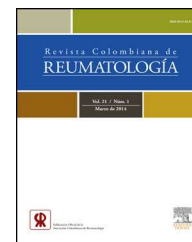




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Artículo de revisión

Compromiso hepático de las enfermedades autoinmunes sistémicas

Juan Felipe Betancur^a, Diego Fernando Jiménez^b, Fabio Bonilla-Abadía^c
y Gabriel Jaime Tobón^{c,*}

^a Departamento de Medicina Interna, Universidad CES-Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia

^b Unidad de Gastroenterología-Hepatología y Trasplantes, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

^c Unidad de Reumatología, Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de mayo de 2014

Aceptado el 14 de enero de 2015

On-line el 11 de marzo de 2015

Palabras clave:

Hígado

Autoinmunidad

Hepatitis autoinmune

Lupus eritematoso

Artritis reumatoide

Síndrome de Sjögren

Enfermedad de Still

Esclerosis sistémica

Espondilitis anquilosante

R E S U M E N

Objetivo: Realizar una revisión narrativa no sistemática de la literatura sobre las diferentes manifestaciones hepáticas, correlación clínico-serológica y los efectos adversos derivados de la terapia, de las principales enfermedades autoinmunes sistémicas.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión narrativa no sistemática de la literatura desarrollada en idiomas inglés y español, acorde con el objetivo de estudio, para artículos referenciados entre los años 1964 y 2014, en bases de datos primarios como: Pubmed, Embase y Lilacs. Los términos MESH (medical subject headings) utilizados fueron: liver [Majr]; autoimmune diseases [Majr]; rheumatic diseases [Majr]; hepatotoxicity [Majr]; se combinaron utilizando operadores booleanos (AND, OR). Además, se usó la estrategia de agrupamiento retrógrado.

Resultados: Se identificaron 622 artículos para tamizaje: 604 resultados encontrados en bases de datos; 18 artículos por agrupación retrógrada. Después de revisar títulos y resúmenes, se excluyeron 533 artículos irrelevantes, entre ellos cartas del editor y artículos que no evaluaban los datos de interés, artículos en idiomas diferentes al español e inglés: 8, artículos sin resumen disponible: 16. En última instancia se identificaron 65 artículos en texto completo que brindaban la información necesaria para realizar la revisión.

Conclusiones: Es importante para el clínico tener en cuenta y monitorizar la función hepática, no solo como parte de la búsqueda de eventos adversos derivados de la farmacoterapia, sino también como búsqueda de compromiso hepático primario que, en muchas ocasiones, puede ser el resultado de diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas.

© 2014 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gtobon1@yahoo.com (G.J. Tobón).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2015.01.001>

0121-8123/© 2014 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Liver compromise of the systemic autoimmune diseases

A B S T R A C T

Keywords:

Liver
Autoimmunity
Autoimmune hepatitis
Lupus erythematosus systemic
Rheumatoid arthritis
Sjögren syndrome
Still disease
Systemic sclerosis
Ankylosing spondylitis

Objective: To perform a non-systematic narrative review of the literature, of the hepatic manifestations, clinical and serological correlations, and adverse effects of therapy, of the major systemic autoimmune diseases.

Materials and methods: A non-systematic narrative review of literature was performed, according to the objective of study, including articles by language (English and Spanish), date of publication (referenced articles between 1964 and 2014) in Pubmed, Embase and Lilacs databases. The MESH (medical subject headings) terms used were: liver [Majr]; autoimmune diseases [Majr]; rheumatic diseases [Majr]; hepatotoxicity [Majr]; they were combined using boolean operators (AND, OR). The retrograde grouping strategy was also used.

Results: 622 articles were identified for screening: 604 articles were found in databases, and 18 by retrograde grouping strategy. 533 articles were excluded: letters to the editor, irrelevant articles which not evaluate the data of interest, 8 articles in different languages to Spanish and English and 16 articles where the abstract were not available. After extensive review of titles and abstracts, 65 full-text articles that provided the information necessary to conduct the review, were identified and analyzed.

Conclusions: It is important for the clinician to note and monitor the liver function, not only as part of the search for adverse events due to drug therapy, but also to look for primary liver involvement that may be the result of different systemic autoimmune diseases.

© 2014 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.

All rights reserved.

Introducción

Durante el curso de las enfermedades autoinmunes sistémicas, también denominadas como no órgano específicas, uno de los órganos que puede afectarse con frecuencia es el hígado. La prevalencia, significado, hallazgos patológicos y clínicos varían de acuerdo con la entidad nosológica, infecciones, toxicidad medicamentosa, entre otros factores. Debido a esto es de vital importancia para el clínico estar atento al desarrollo de estas manifestaciones y tratar de realizar el diagnóstico diferencial, teniendo en cuenta que muchas de las enfermedades autoinmunes pueden tener manifestaciones hepáticas (tabla 1).

A continuación se exponen las principales patologías autoinmunes y las posibles manifestaciones hepáticas.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión narrativa no sistemática de la literatura desarrollada en idiomas inglés y español, acorde con el objetivo de estudio, para artículos referenciados entre los años 1964 y 2014, en bases de datos primarios como: Pubmed, Embase y Lilacs. Se utilizaron los siguientes términos en inglés: liver; hepatitis; hepatotoxicity; autoimmune rheumatic disease; lupus erythematosus systemic; rheumatoid arthritis; Sjögren syndrome; Still disease; systemic sclerosis; ankylosing spondylitis; polymyositis. La búsqueda y selección de los artículos se realizó de manera independiente por los diferentes autores y cada uno de ellos realizó lectura, análisis y redacción

literaria que posteriormente fue estructurada y condensada en un texto común.

Los términos MESH (medical subject headings) utilizados fueron: liver [Majr]; autoimmune diseases [Majr]; rheumatic diseases [Majr]; hepatotoxicity [Majr]; se combinaron utilizando operadores booleanos (AND, OR). Además, se usó la estrategia de agrupamiento retrógrado (búsqueda en las referencias de los artículos recuperados y revisiones pertinentes).

Objetivo: realizar una revisión narrativa no sistemática de la literatura sobre las diferentes manifestaciones hepáticas, correlación clínico-serológica, y los efectos adversos derivados de la terapia de las principales enfermedades autoinmunes sistémicas.

Resultados: se identificaron 622 artículos para tamizaje: 604 resultados encontrados en bases de datos; 18 artículos por agrupación retrógrada. Después de revisar títulos y resúmenes, se excluyeron 533 artículos irrelevantes, entre ellos cartas del editor y artículos que no evaluaban los datos de interés, artículos en idiomas diferentes al español e inglés: 8; artículos sin resumen disponible: 16. En última instancia se identificaron 65 artículos en texto completo que brindaban la información necesaria para realizar la revisión (fig. 1).

Lupus eritematoso sistémico

El hígado no es considerado un órgano blanco dentro del componente sistémico del lupus eritematoso sistémico (LES), a pesar que su compromiso ha sido bien documentado en las últimas décadas¹⁻⁴.

