

# Infliximab en la espondilitis anquilosante asociada a infección crónica por el virus de la hepatitis B. Papel del tratamiento con lamivudina

Jesús Sanz Sanz, Lucía Silva Fernández, José Luis Calleja Panero, Mónica Fernández-Castro y José Luis Andreu Sánchez

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

El tratamiento con agentes contra el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa se ha asociado a la reactivación de la infección crónica por el virus de la hepatitis B. Algunos casos publicados indican la necesidad de tratamiento crónico con lamivudina cuando se utilizan los agentes anti-TNF $\alpha$ . Describimos el caso de un paciente con espondilitis anquilosante y antígeno de superficie positivo tratado con infliximab y lamivudina. La respuesta clínica fue excelente, pero cuando el paciente interrumpió el tratamiento con lamivudina, se observó reactivación de la replicación viral. Una vez reinstaurado dicho tratamiento, se controló nuevamente la replicación viral y se normalizaron las concentraciones de transaminasas. Esta observación indica que en pacientes con infección crónica por VHB que necesitan tratamiento anti-TNF $\alpha$ , se requiere un tratamiento preventivo a largo plazo con lamivudina.

**Palabras clave:** Espondilitis anquilosante. Hepatitis B. Infliximab.

## Infliximab in Ankylosing Spondylitis Associated With Chronic Hepatitis B Infection. Role of Lamivudine Therapy

Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF) therapy has been associated with reactivation of hepatitis B virus infection. Case reports have suggested the concomitant need of lamivudine treatment in patients with HBV infection treated with anti-TNF $\alpha$  agents. We describe a case of ankylosing spondylitis with positive HBV surface antigen (HBsAg) treated with infliximab and lamivudine. Clinical response was excellent but when lamivudine

therapy was stopped, reactivation of replication viral occurred. After the reintroduction of lamivudine, viral replication was controlled and liver function tests were normalized. Preventive long-term lamivudine therapy is mandatory when anti-TNF $\alpha$  therapy is maintained in patients with chronic HBV infection.

**Key words:** Ankylosing spondylitis. Hepatitis B. Infliximab.

## Introducción

El infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico contra el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, es un tratamiento de amplio uso en espondiloartritis, artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Desde la aprobación de su uso se siguen planteando cuestiones sobre su seguridad. Aunque se mantiene el debate sobre la seguridad del tratamiento antagonista del TNF $\alpha$  en la infección crónica por el virus de la hepatitis C, los datos publicados indican que su uso es relativamente seguro<sup>1,2</sup>. Por el contrario, en la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) parece cada vez más evidente por los casos publicados que se produce una reactivación del virus cuando se instaura tratamiento con agentes anti-TNF $\alpha$ <sup>3-10</sup>. La infección por el VHB es una de las infecciones virales crónicas más frecuentes en el mundo y afecta aproximadamente a 400 millones de personas<sup>11</sup>. Describimos el caso de un paciente con espondilitis anquilosante (EA) e infección crónica por el VHB tratado con lamivudina e infliximab.

## Caso clínico

Se trata de un varón de 32 años de raza blanca, diagnosticado de EA en 1996, que cumplía criterios modificados de New York. El perfil serológico para el VHB era HBsAg positivo, anticuerpos anti-HBe y HBc positivos, antígeno HBe y anticuerpos anti-HBs negativos.

Correspondencia: Dr. J. Sanz.  
Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro.  
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España.  
Correo electrónico: jessanz@ya.com

Manuscrito recibido el 21-5-2007 y aceptado el 27-9-2007.

