

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

Estrategia terapéutica en una paciente con artritis reumatoide y hepatopatía crónica alcohólica Child-Pugh B

ROSA MORLÀ

XARXA HOSPITALARIA I SOCIAL DE SANTA TECLA. TARRAGONA.

Introducción

La determinación serológica del virus de la Hepatitis B (VHB) y del virus de la Hepatitis C (VHC) forma parte del *screening* básico de un paciente con artritis reumatoide (AR) que precisa tratamiento inmunosupresor⁽¹⁾. Sin embargo, existen hepatopatías crónicas no virales, como es la alcohólica, que deben sospecharse en pacientes con elevación enzimática y serologías virales negativas. El conocimiento de la misma es importante para valorar adecuadamente el estado funcional y las manifestaciones asociadas al daño hepático crónico, de cara a la estrategia terapéutica a seguir en estos pacientes.

La introducción de los tratamientos biológicos y, entre ellos los fármacos anti *Tumour Necrosis Factor* α (anti TNF- α), puede representar una buena opción terapéutica en estos casos⁽²⁾.

Historia, exploración y pruebas complementarias

Paciente mujer de 46 años afecta de artritis reumatoide (AR) seropositiva (factor reumatoide [FR] de 80-90 UI/mL y anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado [anti-PCC] de 80 UI/mL) diagnosticada a los 40 años con clínica inicial de poliartritis simétrica y afectación de manos, rodillas y codos. Las pruebas de imagen iniciales en manos y pies no mostraron erosiones.

No destacaban antecedentes de interés, excepto una cesárea a los 20 años.

El tratamiento inmunosupresor indicado para intentar el control de la enfermedad en el momento del diagnóstico fue metotrexato (MTX) a dosis de 7,5 mg/semana v.o. y ácido fólico semanal, que mantuvo durante aproximadamente 8 meses.

Previo al inicio de este tratamiento se habían realizado estudios serológicos para VHB y VHC que resultaron negativos. En la analítica se hallaba una leve elevación de enzimas

hepáticas (aspartato aminotransferasa [AST] y alanina aminotransferasa [ALT]). En la anamnesis inicial no constaba ninguna enfermedad previa personal ni familiar que pudiera relacionarse con daño hepático, así como fármacos que pudieran ser considerados hepatotóxicos ni tampoco un hábito alcohólico “anormal”.

En los estudios analíticos de control de su enfermedad, persistía esta discreta elevación de transaminasas, AST y ALT, entre 40-50 UI/L ($N < 40$ UI/L), discreta anemia (hemoglobina [Hb]: 10,5-11 g/dL, hematocrito [Hto]: 33-36%), plaquetopenia alrededor de 100.000/mm³, cifras de coagulación alterada con *International Normalized Ratio* (INR) entre 1,8-2 y albúmina alrededor de 3 g/dL. Por este motivo, se reinterrogó a la paciente de forma dirigida a tóxicos y concretamente hábito enólico, reconociendo una ingesta habitual de entre 40-60 mg/día de más de 10 años de evolución.

Se remitió para valoración a Digestivo, que indicó inicialmente realización de ecografía abdominal con posterior resonancia magnética nuclear (RMN) hepática, donde se informó de la existencia de una hepatopatía crónica de patrón heterogéneo, acompañada de hipertensión portal y hepatomegalia discreta. Se realizó un estudio intervencionista mixto con realización de biopsia hepática transyugular junto con estudio hemodinámico de medida de gradiente porta-cava, que resultó ser de 17 mmHg ($N < 5$ mmHg). La biopsia hepática mostró áreas de hepatocitos abalonados conteniendo grasa, áreas de tractos fibrosos de cicatrización y áreas acompañantes de inflamación con abundantes hematíes (Imagen 1). La fibrogastroscoopia mostró la existencia de 3 cordones vasculares en paredes esofágicas compatibles con varices esofágicas grado II-III sin signos de sangrado activo (Imagen 2). La paciente no había mostrado ninguna descompensación ni problema clínico relacionado con su enfermedad hepática, por lo que la valoración de la función hepática estaba en un estado de Child-Pugh B (6 puntos).

Diagnóstico

AR seropositiva [FR (+), anti-PCC (+)] y hepatopatía alcohólica crónica (cirrosis hepática) Child-Pugh B.

Tratamiento y evolución clínica

Para ese momento, transcurrido el primer año de enfermedad poliarticular inflamatoria, aunque existía un relativo buen control clínico (*Disease Activity Score* 28 [DAS 28]: 3,3), se indicó cambio de tratamiento de fondo a una pauta combinada de hidroxiclороquina (HCQ) a dosis de 200 mg/día junto con sulfasalazina (SSZ) a la dosis máxima recomendada de 2 comprimidos al día de 500 mg v.o. Además se insistió en la importancia del abandono del hábito alcohólico y se derivó a la paciente al Centro de Referencia para deshabituación.

