

Profilaxis de reactivación en pacientes con hepatitis B crónica sometidos a tratamiento citostático o inmunosupresor

RUTH DE FRANCISCO Y MARÍA LUISA GONZÁLEZ DIÉGUEZ
Hospital Central de Asturias. Oviedo. Asturias. España.



Roger Ballabrerá

Puntos clave

- Antes de iniciar tratamiento citostático o inmunosupresor, se debería determinar la presencia de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), dado que el riesgo de reactivación en portadores puede alcanzar hasta el 50%.
- En pacientes con infección resuelta, el riesgo es claramente menor, pero no están exentos de riesgo de reactivación.
- El fármaco de elección es la lamivudina, especialmente en tratamientos de corta duración.
- La lamivudina ha de iniciarse antes del tratamiento citostático/inmunosupresor en pacientes portadores o con hepatitis crónica, aunque su duración depende del estado virológico del paciente.

La hepatitis B sigue siendo un serio problema de salud pública en el ámbito mundial, y aunque en nuestro medio la incidencia de infecciones agudas por el virus de la hepatitis B (VHB) ha descendido en los últimos años, el fenómeno creciente de la inmigración procedente de zonas de prevalencia alta hará que el problema de la infección crónica persista durante décadas. La infección crónica por el VHB es un proceso dinámico complejo, sujeto a la interacción entre el propio virus, los hepatocitos y el sistema inmunitario, que tiene como resultado la existencia de distintas fases, con datos virológicos y clínicos diferenciales: *hepatitis crónica B por el antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) positivo*, *hepatitis crónica B por el HBeAg negativo*, *estado de portador inactivo del VHB* y *hepatitis B resuelta*¹. En la transición de una a otra fase, la respuesta inmunitaria desempeña un papel primordial, y el proceso no es unidireccional, de tal forma que una vez alcanzada una fase tardía, por determinadas circunstancias se puede retroceder a una fase previa. Por tanto, no es extraño que los tratamientos que conlleven una situación de inmunosupresión en pacientes con infección crónica por el VHB puedan modificar la historia natural de la infección y originar fenómenos de reactivación.

Definición y diagnóstico

Aunque la reactivación del VHB se ha descrito fundamentalmente en pacientes con neoplasias hematológicas, también se ha observado en otros tumores y, más recientemente, en pacientes con procesos no tumorales tratados con inmunosupresores, bien de forma temporal, bien de forma permanente. En este sentido, el desarrollo de nuevos y potentes fármacos inmunosupresores, como los anticuerpos monoclonales, ha contribuido al incremento de casos en pacientes con enfermedades reumatológicas o intestinales en las que el uso de éstos es cada vez más frecuente. No hay una definición clara de este proceso y en la reciente guía clínica de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas¹ se define *reactivación de hepatitis B* como la reaparición de actividad necroinflamatoria en el hígado en un individuo que había alcanzado la fase de portador inactivo o de hepatitis B resuelta. Puede ocurrir por tanto en 2 situaciones:

Pacientes con infección crónica por el VHB

Es un proceso que se desarrolla en 2 fases: una primera, que ocurre durante el tratamiento citostático o inmunosupresor, que consiste en un aumento en la replicación viral, con un incremento en los valores séricos de ácido desoxirribonucleico (ADN)-VHB y que se podría denominar rebote virológico, seguida de una fase de restauración del sistema inmunitario al finalizar el tratamiento, lo que ocasiona una necrosis de los hepatocitos infectados por el VHB, y que se traduce en un descenso más o menos brusco de los valores de ADN-VHB y un incremento en los valores de alanina aminotransferasa (ALT). Generalmente, la elevación en los valores de ALT tiene lugar una media de 2-3 semanas después del rebote virológico (fig. 1). Para detectar temprana-

mente el incremento en los valores de ADN-VHB, es preciso el uso de técnicas sensibles, como la reacción en cadena de la polimerasa. La frecuencia con la que deben hacerse las determinaciones no está bien establecida, ni tampoco los valores de incremento a partir de los que se puede establecer el diagnóstico de reactivación.

Pacientes con infección resuelta por el VHB

La curación de una hepatitis B aguda o la resolución de una infección crónica por el VHB no implican necesariamente la erradicación del virus². El sistema inmunitario lo mantiene controlado, por lo que el tratamiento inmunosupresor puede ocasionar la reactivación. En estos casos, la reactivación se caracterizará por la aparición de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), que irá precedida de un incremento en los valores de ADN-VHB y seguida de elevación en las cifras de ALT (fig. 2). La secuencia y el patrón analítico y serológico es indistinguible del de una hepatitis B aguda, por lo que éste puede ser el diagnóstico si se desconoce que el paciente había pasado previamente una infección por el VHB que se había resuelto.

