

REACTIVACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B SECUNDARIA A TERAPIA INMUNOSUPRESORA TRAS LA SUSPENSIÓN DE TENOFOVIR.

HERRERO MUÑOZ, NURIA; HERNÁNDEZ MUNIESA, BELÉN; ANDRÉS ROSADO, ANA; CANDEL GARCÍA, BEATRIZ; FERNÁNDEZ ROMÁN, ANA BEATRIZ; GARCIA GIL, MARIO
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE FUENLABRADA

INTRODUCCIÓN

Más de un tercio de la población mundial se encuentra infectada por el virus de la hepatitis B (VHB) y 350 millones de personas padecen una infección crónica por el VHB. Actualmente España se encuentra entre los países con baja incidencia de VHB, sin embargo, hay un número importante de pacientes crónicos portadores del virus.

En el siguiente cuadro se resumen las diferentes posibilidades serológicas de la hepatitis B según la fase de la infección en la que se encuentre el paciente:

| | HBsAg | Anti-HBs | Anti-HBc | HbeAg | Anti-Hbe | ADN | ALT |
|---|-------|----------|----------|-------|----------|-----|-----|
| Hepatitis aguda | + | - | IgM | + | - | ++ | +++ |
| Hepatitis aguda periodo de ventana | - | - | IgM | | | | |
| Hepatitis crónica HbeAg+ (replicativa) | + | - | IgG | + | - | ++ | ++ |
| Hepatitis crónica HBeAg- (mutante precore) | + | - | IgG | - | + | ++ | ++ |
| Hepatitis crónica portador inactivo (seroconversión) | + | - | IgG | - | + | -/+ | - |
| Hepatitis pasada | - | + | IgG | - | + | - | - |
| Vacunación | - | + | - | - | - | - | - |

Tabla 1. Serología VHB

La reactivación del VHB es un hecho bien conocido en pacientes con infección crónica que son sometidos a tratamiento inmunosupresor¹. Esta reactivación puede cursar

desde una forma asintomática hasta una hepatitis fulminante con elevada morbimortalidad. Como consecuencia de esto, se pone de manifiesto la importancia de realizar un cribado serológico de VHB de forma rutinaria a los pacientes que se vayan a someter a estas terapias inmunosupresoras.

La reactivación del VHB, puede definirse como el incremento en la replicación viral de más de 2 log respecto a los niveles basales o una nueva aparición de carga viral detectable de más de 100 UI/ml en personas con niveles previos de carga viral indetectable. Puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento inmunosupresor, aunque es más frecuente que ocurra tras finalizar el tratamiento cuando se produce la recuperación del sistema inmunitario del paciente y se detecta el aumento de replicación viral que ha tenido lugar durante la fase de inmunosupresión.

A pesar de la clara necesidad de comenzar en este tipo de pacientes un tratamiento antiviral frente al VHB, al menos una semana antes de iniciar el tratamiento antineoplásico/inmunosupresor, no hay consenso sobre la duración del mismo tras finalizar o suspender el tratamiento inmunosupresor. Se ha establecido una duración de tratamiento entre 6 y 12 meses y en algunos casos duración indefinida.

A continuación, presentamos el caso de un varón portador crónico de VHB con leucemia linfocítica crónica (LLC), que tras finalizar el tratamiento profiláctico antiviral, presentó una reactivación secundaria del VHB con desenlace mortal.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 68 años diagnosticado en 1984 de hepatitis B crónica con hipertransaminasemia, realizándose biopsia hepática en 1994 con resultado de cirrosis macro-micronodular. En ecografía de abdomen de 2005 se confirma diagnóstico de hepatopatía evolucionada con hipertensión portal y litiasis renal. En seguimiento periódico por digestivo con estabilidad analítica (perfil hepático normal y serología infecciosa AgHbs positivo, Achbs < 1.0mUI/mL, AgHbe negativo y DNA indetectable) y clínicamente asintomático por lo que se desestima el tratamiento con interferón.

En julio de 2013 el paciente es sometido a una amigdalectomía por hipertrofia amigdalar, cuya biopsia confirma diagnóstico anatomopatológico de leucemia linfocítica crónica (LLC) que por el momento no precisa tratamiento.

En 2015 es valorado por Otorrinolaringología por episodios de dificultad respiratoria y taponamiento nasal bilateral. Tras la realización de TAC se observa una ocupación de cavum y nasofaringe por una masa que tras biopsia se confirma un engrosamiento secundario a LLC. Debido a que la función hepática se encontraba estable se decide inicio de tratamiento con Rituximab (500 mg/m²) -Bendamustina a dosis bajas (70mg/m²) x 6 ciclos y profilaxis de VHB con Tenofovir.

En marzo de 2016 finaliza el tratamiento inmunosupresor con aceptable tolerancia y sin complicaciones significativas. Se decide mantener el tratamiento profiláctico con Tenofovir

En septiembre de 2016, tras tres analíticas de control con AgHBs negativo y DNA indetectable y seis meses con Tenofovir desde la finalización del tratamiento inmunosupresor, se decide suspender la profilaxis con Tenofovir.

