



ghevi+

Grupo de trabajo de
Hepatologías de la sefh

BOLETÍN GRUPO GHEVI+

**RIESGO DE REACTIVACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN
PACIENTES EN TRATAMIENTO
INMUNOMODULADOR**

Volumen 1, nº1 diciembre de 2022



sefh

Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria

Grupo de Trabajo de Hepatopatías de la
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
Calle Serrano, 40 2º Dcha. 28001 Madrid
Tel: +34915714487
Fax: +34915714586
Email: sefh@sefh.es
Web: <http://www.sefh.es>
ISSN: 2952-4954

ÍNDICE

1	Revisión bibliográfica.....	3
2	Novedades terapéuticas.....	8
3	El rincón del residente: tratamiento colangitis biliar primaria.....	11
4	Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes en tratamiento inmunomodulador.....	16

1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA



NUESTRA SELECCIÓN

➤ **Viral hepatitis: Innovations and expectations**

Leoni S, Casabianca A, Biagioni B, et al. Viral hepatitis: Innovations and expectations. World J Gastroenterol. 2022;28(5):517-531.

DOI:10.3748/wjg.v28.i5.517

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8905017/>

Revisión de las terapias disponibles actualmente para los virus relacionados con la enfermedad hepática crónica, centrándose en VHB y VHC.

Se describen nuevos medicamentos para el tratamiento del VHB y sus ensayos clínicos correspondientes. Destacamos los antivirales dirigidos a diferentes etapas del ciclo vital del VHB (inhibidores de entrada, oligonucleótidos antisentido y moduladores del ensamblaje de la cápside, inhibidores postranscripcionales, inhibidores de la liberación de HBsAg, inhibidores de cccDNA) y los fármacos moduladores inmunitarios (agonistas de TLR, agonistas del gen 1 inducibles por ácido retinoico, Inhibidores de puntos de control inmunitarios, agonistas del estimulador de genes de interferón).

Respecto al VHC, los antivirales de acción directa son altamente efectivos y bien tolerados, por lo que las estrategias innovadoras están enfocadas en la mejora de los programas de detección (especialmente en poblaciones vulnerables sin contacto con los servicios de salud) y reforzar el enfoque educativo en personas que se inyectan drogas con el objetivo de conseguir la eliminación global del VHC para el año 2030.

➤ **Ten steps to eliminating hepatitis C in hospitals**

Calleja JL, Aguilera A, Buti M, et al. Ten steps to eliminating hepatitis C in hospitals [published online ahead of print, 2022 Jun 23]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2022;10.1038/s41575-022-00647-1.

DOI:10.1038/s41575-022-00647-1

<https://www.nature.com/articles/s41575-022-00647-1>

Estos autores españoles proponen 10 acciones a realizar desde los hospitales para eliminar la hepatitis C:

- Implementar pruebas de detección en todos los servicios de diagnóstico.
- Adoptar un sistema eficaz de notificación o alerta de casos positivos, tanto al médico solicitante como a los servicios responsables del tratamiento del VHC.
- Establecer la derivación directa a atención especializada de cualquier paciente diagnosticado con infección crónica por VHC.
- Identificar todos los pacientes perdidos en el sistema a través de una búsqueda retrospectiva de casos positivos desde al menos 2015 en adelante y periódicamente cada 2 años después.
- Simplificar la evaluación previa al tratamiento en pacientes con infección crónica por VHC, con o sin cirrosis compensada.



- Simplificar la dispensación del tratamiento, favoreciendo la entrega completa en una sola visita, y facilitando su seguimiento.
- Implementar el cribado universal en pacientes de alto riesgo.
- Establecer el cribado en determinados grupos de pacientes con factores de riesgo: embarazadas, pacientes ingresados en urgencias, durante la evaluación preanestésica y/o ingresados en cualquier unidad hospitalaria.
- Implementar un diagnóstico descentralizado y simplificado para facilitar el acercamiento a las poblaciones vulnerables.
- Implementar la coordinación con los centros de reducción de daños vinculados a los hospitales.

➤ **Recent breakthroughs in the treatment of chronic hepatitis Delt**

Brancaccio G, Gaeta L, Vitale A, et al. *Infez Med.* 2022;30(2):204-210. Published 2022 Jun 1.

DOI:10.53854/liim-3002-5

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9177179/>

El virus de la hepatitis Delta (HDV) es responsable de la forma más agresiva de hepatitis crónica, que puede evolucionar hacia cirrosis, carcinoma hepatocelular y muerte. Durante los últimos 30 años, la única terapia disponible ha sido interferón o peg-IFN, con mala tolerabilidad y resultados escasos. En este artículo se resumen todos los nuevos fármacos que actualmente se encuentran en fase II o III de experimentación.

Podemos destacar la bulevirtida (única aprobada por la EMA hasta la fecha) que inhibe la entrada del virus en los hepatocitos a través del receptor de taurocolato sódico, y por tanto, su diseminación intrahepática. Es un fármaco con buenos resultados, se puede administrar en monoterapia o junto a un análogo de nucleós(t)ido.

Otras terapias en estudio son: la combinación lonafarnib/ritonavir o los polímeros de ácido nucleico.

Ninguno de los fármacos ha sido ensayado en monoterapia en cirrosis descompensadas, para las que el trasplante hepático sigue siendo la única opción.

➤ **Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension**

De Franchis R, Bosch J, Garcia-tsao G et al. et al. Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;76(4):959-974.

DOI:10.1016/j.jhep.2021.12.022

[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(21\)02299-6/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(21)02299-6/fulltext)

Actualización de las recomendaciones de consenso acerca de la hipertensión portal y sus complicaciones en pacientes con cirrosis compensada o enfermedad hepática crónica avanzada compensada (cACLD). Los principales temas de revisión y debate fueron: la relevancia e indicaciones para medir el gradiente de presión venoso hepático (GPVH) como *gold standard*; el uso de herramientas no invasivas para el diagnóstico de cACLD y de hipertensión portal clínicamente significativa (CSPH); el impacto de las terapias etiológicas y no etiológicas en el curso de la cirrosis; la prevención del primer episodio de descompensación; el tratamiento de un episodio hemorrágico agudo; la prevención de una descompensación



mayor; el diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa esplácica y otros trastornos vasculares del hígado.

Podemos destacar el posicionamiento de carvedilol como el β -bloqueante no selectivo (NSBB) de elección para la prevención de descompensaciones en pacientes con cirrosis compensada y CSPH, ya que es más eficaz en la reducción de la presión portal y presenta una mejor tolerancia que los NSBB tradicionales (propranolol, nadolol).

➤ **Statins show promise against progression of liver disease**

Francis P, Forman LM et al. Clin Liver Dis (Hoboken). 2021;18(6):280-287. Published 2021 Dec 20.

DOI:10.1002/cld.1143

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8688902/>

Revisión de la evidencia científica y clínica acerca del beneficio de uso de estatinas en la progresión de la enfermedad hepática. Los datos más sólidos se encuentran en la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), donde las estatinas a menudo ya están indicadas para la dislipidemia o el riesgo cardiovascular.

En seis estudios retrospectivos de pacientes sin cirrosis pero con enfermedades hepáticas crónicas (VHB, VHC, etanol, NASH) las estatinas lovastatina o atorvastatina se asociaron con una disminución progresión a cirrosis y descompensación. En pacientes con cirrosis compensada, las estatinas se asociaron con una menor progresión a cirrosis descompensada y muerte. Además, en más de 20 análisis retrospectivos se ha mostrado una asociación de las estatinas con una menor incidencia de carcinoma hepatocelular. Sin embargo, se necesitan estudios y ensayos prospectivos para dilucidar los posibles beneficios y definir el papel clínico de las estatinas.

