

Reactivación del virus de la hepatitis B en un paciente con artritis reumatoide tras el tratamiento con rituximab



Reactivation of hepatitis virus B infection in a patient with rheumatoid arthritis after treatment with rituximab

Sr. Editor:

La reactivación de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) se define como aumento en la replicación del VHB en un paciente con una hepatitis inactiva o resuelta (normalmente, acompañada por aumento de los niveles séricos de las transaminasas). La mayoría de los casos descritos se han dado en pacientes con tumores malignos de origen hematológico tras la administración de quimioterapia¹⁻³. Recientemente, se han descrito casos de reactivación del VHB en pacientes con artritis reumatoide tras tratamiento con terapias biológicas como el rituximab (RTX)^{4,5} (tabla 1). Aunque la mayoría de los casos de reactivación del VHB se han dado en pacientes con serologías que indican infección crónica por el VHB, los pacientes con infección por el VHB resuelta también pueden desarrollar esta complicación⁵.

Presentamos el caso de un paciente de 77 años de edad, con antecedentes de artritis reumatoide seropositiva y erosiva de 12 años de evolución, que recibe el primer ciclo de RTX en febrero del 2008. Las serologías para el VHB en 2001 eran HBsAg negativo y anti-HBc positivo compatible con hepatitis B resuelta. El paciente recibió metotrexato desde el 2002 hasta el 2004 y el tratamiento se frenó por la aparición de úlceras bucales. En 2005, se comenzó tratamiento con infliximab 3 mg/kg cada 8 semanas, con buena respuesta, y se cambió a etanercept 50 mg semanales tras un año de tratamiento por pérdida de eficacia hasta marzo de 2006 y se suspendió debido a múltiples episodios de infecciones pulmonares. Desde el 2005 hasta el 2008, los niveles séricos de las transaminasas ALT (GPT) y AST (GOT), se mantuvieron estables, pero no se solicitaron nuevas serologías del virus. Por mal control de los

síntomas (Disease activity score [DAS] 28 joints 6,43) el paciente recibió tratamiento con RTX (2 × 1.000) en febrero del 2008. Recibió el segundo ciclo de RTX en agosto del 2008. Después del tratamiento, el DAS 28 era de 3,79, pero en julio del 2009 el paciente presentó una hepatitis anictérica con ALT (GPT) 555 U/l, AST (GOT) 349 U/l, GGT 81 U/l, bilirrubina total 0,7 mg/dl y HBsAg+, HBeAg+, albúmina 35 mg/dl, TP 70%, 99.000 plaquetas/mm³ y el ADN-VHB era > 8 log U/ml (el genotipo del virus era el A). Estos datos indicaban la presencia de una reactivación de una hepatitis B crónica, con un grado moderado de insuficiencia hepatocelular. En este punto el paciente se derivó rápidamente al hepatólogo y comenzó tratamiento con entecavir. Después de un mes de terapia, el ADN-VHB descendía hasta 5,4 log U/ml. Cinco meses más tarde el ADN-VHB era de solo 1,747 U/ml (3,24 log U/ml), pero siguió positivo hasta febrero del 2011. La respuesta bioquímica fue más rápida, con normalización de las transaminasas después de tan solo 8 meses de terapia.

La reactivación del VHB tras tratamiento inmunosupresor es un efecto adverso serio que se puede identificar y prevenir. Se han publicado diferentes guías y recomendaciones pero el manejo de infección oculta del VHB con solamente positividad del anti-HBc sigue poco clara a día de hoy^{6,7}. El consenso de uso de RTX en la artritis reumatoide recomienda monitorización de las transaminasas y/o ADN-VHB⁸ en los pacientes sin infección activa por el VHB con HBsAg negativo pero con anti-HBc-positivo, como nuestro paciente. En los pacientes en los que hubiera aumento en los niveles del ADN-VHB durante la terapia con RTX, se debe considerar asociar tratamiento antirretroviral. Se desconoce con exactitud el mecanismo exacto de reactivación del VHB y, aunque no es una complicación demasiado habitual, se han dado casos de hepatitis fulminante que aparecieron incluso tras 6 meses de cese de la terapia con RTX⁹. El tratamiento profiláctico con terapia antirretroviral disminuye significativamente la incidencia de reactivación del VHB tras el tratamiento con RTX¹⁰. En conclusión, se debe monitorizar de manera estricta la bioquímica hepática, HBsAg, ADN-VHB, en los pacientes anti-HBc positivo y HBsAg negativo, durante y hasta 6 meses tras el tratamiento con RTX.