En la siguiente visita de seguimiento por digestivo en enero de 2017 el paciente refiere orina oscura en el último mes y se objetiva ictericia conjuntival. En la analítica destacan datos sugestivos de reactivación del VHB (hipertransaminasemia, HBsAg positivo y

DNA > 170 UI/ml). Se reinicia el tratamiento antiviral con Tenofovir y tras una semana se repite analítica para confirmar la carga viral con resultado de cifras de DNA HBV 5.410.586 UI/ml.

Tras dos semanas de tratamiento, el paciente acude a urgencias por dolor a nivel de flanco derecho irradiado hacia el abdomen e ictericia con coluria. En la analítica destaca alteración de perfil hepático con aumento de bilirrubina y enzimas de citolisis, confirmándose reactivación de VHB. Durante el ingreso se produce un aumento de la ictericia, náuseas y dolor abdominal con persistencia de fallo hepático (Child-Pugh B8/MELD-Na 22, coagulopatía mantenida y bilirrubina en ascenso). Posteriormente comienza con signos de encefalopatía hepática, como desorientación y bradipsiquia. Tras tres semanas de ingreso, se produce un empeoramiento de la función hepática, con astenia marcada, descompensación edematoascítica y febrícula. Ante la sospecha de bacteriemia asociada a catéter por *Staphylococcus haemolyticus* Oxa-R., se inicia tratamiento con Daptomicina.

Dada la mala evolución del paciente y a la espera de nuevos resultados de carga viral, se decide cambiar el tratamiento antiviral a entecavir 1mg cada 24horas. Posteriormente los resultados de dicha analítica reflejaron un DNA indetectable (3 semanas desde inicio de Tenofovir).

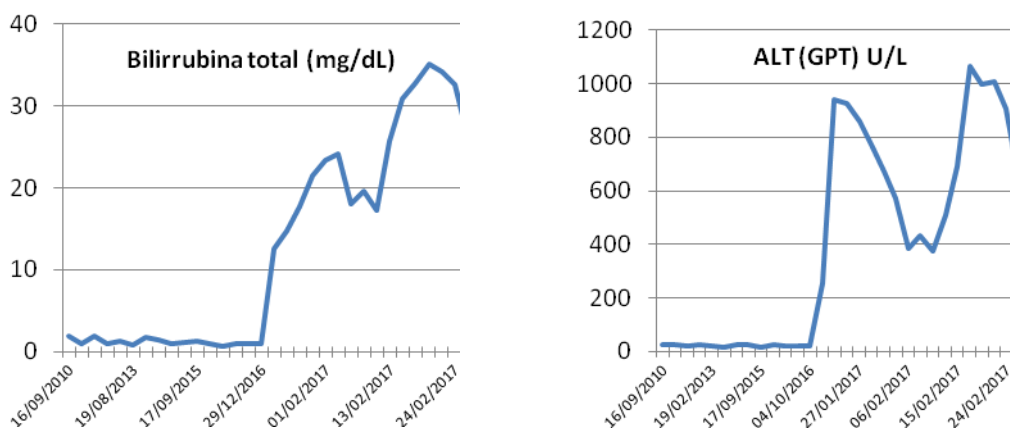


Figura 1. Evolución analítica de bilirrubina total y ALT (GPT).

Tras un mes de ingreso, el paciente presenta un cuadro de rabdomiolisis, con deterioro progresivo de la función renal. En la analítica destaca hiperbilirrubinemia, hiponatremia e hipopotasemia. Se suspenden fármacos potencialmente implicados como simvastatina, entecavir y daptomicina.

Ante la inestabilidad hemodinámica, fracaso renal en progresión con acidosis metabólica severa (PH 7.01, bicarbonado 10, láctico 7mmol/l) y fallo hepático agudo con datos de encefalopatía se decide ingreso en UCI.

En UCI el paciente presenta deterioro de la función respiratoria con signos de derrame pleural y sobrecarga de volumen, con persistencia de deterioro progresivo de la función hepática y encefalopatía progresiva. Tras cuatro días de ingreso en UCI fallece por fallo multiorgánico.

| Fecha analítica | HbsAg | Carga viral | HbeAg | HBcAc total | HBs Ac |
|-----------------|----------|---------------|----------|-------------|----------|
| 19/08/2013 | Positivo | <20 | - | - | Negativo |
| 16/01/2014 | Positivo | No se detecta | - | Positivo | Negativo |
| 03/06/2014 | - | <20 | - | - | - |
| 23/12/2014 | - | <20 | - | - | - |
| 18/05/2015 | - | No se detecta | - | - | - |
| 16/12/2015 | Negativo | No se detecta | - | - | - |
| 20/05/2016 | Negativo | No se detecta | - | - | - |
| 26/08/2016 | Negativo | No se detecta | - | - | Negativo |
| 29/12/2016 | Positivo | >170.0 | - | - | Negativo |
| 23/01/2017 | Positivo | 5410586.1 | Positivo | - | - |
| 15/02/2017 | - | No se detecta | - | - | - |

Tabla 2.- Evolución analítica VHB

DISCUSIÓN

Los pacientes con hepatitis B crónica presentan un delicado balance entre replicación viral y su propio sistema inmune que puede verse alterado con el uso de terapias inmunosupresoras produciéndose la reactivación del VHB, lo que puede desembocar en serias complicaciones, incluyendo un fallo hepático fulminante.