Se debe tener precaución al considerar las estatinas en la cirrosis descompensada, especialmente en clase C de Child-Pugh. A medida que empeora la función hepática, aumenta el riesgo de miopatía y rabiomilosis.

Otros artículos de interés

➤ **How to achieve functional cure of HBV: Stopping NUCs, adding interferon or new drug development?**

Wong GLH, Gane E, Lok ASF. J Hepatol. 2022;76(6):1249-1262.

DOI:10.1016/j.jhep.2021.11.024

[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(21\)02233-9/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(21)02233-9/fulltext)

➤ **Inactivated whole hepatitis C virus vaccine employing a licensed adjuvant elicits cross-genotype neutralizing antibodies in mice**

Pihl AF, Feng S, Offersgaard A, et al. Inactivated whole hepatitis C virus vaccine employing a licensed adjuvant elicits cross-genotype neutralizing antibodies in mice. J Hepatol. 2022;76(5):1051-1061.

DOI:10.1016/j.jhep.2021.12.026

[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(21\)02303-5/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(21)02303-5/fulltext)



- **Ultra-long-acting (XLA) antivirals for chronic viral hepatitis**
Soriano V, Alvarez C, Edagwa B, et al. *Int J Infect Dis.* 2022;114:45-50.
DOI:10.1016/j.ijid.2021.10.052
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9204217/>

- **Review article: current and emerging therapies for the management of cirrhosis and its complications.**
Tapper EB, Ufere NN, Huang DQ, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55(9):1099-1115.
DOI:10.1111/apt.16831
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35235219/>

- **Haemostatic alterations and management of haemostasis in patients with cirrhosis**
Lisman T, Caldwell SH, Intagliata NM.. *J Hepatol.* 2022;76(6):1291-1305.
DOI:10.1016/j.jhep.2021.11.004
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168-8278\(21\)02172-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168-8278(21)02172-3)

- **Non- selective beta- blockers in patients with ascites: The complex interplay among the liver, kidney and heart**
Téllez L, Albillos A.. *Liver Int.* 2022;42(4):749-761.
DOI:10.1111/liv.15166
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.15166>

- **Long-term albumin treatment in patients with cirrhosis and ascites**
Caraceni P, O'Brien A, Gines P.. *J Hepatol.* 2022;76(6):1306-1317.
DOI:10.1016/j.jhep.2022.03.005
[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(22\)00173-8/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(22)00173-8/fulltext)

- **Therapeutic advances in alcohol-associated hepatitis**
Szabo G, Thursz M, Shah VH. *J Hepatol.* 2022;76(6):1279-1290.
DOI:10.1016/j.jhep.2022.03.025
[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(22\)00199-4/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(22)00199-4/fulltext)

- **Immunotherapies for hepatocellular carcinoma.**
Llovet JM, Castet F, Heikenwalder M, et al. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(3):151-172.
DOI:10.1038/s41571-021-00573-2
<https://www.nature.com/articles/s41571-021-00573-2>



ÚLTIMAS GUÍAS DE MANEJO CLÍNICO

- **AGA Clinical Practice Guideline on the Management of Coagulation Disorders in Patients With Cirrhosis**

O'Shea RS, Davitkov P, Ko CW, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Management of Coagulation Disorders in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2021;161(5):1615-1627.e1.
DOI:10.1053/j.gastro.2021.08.015
[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(21\)03382-5/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(21)03382-5/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F)

- **Symptom Management in Patients with Cirrhosis: a Practical Guide**

Kaplan A, Rosenblatt R. Symptom Management in Patients with Cirrhosis: a Practical Guide. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2022;20(2):144-159.
DOI:10.1007/s11938-022-00377-y
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8928010/>

- **Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases**

Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021;74(2):1014-1048.
DOI:10.1002/hep.31884
<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.31884>

- **Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases**

Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2022;75(4):1012-1013.
DOI:10.1002/hep.32117

2. NOVEDADES TERAPÉUTICAS



EMA (European Medicines Agency)

➤ Bulevirtida (Hepcludex®)

Aprobado por la EMA para el tratamiento de la infección crónica por virus de la **hepatitis delta (VHD)** en pacientes adultos positivos para ARN del VHD en plasma (o en suero) **con enfermedad hepática compensada**.

Actualmente en estudio respecto a su financiación en el Sistema Nacional de Salud.

La eficacia clínica y la seguridad de la bulevirtida se investigaron en dos ensayos en fase 2: Estudio MYR 202 y Estudio MYR 203.

La dosis recomendada de bulevirtida es de 2 mg diarios administrados mediante inyección subcutánea. Se puede administrar en monoterapia o combinado con inhibidor de transcriptasa inversa análogo nuclé(t)ido. Se debe considerar interrumpir el tratamiento en caso de seroconversión mantenida (6 meses) del HBsAg o pérdida de respuesta virológica y bioquímica. No es necesario el ajuste de dosis en insuficiencia hepática. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal, menores de 18 años ni en coinfectados por VIH y/o VHC.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_es.pdf

AEMPS

➤ Informe de posicionamiento terapéutico de atezolizumab (Tecentriq) en combinación con bevacizumab en el tratamiento del carcinoma hepatocelular

Financiación para la indicación de atezolizumab en combinación con bevacizumab en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular avanzado o irresecable que no han recibido terapia sistémica previa, con función hepática (Child-Pugh estadio A), una puntuación ECOG de 0-1, en ausencia de varices esofagogástricas no tratadas o infratradas y en ausencia de enfermedades de índole autoinmune.

La combinación atezolizumab más bevacizumab ha demostrado superioridad frente a sorafenib en un ensayo aleatorizado fase III abierto (IMbrave150).

https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_50-2022-Tecentriq.pdf?x10249

➤ Alerta de seguridad relacionada con el ácido obeticólico: nueva contraindicación en pacientes con cirrosis hepática descompensada o con antecedentes de descompensación hepática previa.

En junio de 2022, el laboratorio, junto con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una comunicación dirigida a los profesionales sanitarios, indicando:



Se contraindica el tratamiento con ácido obeticólico en pacientes con CBP que padecen cirrosis hepática descompensada (Clase B o C, según la Clasificación de Child-Pugh) o que han presentado un episodio de descompensación previa.

Por tanto, se debe suspender, monitorizar y no iniciar tratamiento con ácido obeticólico en aquellos pacientes **con CBP y cirrosis hepática descompensada** en base a la imposibilidad de establecer la seguridad y la eficacia de este medicamento en los ensayos clínicos realizados en dichos pacientes, así como de la información de seguridad procedente de casos notificados tras su comercialización.

<https://sinaem.aemps.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2022/DHPC-Acido-obeticolico.pdf>

➤ **Alertas de hepatitis no A-E aguda grave de causa desconocida en niños menores entre 0-16 años. Situación en España.**

Hasta el día 3 de agosto, en España, se han detectado 46 casos de hepatitis agudas de origen desconocido en niños menores de 16 años, 60% niñas. La evolución clínica ha sido favorable en 43 niños y 2 han fallecido tras no haber superado el trasplante de hígado. El país con más casos sigue siendo el Reino Unido, con 273.

El síndrome clínico en los casos identificados es de hepatitis aguda con transaminasas muy elevadas, frecuentemente con ictericia y trastornos gastrointestinales (vómitos, malestar, dolor abdominal, diarrea).