Esta manifestación ha sido poco estudiada en comparación con otros órganos comprometidos, ya que el compromiso

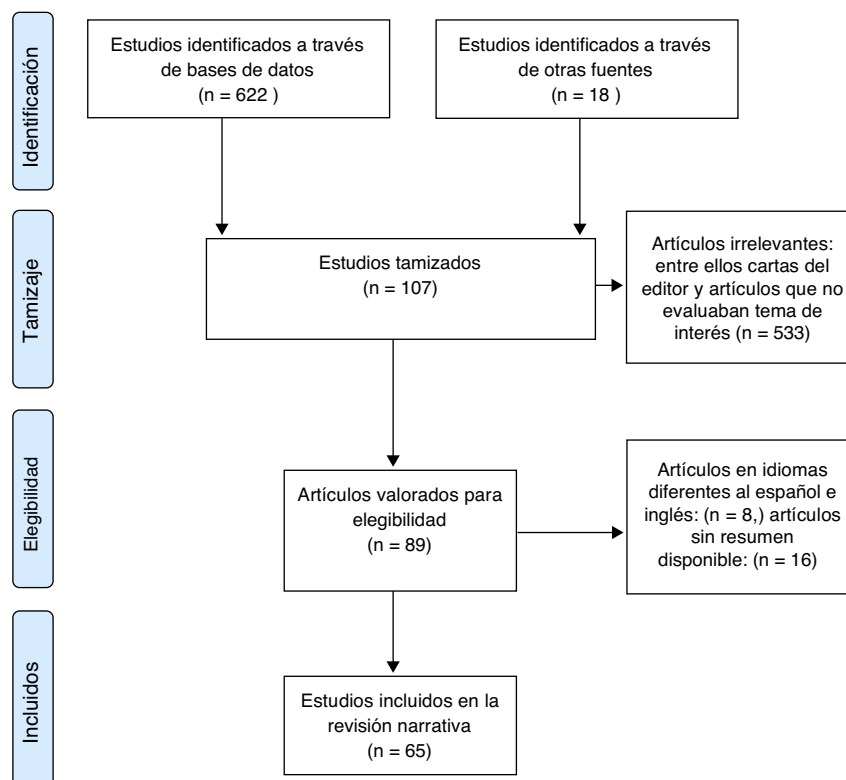
Tabla 1 – Anormalidades hepáticas reportadas en las enfermedades autoinmunes sistémicas

Condición reumatológica	Anormalidad test hepático	Coexistencias hepáticas relacionadas
Lupus eritematoso sistémico	Fosfatasa alcalina AST/ALT	Esteatosis hepática Hepatitis viral HNR CBP HAI
Artritis reumatoide	Fosfatasa alcalina GGT	Esteatosis HNR HTPi HNR
Síndrome de Felty	Fosfatasa alcalina GGT AST/ALT Bilirrubina	
Síndrome de Sjögren	Fosfatasa alcalina AST/ALT	VHC CBP HAI Esteatosis hepática CBP
Esclerosis sistémica	Fosfatasa alcalina AST/ALT	
Espondilitis anquilosante	Fosfatasa alcalina GGT	-
Miopatía inflamatoria	Fosfatasa alcalina Bilirrubina	Hepatitis crónica activa (raro) CBP

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; CBP: cirrosis biliar primaria; GGT: gamma glutamil transferasa; HAI: hepatitis autoinmune; HNR: hiperplasia nodular regenerativa; HTPi: hipertensión portal idiopática; VHC: virus hepatitis C.
Modificada de Schlenker et al.⁸.

hepático sintomático y avanzado es raro, y sus hallazgos histopatológicos, en su mayoría, son inespecíficos, además, al no estar incluidos dentro de los criterios clasificatorios del LES, el clínico tiende a no tener en cuenta este compromiso.

En ocasiones es difícil diferenciar el compromiso hepático en el LES, ya que puede tener múltiples etiologías, entre ellas, el uso de fármacos potencialmente hepatotóxicos y favorecedores de esteatohepatitis, sobreposición con otras

**Figura 1 – Flujograma de la revisión sistemática de la literatura.**

enfermedades autoinmunes o ser la manifestación de una hepatitis viral.

Como en las diferentes enfermedades autoinmunes las manifestaciones clínicas pueden tener un espectro amplio, desde cursar asintomáticas, como en general sucede, hasta el compromiso hepático avanzado, manifestado tardíamente como cirrosis hepática, incluso algunas que pueden comprometer la vida del paciente como la falla hepática aguda, con todo su espectro de signos y síntomas⁴.

La hepatomegalia evidenciada clínicamente tiene una incidencia amplia que varía de acuerdo con la cohorte analizada, pero se estima que oscila en el rango de 12-55%^{3,5}.

Las anormalidades del perfil hepático se han reportado hasta en el 50% de los pacientes con LES, en algún punto de su enfermedad⁶, la importancia de este compromiso radica en determinar qué tanto de este es atribuible al LES, lo cual frecuentemente no es fácil y antes se deben descartar: condiciones previamente mencionadas, hepatotoxicidad (normalización de pruebas con la suspensión de medicamentos potencialmente tóxicos), esteatosis hepática inducida por fármacos, hepatitis virales (VHA, VHB, VHC, VHE, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana), hepatitis autoinmune (HAI), cirrosis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria.

Las alteraciones del perfil hepático por lo general son leves (<2 veces el límite superior de lo normal y estas son, principalmente, elevaciones de aminotransferasas y fosfatasa alcalina (FA)^{7,8}.

Además de la vigilancia de efectos adversos medicamentosos, la evaluación periódica de las aminotransferasas en el seguimiento clínico pueden detectar actividad de la enfermedad, pues se ha visto que las elevaciones de estas enzimas se correlacionan con la actividad del LES y mejoran con la inmunosupresión.

Otros posibles compromisos hepáticos en pacientes con LES son las coexistencias, los virajes inmunológicos y la sobreposición. En diferentes cohortes se ha documentado la coexistencia de LES con diferentes entidades clínicas, entre las cuales se encuentran la esteatosis hepática (72,6%), la hiperplasia nodular regenerativa (HNR), (6,8%), las hepatitis virales (4,1%), la CBP (2,7%) y la HAI (2,7%)⁸. Así mismo, existen reportes aislados de sobreposición de LES con colangitis esclerosante primaria, colangiopatía autoinmune, hepatitis granulomatosa e hipertensión portal idiopática⁸.

Entre otros grupos de enfermedades autoinmunes, el compromiso hepático puede derivarse de desórdenes vasculares, como en el contexto del síndrome antifosfolípido manifestándose con complicaciones tromboembólicas como el síndrome de Budd-Chiari, trombosis portal, enfermedad venooclusiva, infarto hepático e incluso rotura hepática espontánea⁸.

La hepatitis lúpica es una manifestación distinta que se presenta entre 6,1 a 24,5% de los pacientes con lupus⁹⁻¹¹. Su presentación clínica es usualmente asintomática con un curso subclínico, que muestra una fluctuación paralela a la actividad del LES y en ocasiones simula una hepatitis viral aguda, siendo una entidad relativamente benigna sin progresión a enfermedad hepática terminal.

La apariencia histológica es amplia, aunque ciertos cambios se han identificado como característicos: infiltrado

inflamatorio portal leve, sin necrosis lobular e infiltración grasa. Pese a esto, no hay hallazgos histopatológicos específicos de esta manifestación hasta la fecha. La hepatitis lúpica, por lo general, responde de forma favorable a la utilización de dosis, moderadas a altas, de prednisona sin progresión a enfermedad hepática terminal.

Su curso clínico y la respuesta a la terapia han permitido la clasificación en 3 diferentes patrones⁹:

- *Remitente*: mejoría de los síntomas y normalización de las transaminasas en un periodo de 12 meses, después del inicio del tratamiento y sostenido por al menos 6 meses en terapia de mantenimiento.
- *No remitente*: no evidencia de mejoría en los síntomas o en el nivel de transaminasas después de 12 meses del inicio del tratamiento.
- *Recurrente*: recurrencia de los síntomas después del descenso gradual de tratamiento, que requiere incremento en la inmunosupresión después de estar en remisión.

Zheng et al., analizaron una cohorte de 507 pacientes de los cuales se realizó el diagnóstico de hepatitis lúpica en 47 (9,3%). En esta cohorte la prevalencia de hepatitis lúpica en pacientes con LES activo fue mayor que en aquellos con LES inactivo (11,8 vs. 3,2%, $p < 0,05$). En esta serie se evidenció una mayor preponderancia femenina (38 mujeres vs. 9 hombres), y dentro de las asociaciones clínicas una menor prevalencia de poliartalgias (36,2 vs. 54,8%) en los pacientes con hepatitis lúpica. Adicionalmente, estos pacientes presentaban mayores anormalidades hematológicas como leucopenia y trombocitopenia, además de hipocomplementemia. Los anticuerpos anti-Sm y anti-RNP fueron más prevalentes en los pacientes con hepatitis lúpica. Adicionalmente estos pacientes tuvieron puntajes mayores en índices de actividad como el SLEDAI.