Se mantuvo un relativo buen control de la enfermedad durante los dos años siguientes, en los que los valores de DAS 28 estaban alrededor de 3,5. Aproximadamente a los cuatro años del debut de la AR, presentó un nuevo brote de poliartritis en manos y muñecas, con afectación bilateral de rodillas que le impedía la deambulaci3n, aumento de la velocidad sedimentaci3n globular (VSG) que llegaba a 60 mm/h, proteína C reactiva (PCR): 12,5 mg/L ($N < 3$ mg/L), DAS 28 > 6 . Además, en este primer mes de brote articular inflamatorio, y coincidiendo con la toma de alg3n antiinflamatorio no esteroideo (AINE),

presentó hemorragia digestiva alta (melenas) que obligaron su ingreso, realización de una fibroendoscopia de urgencia para tratamiento de variz sangrante, tratamiento endovenoso con perfusión de somatostatina durante 5 días y transfusión sanguínea. Se reevaluó el estado de la enfermedad hepática y continuaba siendo Child-Pugh B, aunque con 9 puntos (albumina: 3 g/L; INR: 2,1; bilirrubina: 3,5 g/L). Las pruebas de imagen de carpos (radiografía simple y RMN) mostraban presencia de algunas erosiones.

Se replanteó la estrategia terapéutica para su AR ayudándonos de consensos, y se decidió la conveniencia de iniciar tratamiento biológico^(1,3) valorándose diferentes moléculas con indicación en AR como rituximab⁽⁴⁾ y tocilizumab⁽⁵⁾, pero tras revisar sus fichas técnicas, se desestimaron porque con rituximab se habían descrito casos de activación del virus de la hepatitis B⁽⁴⁾, y con tocilizumab se habían observado elevaciones transitorias de transaminasas con porcentajes entre 2,1-6,5%, aunque no asociadas a clínica de hepatitis o deterioro hepático⁽⁵⁾. Finalmente se optó por utilizar monoterapia con anti *Tumour Necrosis Factor-α* (anti TNF-α), escogiéndose adalimumab a dosis de 40 mg cada 2 semanas⁽⁶⁾. Su artritis empezó a remitir tras dos meses del inicio del tratamiento.

La paciente sigue controles en la Unidad de Reumatología y de Digestivo, aproximadamente cada 3 meses durante los últimos 2 años. En este período, ha presentado ocasionalmente artritis leve de muñeca derecha, algún episodio de artralgias inflamatorias de rodillas y la valoración del DAS 28 se ha mantenido en 2-3. La enfermedad hepática ha permanecido estable, sin complicaciones ni descompensaciones en este tiempo en el que la paciente asegura no haber consumido alcohol.

Pensamos que el caso descrito tiene varios puntos de interés para la práctica clínica reumatológica. En primer lugar, por la existencia de una enfermedad hepática tóxica con elevación leve-moderada de transaminasas que pasó desapercibida en un primer momento. Por ello, es importante que en nuestra práctica clínica diaria consultemos directamente sobre la ingesta habitual de alcohol a todos los pacientes. En nuestro caso, las mínimas alteraciones de las enzimas hepáticas desde el inicio se atribuyeron a una manifestación más de la AR, y no a una patología hepática subyacente debida al consumo de alcohol. Desde el punto de vista terapéutico este aspecto reviste especial interés, pues de haberse conocido antes, no se habría indicado tratamiento ni con MTX, ni con leflunomida⁽²⁾. En segundo lugar, no sólo debe tenerse en cuenta la enfermedad hepática, sino también las complicaciones asociadas a ésta (varices esofágicas en este caso particular), a la hora de recomendar tratamientos sintomáticos con AINE, por el posible riesgo de sangrado que conlleva su uso⁽⁷⁾. Finalmente, es de importancia destacar que en la literatura revisada se encuentran estudios a nivel molecular de proteínas de señalización y de TNF-α, tanto en animales como en humanos, que ilustran los posibles mecanismos implicados en la inflamación-cicatrización hepática. Así, en el modelo animal (*Drosophila*) se ha descrito recientemente la implicación de la ruta de señalización Wnt en la fibrosis hepática. El bloqueo de la señal Wnt con el co-receptor DKK-1 reprime la diferenciación y expresión de las células estrelladas del hígado y conduce a la fibrosis⁽⁸⁾. La expresión de citoquinas proinflamatorias, y concretamente TNF-α, al parecer se hallan implicadas en la mayoría de enfermedades hepáticas agudas y crónicas. De forma experimental, los estudios realizados con ratones *knockout* para el receptor del TNF-α empleando un tóxico hepático como el tetracloruro de carbono (CCl₄), han demostrado la no producción de fibrosis en estos casos⁽⁹⁾. En este sentido, un estudio realizado con 75 pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática probada por eco o biopsia, ha dado a conocer la