**TABLA 1. Concentraciones de transaminasas y de ADN viral durante el tratamiento con infiximab y lamivudina**

Fecha	ALT/AST (U/ml)	ADN viral (copias/ml)	Tratamiento concomitante
Abril 2004	28/19	237	Lamivudina
Noviembre 2004	31/18	< 200	Lamivudina
Abril 2005	20/18	397	Infiximab
Junio 2005	21/17	10.400	Infiximab
Agosto 2005	27/21	284.000	Lamivudina
Octubre 2005	162/65	38.900	Lamivudina
Diciembre 2005	61/33	18.300	Lamivudina + infiximab
Marzo 2006	37/23	21.100	Lamivudina + infiximab
Junio 2006	41/21	5.460	Lamivudina + infiximab
Octubre 2006	24/15	13.100	Lamivudina + infiximab

Las determinaciones de ALT y AST se habían mantenido siempre dentro de los límites normales. Desde 1996 había recibido tratamiento con sulfasalazina y diferentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), a pesar de lo cual la EA se mantenía persistentemente activa, con BASDAI de 6 (0-10), BASFI de 50 (0-100), dolor nocturno de 7 (0-10) y proteína C reactiva (PCR) de 16,3 mg/dl, por lo que se planteó al paciente tratamiento con infiximab.

En abril de 2004 la determinación de la carga de ADN del VHB era de 237 copias/ml. Antes de recibir infiximab se inició tratamiento con lamivudina, 100 mg diarios. En noviembre de 2004 la carga viral era menor de 200 copias/ml (tabla 1). El paciente firmó consentimiento informado y comenzó el tratamiento con infiximab, en abril de 2005, a dosis de 5 mg/kg en semanas 0, 2, 6 y posteriormente cada 8 semanas. En la semana 12 alcanzó una mejoría del BASDAI del 70% y se normalizó la PCR. Durante el seguimiento, a partir de junio de 2005, tras haber recibido 4 infusiones de infiximab, se detectó un aumento de la replicación viral, con elevación coincidente de las transaminasas. El paciente reconoció haber abandonado la lamivudina 4 meses antes. Se decidió reinstaurar el tratamiento con lamivudina suspendiendo temporalmente el infiximab y controlando periódicamente la replicación viral y las concentraciones de transaminasas. El paciente continuó recibiendo tratamiento con infiximab y lamivudina, con buen control de los síntomas de la EA (BASDAI < 2) y valores normales de transaminasas con control de la replicación viral (tabla 1).

## Discusión

Los datos publicados indican que la administración de infiximab en pacientes con infección crónica por el VHB condiciona un mayor riesgo de reactivación del virus, pero que es factible controlar este riesgo con el tratamiento concomitante con lamivudina.

La lamivudina es un antirretroviral inhibidor de la transcriptasa inversa que ha demostrado eficacia en el control de la reactivación viral en pacientes con infección crónica por el VHB que reciben quimioterapia por neoplasias oncohematológicas y por trasplantes de órganos<sup>12-14</sup>. Aunque los mecanismos patogénicos no están completamente claros, en estudios experimentales in vitro y en modelos animales se ha observado que el TNF inhibe la replicación del VHB y estimula una respuesta celular T-específica que implicaría la eliminación del virus de los hepatocitos infectados<sup>15-17</sup>. Según estos hallazgos cabe pensar que la administración de antagonistas del TNF $\alpha$  incrementaría la expresión de los antígenos virales y la reactivación de la replicación viral.

Se han comunicado varios casos de infección crónica por VHB y tratamiento con infiximab en enfermedad de Crohn, espondiloartritis y artritis reumatoide. Ya que en la enfermedad de Crohn el uso de infiximab se limita, en muchos casos, a 3 dosis, se discutirá fundamentalmente la enfermedad reumática que requiere de una administración continuada de infiximab.

Oniankitan et al<sup>9</sup> comunicaron un caso de EA con infección crónica por VHB tratado con infiximab y metotrexato durante 1 año sin deterioro de la función hepática. En este caso, 1 año antes de recibir infiximab, había estado en tratamiento con lamivudina y la replicación viral se mantenía estable. Wendling et al<sup>8</sup> publicaron otro caso de EA con infección crónica por VHB que recibió metotrexato e infiximab con buena respuesta terapéutica. Durante el seguimiento, las transaminasas comenzaron a aumentar, así como la replicación viral. Cuatro meses después se inició tratamiento con lamivudina, las transaminasas volvieron a límites normales y la carga viral se hizo indetectable. Ostuni et al<sup>3</sup> comunicaron un caso de artritis reumatoide e infección por VHB tratado con metotrexato e infiximab que desarrolló una hepatitis aguda y que al suspender el tratamiento e iniciar lamivudina se normalizaron las transaminasas y se controló la replicación viral. Nuestro caso confirma estos hallazgos. Además nuestro caso ejemplifica que mientras se mantiene el tratamiento con lamivudina la replicación se controla, se incrementa rápidamente al suspenderla y al reinstaurarlo se consigue el efecto inicial. Un problema adicional es la posible aparición de resistencias que ocurren durante el uso prolongado de lamivudina, ya observada en los tratamientos prolongados en pacientes trasplantados<sup>18,19</sup>. Todas estas cuestiones requieren estudios controlados y cohortes más numerosas de pacientes para ser contestadas.