Tabla 1
Casos previos de reactivación del VHB en pacientes con AR tras el tratamiento con RTX

| Referencia | Paciente | Tratamiento | N.º ciclos de RTX | Serología VHB antes de RTX | Serología VHB después de RTX | Tratamiento antirretroviral | Evolución |
|-----------------------------------|--|----------------------------|-------------------|--|--|-----------------------------|--|
| Pyrpasopoulou et al. ¹ | M 56 años. AR | Solo RTX | 1 | HBsAg+ HBeAg+ HBeAb- ADN VHB > 9,6 × 10 ² U/ml Nivel sérico transaminasas normal. | HBsAg+ HBeAg+ ADN VHB > 1,1 × 10 ⁸ U/ml ASAT 110 U/l ALAT 150 U/l | Tenofovir y lamivudina | 10 meses más tarde la carga del VHB era de 46 U/ml |
| Ghrénassia et al. ⁵ | H 78 años. AR y linfoma de células del manto | RTX + prednisona 10 mg/día | 4 | HBsAg- HBeAb+ Nivel sérico transaminasas normal | HBsAg+ HBeAg+ ADN-VHB > 7 log U/ml ASAT 177 U/l ALAT 421 U/l | Entecavir | 6 meses más tarde la carga del VHB era indetectable |
| Caso clínico | H 77 años. AR | RTX + prednisona 15 mg/día | 2 | HBsAg- HBeAb+ Nivel sérico transaminasas normal | HBsAg+ HBeAg+ ADN-VHB > 8 log U/ml ASAT 349 U/l ALAT 555 U/l | Entecavir | 18 meses más tarde la carga del VHB era indetectable |

M: mujer; H: hombre.

Bibliografía

1. Yeo W, Chan TC, Leung NWY, Lam WY, Mo FKF, Chu MT, et al. Hepatitis B Virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol*. 2008;27: 605-11.
2. Yang SH, Kuo SH. Reactivation of hepatitis B virus during RTX treatment of a patient with follicular lymphoma. *Ann Haematol*. 2008;87:325-7.
3. Pei S, Chen C, Lee C, Wang M, Ma M, Hu TH, et al. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. *Ann Hematol*. 2010;89: 255-62.
4. Pyrasopoulou A, Douma S, Vassiliadis T, Chatzimichailidou S, Triantafyllou A, Aslanidis S. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2011;31:403-4.
5. Ghrénassia E, Méknian A, Rouaghe S, Granne N, Fain O. Reactivation of resolved hepatitis B during rituximab therapy for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2011.
6. Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B virus infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy: Guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:1366-2137.
7. Yazdany J, Calabrese L. Preventing hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: Is it time to revisit the guidelines? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:585-9.
8. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dörner T, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:909-20.
9. Tsutsumi Y, Ogasawara R, Kamihara Y, Ito S, Yamamoto Y, Tanaka J, et al. Rituximab administration and reactivation of HBV. *Hepat Res Treat*. 2010;2010:182067. Epub 2010 Dec 1.
10. Koo YX, Tan DS, Tan BH, Quek R, Tao M, Lim ST. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients who are hepatitis B surface antigen negative/antibody to hepatitis B core antigen positive and the role of routine antiviral prophylaxis. *J Clin Oncol*. 2009;27:2570-1.

Tarek Carlos Salman-Monte^{a,*}, María Pilar Lisbona^a,
Montserrat García-Retortillo^b y Joan Maymó^a

^a Servicio de Reumatología, Parc de Salut Mar, Hospital del Mar, IMIM, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Sección de Hepatología, Parc de Salut Mar, Hospital del Mar, IMIM, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: tareto4@gmail.com,
98383@parcdesalutmar.cat (T.C. Salman-Monte).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2013.05.011>

Frecuencia de la gota según la percepción de los médicos en México



Frequency of gout according to the perception of physicians in México

Sr. Editor:

Los estudios de prevalencia pueden subestimar la frecuencia de algunas enfermedades crónicas como la gota, ya que cursan asintomáticas por largos periodos; diversos artículos han reportado que la osteoartritis (OA) y la artritis reumatoide (AR) son las enfermedades reumáticas más prevalentes¹⁻³. En un estudio epidemiológico en nuestro país, en el cual se empleó la metodología COPCORD, se reportó una prevalencia del 10,5 y el 1,6% para OA y AR, respectivamente; en cambio, la prevalencia de gota en este mismo reporte fue del 0,3%⁴. Los reportes de incidencia realizados en otros países parecen indicar que la gota es la artropatía inflamatoria más frecuente, a diferencia de lo que indican algunos estudios con otra metodología^{5,6}. En nuestro país, no hay reportes epidemiológicos sobre la incidencia de diversas enfermedades reumáticas, pero tenemos la percepción de que algunas de ellas son más frecuentes que otras.

Con este objetivo, entrevistamos a 111 médicos, a los cuales preguntamos el número de personas entre sus «conocidos» —familiares de primer o segundo grado, familia política y amigos— que tenían el diagnóstico de OA, fibromialgia (FM), AR, lupus eritematoso sistémico (LES), espondilitis anquilosante (EA) o gota. El análisis estadístico lo realizamos mediante estadística descriptiva.

Los médicos que respondieron la encuesta fueron 57 hombres/54 mujeres, 45 (40,5%) médicos residentes, principalmente de Medicina Interna (17), Reumatología (5) y Gastroenterología (4); 37 (33,3%) fueron médicos especialistas, de los cuales el 29,7% atiende enfermedades musculoesqueléticas, el 70,3% son médicos internistas o subespecialistas afines (9 médicos internistas, 2 endocrinólogos y 2 geriatras, principalmente), finalmente 24 (21,6%) médicos generales y 5 (4,5%) médicos familiares; con edad promedio \pm desviación estándar de $30,9 \pm 6,7$ años. Según la percepción de los encuestados, el 85,5% tienen al menos un familiar/amigo con alguna de las enfermedades mencionadas. Cada encuestado tiene

en promedio $4,3 \pm 7,2$ (mediana 2) familiares/amigos con uno de los diagnósticos. Como era esperado, la OA fue la enfermedad reumática más frecuente seguida por la gota, AR, FM, LES y EA (fig. 1).

Los médicos encuestados conocen 1,3 veces más pacientes con gota entre sus familiares y amigos que con diagnóstico de AR; de forma adicional, encontramos que hay 1,38, 1,7 y 3,75 veces más pacientes con gota que los observados con FM, LES y EA, respectivamente.

Las diferencias reportadas en la frecuencia de la gota están relacionadas con la metodología, el tipo de estudio realizado y el abordaje para el diagnóstico. También es posible que estas diferencias estén relacionadas con las características propias de la enfermedad, ya que, a diferencia de la OA y la AR, la gota tiene manifestaciones clínicas episódicas y puede cursar asintomática durante largos periodos. En los diversos estudios, el diagnóstico se establece de forma variable ya sea por autorreporte del paciente, bases de datos clínicas y de uso de medicamentos, evaluación por un médico familiar, internista o reumatólogo. En ocasiones, establecer el diagnóstico puede ser un reto para los médicos de primer contacto; los criterios preliminares de la Asociación Americana de Reumatología⁷ han sido evaluados en diversos estudios y se han demostrado grandes limitaciones^{8,9}.

Existen por lo menos 5 propuestas para el diagnóstico clínico de gota, 2 de ellas muy recientes^{10,11}; sin embargo, en ambas hay

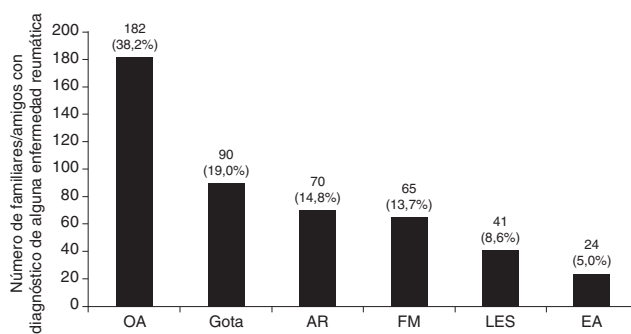


Figura 1. Frecuencia de las enfermedades reumáticas según la percepción de los médicos. OA (osteoartritis), AR (artritis reumatoide), FM (fibromialgia), LES (lupus eritematoso sistémico) y EA (espondilitis anquilosante).