Histopatológicamente la presentación clínica fue mixta y no específica, similar a otras enfermedades hepáticas, pero característicamente en la inmunopatología, de la gran mayoría, se observaron depósitos de la fracción C1q del complemento los cuales fueron negativos en otras enfermedades hepáticas. Lo que nos muestra este estudio es que si bien no tiene el compromiso orgánico severo como en la nefritis, su mecanismo patogénico puede ser similar a esta, mediado por la formación y el depósito de complejos inmunes. Una posible explicación para que no se produzca una inflamación y daño orgánico severo, como puede ocurrir en otros sitios afectados, se debe al perfil de inmunotolerancia que posee el hígado¹².

Autoanticuerpos asociados a la hepatitis lúpica

Con el fin de caracterizar mejor esta entidad y al igual que sucede con algunos de los compromisos orgánicos del LES, se ha tratado de encontrar una correlación clínico serológica entre los diferentes anticuerpos y la hepatitis lúpica. Entre estos el más estudiado y asociado al compromiso hepático es el anticuerpo anti-p ribosomal, que se ha correlacionado con actividad clínica y compromiso hepático, renal y clásicamente el lupus neuropsiquiátrico¹³. Por ejemplo, en una cohorte de 61 pacientes con LES, de los cuales 34 tenían alteraciones del perfil hepático y 20 con HAI, los anticuerpos anti-p ribosomal se encontraron en 11 (44%) pacientes con LES sin

manifestaciones hepáticas y en 11 (68%) de los 16 pacientes con hepatitis lúpica. Ninguno de los 20 pacientes con HAI presentaba anticuerpos anti-p ribosomal¹⁴.

Otros hallazgos serológicos y clínicos a favor de la asociación entre la hepatitis lúpica y la presencia de los anticuerpos anti-p ribosomal, está dada por la relación temporal entre su positividad y el inicio del compromiso paraclínico e histológico de hepatitis crónica activa¹⁵.

Un reto diagnóstico en particular consiste en diferenciar la hepatitis asociada al lupus y la HAI, pues pueden tener características clínicas y serológicas que se sobreponen, por lo tanto solo la histología nos permitiría diferenciar entre estas dos entidades, pues los hallazgos histológicos respectivos en la HAI son: inflamación periportal y necrosis segmentaria con densos infiltrados linfoides. Mientras que el LES muestra inflamación leve lobular sin necrosis segmentaria, aunque varios autores han reportado la presencia de esta última^{2,9,16}.

Hepatitis lúpica

Fue descrita inicialmente por Joske y King en 1955 y formalmente denominada por Mackay en 1956. Los pacientes generalmente son mujeres jóvenes con hepatitis crónica activa y células LE positivas. La definición actual de hepatitis lúpica incluye⁵:

- Patología hepática consistente con hepatitis crónica activa.
- Ausencia de hepatitis viral.
- ANA positivos.

Otras manifestaciones descritas son: fiebre, artralgias, mal-estar, pérdida del apetito e ictericia, como característica particular muchos signos típicos del LES (ej.: brotes, compromiso orgánico) están típicamente ausentes⁵.

La presencia de autoanticuerpos juega un papel central en el diagnóstico y en la clasificación del LES y HAI. Los ANA y ASMA son característicos de HAI tipo 1 pero también están presentes en LES, mientras los anticuerpos anti-ADN de doble cadena (ADNdc), anticuerpos extractables del núcleo (ENAS), y anti-P-ribosomal son asociados con LES y virtualmente ausentes en HAI. Los anticuerpos anti-liver-kidney-microsómico type 1 (anti-LKM) y anti LC-1 (liver citosol type 1) son altamente específicos, definen pacientes con HAI tipo 2 y se encuentran ausentes en los pacientes con LES^{9,17}.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es un desorden autoinmune caracterizado por compromiso poliarticular simétrico, con manifestaciones extraarticulares hasta en el 50% de los casos, siendo este compromiso principalmente pulmonar, cardiovascular y hematológico. Aunque el compromiso hepático primario se considera escaso y clínicamente no significativo, se ha evidenciado compromiso hepático clínico, manifestado, principalmente, como hepatomegalia, con una frecuencia aproximada del 22% e incluso se correlaciona con elevaciones en el factor reumatoide¹⁸.

Por otra parte, el compromiso paraclínico puede oscilar entre el 5 y el 22% según diferentes reportes^{8,19}.

Las transaminasas y la bilirrubina (casi nunca se encuentran elevaciones > 1 mg/dl) son por lo general normales en los pacientes con AR^{20,21}.

Por el contrario, la FA (tanto la isoenzima hepática como la ósea) se encuentra elevada en el 18-46% de los pacientes con AR y esta elevación, en la mayoría de los estudios, guarda relación con los índices de actividad de la enfermedad y sus niveles caen con el tratamiento esteroideo.

La gamma glutamil transferasa se encuentra elevada en 23-77% de los pacientes y también se correlaciona con la actividad de la enfermedad²².

Dependiendo del tipo de serie de pacientes que se evalúe (serie de autopsias o de pacientes) la prevalencia del compromiso histológico puede oscilar entre 65-92%²³.

Los hallazgos histopatológicos más frecuentemente encontrados en las diferentes series son: fibrosis periportal, inflamación tracto portal, congestión, esteatosis hepática, dilatación sinusoidal, depósito de amiloide y raramente cirrosis, estos hallazgos se correlacionan con la actividad de la enfermedad^{20,23}.

Hasta el 76% de los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C (VHC) tienen FR positivo y un subtipo de estos pacientes desarrolla crioglobulinemia mixta esencial, que puede llegar a ser confundida con AR. La artritis por VHC es usualmente mono u oligoarticular, afecta articulaciones de mediano y pequeño tamaño, simétrica, pero usualmente es no erosiva. Un anticuerpo que puede ser de utilidad para diferenciar estas 2 entidades son los anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico (anti-CCP) siendo estos positivos en los pacientes con AR y negativos en los pacientes con artritis por VHC²⁴.

El diagnóstico diferencial del compromiso hepático de la AR incluye: hepatitis inducida por drogas, esteatosis hepática, CBP, hepatitis viral y la HAI. Estas dan cuenta en el 40,5, 6,3, 3,8, 1,3 y 1,3% de los casos de compromiso hepático en AR²⁵, respectivamente.

De manera similar a como ocurre en el lupus, diferenciar el compromiso hepático debido a la AR de la HAI, puede ser, en ocasiones, difícil pues esta última posee manifestaciones extrahepáticas que pueden simular una AR y esta a su vez puede tener manifestaciones extraarticulares comunes a la HAI: hipergammaglobulinemia y la presencia de ANA positivos, ambos criterios del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (en inglés: International Autoimmune Hepatitis Group). Es en este escenario donde, de nuevo, la presencia de hallazgos histológicos compatibles con HAI nos ayuda a diferenciar entre estas 2 entidades²⁶.

Síndrome de Felty

Este se caracteriza por la tríada diagnóstica de AR, leucopenia y esplenomegalia, presentándose en menos del 1% de los pacientes con AR. La hepatomegalia se presenta entre 42-67% de los pacientes, asociado generalmente a incrementos en la FA, las aminotransferasas, bilirrubina, TP y la GGT. Histológicamente, con igual frecuencia (67%), se ha descrito el hallazgo de HNR, que sumado al aumento del flujo vascular proveniente del lado esplénico puede contribuir a la presentación de hipertensión portal no cirrótica y sus complicaciones, principalmente el sangrado variceal^{18,27,28}.

