

Cartas al Director

Hepatotoxicidad recurrente asociada a etanercept y adalimumab pero no a infliximab en una paciente con artritis reumatoide

Palabras clave: Etanercept. Adalimumab. Infliximab. Alteración hepática inducida por medicamentos. Artritis reumatoide.

Key words: Etanercept. Adalimumab. Infliximab. Drug induced liver injury. Rheumatoid arthritis.

Sr. Editor:

Los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF- α) están siendo usados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes reumatológicas, dermatológicas y gastrointestinales. Actualmente, hay cinco antagonistas TNF- α comercializados: infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab y certolizumab. Los cinco agentes se unen directamente a TNF- α , inhibiendo su señalización (1). La toxicidad sistémica aguda y a largo plazo es un motivo de preocupación y la lesión hepática se describe con una frecuencia creciente en particular con infliximab, a pesar de la dificultad que supone la evaluación de la causalidad en los pacientes con factores de confusión potenciales que incluyen el tratamiento con otros inmunosupresores, infección y neoplasia.

En este artículo describimos un caso de hepatotoxicidad secuencial por etanercept y adalimumab, en una paciente con artritis reumatoide que finalmente fue tratada con infliximab de forma segura.

Caso clínico

Mujer de 47 años diagnosticada de artritis reumatoide, fue asistida en consultas externas por alteración en los parámetros hepáticos. En abril de 2003, recibió 25 mg de etanercept subcutáneo dos veces a la semana además de la terapia anterior con metotrexato, deflazacort, meloxicam y ácido fólico. En el momento del inicio de la terapia de etanercept los niveles de aminotransferasas estaban dentro del rango normal. Dos años más tarde se encontraba bien, pero ALT superaba 13,2 veces el límite superior de normalidad (xULN), AST 10,1 xULN y FA 1,7 xULN (Fig. 1). El examen físico fue normal. Los antígenos virales y los anticuerpos para la hepatitis A, C, B y citomegalovirus fueron negativos. El resto del estudio no identificó finalmente ninguna causa específica para la alteración hepática. Tras la suspensión de etanercept los hallazgos de laboratorio se normalizaron a los 80 días. Sin embargo, las pruebas de función hepática se elevaron de nuevo cuando se le administró adalimumab 40 mg subcutáneo bimensual durante dos meses (ALT 3,7 xULN, AST 3,5 xULN y FA 1 xULN). Se interrumpió el adalimumab y aunque la paciente desa-

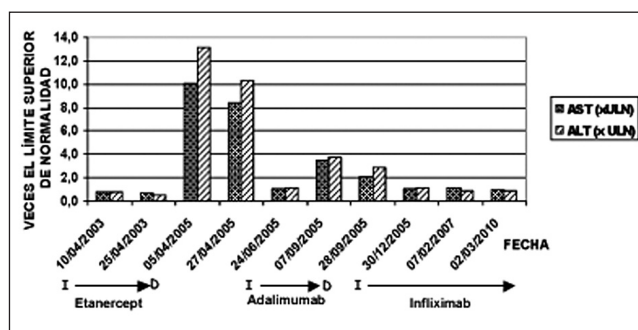


Fig. 1. Evolución de las pruebas de función hepática. ALT: alanina aminotransferasa (VN 10-40). AST: aspartato aminotransferasa (VN 8-30). D: discontinuación del tratamiento. I: inicio del tratamiento. ULN: Límite superior de normalidad.

rolló títulos positivos de anticuerpos antinucleares (1/320), dos meses más tarde las pruebas de hígado se habían normalizado. Se inició entonces tratamiento con anakinra (100 inyección mg subcutáneos al día) e infliximab (300 mg intravenoso al mes). Actualmente, la paciente está siendo tratada con infliximab sin recurrencia de la hepatotoxicidad a pesar de que los ANA continúan siendo positivos dos años más tarde.

Discusión

La alteración hepática clasificada según criterios de la Conferencia Internacional de Consenso (2), correspondió a un patrón hepatocelular. La evaluación de la causalidad según la escala CIOMS (3) (Council for International Organizations of Medical Science), clasificó como probable (puntuación de 6) que etanercept y adalimumab en nuestro caso fueran responsables del daño hepático.

Según nuestros datos este es el primer caso de daño hepático secuencial asociado a etanercept y adalimumab.

Los antagonistas TNF- α inducen el desequilibrio de citoquinas que clínicamente puede ser expresado en una infección, neoplasia y/o condiciones autoinmunes, como lupus, vasculitis, psoriasis, sarcoidosis, así como seroconversión de marcadores biológicos inmunológicos como anticuerpos ANA, anti-nucleosoma, anti-cardiolipina y anti-hitona (4).