No todos los pacientes con VHB en tratamiento inmunosupresor experimentan una reactivación del virus. Los pacientes portadores de AgHBs tienen un riesgo de reactivación próximo al 50% mientras que en los pacientes con hepatitis resulta (AgHBs negativo, anti-HBc positivo con o sin antiHBs) este riesgo es próximo al 4%. Existen además una serie de factores predisponentes como son: sexo masculino, pacientes jóvenes y AgHBe positivo.

Los fármacos más implicados en este proceso y que por tanto requieren especial control son agentes quimioterápicos sistémicos, destacando rituximab. Otros fármacos que requieren especial control son los anti-TNF, siendo mayor el riesgo para infliximab².

Ya en el año 2004, la FDA alertó sobre el riesgo de reactivación de VHB asociado a rituximab. Debido a su impacto clínico y tras la notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) de un caso con desenlace mortal, la Agencia Española del

Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) alertó en julio de 2014 en una nota informativa³ de la importancia de realizar pruebas de screening previas a la administración de este tipo de terapias, así como la instauración de tratamiento antiviral profiláctico cuando sea necesario, siguiendo las recomendaciones de prevención y abordaje clínico de la European Association for the study of the Liver⁴ (EASL) y del documento de consenso de la Sociedad Española para el Estudio del Hígado⁵ (AEEH).

En nuestro caso, el paciente presentaba una serología viral previa al tratamiento inmunosupresor que indicaba hepatitis crónica inactiva y necesidad de tratamiento con rituximab por LLC. Esto suponía un riesgo alto de reactivación del VHB según la clasificación de la AEEH. Las últimas recomendaciones de la EASL publicadas en 2012 indican efectuar determinaciones de los niveles de DNA de VHB y administrar tratamiento antiviral profiláctico con análogos de nucleos(t)idos durante el tratamiento inmunosupresor y durante 12 meses después del cese del mismo, con independencia de los niveles de DNA de VHB. Sin embargo, según la AEEH, en este tipo de pacientes con HBsAg positivo y riesgo alto de reactivación de VHB, la profilaxis debe iniciarse al menos una semana antes que el tratamiento inmunosupresor y debe mantenerse al menos durante 6 o 12 meses tras la finalización del mismo.

En el caso de pacientes con serología HBsAg negativos y anticuerpos anti-HBc positivos, las recomendaciones son la de monitorización de la carga viral del paciente cada 1-3 meses debido al menor riesgo de reactivación de VHB.

En el paciente presentado, tras seis meses con profilaxis y tres analíticas con HBsAg negativo y carga viral < 20 UI/mL, se le suspendió el tratamiento antiviral profiláctico lo que conllevó una reactivación de VHB que fue detectada a los tres meses tras la suspensión de la profilaxis. A pesar de conseguir un efecto antiviral tras el reinicio de Tenofovir (DNA indetectable a las tres semanas) no se consiguió una eficacia clínica y la lesión hepática provocada condujo a una insuficiencia hepática y renal graves con desenlace mortal.

Esto pone de manifiesto la importancia de que en aquellos pacientes con HBsAg negativo en los que se decide una vigilancia con controles periódicos de serología VHB y ADN VHB, en lugar de iniciar o continuar con la profilaxis antiviral, los intervalos de tiempo de seguimiento deben ser cortos debido al poco tiempo transcurrido desde la detección de la hepatitis hasta un posible desenlace mortal como en nuestro caso. En este tipo de pacientes también se pone de manifiesto que la profilaxis de la reactivación de VHB con antivirales es más eficaz que el tratamiento una vez ya se ha producido esta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz Bertrán E., Pérez Ceballos E., Rosa Gómez Espín R., Ortega González I. Reactivación de la hepatitis B en un paciente HBsAg negativo/antiHBc positivo con linfoma B que recibió quimioterapia con rituximab. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33(5):377-381.
2. Manzano Alonso M.L., Fernández Vázquez I. Reactivación de la hepatitis B: prevención y tratamiento. *Medicine.* 2012; (9):568-71.



3. Reactivación de la hepatitis B secundaria a tratamiento inmunosupresor. Nota informativa. 21 de julio de 2014. AEMPS.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology 57 (2012) 167–185.
5. AEEH: Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012). Gastroenterol Hepatol 2012; 35: 512-528.