



ACTAS Derma-Sifiliográficas

www.elsevier.es/ad



Etanercept e infección crónica por los virus de la hepatitis C y B

X. Bordas* y S. Martín-Sala

Servicio de Dermatología. Hospital de Bellvitge. Barcelona. España.

PALABRAS CLAVE

Agentes anti-TNF- α ;
Etanercept;
Hepatitis VHB;
Hepatitis VHC

Resumen

Tanto la psoriasis como las infecciones crónicas por los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) tienen una alta prevalencia, por tanto la coincidencia en un mismo paciente es relativamente fácil. Si se trata de una psoriasis que requiere tratamiento sistémico el dermatólogo deberá considerar la comorbilidad hepática a la hora de seleccionar un tratamiento adecuado. Ciclosporina, además de otros efectos adversos bien conocidos, es un agente inmunosupresor que puede condicionar una peor evolución de la hepatitis vírica. Por otra parte, los retinoides, psoralenos y, sobre todo, metotrexato pueden empeorar la función hepática. Los agentes biológicos anti-factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) no son hepatotóxicos, y su teórica contraindicación en este contexto vendría dada por su acción sobre la respuesta inmune y el eventual riesgo de reactivación de la infección hepática. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que ni la carga viral ni los parámetros de inflamación hepática suelen modificarse negativamente cuando se utilizan en hepatitis por el VHC. Su uso en este contexto, con una correcta monitorización, parece por tanto muy razonable. En cambio, en la hepatitis crónica por el VHB, sí existen casos de agravamiento, incluso con desenlace fatal en alguna ocasión, y el uso de estos agentes biológicos debe reservarse para casos de mayor necesidad, siempre asociados a tratamiento antiviral y monitorización estricta. La revisión de la literatura reciente parece permitir la conclusión de que el uso concomitante de lamivudina reduciría mucho el riesgo de reactivación viral y, con esta condición, puede también contemplarse el uso de etanercept en ciertos pacientes positivos para el VHB.

© 2010 Elsevier España, y AEDV. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Anti-TNF- α agents;
Etanercept;
Hepatitis HBV;
Hepatitis HCV

Etanercept and chronic infection by HCV and HBV

Abstract

Both psoriasis and chronic infections by HBV and HCV have high prevalence. Thus, it is relatively easy for them to coincide in the same patient. If the psoriasis requires systemic treatment, the dermatologist should consider the hepatic comorbidity when selecting an appropriate treatment. Cyclosporine, in addition to other well-known side effects, is an immunosuppressant that may

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xbordas@bellvitgehospital.cat (X. Bordas)

condition worse evolution of the viral hepatitis. On the other hand, retinoids, psoralens and, above all, methotrexate may worsen the liver function. The anti-TNF- α biological agents are not hepatotoxic and their theoretical contraindication in this context would be because of their action on the immune response and risk of reactivation of the hepatic infection. However, several studies have demonstrated that neither the viral load nor the hepatic inflammation parameters are generally modified negatively when they are used in hepatitis due to HCV. Their use in this context, with correct monitoring, seems, therefore, very reasonable. On the contrary, in chronic hepatitis B virus, there are cases of worsening, even with fatal outcome in some cases, and the use of these biological agents should be reserved for cases having greater need, and always be associated to antiviral treatment and strict monitoring. The review of the recent literature seems to allow the conclusion that the concomitant use of lamivudine would greatly reduce the risk of viral reactivation and, with this condition, the use of etanercept in some HBV + patients may also be contemplated.

© 2010 Elsevier España, and AEDV. All rights reserved.

Introducción

La emergencia de los denominados agentes biológicos ha condicionado un cambio muy importante en el escenario terapéutico de la psoriasis. Hasta su aparición, muchos pacientes afectados de formas graves de la enfermedad con comorbilidades tenían muy limitadas las opciones para su control, dado que las alternativas de tratamiento sistémico convencional (fototerapia, retinoides, metotrexato y ciclosporina A) no pueden emplearse en todos los enfermos debido a sus contraindicaciones, sus efectos adversos y su potencial toxicidad a largo plazo. El caso del paciente con hepatopatía es un ejemplo de esta situación. La posible hepatotoxicidad de los retinoides, oxoralen y sobre todo metotrexato puede limitar las alternativas terapéuticas a la fototerapia con UVB de banda estrecha o a ciclosporina A (CsA). Sin embargo, si el paciente es portador de una hepatitis de origen vírico, tampoco la opción de CsA parece adecuada por el riesgo de reactivación o agravamiento de la hepatitis, debido a la inmunosupresión causada por este fármaco. Aun en el caso de obviar esta eventualidad debemos recordar que el uso de CsA viene limitado en el tiempo debido a su nefrotoxicidad a largo plazo. Por otra parte, en los pacientes afectados de psoriasis y artritis psoriásica, ni CsA ni fototerapia son alternativas ideales, dado que el control que estas opciones ejercen sobre el componente articular es escaso o nulo.