La mayoría de casos de toxicidad hepática en pacientes en terapia con antagonistas TNF- α han sido publicados con infliximab (1). La *US Food and Drug Administration* (FDA) ha recibido varias comunicaciones espontáneas de fallo hepático durante el tratamiento con infliximab y etanercept. Algunos de estos casos fueron bien documentados aunque otras causas de enfermedad hepática estaban presentes (1). Un caso publicado de hepatotoxicidad asociada con la terapia de etanercept ha sido descrito por Leak y Rincon-Aznar, en un paciente con artritis psoriásica (5). Las pruebas de función hepática anormales aparecieron después de la cuarta dosis de etanercept y se normalizaron después de 2 meses. En nuestro caso, la alteración hepática apareció después de dos años y volvió a la normalidad a los 80 días de suspender el etanercept. El potencial hepatotóxico de adalimumab parece bajo, con casos aislados publicados (6). Hay un caso publicado de un paciente con artritis psoriásica que tuvo disfunción hepática durante el tratamiento con adalimumab (7).

Casos previos publicados sugieren la ausencia de toxicidad hepática cruzada entre infliximab y etanercept (8,9), y entre adalimumab y etanercept (7). Esto ha sido explicado porque estos medicamentos son estructuralmente diferentes: etanercept es una proteína de fusión soluble del receptor del TNF, e infliximab y adalimumab son anticuerpos quiméricos monoclonales IgG1 anti-TNF- α y por el hecho de que se han identificado polimorfismos en genes que codifican proteínas relacionadas con TNF- α (1,6). Sin embargo, en nuestro caso, la paciente experimentó toxicidad hepática con etanercept y adalimumab y no con infliximab.

En nuestra paciente altos títulos de ANA fueron detectados después de la terapia con adalimumab y permanecieron positivos después de la resolución del daño hepático. Si este hallazgo representa una hepatitis autoinmune (AIH) desenmascarada por el medicamento *versus* AIH como alteración hepática inducida por medicamentos (DILI) no queda claro. La AIH-DILI es un fenotipo particular de hepatotoxicidad en el cual se elevan los títulos de autoanticuerpos

(anticuerpos antinucleares y/o anticuerpos anti músculo liso) siendo detectables durante el daño hepático y el episodio puede simular una verdadera AIH. A veces los pacientes con AIH-DILI reciben esteroides y la interrupción de la inmunosupresión una vez que las pruebas hepáticas se normalizan es típicamente seguida de una remisión duradera (10). Ello sería un indicio importante para distinguir AIH-DILI de una verdadera AIH en el cual el rebote clínico y bioquímico es bastante común después de retirar la inmunosupresión (10). Se han publicado 11 casos de AIH-DILI debidos a anti-TNF- α entre 2001 y 2010 (10 por infliximab y 1 por adalimumab), y dos casos de inducción de ANA y elevación en suero de los niveles de inmunoglobulina G por infliximab y etanercept (11).

En conclusión, este caso ilustra la complejidad de la hepatotoxicidad inducida por agentes biológicos de la misma clase (como los antagonistas TNF- α). Si se desarrolla hepatotoxicidad durante el tratamiento con un anti-TNF- α , el cambio por otro anti-TNF- α podría ser seguro si monitorizamos de manera muy frecuente los parámetros hepáticos.

José Carlos Titos Arcos¹, Hacibe Hallal², Mercedes Robles³ y Raúl J. Andrade⁴

¹Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia. ²Sección de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

³Unidad de Hígado. Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Barcelona

Bibliografía

1. Dominique L. Liver toxicity of TNF- α antagonists. *Joint Bone Spine* 2008;75:636-8.
2. Bénichou C. Report of an International Consensus Meeting. Criteria of drug-induced liver disorders. *J Hepatol* 1990;11:272-6.
3. Danan G., Bénichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1323-30.
4. Cuchacovich R, Hagan J, Khan T, Richert A, Espinoza LR. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)-blockade-induced hepatic sarcoidosis in psoriatic arthritis (PsA): case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2011;30:133-7.
5. Leak AM, Rincon-Aznar B. Hepatotoxicity associated with etanercept in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:2286-7.
6. Toscano E, Cotta J, Robles M, Lucena MI, Andrade RJ. Toxicidad inducida por los nuevos fármacos inmunosupresores. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33:54-65.
7. Massarotti M, Marasini B. Successful treatment with etanercept of a patient with psoriatic arthritis after adalimumab-related hepatotoxicity. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009;22:547-9.
8. García-Aparicio AM, Rey-Rey J, Hernández-Sanz A, Sampedro J. Successful treatment with etanercept in a patient with hepatotoxicity closely related to infliximab. *Clin Rheumatol* 2007;26:811-3.
9. Thieffn G, Morelet A, Heurgue A, Diebold MD, Eschrd JP. Infliximab-induced hepatitis: Absence of cross-toxicity with etanercept. *Joint Bone Spine* 2008;75:737-9.
10. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010;51:2040-8.
11. Efe C, Purnak T, Ozaslan E, Wahlin S. Drug-induced autoimmune hepatitis caused by anti-tumor necrosis factor agents. *Hepatology* 2010;52(6):2246-7.