

MANEJO DE LA INFECCION POR VIRUS DE LA HEPATITIS B TRAS TRASPLANTE HEPATICO

SANTIAGO GALLEGO, BEATRIZ; MARTIN CRUZ, BEATRIZ; CORRALES PEREZ, LAURA;
MORIEL SANCHEZ, CARMEN
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE MOSTOLES

INTRODUCCION:

La hepatitis B es una infección hepática potencialmente mortal causada por el virus de la hepatitis B (VHB). Constituye un importante problema de salud a nivel mundial. Puede causar hepatopatía crónica y conlleva un alto riesgo de muerte por cirrosis y cáncer hepático. Se estima que hay 240 millones de personas que padecen infección crónica por el virus de la hepatitis B. La máxima prevalencia se registra en el África subsahariana y Asia oriental, regiones en las que entre el 5% y el 10% de la población adulta está infectada de forma crónica. En Europa occidental y América del Norte menos del 1% de la población padece infección crónica, debido a la vacuna contra la hepatitis B que tiene una eficacia del 95% en la prevención de la infección y la aparición de una enfermedad crónica y cáncer de hígado. La infección crónica por el VHB puede tratarse con agentes antivirales orales que ralentizan el avance de la cirrosis, reducen la incidencia de cáncer de hígado y mejoran la supervivencia a largo plazo pero no curan la infección, por lo que el tratamiento debe continuarse durante toda la vida. A pesar de ello hay pacientes en los que el tratamiento no es eficaz, la infección avanza y finalmente son sometidos a trasplante hepático. Actualmente, la OMS recomienda la administración de fármacos orales (tenofovir o entecavir) dado que son los fármacos más potentes para suprimir el virus y rara vez desarrollan resistencia. El caso que se presenta a continuación analiza las estrategias terapéuticas llevadas a cabo en un paciente pluripatológico complejo infectado por el VHB y sometido a trasplante hepático.

DESCRIPCION DEL CASO:

Varón de 66 años que acude el 24 de febrero de 2017 a urgencias por cuadro catarral de tres días de evolución con tos, expectoración verdosa, disnea y fiebre. El paciente refiere que dos días antes había presentado tos nocturna acompañada de dolor centro-torácico opresivo durante toda la noche y posteriormente ha continuado con dolor intermitente por la tos. De acuerdo a los síntomas descritos se realizó un electrocardiograma en el que se observa T negativa y profunda con descenso del segmento ST además de un nivel analítico de troponina T de 128. Ante la sospecha de infarto agudo de miocardio (IAM) en evolución, en el seno de infección respiratoria, se solicitó valoración por UCI, tras la cual se decidió ingreso en la unidad. Antecedentes personales: no reacciones adversas a medicamentos conocidas, exfumador desde diciembre de 2015 con criterios de bronquitis crónica, exbebedor desde mayo de 2009.

- Diagnosticado en 1997, de cirrosis hepática mixta por VHB y alcohol con hepatocarcinoma multinodular sobre cirrosis.
- Diabetes mellitus tipo 2 desde el año 2008, actualmente controlada con antidiabéticos orales; con hemoglobina glicosilada en rango adecuado pero con presencia de microalbuminuria.