Manifestaciones y consecuencias clínicas

El cuadro clínico que acompaña a las reactivaciones es muy variable y puede ir desde formas asintomáticas hasta cuadros de insuficiencia hepática aguda. En pacientes con linfoma e infección crónica por el VHB, la incidencia de hepatitis ictericia oscila entre el 38 y el 67%^{3,4}, y las tasas de mortalidad por fallo hepático entre el 5 y el 40%, según las series. En pacientes con cirrosis o fibrosis avanzada, las probabilidades de que la reactivación se acompañe de descompensación con riesgo de muerte son mayores que en aquellos con hepatitis crónica poco evolucionada. Cuando la reactivación ocurre en individuos con infección resuelta, el cuadro clínico es similar al de una hepatitis aguda, con mayor riesgo de fallo hepático y de evolución a la cronicidad. Así, en la mayor serie publicada, 3 de 8 pacientes con reactivación desarrollaron un fallo hepático fulminante, y uno de ellos falleció, mientras que todos los que sobrevivieron evolucionaron hacia la cronicidad⁵. Otra consecuencia importante de las reactivaciones es que el tratamiento quimioterápico tiene que interrumpirse o reducir las dosis⁶, lo que afecta al pronóstico de los pacientes.

Riesgo de desarrollar reactivación

Hay diversos factores que modifican el riesgo de presentar reactivación, y entre ellos están los relacionados con el estado del propio virus. Entre un 20 y un 50% de los portadores crónicos del VHB desarrollan reactivación durante el tratamiento quimioterápico⁵ y en ellos la presencia de altos valores de replicación supone un incremento del riesgo. Un estudio realizado en pacientes con cáncer de mama demostró que la reactivación fue significativamente más frecuente en pacientes con valores basales de ADN-VHB > 3 × 10⁵ co-

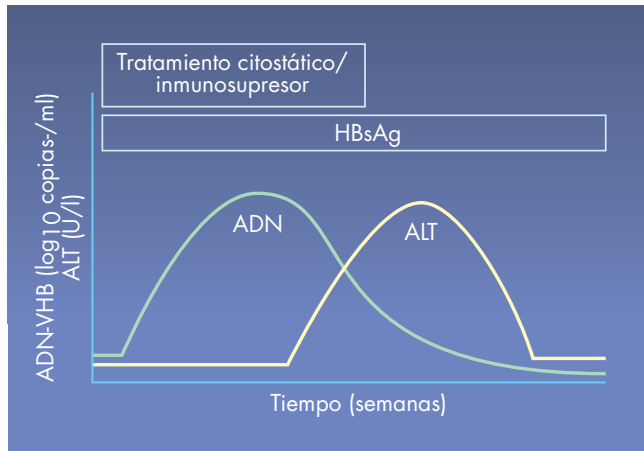


Figura 1. En pacientes con infección crónica por el VHB, la elevación del ADN precede 2-3 semanas a la elevación de ALT. ADN: ácido desoxirribonucleico; ALT: alanina-aminotransferasa; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; VHB: virus de la hepatitis B.

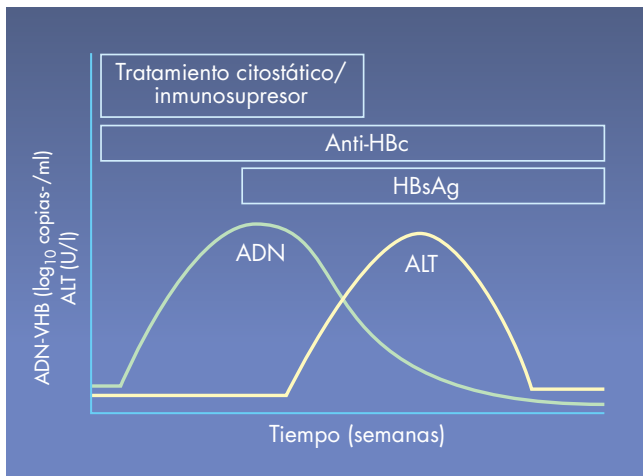


Figura 2. En pacientes con infección resuelta anti-HBc si se produce reactivación la aparición del HBsAg va precedida del incremento del ADN-VHB. ADN: ácido desoxirribonucleico; ALT: alanina-aminotransferasa; anti-HBc: anti-antígeno core del VHB; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; VHB: virus de la hepatitis B.

pias/ml⁷. El riesgo de reactivación en pacientes con infección resuelta es mucho menor, en torno a un 5% en pacientes con linfoma y del 1% en pacientes receptores de un trasplante renal⁸.