Al igual que CsA, los agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) no son especialmente hepatotóxicos, sin embargo sabemos que esta citocina desempeña un importante papel en la respuesta inmunológica a determinados procesos infecciosos, por lo que en los primeros años de su uso se ha tenido especial cautela cuando el paciente era portador del virus de la hepatitis B (VHB) o de la hepatitis C (VHC). De hecho, en la ficha técnica de Enbrel[®] se señala que "en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, no debe iniciarse tratamiento con Enbrel[®] y que "se desconoce si el tratamiento con Enbrel[®] puede influir sobre el desarrollo y curso de las enfermedades malignas e infecciones activas y/o crónicas".

Dado que los agentes anti-TNF- α son empleados con éxito en diversas enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente, tales como la enfermedad inflamatoria intesti-

nal, la artritis reumatoide (AR) o la artritis psoriásica (APS), los dermatólogos, que hemos recibido la aprobación para su uso en la psoriasis hace bastante menos tiempo, podemos aprovechar la información acumulada en otras especialidades. Por este motivo, gran parte de las referencias que serán citadas en este trabajo corresponden a pacientes portadores del VHB o VHC en el contexto de enfermedades inflamatorias reumatológicas.

Caso clínico

Se trata de una paciente mujer de 55 años de edad con los antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus no insulino dependiente, obesidad mórbida (IMC: 41,5), tuberculosis pulmonar en la infancia y psoriasis grave de 12 años de evolución, que acudió a nuestra consulta por eritrodermia psoriásica.

La paciente había realizado tratamiento con fototerapia, acitretino, metotrexato y ciclosporina sin gran mejoría, por lo que desde hacía un año estaba siendo tratada con efalizumab con resultados mediocres. Debido a un proceso gripal la paciente paró el tratamiento con efalizumab desarrollando eritrodermia, por la cual consultaba.

Se planteó iniciar etanercept, puesto que el resto de alternativas terapéuticas habían fracasado, pero en una analítica practicada en nuestro centro se diagnosticó de hepatitis crónica por VHB con carga viral indetectable. Se comentó el caso con el Servicio de Gastroenterología, decidiéndose iniciar etanercept asociando lamivudina para evitar una posible reactivación del VHB. El tratamiento con etanercept se inició unos meses después del inicio de lamivudina, practicándose previamente la prueba de la tuberculina y quantiferón, siendo el resultado positivo, por lo que una vez descartada una forma activa de tuberculosis se empezó quimioprofilaxis con isoniazida durante 9 meses.

A los tres meses del tratamiento con etanercept presentó una mejoría importante de su psoriasis, pasando de un *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) de 25,2 a un PASI de 7,8, requiriendo durante algunos periodos la adyuvancia de ciclosporina. Se monitorizaron los parámetros hepáticos (transaminasas, fosfatasa alcalina, gamma-glutamilttransferasa) y carga viral cada tres meses. Durante los 24 meses de tratamiento con etanercept y lamivudina la bioquímica hepática

ca y la carga viral se han mantenido estables, sin variaciones significativas respecto a los resultados previos al inicio del tratamiento y consiguiendo una mejoría mantenida equivalente a un PASI 50, descendiendo de un PASI 25,2 a un PASI 11 en la actualidad.

Como se comentará posteriormente, los agentes anti-TNF- α pueden condicionar una reactivación de la replicación viral del VHB. La asociación de lamivudina parece reducir en gran medida este riesgo, siendo los anti-TNF- α una opción a tener en cuenta en pacientes sin otras alternativas terapéuticas, siempre que se realice una monitorización estricta de la función hepática y la carga viral del VHB.