Las pruebas de laboratorio han excluido todos los virus de la hepatitis (A, B, C, D y E) en estos niños. Una de las posibles causas que se están investigando es que estén relacionados con una infección por adenovirus.

Según la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Sanidad, hasta el momento, el número de casos de hepatitis de causa desconocida en niños y trasplantes observados en esta alerta se encuentran dentro de los esperados, según las estimaciones realizadas con los datos de los años previos.

https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/20220422_InformeAlertaHepatitis.pdf

➤ **Terlipresina: nuevas recomendaciones de uso en el síndrome hepatorenal tipo 1 para evitar riesgos graves**

Tras la revisión de la información disponible sobre los beneficios y los riesgos de la terlipresina en el tratamiento del síndrome hepatorenal agudo tipo 1, el PRAC ha concluido que la **frecuencia de aparición** de insuficiencia respiratoria grave es superior a la descrita hasta ahora en la ficha técnica, y se identifica la sepsis/shock séptico como una posible reacción adversa

El tratamiento con terlipresina debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal muy avanzada (creatinina sérica inicial $\geq 442 \mu\text{mol/L}$ (5,0 mg/dL)) y en pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF por sus siglas en inglés) grado 3 y/o puntuación MELD ≥ 39 , a menos que se considere que el beneficio supera a los riesgos.

Los pacientes con insuficiencia respiratoria de nueva aparición o empeoramiento de la enfermedad respiratoria existente, deben estabilizarse antes de recibir la primera dosis de terlipresina.



Durante el tratamiento es importante controlar regularmente la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno, los niveles séricos de sodio y potasio, y el balance de líquidos. Se requiere especial atención en los pacientes con enfermedad cardiovascular o pulmonar, ya que la terlipresina puede inducir isquemia y congestión vascular pulmonar. Adicionalmente, la AEMPS recomienda seguir lo establecido en las guías de práctica clínica. Se deben vigilar la aparición de signos o síntomas sugestivos de infección.

Se debe considerar una reducción de la dosis de albúmina en caso de aparición de signos o síntomas de insuficiencia respiratoria o sobrecarga de líquidos. Si los síntomas son graves o no se resuelven, se debe interrumpir el tratamiento con terlipresina.

<https://www.aemps.gob.es/informa/terlipresinaa-nuevas-recomendaciones-de-uso-en-el-sindrome-hepatorrenal-tipo-1-para-evitar-riesgos-graves/>



3. EL RINCÓN DEL RESIDENTE

TRATAMIENTO COLANGITIS BILIAR PRIMARIA



¿Qué es la colangitis biliar primaria (CBP)?



Enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia de colestasis hepática, positividad de anticuerpos anti-mitocondriales y/o anti-nucleares, junto con evidencia histológica de inflamación crónica, no supurativa, de los conductos biliares interlobulares y septales, con destrucción progresiva de los mismos. Cuando no se trata culmina en cirrosis biliar en su etapa terminal.

El objetivo a largo plazo del tratamiento es prevenir/retrasar la progresión de la enfermedad hepática y la instauración de sus complicaciones (cirrosis hepática, adenocarcinoma hepático, necesidad de trasplante hepático, etc.), junto con aliviar los síntomas asociados a la CBP, como son el prurito y la fatiga.

Primera línea



ÁCIDO URSODESOXICÓLICO (AUDC)

- *Posología:* 13-15 mg/kg/día administrados en 2-4 tomas con las comidas. Con el fin de mejorar la adherencia, se puede administrar una vez al día. Se demostró que la dosis de AUDC más eficaz es ese intervalo de 13-15 mg/Kg/día y que dosis superiores o inferiores son menos eficaces. Se recomienda iniciar a dosis bajas e ir aumentando gradualmente.

- *Ajuste de dosis en IR:* no requerido

- *Ajuste de dosis en IH:* no requerido. Falta de estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

- *Mecanismo de acción:*

El mecanismo de acción en la CBP no está claramente definido. Su mecanismo está mediado por una modificación en la solución de ácidos biliares, así como efectos coleréticos, citoprotectores e inmunomoduladores. Inhibe la síntesis hepática de colesterol y disminuye su cantidad en la bilis al solubilizarlo, para mejorar el flujo biliar y la colestasis

- *Beneficios:*

- Mejora los parámetros bioquímicos hepáticos e histológicos.
- Disminución del prurito



- *Monitorización del tratamiento:*

- Parámetros analíticos: bilirrubina (BLR), fosfatasa alcalina (FA), AST, albumina, recuento de plaquetas
- Evolución histopatológica: elastografía hepática

- *Reacciones adversas:* generalmente bien tolerado

- Trastornos gastrointestinales: diarrea, flatulencia, dolor abdominal
- Aumento de peso
- Alopecia

- *Interacciones:*

- Antiácidos con aluminio y secuestradores de ácidos biliares (colestiramina, colestipol) pueden disminuir concentración sérica de AUCD. Espaciar administración.
- Estrógenos y anticonceptivos orales pueden disminuir el efecto terapéutico de AUCD. Utilizar métodos alternativos efectivos de contracepción.

- *Evaluación de la respuesta:*

Tabla 1. Evaluación de la respuesta a la terapia con AUCD en CBP

Definiciones binarias cualitativas	Tiempo (meses)	Fallo al tratamiento
Rochester	6	FA $\geq 2 \times$ LSN o Mayo score $\geq 4,5$
Barcelona	12	Disminución de FA $\leq 40\%$ y FA $\geq 1 \times$ LSN
Paris-I	12	FA $\geq 3 \times$ LSN o AST $\geq 2 \times$ o BLR $> 1\text{mg/dl}$
Rotterdam	12	BLR $\geq 1\text{mg/dl} \times$ LSN y/o albumina $< 1 \times$ LSN
Toronto	12	FA $\geq 1,67 \times$ LSN
Paris-II	12	FA $\geq 1,5 \times$ LSN ó AST $\geq 1,5 \times$ LSN ó BLR $> 1 \text{ mg/dL}$
Ehime	6	Disminución de GGT $\leq 70\%$ y GGT $\geq 1 \times$ LSN
Sistemas de puntuación continua	Tiempo (meses)	Parámetros de puntuación
UK-PBC	12	BRL, FA y AST (o ALT) a los 12 meses. Albúmina y recuento plaquetario basales
GLOBE	12	BRL, FA, albúmina y recuento plaquetario a los 12 meses. Edad basal.

*LSN: límite superior de normalidad

Segunda línea

Aproximadamente el 35% de los pacientes tienen una respuesta inadecuada tras un año de tratamiento con AUCD y es necesario asociar nuevos fármacos al tratamiento.

ÁCIDO OBETICÓLICO

En combinación con AUCD en adultos que no responden adecuadamente al AUCD o como monoterapia en adultos que no toleran el AUCD.



- *Posología:*

- Dosis inicial: 5 mg/día (con o sin alimentos) durante los primeros 6 meses.
- Tras 6 meses de tratamiento:
 - ✚ 10 mg/día en pacientes que no hayan logrado una adecuada reducción de la FA y/o BLR total y presenten buena tolerancia al fármaco.
 - ✚ 5mg/día en pacientes con buena respuesta inicial.

- *Ajuste de dosis en IR:* no requerido

- *Ajuste de dosis en IH:*



CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA DESCOMPENSADA (Child-Pugh B o C) o que han presentado un episodio de descompensación previa.

