



## MESA REDONDA INFECCIÓN POR VHB

Moderadores: Dr. R Gómez Rodríguez  
Dr. S Rodríguez Gómez Zamora

### REACTIVACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B

Dr. O. Núñez Martínez

Unidad de Digestivo. Hospital Universitario Infanta Sofía.  
San Sebastián de los Reyes (Madrid)

#### INTRODUCCIÓN

Se denomina reactivación del VHB a una reaparición súbita o incremento de su replicación en un paciente con una hepatitis B previa resuelta o en fase de portador inactivo. Esta puede ocurrir de forma espontánea durante la historia natural de la HBC o en pacientes tratados con antivirales ante desarrollo de resistencias y pérdida del control de la replicación vírica. Pero la causa, probablemente, más frecuente sea la secundaria a la alteración de la función inmune, en general asociada a tratamientos quimioterápicos o inmunosupresores, lo que en relación con la prevalencia de infección por VHB a nivel mundial y la morbi-mortalidad asociada a la propia reactivación lo convierte en un tema significativo desde el punto de vista clínico.

#### PATOGENESIS

El VHB es un virus de la familia hepadnaviridae, cuyo genoma está compuesto de una doble cadena de ADN incompleta. Tras la infección aguda más del 95% de los pacientes adultos aclaran la infección, con la desaparición del HBsAg y la producción de anti-HBs. Si bien la aparición de anticuerpos protectores previene de una reinfección por el VHB, en el hígado pueden quedar células con material genético del VHB, dada la forma de infección de la célula hepática, con paso al núcleo del genoma del VHB en forma de cccADN (ADN circular covalentemente cerrado). Esta situación posibilita que ante situaciones de supresión del sistema inmune pueda producirse una reactivación de una hepatitis B resuelta, aunque menos frecuente que en pacientes con HBC donde el equilibrio entre la actividad inmunológica y la capacidad replicativa del virus marca la fase de la historia natural de la infección vírica<sup>(1)</sup>.

La reactivación del VHB puede ocurrir en dos momentos, tras terminar los ciclos de tratamiento quimioterápico-inmunosupresor o durante el mismo. Esto marca que puedan existir dos mecanismos patogénicos diferentes. Así, cuando la reactivación ocurre tras la suspensión del tratamiento oncológico el mecanismo fundamental es una respuesta inmunológica exagerada contra los antígenos víricos expresados en los hepatocitos infectados, ante el marcado aumento de la replicación del VHB por la falta de control inmunológico previo. En cambio, cuando ocurre durante el tratamiento con quimioterapia sugiere un efecto citotóxico directo de una proliferación incontrolada del VHB<sup>(1)</sup>.

#### FACTORES DE RIESGO

El estudio de los factores de riesgo de reactivación del VHB se ha realizado fundamentalmente en pacientes sometidos a tratamientos oncológicos, de forma más específica en hematológicos (linfomas). La frecuencia de reactivación del VHB difiere entre las diferentes series publicadas, estimándose entre el 14% y 72% entre pacientes con HBC y un 3 y 24% en pacientes HBsAg negativo y antiHBc positivos. Esta variabilidad depende de la población incluida, diseño del estudio, definición de reactivación del VHB y regímenes de quimioterapia, entre otros. Se han propuesto diferentes factores de riesgo que se asocian con mayor incidencia de reactivación del VHB<sup>(1)</sup>:

*Dependientes del paciente:* el sexo masculino y una menor edad, pacientes más jóvenes.

*Dependientes del virus:* los pacientes con HBC tienen un riesgo muy superior de reactivación que los únicamente expresan marcadores de infección resuelta, y dentro de la HBC parece que los HBeAg positivos desarrollan una reactivación más frecuente que los HBeAg negativos. En todo caso, el factor vírico más importante es la presencia de ADN VHB en suero y su nivel de replicación previo al comienzo del tratamiento oncológico.

*Dependientes del tratamiento onco-hematológico:* los agentes quimioterápicos más frecuentemente implicados son las antraciclinas y gluco-corticoides. Los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea o a tratamiento de un linfoma son los que sufren mayor inciden-

cia de reactivación, tanto por el tipo de regímenes como por la intensidad de la quimioterapia aplicada. También el uso de anticuerpos monoclonales, como el rituximab (anti-CD20), se han asociado a una mayor incidencia de reactivación del VHB.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico puede variar desde presentarse de forma asintomática o con clínica de hepatitis aguda, colestásica o no, y tener un curso clínico hacia la resolución espontánea o evolucionar a un fracaso hepático con ictericia, ascitis, coagulopatía y encefalopatía hepática.