Otros de los factores que influye en el riesgo es el tipo de enfermedad. El riesgo es mayor en pacientes con linfoma que los que presentan tumores sólidos. Así, en un estudio prospectivo que incluyó a 78 pacientes con infección crónica por el VHB afectados de diversos tumores y sometidos a tratamiento citostático, se demostró que el riesgo de reactivación fue del 40% en los que presentaban linfoma y del 14% en los tenían un tumor sólido⁹. Aunque este hecho se ha atribuido a que la propia enfermedad hematológica puede inducir un grado mayor de inmunodepresión o a que el

tratamiento citostático es más intenso en los pacientes con neoplasias sanguíneas.

En pacientes con enfermedades no tumorales, aunque no hay series amplias, se han descrito casos fundamentalmente en reumatología y enfermedad inflamatoria intestinal asociados al uso de anticuerpos monoclonales inmunodepresores, en concreto con el uso de metotrexato o con el uso mantenido de corticoides¹⁰⁻¹³.

Aunque determinados agentes antineoplásicos o inmunosupresores pueden asociarse con un riesgo mayor de reactivación, probablemente es la intensidad global de la inmunosupresión lo que condiciona el riesgo de reactivación. Aunque no se ha demostrado que la duración del tratamiento quimioterápico sea un factor determinante, algunos autores han informado que en pacientes sometidos a un segundo o tercer ciclo de quimioterapia el riesgo es mayor¹⁴. Entre los distintos agentes relacionados con casos de reactivación, los más importantes parecen ser los esteroides⁴, las antraciclina¹ –ambos grupos de fármacos ampliamente utilizados en tumores hematológicos y en el cáncer de mama¹⁵–, y los anticuerpos monoclonales, como el rituximab (anti-CD20)⁵ que produce una depleción profunda de linfocitos B, que puede resultar en un fallo en la presentación antigénica a los linfocitos T citotóxicos.

Entre los factores relacionados con el paciente, que en la mayoría de los estudios se asocian, son el sexo masculino y la edad joven, quizás en relación con una prevalencia mayor de replicación del VHB.

Tratamiento y prevención de las reactivaciones

Hasta la introducción de la lamivudina, la única opción terapéutica era la interrupción del tratamiento quimioterápico y la aplicación de medidas de soporte. El uso de interferón está contraindicado en estas situaciones, ya que puede aumentar la citólisis por su efecto inmunoestimulante, y además agrava la mielodepresión producida por los citostáticos. Diversos estudios han demostrado que la lamivudina es capaz de controlar la replicación viral en pacientes con reactivación durante tratamiento quimioterápico, e incluso consigue la seroconversión del HBeAg. Hay que tener en cuenta que no se han realizado estudios controlados, por lo que se desconoce el papel real de la lamivudina, ya que en estas circunstancias la resolución espontánea de la infección puede ser frecuente debido al estímulo inmunológico que hay en la fase de reactivación. El inicio del tratamiento con lamivudina, una vez que se ha producido el brote de hepatitis, no logra evitar una mortalidad alta, en torno al 20%, por lo que se ha indicado realizar tratamiento anticipado, e iniciarlo una vez se haya producido el rebote virológico, pero antes de que se produzca el brote de hepatitis.

Sin embargo, un estudio prospectivo, que ha comparado el tratamiento anticipado con la profilaxis universal, ha demostrado que esta última estrategia es más eficaz en la prevención de las reactivaciones¹⁶ y, por tanto, la recomendación actual es realizar profilaxis en todos los portadores crónicos del VHB, antes de iniciar un tratamiento quimioterápico o un tratamiento inmunosupresor de duración limitada^{1,17}.