- Poli-neuropatía mixta de predominio axonal.
- Fractura osteoporótica con protrusión L4-L5 en seguimiento por la unidad del dolor.
- Síndrome de isquemia crónica de miembros inferiores con claudicación a los 300m
- Disfunción de la musculatura bulbar con tos ineficaz y sospecha de neumonía por aspiración.
- Presencia de nódulo en lóbulo medio del pulmón con posible crecimiento, en seguimiento por el Servicio de Neumología.
- Hipotiroidismo tras resección de bocio debido a la presencia de un nódulo benigno, en la actualidad en tratamiento sustitutivo con levotiroxina.
- Incidentaloma suprarrenal derecho de 4 cm, con una punción de aguja fina, no concluyente aunque captaba en PET-TAC, en seguimiento por el servicio de nutrición y cirugía
- Cirrosis hepática mixta por VHB y consumo de alcohol diagnosticado en 1997.
- En julio de 2010 descompensación ascítica. En ese momento además presentaba encefalopatía hepática grado I, varices esofágicas grado I y gastritis antral. Hepatocarcinoma tratado en agosto de 2010 con quimioembolización, pero el tratamiento resultó ser incompleto ya que había restos tumorales en ambas LOES, por lo que en Octubre de 2010 se realizó ablación por radiofrecuencia. Ante la falta de respuesta al tratamiento recibido, el paciente fue remitido en noviembre de 2010 a la Unidad de trasplante de órganos. En enero 2011 se le realizó un trasplante hepático ortotópico de donante de cadáver mediante una intervención que transcurre sin complicaciones, llevándose a cabo una correcta estenosis de la arteria hepática sin repercusión bioquímica. El análisis de anatomía patológica de la pieza de hepatectomía total determinó que se trataba de un órgano con cirrosis macro-micronodular en paciente con infección por el VHB y hepatocarcinoma convencional con dos nódulos, moderadamente diferenciado, sin invasión vascular y sin metástasis en los cuatro ganglios linfáticos estudiados (p-T3a N0). La evolución post-trasplante fue satisfactoria, el paciente permaneció afebril y hemodinámicamente estable, con buen control analgésico y buena tolerancia oral. Únicamente destacar cierta disfunción inicial del injerto, que se resuelve sin necesidad de otro tratamiento. Durante el ingreso presentó buenos niveles de inmunosupresión con tacrolimus, sin datos de rechazo.
- En Octubre de 2012 sufre un accidente cerebro vascular resultando afectado el hemisferio izquierdo, dejando como secuela una clínica de disfasia con paresia de extremidades izquierdas. En estudios posteriores se evidencian lesiones isquémicas en tronco cerebral presentando el paciente de forma residual alteración del lenguaje y control de la deglución. En revisiones posteriores (septiembre de 2013) se describen como secuelas voz nasal y leve alteración de la prosodia en el lenguaje y sin paresia en ninguna extremidad además de estenosis severa de carótida interna derecha. Actualmente en seguimiento por cirugía vascular.
- En Octubre de 2013 acude a revisión post-trasplante presentando un buen estado de salud y una buena aceptación del mismo. En seguimientos posteriores (julio-2016) refiere una pérdida de peso de más de 10 kg desde el trasplante, con debilidad y pérdida de fuerza en miembros inferiores, síntoma debido a una hernia lumbar que fue desestimado para intervención quirúrgica. Además en la revisión se evidencia un déficit de vitamina D, ácido fólico y vitamina B12; por lo que se añade al tratamiento

colecalfiferol 266mcg 1 ampolla bebida cada 15 días, ácido fólico 5 mg 1 comprimido al día y cianocobalamina 1 ampolla bebida cada 15 días.