El diagnóstico de la reactivación del VHB se define por la elevación del ADN VHB y de las transaminasas cuando ya se expresa en forma de hepatitis. No existe un punto de corte estandarizado para su definición, si bien habitualmente se define por una elevación  $\geq 3$  veces ALT sérica ó  $> 100$  UI/L, y ADN VHB  $\geq 10$  veces que el basal o detectable cuando previamente no lo era. La elevación del ADN VHB debe preceder a la elevación de transaminasas por lo que puede estar a niveles bajos o indetectable cuando el diagnóstico no se realiza de manera temprana. Este hecho marca la necesidad de una estrecha monitorización si queremos realizar un correcto diagnóstico diferencial con cuadros de hepatotoxicidad. Desde el punto de vista serológico en pacientes con HbsAg negativo se puede observar su positividad o sero-reversión.

En pacientes con tratamientos inmunosupresores o terapias anti-TNF alfa, se debe seguir la misma pauta diagnóstica, en cuanto está descrito la reactivación del VHB, pero la evidencia del uso profiláctico de antivirales es más limitada. En un estudio publicado recientemente en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal la reactivación se asoció al uso de inmunosupresión con dos o más fármacos. En pacientes con enfermedades reumatológicas la reactivación en pacientes HBsAg negativos con anti-HBc positivo es muy infrecuente y asociada al uso de agentes biológicos<sup>(2,3)</sup>.

### TRATAMIENTO

Las reactivaciones del VHB en relación a tratamiento quimioterápicos pueden ser clínicamente relevantes y asociadas a una importante morbi-mortalidad. Además, cuando ya es detectada la reactivación puede ser demasiado tarde para que el tratamiento antiviral pueda llegar a producir un efecto beneficioso. Por tanto, el manejo que parece más adecuado y lógico es evitar la reactivación mediante el uso profiláctico de medicación antiviral contra el VHB o un seguimiento estrecho para detectarla tempranamente. En este contexto la mayor experiencia que existe es con la lamivudina (LMV).

Si bien hay muchas series publicadas, tanto prospectivas como retrospectivas, no existen ensayos clínicos ale-

atorizados y controlados publicados de lamivudina frente a placebo, dada la experiencia conocida de la historia natural de la reactivación del VHB. Sí, que existen ensayos clínicos de comparación de tratamiento preventivo frente al tratamiento al diagnóstico de la reactivación y publicadas diferentes revisiones sistemáticas/meta-análisis<sup>(4-9)</sup>. De forma global, se observa una reducción importante en las hepatitis relacionadas con reactivación por VHB, disminución de la mortalidad (no en todos los meta-análisis) y de la necesidad de reducción de dosis o suspensión de la quimioterapia<sup>(4-9)</sup>. El cálculo adecuado de la incidencia de reactivación precisa de seguimientos más prolongados que la propia quimioterapia e incluso tras la suspensión de la profilaxis con LMV. Así se han observado incidencias de reactivación de hasta el 24% aproximadamente cuando la suspensión del tratamiento preventivo es precoz lo que ha llevado en las guías clínicas actuales a recomendar mantenerlo entre 6 y 12 meses tras terminar el tratamiento quimioterápico<sup>(10,11)</sup>. Otro aspecto es el riesgo del desarrollo de cepas mutantes del VHB resistentes a la LMV. Si bien es un tema de preocupación su aparición es muy infrecuente. En las guías clínicas se recomienda el tratamiento con otros antivirales frente al VHB con menor incidencia de mutantes resistentes, en tratamientos prolongados más allá de 1 año o en pacientes con altos niveles de ADN VHB basales<sup>(8-11)</sup>. A pesar de la recomendación del cribado del VHB previo a terapias oncológicas y de tratamientos con biológicos por las guías de práctica clínica actuales<sup>(10-11)</sup>, esta no es seguida en el ámbito oncológico, como se ve en la baja frecuencia de su cribado en encuestas publicadas y el no apoyo a la recomendación por sociedades de Oncología como la ASCO (American Society of Clinical Oncology)<sup>(12)</sup>.

La información que hemos referido proviene de pacientes con HBsAg positivo, en cambio el conocimiento de la reactivación en los HBsAg negativos y antiHBc positivo es bastante más limitado. En un estudio publicado por Hui y colaboradores, sobre 244 pacientes HBsAg negativos con linfoma y tratados con quimioterapia, en únicamente 8 pacientes (3,3%) se detectó una reactivación del VHB<sup>(13)</sup>. En estudios más recientes se ha fijado la atención en regímenes con rituximab, factor de riesgo en el estudio previo, observándose reactivación en pacientes con HBsAg negativo en torno al 24% lo que ha llevado a valorar el tratamiento preventivo versus la observación en este grupo de pacientes<sup>(14)</sup>. Si bien estudios más recientes se observan incidencias de reactivación inferiores<sup>(15)</sup>.

### ALGORITMO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO

Dada la evidencia y el diseño de los artículos previamente comentados existen todavía muchos interrogantes que deben ser analizados. Siguiendo las guías clínicas más actuales se podría recomendar de forma general el algoritmo de la **Figura 1**.