En pacientes que van a recibir inmunosupresión de por vida, como son los receptores de órganos sólidos distintos del hígado, no hay recomendaciones claras, pero en un estudio realizado en pacientes de trasplantes renales, se demostró que la mayoría de los portadores crónicos del VHB desarrollaba aumentos en los valores de ADN y necesitaba tratamiento con lamivudina¹⁸, por lo que probablemente en estos casos la profilaxis universal está justificada. En pacientes con infección resuelta, debido al bajo riesgo de reactivación, no se recomienda la profilaxis universal, y sí el control periódico con seguimiento de transaminasas, y si es posible, con ADN-VHB, al menos en aquellos de riesgo mayor, como los pacientes con linfoma, los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos o los que reciben tratamiento con anticuerpos monoclonales antilinfocitarios, con el fin de detectar tempranamente la reactivación e iniciar tratamiento anticipado^{17,5}. Algunos autores proponen, en pacientes anti-antígeno *core* del VHB positivo aislado, iniciar la vacunación frente al VHB antes de la quimioterapia y realizar controles periódicos de ADN-VHB en los que no desarrollen anticuerpos contra el antígeno de superficie del VHB tras la primera dosis¹⁹.

Otro aspecto controvertido es la duración de la profilaxis. En portadores inactivos del VHB, debe iniciarse una semana antes del comienzo del tratamiento inmunosupresor y mantenerse hasta 6 meses después de su interrupción¹. En pacientes con hepatitis B crónica, HBeAg positivo o negativo –es decir, con valores de ADN-VHB basales > 2.000 U/ml (10⁴ copias/ml)–, el tratamiento debe iniciarse también antes del comienzo de la quimioterapia o del tratamiento inmunosupresor, pero debe mantenerse hasta que se consigan los objetivos aceptados para interrumpir el tratamiento (seroconversión del HBeAg en pacientes HBeAg positivos y negativización del HBsAg en HBeAg negativos), ya que de lo contrario el riesgo de reactivación tras la interrupción del tratamiento es alto⁵.

El fármaco de elección es lamivudina, a la dosis de 100 mg/día²⁰ si la duración del tratamiento prevista es corta, inferior a 12 meses. En estos casos, la telbivudina también puede ser una opción en el futuro. Cuando la duración prevista del tratamiento es superior a los 12 meses, debe tenerse en cuenta el riesgo elevado de desarrollar resistencias con lamivudina, e intermedio con telbivudina. En estas situaciones, fármacos con superior barrera genética a resistencias, como adefovir o entecavir, pueden ser preferibles. En este sentido, el enteca-

vir es más rápido y potente que el adefovir, lo que puede ser importante en estas situaciones, por lo que sería preferible.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
- Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2007;46:160-70.
- Nakamura Y, Motokura T, Fujita A, Yamashita T, Ogata E. Severe hepatitis related to chemotherapy in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies. *Survey in Japan; 1987-1991. Cancer.* 1996;78:2210-5.
- Lok AS, Liang RH, Chiung EK, Wong KL, Chang TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology.* 1991;100:182-8.
- Hui CK, Cheung WW, Au WY, Lie AK, Zhang HY, Yueng YH et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut.* 2005;54:1597-603.
- Yeo W, Chan PK, Hui P, Ho WM, Lam KC, Kwan WH et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *J Med Virol.* 2003;70:553-616.
- Zhong S, Yeo W, Schroder C, Chan PK, Wong WL, Ho Wm, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load is an important risk factor for HBV reactivation in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *J Viral Hepat.* 2004;11:55-9.
- Berger A, Preiser W, Kachel HG, Stümer M, Doerr HW. HBV reactivation after kidney transplantation. *J Clin Virol.* 2005;32:162-5.
- Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS et al. Frequency of hepatitis B 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.
- Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:983-9.
- Biancone L, Pavia M, Del Vecchio Blanco G, D'Inca R, Castiglione F, De Nigris F. Hepatitis B and C virus infection in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7:287-94.
- Tsai FC, Hsieh SC, Chen DS, Sheu JC, Chen DS. Reactivation of hepatitis B virus in rheumatologic patients receiving immunosuppressive agents. *Dig Dis Sci.* 2006;51:1627-32.
- Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez 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.
- Kumagai K, Takagi T, Nakamura S, Sawada U, Kura Y, Kodama F. Hepatitis B virus carriers in the treatment of malignant lymphoma: an epidemiological study in Japan. *Ann Oncol.* 1997;8 Suppl 1:107-9.
- Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology.* 2006;43:209-20.
- Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology.* 2003;125:1742-9.
- Torres Salinas M. Hepatitis B en situaciones especiales. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29(Suppl 2):76-81.
- 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.
- Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with hematologic malignancies. *Br J Haematol.* 2007;136:699-712.
- Marzano A, Angelucci E, Andreone P, Brunetto M, Bruno R, Burra P. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig Liver Dis.* 2007;39:397-408.