Enfermedad de Still del adulto

Esta es una enfermedad sistémica inflamatoria poco común caracterizada por la tríada de fiebre cotidiana, exantema evanescente color salmón y artritis.

El compromiso hepático está dado, principalmente, por hepatoesplenomegalia y alteraciones del perfil hepático, elevación de transaminasas (2-5 veces el límite superior normal) y FA. Se han descrito casos de falla hepática fulminante asociada a la enfermedad²⁹.

Un hallazgo frecuente es la hiperferritinemia que puede presentarse hasta en menos del 50% de los pacientes, que asociada a la elevación de las transaminasas y artritis, habría que tener en cuenta la hemocromatosis como su principal diagnóstico diferencial.

Esclerosis sistémica/escleroderma

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune multisistémica, caracterizada por fibrosis de la piel y compromiso orgánico múltiple, aunque el compromiso hepático es raro. Este fue descrito, por primera vez, por Milbradt en 1934⁵.

La enfermedad hepática no había sido considerada un compromiso significativo de la esclerosis sistémica, esto debido a que en las primeras descripciones de las grandes series se encontraba también una alta prevalencia de enfermedad hepática en la población control. Pero en estudios posteriores, principalmente post mórtem, de pacientes con esclerodermia comparados con controles, fueron observándose como manifestaciones, cada vez más comunes, de la enfermedad la presencia de hepatomegalia y la cirrosis³⁰. En una revisión de 727 pacientes con escleroderma solo 8 (1,1%) tuvieron compromiso hepático³¹.

El compromiso hepático, típicamente asociado a la escleroderma es la CBP, descrito por primera vez en 1950, una enfermedad inflamatoria progresiva que causa obliteración de conductos biliares de tamaño mediano, que afecta predominantemente a mujeres de mediana edad, manifestándose como prurito e ictericia progresiva. Se correlaciona serológicamente con la presencia de anticuerpos antimitocondriales, presentes en el 90-95% de los pacientes con CBP e histológicamente por colangitis destructiva no supurativa.

Se estima que la prevalencia de CBP puede oscilar entre el 7-15% de los pacientes de esclerosis sistémica, principalmente asociado a la variedad limitada de la enfermedad, particularmente al CREST (síndrome de Reynolds), presentándose en el 31% de los casos posterior al diagnóstico de la enfermedad y se asocia a la presencia de anticuerpos anticentrómero⁵. Este tipo de compromiso sindrómico se ha denominado con el acrónimo «PACK» (PBC en inglés para referirse a la CBP, anticuerpos anti-centrómero, CREST, keratoconjuntivitis)⁵.

Con base en esto, se plantea el papel patogénico (aún no dilucidado) de los anticentrómero en la patogénesis de la CBP, de los 3 antígenos centroméricos: polipéptido de 18 KD (CENP-A), 80 KD (CENP-B) y 140 KD (CENP-C), el epítipo contra el cual van dirigidos los anticuerpos anticentrómero, casi universalmente, es el de 18 KD (epítipo mayor), presentándose en el 100% de los pacientes con anticuerpos anticentrómero y CBP/CREST. Determinando así un subtipo de

pacientes (anticentrómero positivo-CBP/CREST positivo) con características clínico-serológicas específicas (mayor positividad criterios CREST, menor concentración de anticuerpos anti-M2 y bilirrubinas) en comparación con los pacientes anticentrómero negativo-CBP/CREST positivo y CBP/no CREST³².

También se ha descrito la asociación entre la esclerosis sistémica y la HNR, descrita por primera vez en 1973, particularmente con la variedad limitada. En múltiples reportes de caso de la literatura, se ha descrito incluso la asociación de CREST, HNR y CBP^{5,33-35}.

Síndromes de sobreposición mucho más escasos y raros, reportados en la literatura, se han descrito con la HAI con escleroderma limitada y con colangitis esclerosante primaria^{36,37}.

Se recomienda que todos los pacientes que tienen esclerosis sistémica, particularmente los que tienen variedad limitada sean cribados para compromiso hepático autoinmune con anticuerpos antimitocondriales, anticentrómero y antimúsculo liso, algunos de estos incluso pueden ser positivos en fase preclínica. La biopsia hepática puede requerirse en este tipo de pacientes con alteración de las pruebas de función hepática inexplicada.

En cuanto al manejo, los pacientes que tengan un cuadro colestásico pueden ser tratados con ácido ursodeoxicólico³⁸.

Síndrome de Sjögren primario

EL síndrome de Sjögren (SS) primario es una exocrinopatía inflamatoria autoinmune que afecta, principalmente, las glándulas salivares y lacrimales.

En cuanto al compromiso hepático, son pocos los estudios que específicamente han examinado el compromiso hepático primario en SS, siendo descrito, por primera vez, en 1954 por Christiansson³⁹.

Las causas más comunes de enfermedad hepática en SS son: CBP, HAI, enfermedad hepática no alcohólica y VHC.

La hepatomegalia tiene una frecuencia que puede oscilar entre 11-21% de los pacientes con SS. La anormalidad en las pruebas de función hepática se encuentra entre 10-49%, pero son usualmente leves y de poca significación clínica, predominando el patrón hepatocelular, seguido del colestásico y el mixto⁴⁰.

La prevalencia de anticuerpos mitocondriales oscila entre 2-7% de los pacientes con SS, de estos 60% tiene FA elevada, mientras que el 82% tiene hallazgos histológicos de CBP. La prevalencia de los determinantes antigénicos contra los cuales se encuentran dirigidos los AMA son, en orden de frecuencia, piruvato deshidrogenasa 22-27% que se correlaciona con elevación de enzimas hepáticas, la aciltransferasa dihidrolipoamida de cadena ramificada (BCKADC-E2) y la subunidad E2 de ketoglutarato deshidrogenasas (KGDC-E2), los que se encuentran en el 1,7 y el 7% de los pacientes, respectivamente⁴¹⁻⁴³.

Los anticuerpos de enfermedades autoinmunes hepáticas específicas pueden coexistir en los pacientes con SS y predecir el desarrollo de sobreposición, algunos con más certeza que otros. En una cohorte de seguimiento prospectivo Csepregi et al., evaluaron la significación clínica de los autoanticuerpos como marcadores serológicos de enfermedad y su

poder de predicción, en 180 pacientes con SS primario, encontrando una prevalencia de 39%, de los cuales solo el 3% ($n=2$) desarrolló HAI. Mientras que la prevalencia de anticuerpos antimúsculo liso es mucho menor 1,6% ($n=3$) pero con mayor significado patogénico pues el 66% ($n=2$) desarrolló CPB⁴¹.

Se ha encontrado clonalidad hepática de células B en el 77,8% de los pacientes con SS, al parecer benigna, que puede evidenciar una clonalidad benigna derivada de la expansión antigénica, que no se traduce en riesgo de linfoma hepático primario, a excepción de la coinfección por el VHC^{44,45}.

El SS y la CBP comparten muchas características comunes, con mecanismos patogénicos comunes pero con un perfil de autoanticuerpos diferentes. En ambas condiciones la inflamación comienza alrededor de los ductos y ambas poblaciones epiteliales expresan moléculas HLA clase II inapropiadamente, además del predominio de las células CD4+ que predominan en las lesiones de la CBP severa y las lesiones de las glándulas salivales⁵.

Si bien los síntomas del síndrome seco se encuentran en 35-70% de los pacientes con CBP, la sobreposición con SS puede encontrarse hasta en 18-38% de los pacientes⁴⁶.

La detección de anticuerpos antimitocondriales en SS primario con o sin aumento de enzimas hepáticas, puede ser indicativa de enfermedad hepática temprana en pacientes con SS temprano⁴⁶.