Importancia del TNF- α en infecciones víricas

El TNF- α es una citocina proinflamatoria implicada en la respuesta inmunológica ante determinadas infecciones. Los antagonistas de TNF- α incrementan el riesgo de ciertas infecciones y de la reactivación de infecciones latentes, sobre todo de bacterias intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo, es mucho menor la información o la evidencia disponible del papel que ejerce esta citocina y sus antagonistas en infecciones víricas tales como el herpes simple, el citomegalovirus, el virus varicela-zóster o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹. Lo mismo sucede respecto al impacto que pueda tener el uso de agentes anti-TNF- α en el curso de una hepatitis por VHB o VHC. Dada la alta prevalencia de dichas infecciones es de suma importancia conocer si cuando estas coexisten con procesos susceptibles de ser tratados con agentes anti-TNF- α estamos asumiendo un riesgo, y cuál es su magnitud en caso de contemplarlos como opción terapéutica.

Se considera que las hepatitis víricas son procesos inflamatorios condicionados por una respuesta inmunocelular mediada por linfocitos T. Esta respuesta inmune dirigida contra los hepatocitos que contienen el antígeno vírico condicionaría los fenómenos inflamatorios, pero por otra parte también resulta esencial para la eliminación del virus^{2,3}. Así pues, el impacto de los agentes anti-TNF- α en la hepatitis vírica puede ser contemplado bajo dos aspectos contrapuestos. Por una parte, debe considerarse el riesgo de que puedan condicionar un incremento en la carga viral y, consecuentemente, una peor evolución de la enfermedad, pero por otra parte pueden modular los fenómenos necroinflamatorios hepáticos disminuyéndolos.

El riesgo de empeoramiento de la hepatitis con el uso de anti-TNF- α se ha observado fundamentalmente en el caso de hepatitis crónica por VHB^{4,8}, puesto que TNF- α en estos pacientes tiene un papel beneficioso controlando la replicación viral. Sin embargo, existen evidencias de que TNF- α es imprescindible en el daño hepático inducido por linfocitos Th-1 específicos contra el antígeno de superficie del VHB (HBsAg) en hepatitis fulminantes antígeno-específicas. Ohta et al⁹ desarrollaron un modelo animal de hepatitis grave inyectando al ratón C57BL/6 el HBsAg junto con linfocitos Th-1 específicos para dicho antígeno de superficie. El examen histoquímico de estos animales demostró extensas y graves lesiones hepáticas de tipo necroinflamatorio. Pero cuando estos ratones eran tratados previamente con anticuerpos monoclonales anti-TNF- α no se producía dicho daño hepático. Los autores concluyen que TNF- α producido por

las células Th-1 específicas para HBsAg en la fase efectora de la respuesta inmunitaria celular es indispensable en la patogénesis de este modelo de hepatitis fulminante.

En pacientes con infección crónica por el VHC los niveles elevados de TNF- α se correlacionan con niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT), de manera que, en ellos, el tratamiento con anti-TNF- α sería beneficioso¹. En el caso de los niveles del receptor soluble de TNF- α , que compite con el receptor celular para unirse a TNF- α , se correlacionan con la gravedad de la enfermedad, pero no con los niveles de TNF- α ni con parámetros virológicos como la carga viral¹⁰⁻¹². Por el contrario, en la hepatitis B tanto TNF- α como su receptor soluble (p75) están elevados en el suero y en el tejido hepático¹³, y parece que están implicados tanto en el daño hepático como en la eliminación del virus¹⁴.

Uso de agentes anti-TNF- α en hepatitis víricas

Existe un claro consenso en que antes de iniciar un tratamiento con agentes bloqueadores de TNF- α deben excluirse los pacientes con infecciones bacterianas y detectarse los casos de tuberculosis latente para que puedan ser tratados con quimioprofilaxis.

El riesgo que implica el empleo de estos agentes en infecciones víricas como VHB, VHC e incluso VIH es mucho menos conocido y hay menor acuerdo. Así, por ejemplo, en la guía para el manejo de pacientes afectados de psoriasis con agentes biológicos de la *British Association of Dermatologists*, publicada en el año 2005, estas infecciones víricas se consideran "contraindicaciones relativas"¹⁵. Ante estas dudas iniciales, en los ensayos clínicos con agentes anti-TNF- α se han excluido los pacientes con hepatitis víricas. No obstante, han ido apareciendo publicaciones donde puede deducirse que en el caso de las infecciones crónicas por VHC el uso de los anti-TNF- α no tan sólo parece seguro, sino incluso beneficioso. Por el contrario, en las hepatitis crónicas por VHB estos agentes pueden incrementar el riesgo de reactivación de la infección, aunque, como comentaremos más adelante, esta supuesta evidencia no significa que en determinadas condiciones y con la praxis adecuada no puedan emplearse agentes anti-TNF- α , incluso en el caso de hepatitis crónica por VHB.