Hasta que dispongamos de más datos, parece razonable recomendar que: *a)* en todos los pacientes con enfermedades reumáticas, que potencialmente pueden recibir tratamientos inmunosupresores en general y anti-TNF $\alpha$  en particular, se debe investigar el perfil serológico del VHB y, en el caso de no estar inmunizados, recomendar vacunación; *b)* si el paciente es HBsAg positivo, se debe instaurar tratamiento con lamivudina y confirmar que la replicación viral esté controlada antes de utilizar tratamiento anti-TNF $\alpha$ ; *c)* si el paciente es HBsAg negativo y anticuerpo anti-HBc positivo, se debería monitorizar mensualmente el HBsAg y, si se positivizara, instaurar tratamiento con lamivudina<sup>20</sup>; *d)* una vez instaurado el tratamiento, se debe mantener un control estrecho de la ALT y del ADN del VHB (cada 4-8 semanas) hasta por lo menos 3 meses después de la última dosis de dicho tratamiento, y *e)* si ocurriera una reactivación viral, se debe pensar en la aparición de resistencias y plantear la posibilidad de utilizar otro agente antiviral, como el adenofir.

## Bibliografía

- Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumour necrosis factor alfa antagonists on derum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1078-82.
- Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumour necrosis factor therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis B, hepatitis C and HIV infection. *Ann Rheum Dis.* 2004;63 Suppl II:ii18-24.
- 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.
- 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.
- 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.
- García-Sánchez MV, Gómez F, Poyato A, Iglesias EM, De Dios JF. Infliximab therapy in a patient with Crohn's disease and chronic hepatitis B virus infection. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:701-2.
- Ueno Y, Tanaka S, Shimamoto M, Miyakawa 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.
- Wendling D, Auge B, Betttinger 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.
- Oniánkitan O, Duvoux C, Challine D, Mallat A, Chevalier X, Pawlotsky JM, et al. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol.* 2004;31:107-9.
- Millonig G, Kern M, Ludwiczek O, Nachbauer K, Vogel W. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: Need for HBV-scrining? *World J Gastroenterol.* 2006;12:974-6.
- Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet.* 2003;362:2089-94.
- Yeo W, Chan PK, Zhang S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol.* 2000;62:299-307.
- Rossi G. Prophylaxis with lamivudine of hepatitis B reactivation in chronic HBsAg carriers with hemato-oncological neoplasias with chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2003;44:759-66.
- Liu CJ, Lai MY, Lee PH, Chou NK, Chu SH, Chen PJ, et al. Lamivudine treatment for hepatitis B reactivation in HBsAg carriers after organ transplantation: a 4-year experience. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16:1001-8.
- Guidotti LG, Rochford R, Chung J, Shapiro M, Purcell R, Chisari FV. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science.* 1999;284:825-9.
- Kasahara S, Ando K, Saito K, Sekikawa K, Ito H, Ishikawa T, et al. Lack of tumour necrosis factor alpha induces impaired proliferation of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Virol.* 2003;77:2469-76.
- Wong GH, Goeddel DV. Tumour necrosis factors alpha and beta inhibit virus replication and synergize with interferons. *Nature.* 1986;323:819-22.
- Chan TM, Fang GX, Tang CS, Cheng IK, Lai KN, Ho SK. Preemptive lamivudine therapy based on HBV DNA level in HBsAg-positive kidney allograft recipients. *Hepatology.* 2002;36:1246-52.
- Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus-related liver disease after renal transplantation: meta-analysis of clinical trials. *Transplantation.* 2004;77:859-64.
- Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy: Guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:1366-71.