux valgus. *Disease Activity Score 28 (DAS 28)*: 5,84. Sin otros datos relevantes.

Analítica

Destacaba únicamente factor reumatoide (FR): 55 UI/mL (N: 6-14 UI/mL) y serología para VHB con *Hepatitis B Surface Antigen* (HBsAg): negativo, *Hepatitis B Core Antibody* (HBcAb): positivo, carga viral (ADN-VHB) ausente, transaminasas normales y serología para VHC negativa.

Pruebas complementarias

Radiografías (Rx) de manos y pies: cambios degenerativos en algunas IFP en manos y 1ª MTF y cierta osteopenia en carpo derecho.

Resonancia magnética (RMN) de manos: severas alteraciones condrales y subcondrales con espacios articulares disminuidos a nivel radiocarpiano, cubitocarpiano y en IFP (sobre todo en quinto dedo bilateral). En menor grado a nivel intercarpiano, carpometacarpiano y MCF, sugestivo de enfermedad degenerativa articular avanzada, más severa a nivel radiocarpiano e intercarpiano derecho, sin poder descartar artropatía inflamatoria de base. Ruptura degenerativa-destructiva del fibrocartílago triangular del carpo derecho. Subluxación rotatoria bilateral del escafoides. Derrame articular intercarpiano bilateral en escasa cuantía, con leve engrosamiento sinovial asociado. Ausencia de alteración de los tendones. Resto de tejidos blandos sin hallazgos reseñables.

Ecografía articular: sinovitis grado 2 con señal *Doppler power* grado 2 en carpos, región dorsal y palmar, así como tenosinovitis insercional del tendón flexor radial del carpo derecho.

Diagnóstico

AR seropositiva [FR (+)] erosiva, con actividad inflamatoria severa. Infección por VHB pasada u oculta, sin actividad vírica actual.

Tratamiento y evolución clínica

Se inició tratamiento con antiinflamatorios, suplementos de calcio y vitamina D.

Debido a la alta actividad de la enfermedad se decidió iniciar tratamiento de fondo con

metotrexato (MTX) a dosis de 7,5 mg semanales junto con suplementos de ácido fólico (a pesar de que MTX y leflunomida (LFN) son intrínsecamente hepatotóxicos), dada la condición de normalidad de su función hepática, realizándose controles periódicos de la misma. Al persistir la clínica articular, se procedió a una escalada en la dosis de MTX hasta 25 mg semanales sin conseguir beneficio clínico relevante, por lo que el paciente decidió suspenderlo. Ante la persistencia de la clínica reumática, se le propuso iniciar tratamiento con LFN 20 mg diarios que mantuvo durante tres meses sin conseguir tampoco la efectividad clínica deseada, por lo que también fue retirado.

En ese momento se planteó inicio de terapia biológica. Se repitió la analítica incluyendo de nuevo marcadores de VHB que no mostraron cambios reseñables, por lo que se pautó tratamiento anti TNF con etanercept en las dosis habituales⁽⁷⁾. Tras tres meses de iniciado, se mostró igualmente inefectivo, constatándose en el control analítico una elevación de las transaminasas, por lo que se solicitó de nuevo estudio de marcadores de VHB, incluyendo ADN-VHB, para descartar una reactivación de la infección por VHB. En esa oportunidad se confirmó seroconversión a VHB positivo (positivización HBsAg y detección manifiesta de carga viral por encima de 100.000 copias/mL). Se consultó con el servicio de Hepatología del hospital, que recomendó inicio de terapia antivírica con entecavir. El paciente inició tratamiento con buena tolerabilidad y respuesta favorable a la infección vírica, alcanzando normalización de enzimas hepáticas, negativización del HBsAg y desaparición de la carga viral sérica. Entonces, se decidió introducir golimumab s.c. en pauta habitual⁽⁸⁾ junto con MTX oral a dosis de 7,5 mg semanales, consiguiéndose mejoría clínica manifiesta y logrando reducir el DAS 28 a 3,72 después de tres meses de tratamiento. Desde entonces ha seguido revisiones periódicas por los servicios de Reumatología y Hepatología.

El caso que se presenta hace referencia a un paciente inmigrante con AR activa, datos de mal pronóstico e historia de infección por VHB pasada. Tras tratamiento refractario a MTX y LFN, a pesar de su controvertida indicación en estas situaciones⁽⁶⁾, requirió introducción de terapia biológica, que probablemente propició reactivación viral. Tras precisar tratamiento antivíral para su control, pudo reanudar terapia con un segundo anti TNF.

Hasta hace poco tiempo se pensaba que el presentar una infección por VHB pasada, es decir, la ausencia de HBsAg en suero después de haber pasado una infección por VHB, era sinónimo de curación de la misma. Sin embargo, hoy se sabe que existe también la posibilidad de que persista una infección oculta y, por tanto, un riesgo potencial de reactivación⁽⁴⁾. La destacada prevalencia de dicha infección (un 5% de la población mundial, aunque con una cronicidad del 5%) y las consecuencias clínicas que puede acarrear tanto una reactivación aguda (hepatitis fulminante en los casos más graves), como el desarrollo de una infección crónica activa (cirrosis hepática y hepatocarcinoma), hacen que sea muy importante no sólo la valoración de la serología vírica previo al tratamiento inmunomodulador en pacientes con AR, sino también el seguimiento periódico de la función hepática en los pacientes con potencial infección oculta⁽⁴⁾. Dicha reactivación ha sido descrita en pacientes que han recibido FAME y terapia anti TNF, sin que se conozca exactamente el riesgo⁽⁴⁾. La terapia con rituximab, especialmente en pacientes con infección activa, conlleva un mayor riesgo, lo que hace que se contraindique en esta situación y se extremen las precauciones si existe la posibilidad de infección oculta⁽⁴⁾. La experiencia con otros fármacos biológicos es aún menor. Parece ser que el momento de más riesgo,

dadas las características de la infección por VHB (virus hepatotropo, con citólisis hepática mediada inmunológicamente), es el momento en que cede el efecto inmunomodulador de estos fármacos después de haberse favorecido una replicación del virus⁽⁴⁾.