- *Mecanismo de acción:*

Agonista selectivo del receptor X farnesoide (RXF), un receptor nuclear regulador de los ácidos biliares y de las vías inflamatorias, fibróticas y metabólicas. La activación del RXF reduce las concentraciones intrahepatocitarias de los ácidos biliares, al suprimir la síntesis de novo del colesterol y al aumentar el transporte de ácidos biliares fuera de los hepatocitos. Estos mecanismos limitan la cantidad total de ácidos biliares circulantes a la vez que fomenta la coleresis.

- *Beneficios:*

- Reducción de la exposición del hígado a los ácidos biliares.
- Beneficio en parámetros bioquímicos hepáticos y en marcadores inflamatorios.
- Mejoría o estabilización histológica.

- *Reacciones adversas:*

- Prurito (la más frecuente). Dosis-dependiente.
- Astenia
- Dolor y molestias abdominales
- Alteración de lípidos plasmáticos

- *Interacciones:*

- Resinas secuestradoras de ácidos biliares, como la colestiramina, el colestipol o el colesevelam, adsorben los ácidos biliares y reducen su absorción, por lo que pueden disminuir la eficacia del ácido obeticolico. Espaciar administración entre 4-6 horas.
- Inhibidor débil del CYP1A2 (puede aumentar las concentraciones séricas de clozapina, derivados de teofilina, tizanidina).
- Disminuye el efecto anticoagulante de la warfarina.



- *Evaluación de la respuesta:*

- Reevaluación del tratamiento tras mínimo 12 meses. Suspender ácido obeticólico si no se observa ningún beneficio clínico, entendido como la mejoría de los marcadores bioquímicos de la enfermedad (FA y BLR total).
- Objetivo de respuesta según el estudio POISE a los 12 meses: FA < 1,67 x LSN + BLR total dentro de la normalidad + disminución de FA ≥ 15%

FÁRMACOS EN INVESTIGACIÓN (INDICACIÓN FUERA FICHA TÉCNICA)



FIBRATOS. Bezafibrato y fenofibrato.

En combinación con AUDC en adultos que no responden adecuadamente al AUDC.

- *Posología:* Bezafibrato 400 mg/día, preferentemente después de la cena.

Fenofibrato: 145 mg/día

- *Ajuste de dosis en IR:* contraindicados en IR grave.

- *Ajuste de dosis en IH:* contraindicados en insuficiencia hepática.

- *Mecanismo de acción:*

Agonistas de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), permiten una regulación a la baja de vías de síntesis de ácidos biliares y ejercen efectos anticolestásicos.

- *Beneficios:*

- Beneficio en parámetros bioquímicos hepáticos
- Disminución del prurito y la fatiga
- Mejoría de las medidas no invasivas de fibrosis hepática (*Estudio Bezurso, bezafibrato*)

- *Reacciones adversas:*

- Mialgias
- Pirosis
- Aumento Cr
- Aumento BLR y transaminasas

- *Interacciones:*

- Resinas secuestradoras de ácidos biliares (colestiramina, colestipol) pueden disminuir la absorción. Espaciar administración un mínimo de 2 horas.
- Warfarina y acenocumarol: puede verse aumentado su efecto anticoagulante.
- Ciclosporina: se potencia su efecto nefrotóxico y disminuye su concentración sérica.
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), ezetimiba, colchicina y raltegravir: pueden aumentar el riesgo de miopatía y rabdomiolisis.
- Pueden potenciar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas.
- A dosis altas inhiben CYP2C9 (pueden aumentar las concentraciones séricas de AINES).



RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DEL PRURITO

El prurito es el síntoma más frecuente, muestra gran variedad interindividual y puede ser efecto de la enfermedad o de la medicación.

- **Fármacos:** resinas de intercambio iónico (colestiramina y cobestipol), rifampicina, antagonistas opioides a dosis bajas (naloxona, naltrexona), ISRS (sertralina), antihistamínicos.

- **Emolientes tópicos**

- **Medidas no farmacológicas:**

- ✚ Dieta saludable y ejercicio
- ✚ Utilizar ropa holgada, de algodón y evitar el uso de suavizantes
- ✚ Duchas de agua tibia (<20 min), utilizar jabones sin detergentes ni aromatizantes, hidratar la piel con productos especiales para pieles atópicas, usar toallas de algodón.

BIBLIOGRAFÍA

- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017;67(1):145-172. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.022
- Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2019;69(1):394-419. doi:10.1002/hep.30145
- Ficha técnica Ursobilane. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65732/FT_65732.html [consultado julio 2022]
- Ficha técnica Ocaliva. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161139001/FT_1161139001.html [consultado julio 2022]
- Ficha técnica Eulitop. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/57150/FT_57150.html [consultado julio 2022]
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de ácido obetícolico (Ocaliva®) en colangitis biliar primaria. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-obeticolico-Ocaliva-colangitis-biliar-primaria.pdf> [consultado julio 2022]
- Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2018;378(23):2171-2181. doi:10.1056/NEJMoa1714519
- Cheung AC, Lapointe-Shaw L, Kowgier M, et al. Combined ursodeoxycholic acid (UDCA) and fenofibrate in primary biliary cholangitis patients with incomplete UDCA response may improve outcomes. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43(2):283-293. doi:10.1111/apt.13465
- Li C, Zheng K, Chen Y, et al. A randomized, controlled trial on fenofibrate in primary biliary cholangitis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid. Ther Adv Chronic Dis. 2022;13:20406223221114198. Published 2022 Jul 26. doi:10.1177/20406223221114198
- Up to Date: Overview of the management of primary biliary cholangitis. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-primary-biliary-cholangitis?search=colangitis%20biliar%20primaria%20tratamiento&source=search_result&selectedTitle=1~146&usage_type=defaul&display_rank=1#H207384272 [consultado julio 2022]
- Obeticholic acid: Drug information. Lexicomp®.
- Ursodeoxycholic acid (ursodiol): Drug information. Lexicomp®.
- Bezafibrate: Drug information. Lexicomp®.



RIESGO DE REACTIVACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES EN TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR

INTRODUCCIÓN

La población en riesgo de sufrir una reactivación de la infección por el virus de la Hepatitis B (VHB) incluye a pacientes con infección crónica (HBs Ag positivo) o aquellos que tuvieron un contacto previo con el VHB (HBsAg negativo y anti-HBc positivo).

El riesgo de reactivación está determinado por diferentes factores relacionados con el huésped, el virus y los tratamientos utilizados (*tabla 1*). Entre estos factores, los más importantes son el estado serológico del paciente (HbsAg positivo o negativo) y el tipo de tratamiento inmunosupresor¹. De hecho, la reactivación del VHB ocurre más frecuentemente en pacientes con infección crónica así como aquellos que reciben fármacos que deplecionan linfocitos B, aquellos que presentan inmunosupresión secundaria a trasplante de órgano sólido y de médula ósea y con determinados tratamientos biológicos.

A partir de estos dos factores, el riesgo de reactivación según el tratamiento inmunosupresor utilizado, se ha clasificado en riesgo bajo (<1%), moderado (entre 1-10%) y alto (>10%), como más adelante describiremos.

Tabla 1. Factores de riesgo de reactivación del VHB

Huesped	Virus	Tratamiento
<ul style="list-style-type: none">•Sexo masculino•Edad•Niveles ALT previos al inicio de tratamiento•Presencia de cirrosis•Diagnóstico de linfoma	<ul style="list-style-type: none">• HBsAg+•Carga viral basal elevada•HBeAg positivo•Genotipo no A del VHB•Co-infección con VHD, VIH	<ul style="list-style-type: none">•Fármacos deplecionan linfocitos B (Anti-CD20: rituximab, obinutuzumab...)