Un perfil hepático anormal es un hallazgo sugestivo de enfermedad autoinmune, la prevalencia de los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB en pacientes con HCV es de baja frecuencia, según 5 estudios es de aproximadamente 1%, mientras que hasta el 19% de los pacientes con SS tienen HCV demostrando una alta prevalencia de la infección, incluso mayor que en la población general⁴⁶.

La presencia de síndrome sicca (xeroftalmia y xerostomía), infiltración linfocítica de glándulas salivares y autoanticuerpos, en pacientes con infección por VHC, sugiere que el virus C puede ser incluso causa de SS en algunos casos.

La patogénesis de este SS relacionado con VHC puede ser relacionado con:

- Infección directa, proliferación y posible actividad citotóxica del VHC en las glándulas salivares.
- Mimetismo molecular entre VHC y glándulas salivares.
- Formación de complejos inmunes.

Este grupo de pacientes se caracteriza por tener mayor compromiso neurológico, transaminasas elevadas, factor reumatoide positivo, crioglobulinas positivas y menor frecuencia de anticuerpos Ro y La^{47,48}.

Mientras que los pacientes con SS y VHC se caracterizan por ser de mayor edad, tener enfermedad hepática, crioglobulinas, anticuerpos anticélulas parietales, bajos niveles de complemento, pero particularmente tienen menor frecuencia de anticuerpos Ro y La, parotidomegalia y complicaciones sistémicas del SS como enfermedad pulmonar intersticial crónica o acidosis tubular renal^{47,48}.

Espondilitis anquilosante

La espondilitis anquilosante es una artropatía inflamatoria de las articulaciones centrales: sacroilíacas, columna y

periféricas, que se presenta típicamente con dolor lumbar y rigidez de columna progresiva. No se considera típicamente un desorden sistémico autoinmune aunque algunos órganos pueden afectarse como manifestación extraarticular.

Del panel de función hepática la anormalidad más frecuente es la elevación de la FA que ocurre entre 14 y 47,5% de los pacientes, la cual puede derivarse del hueso, aunque algunos estudios sugieren que puede ser de origen hepático⁴⁹. El origen se puede esclarecer por medio de la determinación de la gamma glutamil transpeptidasa y la 5-nucleotidasa (5-NT), las cuales aumentan de manera paralela con la FA en los desórdenes hepáticos⁵⁰.

La elevación de FA de origen hepático en estos pacientes es de significación incierta, pero algunos autores argumentan que la elevación de esta es un reactante de fase aguda no específico, pues se ha visto que se correlaciona con la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento⁵¹.

Miopatías inflamatorias

Las miopatías inflamatorias idiopáticas polimiositis y dermatomiositis son enfermedades sistémicas autoinmunes caracterizadas por inflamación del músculo esquelético, pero otros órganos son frecuentemente involucrados como: piel en dermatomiositis, y corazón y pulmón en polimiositis y dermatomiositis.

Ambas miopatías se caracterizan por el desarrollo de debilidad muscular simétrica, que se desarrolla lentamente, generalmente en el transcurso de semanas a meses. Se acompaña de síntomas constitucionales vagos como malestar, pérdida de peso y artralgias.

La prueba crítica para establecer o confirmar el diagnóstico es la medición de enzimas musculares, electromiografía y biopsia muscular.

Además la CPK, los niveles de AST, ALT y LDH son anormalmente altos. En ausencia de elevación de CPK, los aumentos de AST y ALT son erróneamente atribuidos a enfermedad hepática que, junto a la sintomatología general, pueden confundirse con un cuadro de hepatitis viral. Esta interpretación errónea puede llevar a retrasos en el diagnóstico y tratamiento de estas entidades⁵.

En cuanto a los síndromes de sobreposición su asociación más frecuente es con CBP, con varios casos reportados en la literatura, la miopatía en estos casos puede ocurrir posterior al diagnóstico, en la mayoría de los casos, o puede preceder y ocurrir simultáneamente.

El clínico debe sospechar compromiso hepático concomitante de base cuando el incremento en las transaminasas sea mayor que la CPK o se encuentre ante un patrón colestásico⁵².

Hepatotoxicidad

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y las drogas modificadoras de la AR (DMARD), en general, son los medicamentos hepatotóxicos más frecuentes.

Los medicamentos asociados a hepatotoxicidad en las diferentes enfermedades autoinmunes y su patrón de alteración de las pruebas hepáticas se muestran en la [tabla 2](#).

Tabla 2 – Hepatotoxicidad medicamentosa en pacientes con condiciones reumatológicas

Medicamento	Prueba alterada	Significación clínica
AINE	Leve transaminasas	Asintomática Resuelve con suspensión Reacción de hipersensibilidad
Sulfasalazina	AST/ALT fosfatasa alcalina	Típicamente normaliza con el uso continuo
Leflunomida	AST/ALT	Fibrosis potencial/cirrosis
Metotrexate	AST/ALT	Reactivación de hepatitis B
Agentes biológicos	AST/ALT	Hepatitis autoinmune

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.
Modificada de Schlenker et al.⁸.

Antiinflamatorios no esteroideos

Casi todos los AINE pueden causar anormalidad en las pruebas hepáticas, que se caracterizan por ser leves incrementos en las transaminasas que suelen ser asintomáticas y que revierten con la suspensión del agente ofensor.

En una revisión sistemática de 64 estudios clínicos controlados de AINE (diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y meloxicam) en pacientes con osteoartritis o AR, las tasas de incrementos significativos de transaminasas (> 3 veces LSN) fueron muy bajas para la mayoría de los AINE (rango 0,19-0,43%) en comparación con placebo (0,29%).

Diclofenaco (3,55%; 95% IC 3,12-4,03%) y rofecoxib (1,80%; 1,52-2,13%) tuvieron las mayores tasas de elevación, > 3 veces el límite superior normal.

Solo un episodio de hospitalización por causas hepáticas (entre 37,671 pacientes) y una muerte relacionada con causa hepática (entre 51,942 pacientes) ocurrió con naproxen⁵³.

Drogas modificadoras de la artritis reumatoide

La presentación clínica de la lesión inducida por DMARD va desde pruebas hepáticas alteradas asintomáticas y síntomas leves (náuseas, pérdida del apetito, disconfort abdominal), hasta severos patrones colestásicos o citolíticos de anormalidades enzimáticas responsables de ictericia, falla hepática aguda y multiorgánica.

Basados en el patrón de la alteración enzimática es posible definir una lesión citolítica cuando la relación ALT/FA es > 5 o hay un aumento aislado de ALT; y patrón colestásico cuando la relación ALT/FA es < 2 o hay un incremento aislado de la FA⁵⁴.

Son múltiples los DMARD que causan aumento de enzimas hepáticas y hepatotoxicidad, los que con más frecuencia se asocian son el metotrexate (MTX) y la leflunomida.

El MTX causa aumento de las enzimas hepáticas y ha sido asociado con altas tasas de fibrosis y cirrosis en pacientes con terapia de larga data.

La incidencia de aumento de alanino aminotransferasa y aspartato aminotransferasa es de 14 y 8%, respectivamente, en pacientes que reciben MTX. La mayoría de las elevaciones de transaminasas resuelven con un mes de suspensión del medicamento⁵⁵.

Las guías de las diferentes sociedades difieren en la manera en que estos pacientes deben ser monitorizados para prevenir la fibrosis hepática inducida por MTX^{53,56}:

- Biopsia pretratamiento: en pacientes de alto riesgo (historia de uso excesivo de alcohol, transaminitis pretratamiento, hepatitis viral crónica).
- Biopsia hepática después de cada 1,5-2 g acumulativos de MTX sin importar el perfil hepático.
- Monitorización de transaminasa durante el tratamiento, con biopsia reservada para pacientes con transaminasas persistentemente elevadas.

En un estudio abierto, observacional, prospectivo, 27 pacientes fueron seguidos prospectivamente desde el inicio de MTX y fueron seguidos prospectivamente con biopsias hepáticas analizadas con microscopia de luz y electrónica, además de laboratorios a intervalos frecuentes.