De forma orientativa se puede decir que la presencia en suero del HBsAb, con HBcAb positivo, ADN-VHB negativo y enzimas hepáticas normales indicaría infección curada. La presencia de HBcAb en las formas crónicas, con insuficiente positividad del HBsAb o negativo y la detección del ADN-VHB en niveles inferiores a 1.000 copias/mL con enzimas mínimamente elevadas, indicaría una infección oculta⁽⁴⁾. Igualmente, se han propuesto estrategias de prevención⁽⁴⁾, así, en los grupos o tratamientos de alto riesgo, se recomienda realizar un *screening* serológico que incluye HBsAg, HBsAb y HBcAb. Si el HBsAg es positivo, antes del tratamiento inmunomodulador, hay que pautar terapia antivírica profiláctica (lamivudina u otros y, si existe resistencia o riesgo de la misma, optar por entecavir, adenovir o tenofovir), desde 2-4 semanas antes hasta 3-6 meses después de la retirada del inmunomodulador. Si toda la serología es negativa, valorar vacunación para VHB. Si el HBsAg es negativo y hay presencia de HBcAb, hay que monitorizar al paciente estrechamente ante el riesgo de reactivación vírica. En la práctica clínica este tipo de casos se suele confirmar con la solicitud del ADN-VHB. En caso de reactivación, iniciar terapia antiviral.

El caso que se presenta muestra reactivación vírica tras fracaso terapéutico a un primer anti TNF, respondiendo un segundo anti TNF una vez iniciada la terapia antivírica efectiva.

En resumen, se podría plantear el siguiente esquema de tratamiento en el contexto de una AR complicada con infección pasada por VHB. En caso de constar el antecedente de infección previa por VHB, solicitar la serología correspondiente que incluya: HBsAg, HBsAb y HBcAb. Si el HBsAg es negativo, intentar aclarar si hay infección curada [HBsAb (+), HBcAb (+), ADN-VHB (-), enzimas hepáticas normales], en cuyo caso no se necesitarían otras medidas especiales; o infección oculta [HBsAb dudoso, HBcAb dudoso, ADN-VHB < 1.000 copias/mL, transaminasas levemente elevadas]⁽⁴⁾. En estos casos, si la AR lo requiere, iniciar tratamiento con FAME y evaluar en 2-3 meses⁽²⁾, evitando si es posible MTX y LFN en primera instancia por su posible hepatotoxicidad⁽⁶⁾. En caso de remisión clínica o baja actividad, continuar, con controles clínico-analíticos cada 3 meses. En caso contrario, cambiar a MTX o LFN, con control en 2-3 meses. Continuar con los mismos cada 3 meses si es efectivo y, si no, cambiar de FAME o combinar con anti TNF⁽²⁾. Reevaluar en 2-3 meses y, si es efectivo, cada 3 meses. Si los anti TNF no resultaran eficaces, plantear cambio de biológico con distinto mecanismo de acción⁽²⁾.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Reumatología. Artritis reumatoide – WikiSER. Disponible en: http://www.ser.es/wiki/index.php/Artritis_reumatoide. Último acceso: Noviembre 2014.
2. Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo de la Fuente JL, González Álvaro I, et al. Actualización del documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2010;6(1):23-36.
3. Sociedad Española de Reumatología. Actualización de la guía de práctica clínica de la artritis reumatoide. Disponible en: http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/dicGUIPCAR_2011_V7.pdf. Último acceso: Noviembre 2014.

4. Cabrera Villalba SR, Hernández Miguel MV, Sanmartí Sala R. ¿Cómo manejar al paciente con artritis reumatoide y serología virus de hepatitis B, hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana? Reumatol Clin. 2011;7(3):203-7.
5. Gómez-Reino JJ, Loza Santamaría E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete J, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. Reumatol Clin. 2011;7(5):284-98.
6. Ibáñez Bosch R. Tratamiento de situaciones clínicas difíciles en pacientes que presentan artritis reumatoide con hepatitis. ReumatolClin. 2009;5 Suppl 1:53-60.
7. Ficha técnica de Enbrel® (etanercept; Pfizer Ltd.).
8. Ficha técnica de Simponi®.

Galería fotográfica

No disponible.

MSD no recomienda el uso de ningún producto de manera diferente a la descrita en su Ficha Técnica.
Antes de prescribir Simponi® por favor consulte su Ficha Técnica:
http://profesionales.msd.es/static/medicos/images/ft_Consolidada_Simponi_PFP_50-100_tcm2308-416728.pdf



Merck Sharp & Dohme de España, S.A. C/ Josefa Valcarcel, 38-28027 Madrid. www.msd.es.
Copyright © 2014 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co. Inc.,
Whitehouse Station, NJ, EE.UU. Todos los derechos reservados.

CÓDEX: **RHEU-1091208-0018**

Creado: **Noviembre 2014**