En el episodio actual, nos encontramos ante un paciente polimedcado con una complejidad farmacoterapéutica notable debido a las múltiples comorbilidades descritas anteriormente. El tratamiento activo del paciente en el momento de ingreso se recoge en la Tabla 1. A su ingreso en UCI el paciente presenta funciones cognitivas conservadas, se encuentra consciente y orientado, normocoloreado y bien perfundido; utiliza espesantes por atragantamientos y tiene dificultad para expectorar pero si controla esfínteres. Es parcialmente dependiente para algunas de las actividades básicas de la vida diaria requiriendo de silla de ruedas. Ante la sospecha de IAM, inicia tratamiento con doble antiagregación y se añaden estatinas a altas dosis y anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular; siendo el juicio clínico en ese momento SCASEST, probable IAM en evolución e infección respiratoria de vías altas sin poder descartar neumonía. El paciente permanece ingresado en la unidad durante un mes con una evolución comprometida por múltiples complicaciones entre ellas neumonía, sepsis grave de origen respiratorio intensificada por sedoanalgesia y ventilación mecánica, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal prerrenal, todo ello resuelto en el momento del alta a la planta de hospitalización donde continúa recuperándose. En lo que se refiere a su patología de VHB, comenzó su tratamiento con entecavir 0,5 mg /día en diciembre de 2009, que se mantuvo hasta el día del trasplante; presentando enfermedad estable con carga viral indetectable. Tras el trasplante en 2011 se modifica el tratamiento a terapia combinada: telbivudina 600 mg más inmunoglobulina anti-hepatitis B (HBIG), tratamiento que se mantiene hasta el ingreso actual con buen control de la infección y de los marcadores hepáticos y renales. Durante los primeros días de ingreso en la UCI de nuestro hospital, el paciente continuó tomando telbivudina, pero una evolución tórpida obligó a la intubación que añadido a su problema de deglución con atragantamientos de la ingesta oral y mal manejo de las secreciones hicieron necesaria la colocación de una sonda nasogástrica y posteriormente la realización de una gastrostomía percutánea. Tras la colocación de la sonda, el Servicio de Farmacia revisó la adecuación de la administración de telbivudina a través de la misma, observando que estaba contraindicada la administración por dicha vía. Este inconveniente, se comentó con los facultativos responsables proponiendo como alternativas para administrar por sonda y gastrostomía tenofovir o entecavir, decidiéndose cambiar tratamiento a entecavir 0,5 mg/día. Además se observó que estaba en tratamiento con tacrolimus que debía ser administrado por sonda. Ante la reciente publicación del Documento de Consenso "Seguridad del paciente y del profesional sanitario en la preparación y administración de medicinas biopeligrosas" (Lista NIOSH), se comprueba que tanto entecavir como tacrolimus son fármacos de la lista 2 del mismo (Medicamentos no antineoplásicos que cumplen con uno o más criterios NIOSH para ser considerados de riesgo). Debido a que para su administración por sonda es necesaria la manipulación por el personal de enfermería (pulverizar el comprimido y disolver en agua), y que éste debe estar adecuadamente protegido durante la manipulación (fraccionar o triturar en cabina de seguridad CSB I con doble guante, bata y mascarilla), desde el Servicio de Farmacia se redacta un procedimiento para su adecuada preparación diaria según las recomendaciones de dicho documento. Tras un mes de ingreso en UCI, el paciente es

dado de alta a planta, momento en que se realiza analítica con niveles de inmunosupresión con tacrolimus donde se objetivan niveles infradosificados del fármaco, por lo que la unidad de trasplantes recomienda aumentar la dosis de tacrolimus de 3 a 5 mg y añadir a la inmunosupresión micofenolato de mofetilo 500 mg iv cada 12 horas. En este momento, de manera similar al caso que nos ocupó con entecavir, se comprueba la necesidad de preparación en cabina de seguridad de micofenolato por ser fármaco catalogado en la lista 2 del documento NIOSH y requerir de la preparación para administración intravenosa, por lo que desde el Servicio de Farmacia se elabora diariamente dicha preparación. Hasta ahora el paciente continúa ingresado en planta con evolución favorable y en espera de comprobar niveles de inmunosupresión.

DISCUSION:

El caso descrito anteriormente pone de manifiesto la evolución terapéutica frente a la infección por el VHB en pacientes trasplantados conforme al paso de los años, además de la importancia actual de las nuevas recomendaciones de manipulación de fármacos biopeligrosos. En un primer momento los pacientes con infección por VHB y trasplantados no recibían tratamiento post-trasplante, pero se demostró que en este grupo de pacientes la tasa de recaída era superior a pesar de presentar en el momento del trasplante enfermedad estable con carga viral indetectable y anticuerpos positivos tras haber recibido un tratamiento pre-trasplante con buena respuesta terapéutica. A partir de ese momento, se comenzó a tratar a estos pacientes de manera profiláctica con tratamiento antirretroviral indefinido. Las primeras recomendaciones terapéuticas eran con lamivudina o con HBIG en monoterapia. Pero la baja respuesta al tratamiento por las altas tasas de resistencia a estos fármacos en monoterapia propició el cambio de recomendación a la combinación de ambos fármacos que ha dado lugar a resultados más favorables. La recomendación para el tratamiento con inmunoglobulinas es que sea de duración indefinida, no estando clara su discontinuación. Actualmente se recomienda tratamiento antirretroviral con análogos de nucleótido potentes con alta barrera de resistencia como son tenofovir y entecavir quedando desbancada de la terapéutica la lamivudina y la telbivudina por el alto grado de resistencia que presentan estos fármacos sobretodo en monoterapia. En el año 2011 cuando el paciente es trasplantado, la evidencia mayor de recomendación en este tipo de pacientes era la terapia combinada de HBIG más lamivudina, aunque en nuestro caso el paciente fue tratado con telbivudina. Según refiere la bibliografía revisada, al tratarse de un paciente con carga viral indetectable en el momento del trasplante el cambio a terapia combinada era la mejor opción de tratamiento ya que hasta el momento había pocos estudios de eficacia y seguridad de tratamiento en monoterapia con entecavir en pacientes trasplantados y una mayor experiencia en este grupo de pacientes con tratamiento con terapia combinada. Los estudios publicados hasta el año 2011 sobre seguridad a largo plazo en terapia combinada de entecavir/tenofovir con HBIG son limitados y no hay datos fehacientes. Puesto que se trata de un paciente complejo, se prefirió utilizar telbivudina a lamivudina ya que este último tiene una mayor tasa de desarrollar resistencias y una potencia menor que telbivudina, además, estudios previos han mostrado una mejor seguridad renal con telbivudina, lo que parece beneficioso para nuestro paciente ya que se considera de

alto riesgo de sufrir fallo renal por estar en tratamiento con tacrolimus, un inhibidor de la calcineurina altamente nefrotóxico y por ser un paciente diabético. Además, el caso nos ha permitido describir el manejo de los medicamentos biopeligrosos de acuerdo a la nueva guía de recomendación de la NIOSH, cuya publicación ha originado la necesidad de desarrollar nuevos circuitos de actuación en el Servicio de Farmacia Hospitalaria que incluye entre otros la redacción de procedimientos de elaboración y/o manipulación o la formación del personal de enfermería del propio servicio y del personal de las distintas unidades de ingreso con el fin de evitar una inadecuada manipulación por los trabajadores preservando siempre su seguridad.

BIBLIOGRAFIA:

- Papatheoforidis. et al. Current management of hepatitis B virus infection before and after liver transplantation. *Liver international* (2009), review article 1478-3223
- Jiang L et al. Current prophylactic strategies against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *World Journal of gastroenterology*. 2009 May 28, 15 (20): 2489-2499
- Angus and Patterson. Liver transplantation for Hepatitis B: What is the best hepatitis B immune Globulin/antiviral regimen? *Liver transplantation*, 2008 14: S15-S22
- Perrella, Lanza et al. Telbivudin as prophylaxis for hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Transplantation proceedings*, 2012, 44: 1986-1988
- Documento consenso "medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Consultado en <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FICHAS.pdf>

FARMACO	DESAYUNO	COMIDA	CENA
Ranitidina 300 mg comp	1	0	0
Ac.Folico 5 mg comp	1	0	0
Tacrolimus 3 mg cap. Lib retard	1	0	0
Levotiroxina 88 mcg comp	1	0	0
Clopidogrel 75 mg comp	0	1	0
Lormetazepam 1 mg comp	0	0	1
Paracetamol 1 g comp	1	1	1
Colecalciferol 266 mcg amp		1 cada 15 días	
budesonida/formoterol 160/4,5 mcg polvo para inh	1 inhalación	0	1 inhalación
beclometasona/formoterol 100/6 mcg	1 inhalación	0	1 inhalación
Telbivudina 600 mg comp	1	0	0
Inmunoglobulina humana anti-hepatitis B		1 inyección cada 15 días	



GHEVI



AF-VIH

(HBIG) 200 UI/ml sol. Inyectable