Se concluyó, después de los estudios histológicos, que estos pacientes presentan poco deterioro en la arquitectura hepática por microscopia de luz o electrónica, cuando la dosis se ajustó para anormalidades en AST y albúmina, monitorizado a intervalos regulares con un promedio de seguimiento de 8,2 años, lo que demuestra que este último enfoque puede ser seguro en el seguimiento de los pacientes usuarios de MTX⁵⁷.

El incremento de las transaminasas en pacientes que toman leflunomida oscila entre 5,4 a 14,8%, presentándose de forma predominante durante los primeros 6 meses y, usualmente, normaliza durante el curso del tratamiento⁵⁸. Si bien la hepatotoxicidad es rara, se han reportado casos fatales. Se sugiere monitorización intensiva durante los primeros meses del tratamiento⁵⁹.

La azatioprina es usada para el tratamiento de una variedad de desórdenes inflamatorios. En pacientes con AR, reacciones adversas hepáticas ocurren en alrededor del 2% de los pacientes. Sin embargo, elevaciones que requieran hospitalización están en el rango de 1:1000, según una serie de pacientes⁶⁰.

Los mecanismos implicados en la hepatotoxicidad se han atribuido a la hipermetilación debido a la actividad elevada de la tiopurina metiltransferasa, además del daño inducido por especies reactivas de oxígeno durante la oxidación⁵⁴.

Dentro de los síndromes de hepatotoxicidad que pueden ser desencadenados se encuentra la HNR y la enfermedad hepática venooclusiva. La temporalidad de la lesión hepática puede ocurrir temprano (2 semanas) o incluso tardíamente (30 meses).

La sulfasalazina es ampliamente utilizada en el tratamiento de la AR, espóndilo artropatías y enfermedad inflamatoria intestinal.

La lesión hepática aguda por sulfasalazina en estos pacientes se presenta, por lo general, por ser acetiladores lentos,

Tabla 3 – Recomendaciones para el cribado y tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B en pacientes tratados con anti-TNF

Escenario clínico	Recomendación
Antes de inicio anti-TNF	Cribado con: AgVHBs, anti-VHBs, anti-VHBc, perfil hepático completo (AST, ALT, Bbt, GGT, Alb, INR), pacientes en riesgo de infección deben ser vacunados antes del inicio del tratamiento. Si se diagnostica infección: ADN VHB, AgeVHB, ultrasonido. Para pacientes con VHBaG o anti-VHBc: positivos deben ser evaluados por el hepatólogo
Pacientes con enfermedad activa VHB	Terapia con entecavir o tenofovir antes del inicio de anti-TNF, debe ser continuado por 12 meses después de la discontinuación del tratamiento, sin embargo, en algunos casos la terapia debe ser indefinida
Portadores inactivos VHB	Profilaxis con lamivudina antes del inicio de terapia y por al menos 6-12 meses de suspensión. Monitorización reactivación durante varios meses posdescontinuación
En portadores ocultos potenciales	Profilaxis antiviral no es necesaria pues el riesgo de seroconversión del AgSVHB es poco probable. Monitorización con AgsVHB cada 3 meses, tratamiento si AgsVHB:+
Monitorización durante terapia anti-TNF	ALT mensual hasta 6 meses después de terminado el tratamiento. En aquellos con cirrosis monitorización más frecuente. En pacientes con tratamiento o profilaxis antiviral anti-ADN (cada 3 meses) y hasta 6-12 meses de la finalización de terapia anti-TNF
Consideraciones de seguridad	El uso de anti-TNF no está contraindicado en pacientes con hepatitis crónica pero acarrea riesgo de reactivación que requiere profilaxis o tratamiento en algunos pacientes

ADN VHB: ADN virus hepatitis B; AgVHBs: antígeno de superficie virus hepatitis B; Alb: albumina; ALT: alanino aminotransferasa; anti-TNF: anticuerpos factor necrosis tumoral alfa; anti-VHBc: anticuerpos antígeno core virus hepatitis B; antígeno E virus hepatitis B; anti-VHBs: anticuerpos contra antígeno superficie hepatitis B; AST: aspartato aminotransferasa; Bbt: bilirrubina total; GGT: gamma-glutamyl transferasa; INR: international normalized ratio.
Modificada de Viganò et al.⁶⁵.

ocurre con una frecuencia de 4 en 1000 usuarios, la mayoría de los casos ocurre con el primer mes de tratamiento y se presenta con lesión hepatocelular o colestásica⁵⁴.

Terapia biológica

Anticuerpos factor necrosis tumoral alfa

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une y neutraliza el factor de necrosis tumoral alfa en sus formas soluble y transmembrana. Es útil en el tratamiento de la AR activa, EA y artritis psoriásica. Los casos de hepatotoxicidad que se han presentado han llevado incluso a la rotulación de este evento adverso en la caja del producto. Su incidencia se estima entre 1/16,500 pacientes por año. Se ha implicado en el mecanismo de lesión a la activación de las células de Kupfer que barren complejos inmunes con infliximab y liberación de especies reactivas de oxígeno⁶¹.

Hasta en dos tercios de los pacientes se ha descrito la inducción del perfil de autoanticuerpos compatibles HAI tipo 1 (ANA, anti-ADN y anticuerpos antimúsculo liso)⁶².

Tocilizumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe los receptores de membrana y solubles de IL-6. Aprobado para tratamiento de la AR. La elevación de las transaminasas es común cuando se usa en combinación con DMARD, especialmente MTX⁶³.

No se ha reportado falla hepática fulminante asociada al medicamento. Solo se ha reportado anecdóticamente un caso de necrosis focal sin infiltrados celulares, esteatosis, fibrosis perisinusoidal, sin elevación de transaminasas⁶⁴.

Anti-TNF e infección por virus de la hepatitis B y C. El VHB es la principal causa de enfermedad hepática aguda y crónica en el mundo, además de ser causa de muerte anticipada relacionada con el hígado. Afecta a 400 millones de personas, mientras que 1,6 billones tienen marcadores de exposición previa al VHB: con antígeno de superficie hepatitis B (AgSVHB) negativo anticuerpos anticore hepatitis B (anti-HBc) positivo. La correcta identificación de la presentación clínica y virológica de la hepatitis B es mandatoria previo a la terapia anti-TNF, pues el riesgo de posibles complicaciones está relacionado con el estatus de infección⁶⁵.

Tabla 4 – Manejo clínico de anti-TNF en pacientes infectados con VHC

Evaluación basal antes del inicio de la terapia	AST, ALT, FA, GGT, bilirrubina, albumina, plaquetas, anti-VHC, ARN-VHC (si anti-VHC positivo)
Criterios de exclusión	Cirrosis descompensada
Seguimiento (cada 3 meses)	AST, ALT, FA, GGT, albumina, plaquetas

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; anti-VHC: anticuerpos virus hepatitis C; ARN-VHC: ARN virus hepatitis C; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma glutamil transferasa.
Modificada de Viganò et al.⁶⁵.

En las [tablas 3 y 4](#) se muestran los diferentes escenarios clínicos y el manejo de los pacientes con infección por hepatitis B y C.

Pacientes con infección en curso. Son los portadores del AgSVHB+ se definen como:

- 1) *Portadores activos:* antígeno e de hepatitis B (AgVHB) o anticuerpos contra antígeno e (anti-HBe) y carga viral > 2000 UI, ALT anormal y signos de enfermedad hepática.
- 2) *Portadores inactivos:* anti-HBe+, ALT normal, carga viral < 2000 UI.
- 3) *Pacientes con VHB resuelto:* AgSVHB: -, con Anti-HBc: + (con o sin anticuerpos antígeno de superficie hepatitis B (anti-AgSVHB) son portadores de anticuerpos anti-core.

Todas estas condiciones virológicas pueden cambiar con la inmunosupresión.