Uso de agentes anti-TNF- α en infección crónica por el virus de la hepatitis C, con especial atención a etanercept

Contrastadas evidencias sugieren que citocinas inflamatorias como TNF- α desempeñan un relevante papel en la patogénesis de la destrucción del hepatocito en la infección crónica por el VHC, y se ha señalado una clara correlación entre TNF- α (que se halla a niveles elevados en la hepatitis por el VHC) y los cambios histológicos inflamatorios y fibróticos a nivel hepático^{12,16}.

Por otra parte, algunos estudios parecen confirmar que además de favorecer la destrucción de hepatocitos, TNF- α puede ser responsable de una menor respuesta al tratamiento de la hepatitis C con interferón alfa-2b¹⁷. En un estudio¹⁸ cuyos resultados fueron publicados en 2005, de pacientes con hepatitis crónica por el VHC, se compararon

Los resultados de un grupo tratado con etanercept como adyuvante de interferón y ribavirina, con el otro grupo que recibió placebo, interferón y ribavirina. Los pacientes tratados con etanercept respondieron mejor, consiguiendo la negativización del ARN del VHC en el 63% de los casos, frente al 32% con placebo. En lo referente a la seguridad, los pacientes que recibieron etanercept presentaron una menor incidencia de efectos adversos que la observada en el tratamiento antiviral convencional. Con las reservas propias que condiciona la falta de estudios más amplios, podríamos concluir que el uso de etanercept no tan sólo no estaría contraindicado en la hepatitis C, sino que incluso puede resultar beneficioso.

Marotte et al¹⁹ trataron con etanercept, durante un periodo corto de tiempo (tres meses), a 9 pacientes con diferentes procesos reumatológicos asociados a infección por el VHC. En ningún caso aparecieron signos de inflamación hepática ni hubo incremento de la carga viral.

Peterson et al²⁰ (24 pacientes) y Parke y Reveille²¹ (5 enfermos) publicaron la experiencia de pacientes con VHC y artritis reumatoide tratados con infliximab o etanercept. Ambos refieren que en ningún caso se modificaron negativamente los valores de la función hepática. Respecto a la carga viral sólo se incrementó en dos pacientes de los 24 de Peterson y en uno de los 5 de Parke.

Roux et al²² publicaron una serie de 6 pacientes, uno de los cuales fue tratado por espondilitis anquilosante con infliximab en el contexto de una hepatitis B. Los otros 5 enfermos presentaban artritis reumatoide y todos recibieron tratamiento con etanercept a pesar de ser dos de ellos positivos para el VHB y tres positivos para el VHC. Los pacientes con positividad para el VHB se trataron simultáneamente con lamivudina. En ningún caso hubo cambios en el estado clínico del paciente, elevación de transaminasas, ni modificación de la carga viral de forma significativa. No obstante, los autores recomiendan una monitorización periódica durante todo el tratamiento.

Cansu et al²³ trataron con etanercept a 5 pacientes con artritis reumatoide o espondilitis anquilosante y con positividad para el VHB y/o VHC, sin que tampoco se produjera un aumento de las transaminasas. En dos de los 5 enfermos la carga viral se mantuvo negativa, en otro descendió y en dos pacientes se incrementó, pero de forma insignificante.

Como ya hemos comentado, mucha de la experiencia acumulada en cuanto a la seguridad del uso de etanercept y otros agentes anti-TNF- α en el contexto de la infección por el VHC proviene de enfermos reumatológicos. Sin embargo, también hay algunas publicaciones en pacientes con psoriasis, aunque en este caso a menudo se trata de un número muy limitado de enfermos. Bokhsar et al²⁴, De Simone et al²⁵ y Magliocco y Gottlieb²⁶ han publicado los casos de uno, dos y tres pacientes respectivamente tratados con etanercept en el contexto de psoriasis asociada al VHC. Los tres autores acaban comentando que con una correcta monitorización de la carga viral y las enzimas hepáticas etanercept es una alternativa adecuada en estos pacientes. En el caso de Bokhsar et al²⁴ se optó por tratar con etanercept a un paciente con una forma grave de psoriasis y artritis mutilante que presentaba una dosis acumulada de metotrexato de 3,5 g, biopsias hepáticas que mostraban progresión de fibrosis hepática de estadio II a estadio IIIb y una carga viral superior a 1.000.000 de copias/ml de ARN de VHC. El tratamiento an-

ti-TNF- α condicionó una gran mejoría cutánea y articular y después de 5 y 12 meses de tratamiento la carga viral no se había modificado.