ALT: alanina-aminotransferasa; HBsAg: antígeno de superficie; HBeAg: antígeno E.

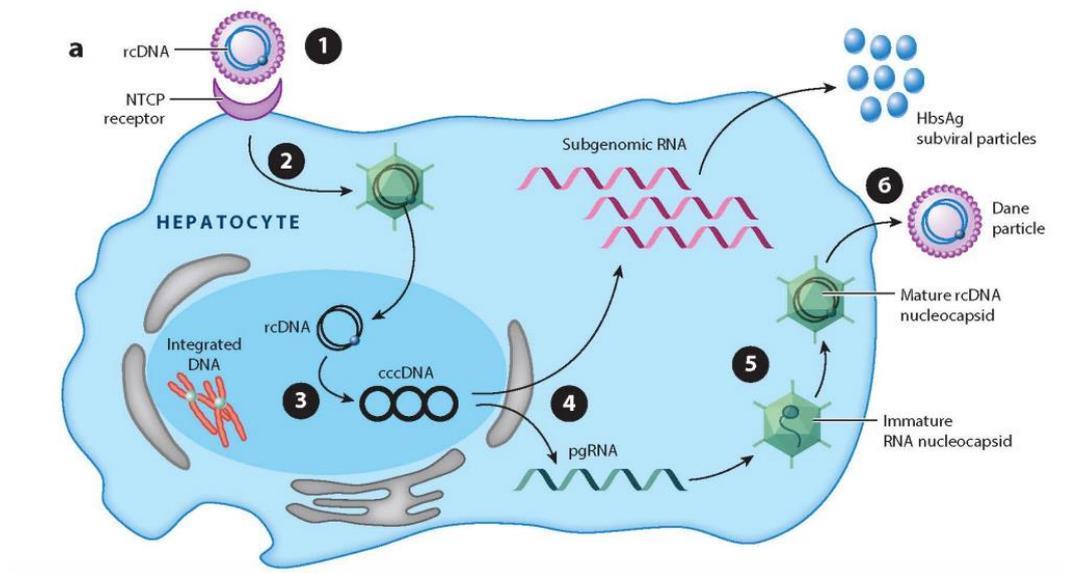
En pacientes con HBsAg positivo, la reactivación del VHB se caracteriza por un aumento rápido en el nivel de ADN-VHB, seguido de un aumento de transaminasas. En pacientes con HBsAg negativo, este proceso suele ir precedido por la detección del HBsAg². La gravedad de la reactivación es variable y puede ocurrir desde una elevación asintomática y transitoria de las transaminasas hasta una hepatitis fulminante. Se define la reactivación del VHB como un aumento de los niveles séricos de DNA viral de al menos 1 log¹⁰ copias/ml o el paso de ADN viral indetectable a detectable.



¿POR QUÉ HABLAMOS DE RIESGO DE REACTIVACIÓN RELACIONADO CON EL VIRUS DE LA HEPATITIS B?

El agente molecular clave que impulsa la reactivación del VHB es el **ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc)**. Durante una infección aguda por VHB las partículas virales entran en los hepatocitos por endocitosis mediada por receptores. El genoma del VHB parcialmente bicatenario se importa al núcleo donde, tanto la maquinaria viral como la del huésped, completan una molécula ADNccc de longitud completa o minicromosoma, que **persiste como reservorio** de nuevas partículas virales y más ADNccc. **Aunque la infección aguda por VHB en adultos generalmente se resuelve sin el desarrollo de hepatitis B crónica, el ADNccc persistente aún presenta un riesgo de reactivación³.**

Figura 1. Ciclo biológico del virus de la Hepatitis B (Fam Hepadnaviridae)⁴



¿QUÉ DEBEMOS HACER PREVIO AL INICIO DE UN TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO, INMUNOSUPRESOR Y/O TERAPIA BIOLÓGICA PARA PREVENIR LA REACTIVACIÓN DEL VHB?

Este proceso es crítico y requiere:

- Realizar un estudio serológico frente al VHB en todos los pacientes previo al inicio del tratamiento inmunosupresor.
- Estratificar el riesgo según el estado serológico en relación al VHB (HBsAg positivo SI/NO y/o HBsAg negativo y anti-HBc positivo SI/NO) y el tratamiento inmunosupresor recibido. (*Tabla 2*)
- Adaptar el manejo basado en el riesgo con terapia antiviral preventiva y/o monitorización estrecha⁵



¿QUÉ NOS RECOMIENDAN LAS DIFERENTES GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA?

Las diferentes sociedades científicas han publicado guías para la detección y tratamiento para la reactivación del VHB que presentan ligeras diferencias. *(Tabla 3)*

Las Guías AEEH recomiendan que los **pacientes HBsAg positivo** que no tengan indicación de tratamiento deberán recibir profilaxis antiviral si el tratamiento utilizado está incluido en los grupos de **riesgo alto o moderado**. El **mismo criterio** para el inicio de la profilaxis deberá aplicarse a los **pacientes con HBsAg negativo, antiHBc positivo y ADN-VHB positivo**, mientras que en los **ADN-VHB negativo**, la profilaxis estaría indicada si pertenecen al grupo de **alto riesgo**.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO RECOMENDADO, CUÁNDO SE DEBE ADMINISTRAR Y DURANTE CUÁNTO TIEMPO?

En caso necesario, el tratamiento recomendado es con los inhibidores de transcriptasa inversa **análogos de nucléos(t)ido (ITIAN) de alta barrera genética: tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida y entecavir**. La *European Association for the Study of the Liver (EASL)* ⁶ mantiene la posibilidad de tratar con lamivudina, aunque con un riesgo de reactivación residual superior al resto de análogos de nucléos(t)ido. Lamivudina presenta además un mayor porcentaje de resistencias adquiridas a largo plazo.

Actualmente, tenofovir alafenamida 25 mg, en nuestro país, no está financiado por resolución para su utilización en el Sistema Nacional de Salud.

El tratamiento preventivo, en caso de ser necesario, debe iniciarse dos semanas antes del inicio del tratamiento y continuar hasta **tiempo después de finalizar el tratamiento específico** de la patología. **Se recomienda mantener la profilaxis hasta 12 meses después de finalizar el tratamiento específico, excepto si el tratamiento es con rituximab u otros anti-CD20 en los que se recomienda alargar hasta 18 meses**. La *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* ⁷ recomienda una duración de tratamiento de 6-12 meses después de la suspensión del tratamiento, siendo 12 meses si el tratamiento es con rituximab.

Las guías AAEH y AASLD recomiendan el **cribado serológico y la determinación de HBsAg y antiHBc a todos los pacientes, previo al inicio del tratamiento quimioterápico o inmunosupresor**. EASL recomienda además la determinación de anti-HBsAg. La AEEH recomienda la determinación del ADN-VHB en pacientes HBsAg negativo y anti-HBc positivo.