Los portadores activos pueden tener una reactivación, con incremento del ADN, VHB y ALT, portadores inactivos pueden tener una seroconversión (reemergencia AgSVHB) con/sin incremento ADN y ALT y desarrollar posiblemente hepatitis crónica⁶⁵.

Profilaxis. Administración de drogas anti-VHB a portadores inactivos para prevenir la reactivación y a portadores anti-HBc para prevenir la sero conversión AgSVHB.

Tratamiento. Se refiere al tratamiento de portadores activos o con reactivación de la hepatitis en portadores inactivos previos o seguido a la seroconversión de pacientes anti-VHBc previos⁶⁵.

Reactivación de VHB en pacientes con AgSVHB + y enfermedad reumática

Hasta la fecha se han reportado 25 casos de pacientes portadores AgSVHB tratados con terapia anti-TNF sin profilaxis. Considerando todos los pacientes descritos las reactivaciones ocurrieron en 13 (52%) llevando a hepatitis fulminante en 3 casos, muerte a uno y a trasplante a uno (65). El 64% eran pacientes tratados con infliximab, de hecho es el que conlleva mayor riesgo de reactivación comparado con etanercept y adalimumab⁶⁵.

Reactivación en portadores AgSVHB/anti-VHBc+: se ha reportado la seroconversión en estos pacientes después de la administración de anti-TNF, pero son más numerosos los reportes (n = 214) de pacientes tratados con infliximab, etanercept y adalimumab que mostraron no seroconversión, por lo tanto, se estima que el riesgo es muy bajo.

Manejo

Antes del inicio de anti-TNF, la terapia antiviral con análogos de nucleósido/nucleótido de tercera generación debe iniciarse en el paciente con hepatitis B activa crónica.

Mientras, se debe administrar profilaxis universal con lamivudina en portadores inactivos por lo menos hasta 6-12 meses de haber terminado la terapia anti-TNF. Los pacientes AgSVHB -/anti-VHBc + no necesitan profilaxis pero sí vigilancia estricta. (AgSVHB cada 3 meses para detectar seroconversión)⁶⁵.

Hepatitis C. Es la principal causa de hepatitis viral adquirida parenteral y afecta aproximadamente a 170 millones de personas. La infección aguda es generalmente benigna pero lleva a cronicidad en 60-70% de los casos.

La infección crónica es asintomática hasta la fase tardía de la enfermedad, lo que significa que el diagnóstico es incidental debido al hallazgo de transaminasas anormales o debido a pruebas serológicas de rutina. La infección se confirma por la detección del RNA VHC por ensayos moleculares con PCR en tiempo real. Existen 6 serotipos de VHC del 1 al 6 y cada genotipo tiene a su vez varios subtipos, cuya prevalencia varía y difiere de acuerdo con la presentación geográfica.

El TNF ha mostrado desempeñar un rol muy importante en la patogénesis de la enfermedad, disparando la apoptosis hepatocitaria y perpetuando la inflamación hepática, pues se ha visto una correlación directa entre los niveles de TNF y ALT, siendo asociados sus altos niveles con mayor actividad histológica⁶⁶.

Algunos autores aducen que la terapia anti-TNF puede ser benéfica en los pacientes con hepatitis C, pues se ha propuesto que la restauración de la proliferación celular de células CD4 por la terapia anti-TNF podría explicar la respuesta virológica en pacientes tratados con anti-TNF, de hecho etanercept ha sido evaluado como terapia adyuvante en el régimen antiviral con interferón y ribavirina, mostrando un mayor decline en la carga viral y la ALT en comparación con placebo⁶⁷.

En la literatura se han reportado aproximadamente 110 casos de pacientes con infección por VHC, tratados con anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab), con una duración que oscila entre los 3 y 44 meses, demostrándose elevación de ALT solo en 2 casos (2%), de los cuales solo uno presentó elevación considerable de transaminasas 2 veces por encima del LSN y aumento de 4 veces la carga viral. En el resto de los pacientes no se documentaron cambios significativos en los niveles de transaminasas.

Estos datos demuestran que el tratamiento anti-TNF en pacientes con hepatitis C crónica tiene un perfil de seguridad bueno.

Manejo clínico de anti-TNF en pacientes infectados con VHC

Se requiere hacer un perfil hepático completo basal previo al inicio del tratamiento (AST, ALT, FA, GGT, bilirrubinas, albúmina y plaquetas, anticuerpos VHC).

Los anti-TNF no están contraindicados en pacientes con hepatitis C, sin embargo, se debe hacer una monitorización exhaustiva cada 3 meses durante el tratamiento. Como no se han hecho estudios en pacientes no cirróticos, se debe hacer un estudio no invasivo previo al inicio del medicamento. Los anti-TNF se encuentran contraindicados en el paciente con cirrosis descompensada CHILD B/C debido a su alto riesgo de infecciones severas. En presencia de una cirrosis compensada deben usarse con precaución evaluando el riesgo/beneficio⁶⁵.

Conclusiones

Es importante para el clínico tener en cuenta y monitorizar la función hepática, no solo como parte de la búsqueda de

eventos adversos derivados de la farmacoterapia, pues en muchas ocasiones puede ser el resultado del compromiso hepático primario por las diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Mackay IR, Taft LJ, Cowling DC. Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1959;1:65-9.
- Harvey AM, Shulman LE, Tumulty PA, Conley CL, Schoenrich EH. Systemic lupus erythematosus: review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Med*. 1954;33:291-437.
- Dubouis EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus: computer analysis of 520 patients. *JAMA*. 1964;190:104-11.
- Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras R. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. Report of 33 histologically-proved cases and review of the literature. *Am J Med*. 1980;69(2):187-94.
- Abraham S. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2004 Feb 1 [citado 5 Oct 2013];63(2):123-9. Disponible en: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.2002.001826>
- Gibson T, Myers A. Subclinical liver disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;8:752-9.
- Miller M, Urowitz M, Gladman D. The liver in systemic lupus erythematosus. *Q J Med*. 1984;53:752-9.
- Schlenker C, Halterman T, Kowdley K V. Rheumatologic disease and the liver. *Clin Liver Dis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;15(1):153-64. [citado 5 Oct 2013] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21111998>
- Piga M, Vacca A, Porru G, Cauli A, Mathieu A. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: incidence, clinical course and outcome of lupus hepatitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4):504-10.
- Piga M, Vacca a, Porru G, Garau P, Cauli a, Mathieu a. Two different clinical subsets of lupus hepatitis exist. Mimicking primary autoimmune liver diseases or part of their spectrum? *Lupus* [Internet]. 2011;20(13):1450-1. [citado 11 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21951946>
- Khalifa M, Benjazia E, Rezgui A, Ghannouchi N, Alaoua A, Braham A, et al. Lupus hepatitis: a case series of 12 patients. *Rev Med Interne*. 2011;32:347-9.
- Ru-hua Z, Jin-hui W, Shu-bing W, Jie C, Wei-ming G, Min-hu C. Clinical and immunopathological features of patients with lupus hepatitis. 2013;126(2):260-6.
- Toubi E, Shoenfeld Y. Clinical and biological aspects of anti-P-ribosomal protein autoantibodies. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2007;6(3):119-25. [citado 5 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17289545>
- Nagai T, Arinuma Y, Yanagida T, Yamamoto K, Hirohata S. Anti-ribosomal P protein antibody in human SLE up-regulates the expression of proinflammatory cytokines by human peripheral blood monocytes. *Arthritis Rheum*. 2005;(52):847-55.
- Koren E, Schnitz W, Reichlin M. Concomitant development of chronic active hepatitis and antibodies to ribosomal P proteins in a patient with SLE. *Arthritis Rheum*. 1993;(36):1325-8.
- Hofman S, Johnson G, Zimmerman H. Apparent hepatic dysfunction in lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 1955;95:669-76.
- Liberal R, Grant CR, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. *Autoimmun Rev* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014 13(4-5):435-40. [citado 24 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24418295>
- Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of rheumatoid arthritis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2011;56(2):295-302. [citado 19 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21203902>
- Fernades L, Sullivan S, McFarlane I. Studies on the frequency and pathogenesis of liver involvement in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1979;(38):501-6.
- Gerster JC, Epiney J, Fehr BK, Artmann G, Velvart M. 198 *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1968;(3):198-200.
- Cockel R, Kendall MJ, Becher JF, Hawkins CF. Serum biochemical values in rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis*. 1971;30:166-70.
- Lowe JR, Pickup ME, Dixon JS, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, et al. Gamma glutamyl transpeptidase levels in arthritis: a correlation with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis*. 1978;37:428-31.
- Ruderman EM, Crawford JM, Maier A, Liu JJ, Gravallese EM, Weinblatt ME. Histologic liver abnormalities in an autopsy series of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1997;36:210-3.
- Buskila D. Hepatitis C associated arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12:295-9.
- Takahashi A, Abe K, Yokokawa J, Iwade H, Kobayashi H, Watanabe H, et al. Clinical features of liver dysfunction in collagen diseases. *Hepatol Res*. 2010;40(11):1092-7.
- Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: international autoimmune hepatitis group. *Hepatology*. 1993;(18):998-1005.
- Blendis LM, Ansell ID, Jones KL, Hamilton E, Williams R. Liver in Felty's syndrome. *Br Med J*. 1970;1(5689):131-5.
- Blendis LM, Lovell D, Barnes CG, Ritland S, Cattani D, Vesin P. Oesophageal variceal bleeding in Felty's syndrome associated with nodular regenerative hyperplasia. *Ann Rheum Dis*. 1978;37:183-6.
- Taccone FS, Lucidi V, Donckier V, Bourgeois N, Decaux G, Vandergheynst F. Fulminant hepatitis requiring MARS and liver transplantation in a patient with Still's disease. *Eur J Intern Med*. 2008;19:e26-8.
- D'Ángelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma): a study of 58 autopsy cases and 58 matched controls. *Am J Med*. 1969;(46):428-40.
- Tuzzanelli DL, Winklemann RK. Systemic scleroderma: a clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol*. 1961;(84):359-71.
- Shoji I, Takagi T, Kasukawa R. Anti-centromere antibody and CREST syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Intern Med*. 1992;31(12):1348-55.