relación positiva de la adiponectina (AN) y la presencia de adipocinas como el TNF- α en plasma de bebedores de alcohol, no hallándose tal correlación en los no bebedores⁽¹⁰⁾. Se recoge también un caso de enfermedad hepática (medida por valores de enzimas hepáticas) publicado en el año 2008, en el que se consigue control de la enfermedad en un paciente con AR tratado con adalimumab, aunque este caso se trataba de una esteatohepatitis no alcohólica⁽¹¹⁾.

Bibliografía

1. Actualización de la Guía de práctica clínica para el manejo de la Artritis Reumatoide en España. Sociedad Española de Reumatología. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_503_Guipcar_%28diciembre-2011%29.pdf. Último acceso: Noviembre 2014.
2. Toscano E, Cotta J, Robles M, Lucena M I, Andrade RJ. Toxicidad hepática inducida por los nuevos fármacos inmunosupresores. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(1):54-65.
3. Tornero Molina J, Sanmarti Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo de la Fuente JL, González Alvaro 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.
4. Ficha técnica de Mabthera®; rituximab (Roche Registration Ltd.).
5. Ficha técnica de RoActemra®; tocilizumab (Roche Registration Ltd.).
6. Ficha técnica de Humira®; adalimumab (AbbVie Ltd.).
7. Lanas A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquivias G, Perez-Aísa A, et al. Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: documento de consenso elaborado por expertos nominados por 3 sociedades científicas (SER-SEC-AEG). *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(3):107-27.
8. Miao CG, Yang YY, He X, Huang C, Huang Y, Zhang L. Wnt signaling in liver fibrosis: Progress, challenges and potential directions. *Biochimie*. 2013;95(12):2326-35.
9. Simeonova PP, Gallucci RM, Hulderman T, Wilson R, Kommineni C, Rao M, et al. The role of tumor necrosis factor-alpha in liver toxicity, inflammation, and fibrosis induced by carbon tetrachloride. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2001;177(2):112-20.
10. Stejskal D, Růžicka V, Fanfrdlová G, Kolár V, Bartek J. High adiponectin and TNF-alpha levels in moderate drinkers suffering from liver steatosis: comparison with non drinkers suffering from similar hepatopathy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2005;149(1):93-9.
11. Schramm C, Schneider A, Marx A, Lohse AW. Adalimumab could suppress the activity of non alcoholic steatohepatitis (NASH). *Z Gastroenterol*. 2008;46(12):1369-71.

Galería fotográfica

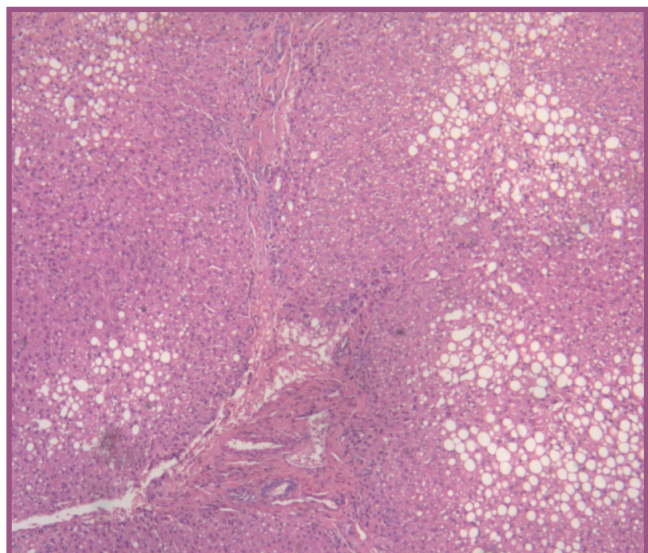


Imagen 1. Biopsia hepática de la paciente (tinción hematoxilina y eosina) en la que se aprecian áreas de fibrosis junto a áreas de balonización de hepatocitos (adipocitosis).



Imagen 2. Detalle de endoscopia realizada a la paciente en la que se aprecian tres cordones venosos, correspondientes a varices esofágicas.

MSD no recomienda el uso de ningún producto de manera diferente a la descrita en su Ficha Técnica.



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-1091208-0020**

Creado: **Noviembre 2014**