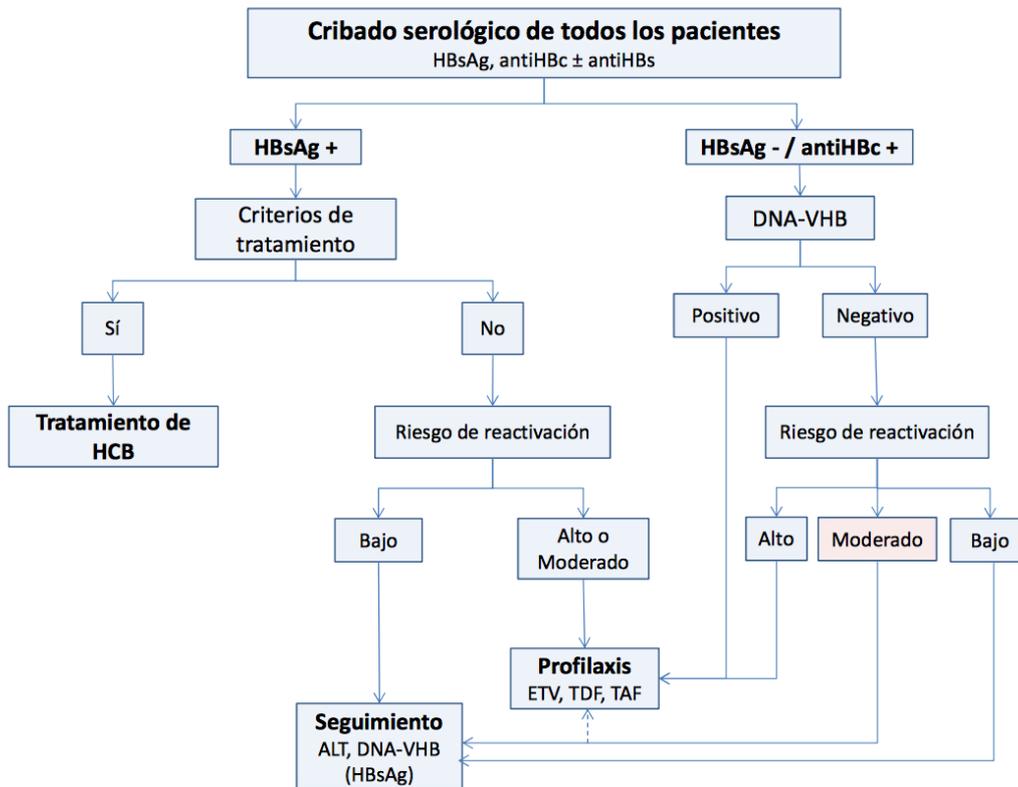
(Figura 2)

Los pacientes en los que no se recomienda el tratamiento profiláctico frente a la reactivación del VHB, deben ser monitorizados para vigilar la aparición de síntomas de reactivación (pruebas de función hepática y ADN-VHB) cada 3-6 meses según guía AAEH y EASL y cada 1-3 meses según AASLD.

Se recomienda vacunar a aquellos pacientes con serologías negativas previo al inicio del tratamiento. Se deberá administrar dosis superiores de booster a aquellos pacientes inmunosuprimidos (pacientes VIH, enfermedad renal crónica...) según las recomendaciones locales.¹



Figura 2. Algoritmo de tratamiento según recomendaciones de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), 2020.



¿CUÁL ES EL RIESGO DE REACTIVACIÓN SEGÚN EL TRATAMIENTO EMPLEADO Y EL ESTADO SEROLÓGICO?

Existe mayor evidencia del riesgo de reactivación del VHB en pacientes en tratamiento con anti CD-20, inmunosupresores asociados al trasplante de médula ósea, quimioterapia sistémica con derivados de antraciclina, corticoides a dosis altas, anti-TNF, etc. Sin embargo, el **riesgo de reactivación del VHB** cuando se utilizan inmunomoduladores, inmunoterapia, terapias dirigidas con diferentes y novedosos mecanismos de acción (iJAK, anti IL12/23, anti-IL17, etc) no está claramente establecido y el grado de evidencia es bajo. La información sobre reactivación del VHB procedente de ensayos clínicos es muy limitada, dado que la presencia de hepatitis B se consideró un criterio de exclusión en los ensayos clínicos realizados previamente a la autorización de estos medicamentos. A continuación, en la [Tabla 2](#), se recoge el **riesgo de reactivación propuesto en la literatura para cada grupo terapéutico y/o familias de fármacos** de acuerdo con las actuales guías de práctica clínica, principalmente la última versión de las guías de la AEEH, y estudios publicados. Son necesarios más estudios que dilucidan controversias en la clasificación de nuevos fármacos y familias de fármacos, ya que en ocasiones la evidencia se limita a series de casos o casos clínicos con escaso número de pacientes.

Hemos utilizado un código de colores donde el color rojo y naranja indica que será necesario tratamiento profiláctico con ITIAN (tenofovir, entecavir) para la reactivación del VHB mientras que el color verde indica que es necesario un seguimiento y monitorización clínica (cada 3 meses AST/ALT y DNA-VHB y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento inmunosupresor)



Tabla 2. Riesgo de reactivación según el tratamiento empleado y el estado serológico (HbsAg positivo o HbsAg negativo y anti-HBc positivo)

TRATAMIENTO	HbsAg POSITIVO	HbAg NEGATIVO
Anticuerpo monoclonal anti CD-20 <ul style="list-style-type: none"> Rituximab Ofatumumab Obinutuzumab Ibritumumab 	Alto ^{1,8}	Alto ^{1,8}
Anticuerpo monoclonal anti CD-52 <ul style="list-style-type: none"> Alemtuzumab 	Alto ^{1,8}	Alto ^{1,8}
Agentes alquilantes (quimioterapia citotóxica) <ul style="list-style-type: none"> Busulfán, melfalán 	Alto ^{1,8}	Alto ^{1,8}
Corticoides a dosis elevadas <ul style="list-style-type: none"> Dosis de prednisona $\geq 10-20$ mg/día o equivalente durante ≥ 4 semanas 	Alto ⁸	Bajo ⁸ – moderado ¹
Derivados de antraciclinas <ul style="list-style-type: none"> Doxorrubicina, epirrubicina, daunorrubicina 	Alto ¹	Moderado ¹
Inhibidores de Tirosin-quinasa (ITKs) <ul style="list-style-type: none"> Imatinib Nilotinib Dasatinib Ponatinib 	Alto ⁸ – moderado ^{1,8}	Bajo ^{1,9} – moderado ^{1,8}
Inhibidores Inmunocheckpoint <ul style="list-style-type: none"> Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab Anti-PD-L1: Atezolizumab Anti-CTLA-4: ipilimumab 	Alto ⁹ – moderado ¹⁷	Bajo – incierto ⁹
Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral Alfa (anti-TNF) <ul style="list-style-type: none"> Infliximab Adalimumab Certolizumab 	Alto ^{1,8} – moderado ^{1,9}	Bajo-moderado ¹²
<ul style="list-style-type: none"> Etanercept 	Alto ¹⁴ – moderado ^{1,8,9}	Bajo ^{1,9}
Inhibidores JAK <ul style="list-style-type: none"> Tofacitinib Baricitinib 	Alto ^{8,17}	Bajo ^{8,17}
Inhibidores de la IL-12/23 <ul style="list-style-type: none"> Ustekinumab 	Alto ⁸ – moderado ¹	Bajo ¹ – moderado ^{1,8}
Inhibidores de la IL-17 <ul style="list-style-type: none"> Secukinumab Ixekizumab 	Alto ^{8,14}	Moderado ^{8,14}
Inmunomoduladores <ul style="list-style-type: none"> Lenalidomida Pomalidomida 	Moderado ^{10,11}	Bajo ^{11,12}