Cecchi y Bartoli²⁷ también han publicado un caso de psoriasis en placas y VHC que recibió tratamiento con etanercept durante 12 meses, sin que se apreciara ningún empeoramiento de los valores basales de carga viral y de función hepática.

Sin embargo, otros autores han señalado que la ausencia de elevación de las transaminasas no excluye necesariamente la enfermedad hepática activa. Pacientes con infección crónica por el VHC pueden mostrar en la biopsia hepática datos de inflamación, necrosis y fibrosis, a pesar de presentar valores normales de transaminasas. Este hecho indica la importancia de llevar a cabo estudios prospectivos a largo plazo utilizando datos anatomopatológicos como información adicional a los marcadores analíticos de inflamación hepática²¹.

Uso de agentes anti-TNF- α en la infección crónica por el virus de la hepatitis B, con especial atención a etanercept

A diferencia de lo comentado en las infecciones por el VHC, en el caso de la hepatitis crónica por el VHB, TNF- α parece desempeñar un importante papel en la supresión de la replicación vírica, y el uso de agentes bloqueadores de esta citocina teóricamente puede condicionar una activación del VHB y, por tanto, un empeoramiento de la enfermedad hepática²⁸. Diversas publicaciones ponen de manifiesto este hecho que parece ser más probable con el uso de infliximab que con etanercept. Esteve et al⁴ trataron a tres pacientes con enfermedad de Crohn (EC) asociada a VHB con infliximab, y en dos de ellos se produjo una reactivación de la hepatitis que resultó mortal en un caso. En el mismo contexto de EC y VHB en tratamiento con infliximab, otro paciente desarrolló una hepatitis subfulminante que respondió al tratamiento con lamivudina⁷. Otros procesos como la artritis reumatoide (AR) o la enfermedad de Still (ES) también han sido tratados con infliximab, a pesar de ser portadores del VHB. En el caso de la AR el paciente desarrolló una hepatitis aguda por reactivación vírica que se recuperó totalmente con la administración de lamivudina, a pesar de mantener el tratamiento anti-TNF- α ⁵. El paciente con ES desarrolló una hepatitis fulminante que requirió trasplante hepático⁶.

Carroll y Bond²⁸ sugieren que el riesgo de reactivación del VHB es menor con etanercept que con infliximab, probablemente por las diferencias farmacológicas y bioquímicas existentes entre ambos agentes: infliximab neutraliza el TNF- α soluble y el de membrana, mientras que etanercept se une sólo al soluble. En cualquier caso, aunque el uso de etanercept parece más seguro en estos pacientes, también se ha señalado algún caso aislado de reactivación del VHB. Montiel et al⁸ publicaron el caso de un paciente con espondilitis anquilosante que presentó a los 14 meses de tratamiento con etanercept una reactivación vírica, respondiendo muy bien al tratamiento con lamivudina y sin empeorar al reintroducir etanercept asociado al antiviral.

Lamivudina es un inhibidor de la transcriptasa inversa que se ha empleado con éxito en la prevención de la reactiva-

ción del VHB, que puede acontecer de forma secundaria a tratamientos en pacientes trasplantados o en linfomas u otros procesos malignos. Igualmente, se ha conseguido evitar la reactivación del VHB y el posible empeoramiento de la función hepática administrando lamivudina a pacientes con infección crónica por el VHB tratados con infliximab⁴. Roux et al²² elaboraron un comentario sobre tres pacientes con hepatitis crónica por VHB en los que el empleo de lamivudina controló la hepatitis sin problemas. Un caso correspondía a una artritis reumatoide (AR) tratada con etanercept y posteriormente con adalimumab durante un total de 21 meses, en los cuales la carga viral se incrementó de forma insignificante. El segundo caso correspondía también a una AR que recibió etanercept durante 26 meses, observándose un decremento en la carga viral. El tercer paciente presentaba una espondilitis anquilosante tratada con infliximab durante 7 meses sin que se modificara la carga viral.