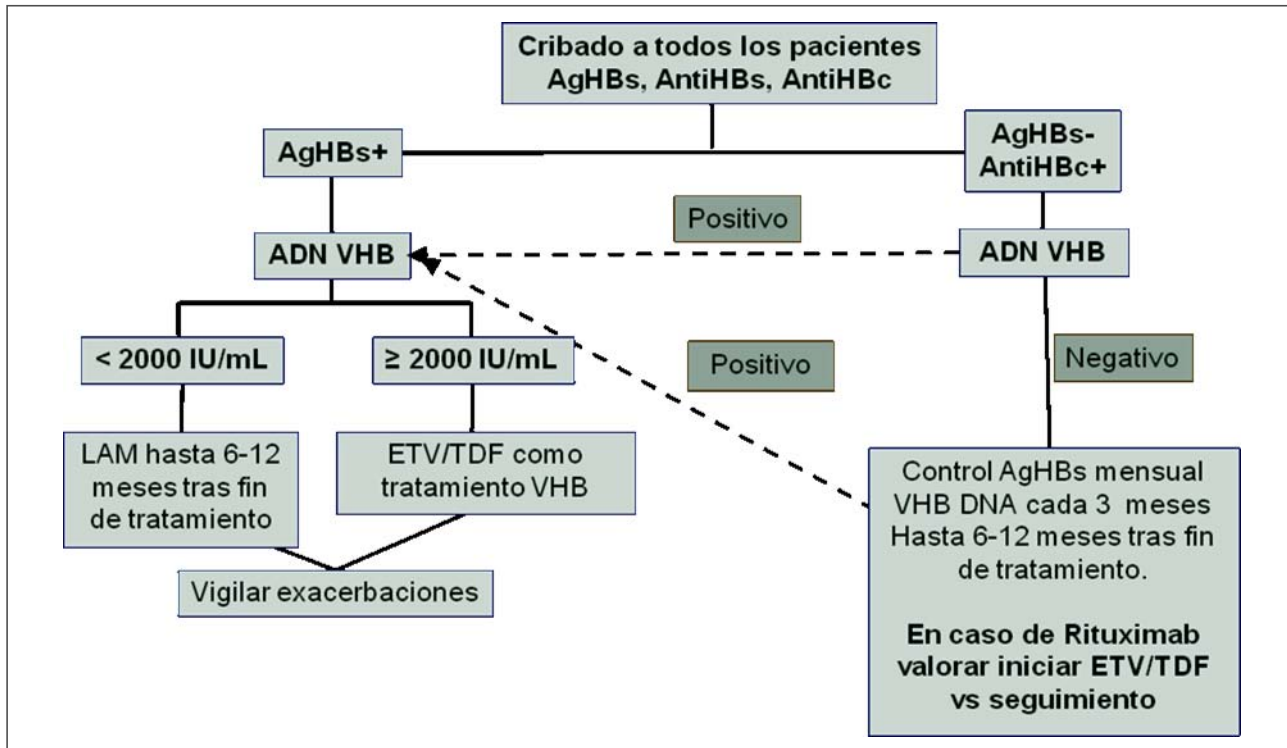


FIGURA 1.- Algoritmo de tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Mindikoglu AL, Regev A, Schiff ER. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1076-81.
- Pérez Álvarez R, Díaz-Igares C, García-Hernández F, et al. Hepatitis B Virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy. Analysis of 257 cases. *Medicine* 2011; 90:359-71.
- Loras C, Gisbert JP, Mínguez M, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut* 2010;59: 1340-6.
- Lau GKK, Yiu HHY, Fong DYT, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003;125:1742-9.
- Hsu C, Hsiung CA, Su I-J, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008;47:844-53.
- Kohrt HE, Ouyang DL, Keeffe EB. Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1003-16.
- Martyak LA, Taqavi E, Saab S. Lamivudine prophylaxis is effective in reducing hepatitis B reactivation and reactivation-related mortality in chemotherapy patients: a meta-analysis. *Liver Int* 2007;27:28-38.
- Katz LH, Frase A, Gafter-Gvili A, et al. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hep* 2008;15:89-102.
- Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on Hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-28.
- EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85.
- Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Update 2009. AASLD practice guidelines. *Hepatology* 2009;50:1-36.
- Artz AS, Somrfield MR, Feld JJ, et al. American society of clinical oncology provisional clinical opinion: Chronic hepatitis B virus infection screening in patients receiving cytotoxic chemotherapy for treatment of malignant diseases. *J Clin Oncol* 2010;28:3199-202.
- Hui C-K, Cheung WWW, Zhang H-Y, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006;131:59-68.
- Yeo W, Chan TC, Leung Nwy, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009;27:605-11.
- Kim SJ, Hsu C, Song YQ, et al. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: Analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Eur J Cancer* 2013 (online).