33. Laurie B, Novis B, Silber W, Botha J, Marks I. CREST syndrome and nodular transformation of the liver-a case report. *Gastroenterology*. 1973;(64):457-61.
34. Cadranet JF, Gripon P, Gargot D, Opolon P. CREST syndrome: nodular regenerative hyperplasia of the liver and primary biliary cirrhosis an overlap syndrome? *Gut*. 1990;31(4):483-4.
35. McMahon RF, Babbs C, Warnes TW. Nodular regenerative hyperplasia of the liver, CREST syndrome and primary biliary cirrhosis: an overlap syndrome? *Gut* [Internet]. 1989;30(10):1430-3. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1378437&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
36. Marie I, Levesque H, Tranvouez JL, François A, Riachi G, Cailleux N, et al. Autoimmune hepatitis and systemic sclerosis: a new overlap syndrome? *Rheumatol*. 2001;40(1):102-6.
37. Fraile G, Rodriguez-Garcia, Moreno A. Primary sclerosing cholangitis associated with systemic sclerosis. *Postgr Med J*. 1991;(67):189-92.
38. Shah AA, Wigley FM. Often forgotten manifestations of systemic sclerosis. 2008;34:221-38.
39. Christiansson J. Corneal changes in a case of hepatitis. *Acta Ophthalmol*. 1954;(32):161.
40. Kaplan MI, Ike RW. The liver is a common non-exocrine target in primary Sjogren's syndrome: a retrospective review. *BMC Gastroenterol*. 2002;(2):21-30.
41. Csepregi A, Szodoray P, Zeher M. Do autoantibodies predict autoimmune liver disease in primary Sjogren's syndrome? Data of 180 patients upon a 5 year follow-up. *Scand J Immunol*. 2002;(56):623-9.
42. Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Liver involvement in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 1994;(33):745-8.
43. Zurgil N, Bakimer R, Moutsopoulos M. Antimitochondrial (pyruvate dehydrogenase) antibodies in autoimmune rheumatic diseases. *J Clin Immunol*. 1992;(12):201-9.
44. Tokuno T, Takahashi H, Suzuki C, Yamamoto M, Naishiro Y, Sugaya A, et al. Analysis of B-cell clonality in the hepatic tissue of patients with Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2003;32:268-72.
45. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S, Zeher M, Bosch JA, Toussierot E, et al. Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:81-9.
46. S Ebert F EC. AT Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjogren syndrome. *JT J Clin Gastroenterol* [Internet]. D 2012;46(1):25-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22157220>
47. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, Trejo O, de la Red G, et al. Hepatitis C virus infection mimicking Sjogren syndrome. A clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80(1):1-8.
48. Loustaud-Ratti V, Riche A, Liozon E, Labrousse F, Soria P, Rogez S, et al. Prevalence and characteristics of Sjogren's syndrome or sicca syndrome in chronic hepatitis C virus infection: a prospective study. *J Rheumatol*. 2001;(28):2245.
49. Smith DH, Spencer DG, Allam BF, Farish E, Borland WW. Serum alkaline phosphatase in ankylosing spondylitis. *J Clin Pathol*. 1979;32(8):853-4.
50. Robinson AC, Teeling M, Casey EB. Hepatic function in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1983;42(5):550-2.
51. Sheehan NJ, Slavin B, Kind PR, Al E. Increased serum alkaline phosphatase activity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1983;42(5):563-5.
52. De Santis M, Crotti C, Selmi C. Liver abnormalities in connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;27(4):543-51. [citado 4 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24090941>
53. Rostom A, Goldkind L, Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(5):489-98.
54. Anelli MG, Scioscia C, Grattagliano I, Lapadula G. Old and new antirheumatic drugs and the risk of hepatotoxicity. *Ther Drug Monit* [Internet]. 2012;34(6):622-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23128910>
55. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):762-84.
56. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1086-93.
57. Kremer JM, Kaye GI, Kaye NW, Ishak KG, Axiotis CA. Light and electron microscopic analysis of sequential liver biopsy samples from rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy. Follow up over long treatment intervals and correlation with clinical and laboratory variables *Arthritis Rheum*. 1995;38(9):1194-203.
58. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gömör B, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(6):655-65.
59. Alcorn N, Saunders S, Madhok R. Benefit-risk assessment of Leflunomide: an appraisal of Leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing. *Drug Saf*. 2009;(32):1123-34.
60. de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58(1):71-80.
61. Suissa S, Ernst P, Hudson M, Bitton A, Kezouh A. Newer disease-modifying antirheumatic drugs and the risk of serious hepatic adverse events in patients with rheumatic arthritis. *Am J Med*. 2004;117(2):87-92.
62. Mancini S, Amorotti E, Vecchio S, Ponz de Leon M, Roncucci L. Infliximab-related hepatitis: discussion of a case and review of the literature. *Intern Emerg Med*. 2010;5(3):193-200.
63. Furst DE, Keystone EC, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR, De Benedetti F, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70 Suppl 1:i2-36.
64. Mahamid M, Paz K, Reuven M, Safadi R. Hepatotoxicity due to tocilizumab and anakinra in rheumatoid arthritis: two case reports. *Int J Gen Med*. 2011;4:657-60.
65. Viganò M, Degasperis E, Aghemo A, Lampertico P, Colombo M. Anti-TNF drugs in patients with hepatitis B or C virus infection: safety and clinical management. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2012;12:193-207. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22188392>
66. 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(2):185-91.
67. Zein N. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase II randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Hepatol*. 2005;(42):315-22.