TRATAMIENTO	HbsAg POSITIVO	HbAg NEGATIVO
Inhibidores proteasoma <ul style="list-style-type: none"> Bortezomib 	Moderado ¹	Bajo – moderado ¹
Inhibidores de citocinas o integrinas <ul style="list-style-type: none"> Abatacept Natalizumab Vedolizumab Mogamulizumab 	Moderado ¹	Bajo – moderado ¹
Corticoides a dosis moderadas (<=10mg/día >4 semanas) <ul style="list-style-type: none"> Dosis de prednisona ≤10mg o equivalente durante ≥4 semanas 	Moderado ¹	Moderado ¹
Inmunosupresores <ul style="list-style-type: none"> Tacrolimus Ciclosporina 	Moderado ¹	Bajo – moderado ⁸
Antimetabolitos <ul style="list-style-type: none"> Azatioprina 6-Mercaptopurina Metotrexato 	Bajo ¹	Bajo ¹
Corticoides a dosis bajas	Bajo ¹	Bajo ¹
Antivirales Acción Directa <ul style="list-style-type: none"> Sofosbuvir/ledipasvir Sofosbuvir/Velpatasvir Glecaprevir/pibrentasvir 	Moderado – alto ⁹	Bajo ⁹

Los fármacos *anti-TNF* presentan un riesgo de reactivación alto en pacientes HBsAg positivo comparado con el riesgo moderado de los pacientes con infección resuelta (15.4% frente 3.0%)¹². La AEEH y otras guías de práctica clínica⁹, así como la revisión de Loomba et al⁸ consideran a etanercept un anti-TNF de menor potencia y riesgo de reactivación moderado y bajo respectivamente. Sin embargo, una revisión de Akiyama et al¹⁴ considera que los pacientes tratados con anti-TNF (infliximab, adalimumab y etanercept) presentan un riesgo de reactivación del VHB alto, ocurriendo en 15,6%, de los pacientes con HBsAg positivo.

El riesgo de reactivación de las nuevas terapias dirigidas debe ser evaluado y generar evidencia al respecto. Actualmente, encontramos discrepancias en algunos artículos publicados. Principalmente en pacientes con infección por VHB pasada (HbsAg negativo y anti-HBc positivo)¹³. En las tablas resumen hemos incluido ambas clasificaciones en caso de controversia.

En el caso de *ustekinumab* la AEEH clasifica como riesgo medio tanto para HBsAg positivo como infección resuelta. Sin embargo, Akiyama et al en una revisión indicó que dos estudios referían que el 25%¹⁴ y 29%¹⁵ de los pacientes desarrollaron una reactivación del VHB en pacientes HBsAg positivo, por lo que correspondería una clasificación de riesgo alto. Se necesitan más estudios para confirmar si se podría considerar como riesgo alto de reactivación el tratamiento con ustekinumab en pacientes con infección pasada y por tanto necesidad de tratamiento profiláctico.



El riesgo de reactivación de *secukinumab* no está descrito en las guías actuales de la AEEH. Sin embargo, Chiu et al¹⁶ observaron un 27% reactivación viral en 22 pacientes con psoriasis y HBsAg positivo tratados con secukinumab que no recibieron profilaxis, concluyendo la necesidad de administrar tratamiento profiláctico con antivirales en pacientes AgHBs positivo (riesgo alto), o AgHBs negativo y carga viral detectable (riesgo moderado).

Menor evidencia disponible hay para otros fármacos *anti IL-17* como *ixekizumab* y *brodalumab*.

Así como para los *inhibidores de IL-23* *tildrakizumab*, *risankizumab*, *guselkumab* y *brazikumab* en los que aún queda por dilucidar como contribuyen estos medicamentos a una potencial reactivación del VHB¹⁴.

Respecto a los *inhibidores de la JAK quinasa* la evidencia es escasa y son necesarios más estudios. Un estudio¹⁷ en pacientes con infección resuelta tratados con baricitinib, no demostró un riesgo alto de reactivación pero sugiere que los pacientes HBsAg positivo deberían recibir tratamiento.

En el caso de los *inhibidores del punto de control* la información disponible es limitada, en guías de práctica clínica apenas ha sido actualizado. Existe controversia respecto al riesgo de reactivación de esta familia de fármacos y solo en la última actualización de la *Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)* lo clasifican como riesgo medio en pacientes HBsAg positivo e incierto en pacientes HBsAg negativo y anti-HBc positivo.

Un estudio de Godbert¹⁸ reportó una incidencia de reactivación en pacientes con HBsAg positivo tratados con anti PD-1 media, (5.3% vs 1.9%, P = 0.34) en pacientes DNA-VHB>500 UI o menor respectivamente. En la guía APASL la inmunoterapia se clasifica como riesgo medio de reactivación del VHB⁸.

CONCLUSIONES

En resumen, es necesario realizar un cribado serológico del VHB a todos los pacientes que van a recibir quimioterapia, tratamientos inmunosupresores o terapia biológica y vincular los resultados del cribado con la profilaxis antiviral para reducir la incidencia de reactivación del VHB, un trastorno potencialmente mortal pero prevenible.

El riesgo de reactivación con los fármacos de reciente inclusión en el arsenal terapéutico debe ser evaluado para poder incluir los resultados en las guías de práctica clínica. Existe controversia en determinadas situaciones, pero una monitorización estrecha individualizada y la derivación al especialista en caso necesario es la mejor estrategia.



Tabla 3. Tabla-resumen de las recomendaciones de las guías AEEH, EASL, AASLD frente a la reactivación del VHB

GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA	A QUIEN CRIBAR	PRUEBAS SEROLÓGICAS	A QUIÉN TRATAR. TRATAMIENTO RECOMENDADO	DURACIÓN
Asociación Española para el Estudio del Hígado sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (AEEH 2020)	A todos los candidatos a quimioterapia, tratamiento inmunosupresor ó fármacos biológicos	HBsAg Anti-HBc	TDF, TAF, ETV -HBsAg+ : Tratamiento si indicación VHB. Si no tiene indicación debe recibir tratamiento si inicio con un fármaco de riesgo alto-moderado de reactivación. -HBsAg -, anti-HBc+ DNA-VHB detectable: tratamiento si fármaco riesgo alto o moderado DNA-VHB indetectable: <ul style="list-style-type: none"> • Si fármaco riesgo alto: tratamiento. • Si fármaco riesgo moderado-bajo: seguimiento (cada 3meses AST/ALT y DNA-VHB y hasta 6 meses después de finalizar) Inicio profilaxis: 2 sem antes QT (sobre todo si DNA-VHB detectable)	12 meses (18 meses si RTX u otro antiCD-20) y suspender solo si la enfermedad subyacente está en remisión. El tratamiento antiviral deberá mantenerse en aquellos pacientes con HBsAg+ con situación basal de hepatitis B crónica e indicación de tratamiento.
Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection (EASL 2017)	A todos los candidatos a quimioterapia, tratamiento inmunosupresor ó fármacos biológicos	HBsAg anti-HBs y anti-HBc	TDF, TAF, ETV, 3TC -HBsAg+ : Todos los pacientes HBsAg+ -HBsAg -, anti-HBc+ Tratamiento profiláctico si fármaco alto riesgo de reactivación, independientemente de DNA-VHB. Si fármaco riesgo medio-bajo, seguimiento cada 3-6 meses AST/ALT y DNA-VHB y hasta 12 meses después de finalizar) Inicio profilaxis: antes de iniciar el tratamiento	12 meses (18 meses si RTX u otro antiCD-20) y suspender solo si enfermedad subyacente está en remisión. Monitorización hasta 12 meses después de suspender el atamiento antiviral
Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B (AASLD 2018)	A todos los candidatos a quimioterapia, tratamiento inmunosupresor ó fármacos biológicos	HBsAg y anti-HBc (total o IgG)	TDF, TAF, ETV -HBsAg+ : Todos los pacientes HBsAg+, alto riesgo de reactivación, especialmente si DNA-VHB alto. -HBsAg -, anti-HBc+ Tratamiento profiláctico si fármaco anti-CD20 (rituximab) o trasplante de células madre hematopoyéticas. Si fármaco riesgo medio-bajo, seguimiento cada 1-3 meses AST/ALT y DNA-VHB y hasta 12 meses después de finalizar) Inicio profilaxis: antes o al menos al inicio del tratamiento	6 meses tras finalizar el tratamiento (12 meses si tratamiento con antiCD20) Monitorización estrecha cada 1-3 meses y hasta 12 meses después de finalizar el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Rodríguez, Manuel, María Buti, Rafael Esteban, Sabela Lens, Martín Prieto, Emilio Suárez, y Javier García-Samaniego. «Documento de consenso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2020)». *Gastroenterología y Hepatología* 43, n.º 9 (noviembre de 2020): 559-87. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.03.011>.
- ² Cholongitas, Evangelos, Anna-Bettina Haidich, Fani Apostolidou-Kiouti, Parthenis Chalevas, y George V. Papatheodoridis. «Hepatitis B Virus Reactivation in HBsAg-Negative, Anti-HBc-Positive Patients Receiving Immunosuppressive Therapy: A Systematic Review». *Annals of Gastroenterology* 31, n.º 4 (agosto de 2018): 480-90. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0266>.
- ³ Ganem, Don, y Alfred M. Prince. «Hepatitis B Virus Infection--Natural History and Clinical Consequences». *The New England Journal of Medicine* 350, n.º 11 (11 de marzo de 2004): 1118-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMra031087>.
- ⁴ Smolders, Elise J., David M. Burger, Jordan J. Feld, y Jennifer J. Kiser. «Review Article: Clinical Pharmacology of Current and Investigational Hepatitis B Virus Therapies». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 51, n.º 2 (enero de 2020): 231-43. <https://doi.org/10.1111/apt.15581>.
- ⁵ Myint, Anthony, Myron J. Tong, y Simon W. Beaven. «Reactivation of Hepatitis B Virus: A Review of Clinical Guidelines». *Clinical Liver Disease* 15, n.º 4 (abril de 2020): 162-67. <https://doi.org/10.1002/cld.883>.
- ⁶ European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu y European Association for the Study of the Liver. «EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus Infection». *Journal of Hepatology* 67, n.º 2 (agosto de 2017): 370-98. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>.
- ⁷ Terrault, Norah A., Anna S. F. Lok, Brian J. McMahon, Kyong-Mi Chang, Jessica P. Hwang, Maureen M. Jonas, Robert S. Brown, Natalie H. Bzowej, y John B. Wong. «Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance». *Hepatology (Baltimore, Md.)* 67, n.º 4 (abril de 2018): 1560-99. <https://doi.org/10.1002/hep.29800>.
- ⁸ Lau, George, Ming-Lung Yu, Grace Wong, Alexander Thompson, Hasmik Ghazinian, Jin-Lin Hou, Teerha Piratvisuth, et al. «APASL Clinical Practice Guideline on Hepatitis B Reactivation Related to the Use of Immunosuppressive Therapy». *Hepatology International* 15, n.º 5 (octubre de 2021): 1031-48. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10239-x>.
- ⁹ Onorato, Lorenzo, Mariantonietta Pisaturo, Clarissa Camaioni, Pierantonio Grimaldi, Alessio Vinicio Codella, Federica Calò, y Nicola Coppola. «Risk and Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation during Immunosuppression for Non-Oncological Diseases». *Journal of Clinical Medicine* 10, n.º 21 (8 de noviembre de 2021): 5201. <https://doi.org/10.3390/jcm10215201>.
- ¹⁰ Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios. Fichas técnicas de medicamentos: lenalidomida. Disponible en: URL: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07391004/FT_07391004.html
- ¹¹ Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios. Fichas técnicas de medicamentos: pomalidomida. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113850004/FT_113850004.html
- ¹² Cantini, Fabrizio, Stefania Boccia, Delia Goletti, Florenzo Iannone, Emanuele Leoncini, Nikola Panic, Francesca Prignano, y Giovanni Battista Gaeta. «HBV Reactivation in Patients Treated with Antitumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) Agents for Rheumatic and Dermatologic Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis». *International Journal of Rheumatology* 2014 (2014): 926836. <https://doi.org/10.1155/2014/926836>.
- ¹³ Akiyama, Shintaro, Thomas G. Cotter, y Atsushi Sakuraba. «Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Patients with Autoimmune Diseases Undergoing Non-Tumor Necrosis Factor-Targeted Biologics». *World Journal of Gastroenterology* 27, n.º 19 (21 de mayo de 2021): 2312-24. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i19.2312>.

-
- 14 Ting, Sze-Wen, Yi-Cheng Chen, y Yu-Huei Huang. «Risk of Hepatitis B Reactivation in Patients with Psoriasis on Ustekinumab». *Clinical Drug Investigation* 38, n.º 9 (septiembre de 2018): 873-80. <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0671-z>.
- 15 Chiu, H.-Y., C.-H. Chen, M.-S. Wu, Y.-P. Cheng, y T.-F. Tsai. «The Safety Profile of Ustekinumab in the Treatment of Patients with Psoriasis and Concurrent Hepatitis B or C». *The British Journal of Dermatology* 169, n.º 6 (diciembre de 2013): 1295-1303. <https://doi.org/10.1111/bjd.12461>.
- 16 H.-Y. Chiu, R.C.-Y. Hui, Y.-H. Huang, R.-Y. Huang, K.-L. Chen, Y.-C. Tsai, *et al.* Safety profile of secukinumab in treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C: A multicentric prospective cohort study. *Acta Derm Venereol.*, 98 (2018), pp. 829-834
- 17 Harigai, Masayoshi, Kevin Winthrop, Tsutomu Takeuchi, Tsu-Yi Hsieh, Yi-Ming Chen, Josef S. Smolen, Gerd Burmester, et al. «Evaluation of Hepatitis B Virus in Clinical Trials of Baricitinib in Rheumatoid Arthritis». *RMD Open* 6, n.º 1 (febrero de 2020): e001095. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001095>.
- 18 Godbert, Benoit, Nadine Petitpain, Anthony Lopez, Yann-Eric Nisse, y Pierre Gillet. «Hepatitis B Reactivation and Immune Check Point Inhibitors». *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 53, n.º 4 (abril de 2021): 452-55. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.08.041>.

AUTORES COLABORADORES

IRENE CAÑAMARES ORBIS

Hospital Universitario Infanta Leonor (Madrid)
Miembro Coordinador del grupo GHEVI

ELENA COLOMINAS GONZÁLEZ

Hospital del Mar (Barcelona)
Miembro Coordinador del grupo GHEVI

GEMA ISABEL CASARRUBIOS LÁZARO

Hospital Universitario de Guadalajara (Guadalajara)
Farmacéutico Interno Residente del grupo GHEVI

MARIA LAVANDEIRA

Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid)
Becaria Grupo GHEVI

ALICIA LÁZARO LÓPEZ

Hospital Universitario de Guadalajara (Guadalajara)
Coordinador del grupo GHEVI

BELEN MENCHÉN VISO

Hospital Universitario Puerta de Hierro (Majadahonda, Madrid)
Miembro Coordinador del grupo GHEVI



WEB GRUPO DE TRABAJO GHEVI
<https://grupodetrabajo.sefh.es/ghevi/index.php>