El tratamiento antiviral para el VHB debería iniciarse de 2 a 4 semanas antes de la administración de cualquier agente inmunosupresor²⁹. El tratamiento con lamivudina debe prolongarse hasta 3-6 meses después de la eventual retirada del agente anti-TNF- α ¹³. El uso de lamivudina a muy largo plazo puede condicionar mutaciones del VHB que conlleven una resistencia al fármaco; en estos casos puede darse un agravamiento de la hepatitis que requerirá fármacos alternativos como adefovir¹. Por este motivo algunos autores recomiendan el uso de lamivudina sólo en pacientes con HBsAg positivo, ya que existen publicaciones de pacientes con HBsAg negativo que no presentan problemas con el tratamiento anti-TNF- α a largo plazo³⁰. En cualquier caso, incluso si administramos lamivudina, debe monitorizarse de forma periódica la carga viral y los parámetros analíticos indicadores de reactivación de la hepatitis.

Puntos clave

Debe solicitarse serología de VHB y de VHC en todos los candidatos a tratamiento con agentes anti-TNF- α ¹.

En caso de hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C

- Aunque los aspectos de seguridad del uso de etanercept a largo plazo no son del todo conocidos, la presencia del VHC no debe ser considerada como contraindicación absoluta¹.
- Se recomienda consultar con un gastroenterólogo o hepatólogo antes de iniciar el tratamiento con anti-TNF- α ²⁶.
- En caso de administrar etanercept en hepatitis crónica por el VHC deben monitorizarse periódicamente las transaminasas y la carga viral^{1,13}, aunque en principio etanercept no alteraría ninguno de estos valores²⁶. Si se realiza correctamente esta monitorización periódica, etanercept parece ser una alternativa segura en pacientes con psoriasis y VHC²⁶.
- Si aumenta la carga viral debe valorarse la interrupción del tratamiento anti-TNF- α ²⁰.
- La ausencia de elevación de transaminasas no excluye necesariamente la enfermedad hepática activa. Pacientes con infección crónica por el VHC pueden mostrar inflamación, necrosis y fibrosis en la biopsia hepática, a pesar de valores normales de transaminasas²¹.

- Aunque el uso de anti-TNF- α parece seguro en pacientes con hepatitis crónica por VHC se necesitan estudios más amplios, a más largo plazo y con datos anatomopatológicos que serían más fiables que la simple estabilidad de las transaminasas^{21,25}.

En caso de hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B

- A diferencia de lo observado en la infección por el VHC, en la hepatitis crónica por VHB el uso de agentes anti-TNF- α puede condicionar un incremento de la carga viral y una peor evolución de la enfermedad hepática cuando no exista tratamiento antiviral de base^{4,7,28}.
- En pacientes con infección crónica por el VHB, con o sin replicación viral activa, si se decide emplear un agente anti-TNF- α debe considerarse siempre el tratamiento específico de la infección por el VHB (por ejemplo, con lamivudina o adefovir)^{1,22}.
- Se aconseja consultar con el hepatólogo para seleccionar el antiviral más adecuado y considerar la conveniencia de biopsia hepática antes del inicio del agente anti-TNF- α ¹³.
- En cualquier caso, incluso si administramos lamivudina, la carga viral y los parámetros analíticos indicadores de reactivación de hepatitis deben monitorizarse periódicamente²⁸.
- La reactivación del VHB es altamente probable en pacientes tratados con infliximab sin asociación a lamivudina^{4,5,31,32}.
- El riesgo de reactivación del VHB parece menor con etanercept que con infliximab, probablemente porque el mecanismo de bloqueo del TNF- α es diferente^{1,28}.
- En los pacientes con antecedentes de hepatitis B que son HBsAg negativos, el riesgo de reactivación parece mucho menor, pero no puede descartarse totalmente¹.

Conflicto de intereses

El Dr. Xavier Bordas Orpinell declara haber recibido honorarios en diversas ocasiones en concepto de colaboración (ensayos clínicos, estudios, conferencias) por parte de los siguientes laboratorios farmacéuticos: Sero, Wyeth, Abbott, Schering-Plough y Novartis.

La Dra. Sara Martín Sala declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Domm S, Ginatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol.* 2008;159:1217-28.
2. Chisari FV. Cytotoxic T cells and viral hepatitis. *J Clin Invest.* 1997;99:1472.
3. Milich DR. Influence of T-helper cell subsets and crossregulation in hepatitis B virus infection. *J Viral Hepatitis.* 1997;4:48.
4. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suárez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut.* 2004;53:1363-5.

5. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. 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.
6. 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.
7. Millonig G, Kern M, Ludwiczek O, Nachbaur K, Vogel W. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol.* 2006;12:974-6.
8. Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA, Casis B, Sánchez F, Rodríguez S. Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient. *Liver Int.* 2008;28:718-20.
9. Ohta A, Sekimoto M, Sato M, Koda T, Nishimura S, Iwakura Y, et al. Indispensable role for TNF-alpha and IFN-gamma at the effector phase of liver injury mediated by Th1 cells specific to hepatitis B virus surface antigen. *J Immunol.* 2000;165:956-61.
10. Nelson DR, Lim HL, Marousis CG, Fang JW, Davis GL, Shen L, et al. Activation of tumor necrosis factor alpha system in chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci.* 1997;42:2487-94.
11. Kallinowski B, Haseroth K, Marinos G, Hanck C, Stremmel W, Theilmann L, et al. Induction of tumour necrosis factor (TNF) receptor type p55 and p75 in patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection. *Clin Exp Immunol.* 1998;111:269-77.
12. Zylberberg H, Rimaniol AC, Pol S, Masson A, De Groote D, Berthelot P, et al. Soluble tumor necrosis factor receptors in chronic hepatitis C: a correlation with histological fibrosis and activity. *J Hepatol.* 1999;30:185-91.
13. Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis B, hepatitis C, and HIV infection. *Ann Rheum Dis.* 2004;63 Suppl II:ii18-24.
14. Marinos G, Naoumov NV, Pissol S, Torre F, Wong PY, Gallati H, et al. Tumor necrosis factor receptors in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology.* 1995;108:1453-63.
15. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler D, et al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol.* 2005;153:486-97.
16. Kakumu S, Okumura A, Ishikawa T, Yano M, Enomoto A, Nishimura H, et al. Serum levels of IL-10, IL-15 and soluble tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) receptors in type C chronic liver disease. *Clin Exp Immunol.* 1997;109:458-63.
17. Fukuda R, Ishimura N, Ishihara S, Chowdhury A, Moriyama N, Nogami C, et al. Intrahepatic expression of pro-inflammatory cytokine mRNAs and interferon efficacy in chronic hepatitis C. *Liver.* 1996;16:390-9.
18. Zein NN. 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.
19. Marotte H, Fontanges E, Bailly F, Zoulim F, Trepo C, Miossec P. Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:97-9.
20. Peterson JR, Hsu FC, Smkin 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.
21. 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.
22. Roubx CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1294-7.
23. Cansu DU, Kalifoglu T, Korkmaz C. Short-term course of chronic hepatitis B and C under treatment with etanercept associated with different disease modifying antirheumatic drugs without antiviral prophylaxis. *J Rheumatol.* 2008;35:421-4.
24. Bokhsar C, Rabhan N, Cohen SR. Etanercept monotherapy for a patient with psoriasis, psoriatic arthritis, and concomitant hepatitis C infection. *J Am Acad Derm.* 2006;54:361-2.
25. De Simone C, Paradisi A, Capizzi R, Carbone A, Sciliano M, Amerio PL. Etanercept therapy in two patients with psoriasis and concomitant hepatitis C. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:1102-4.
26. Magliocco MA, Gottlieb AB. Etanercept therapy for patients with psoriatic arthritis and concurrent hepatitis C virus infection: report of 3 cases. *J Am Acad Derm.* 2004;51:580-4.
27. Cecchi R, Bartoli L. Psoriasis and hepatitis C treated with anti-TNF alpha therapy (etanercept). *Dermatol Online J.* 2006;12:4.
28. Carroll MB, Bond MI. Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with chronic hepatitis B infection. *Semin Arthritis Rheum.* 2008 (en prensa).
29. De Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September 2002, Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *J Hepatol.* 2003;39 Suppl 1:S3-25.
30. Raftery G, Griffiths B, Kay L, Kane D. Chronic viral hepatitis and TNFalpha blockade. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1381-2.
31. Wendling D, Auge B, Bettinger D, Lohse A, Le Huede G, Bresson-Hadni S, 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.
32. Ueno Y, Tanaka S, Shimamoto M, Miyanaka Y, Hiyama T, Ito M, et al. Infliximab therapy for Crohn's disease in a patient with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci.* 2005;50:163-6.