

¿Es seguro administrar FAMEs biológicos y no biológicos en pacientes con anticuerpos HBsAc o HBcAc?

SIVERA F, MARTÍN R, FERNÁNDEZ CARBALLIDO C, JOVANI V, IBERO I
Sección Reumatología - Hospital de Elda - Alicante

Correspondencia: Dra. Francisca Sivera - Sección Reumatología - Hospital General de Elda - Ctra. Sax, s/n - 03600 Elda (Alicante)

✉ fransimas@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis B (VHB) es una de las causas más prevalentes de hepatitis. Aproximadamente 350 millones de personas en el mundo presentan una infección crónica por VHB. Una infección crónica exige la detección persistente (≥ 6 meses) en sangre del antígeno de superficie (HBsAg); los anticuerpos contra el antígeno de superficie (HBsAc) y contra el antígeno "core" (HBcAc) pueden estar presentes o no. Sin embargo, ya hace 30 años se publicó la transmisión de la infección por VHB por una transfusión sanguínea en la cual el donante tenía como único marcador el HBcAc (y por tanto era HBsAg negativo). Esto indica que el suero de pacientes HBsAg negativo, pero con marcadores de infección "pasada" por VHB, pueden contener partículas infecciosas de VHB; de ahí la denominación de infección oculta por virus de la hepatitis B.

La infección oculta se define por la persistencia de DNA del VHB (en hígado y, ocasionalmente, en suero) pese a la negatividad del HBsAg. Los anticuerpos contra el VHB pueden estar presentes o ausentes. Una infección oculta puede desarrollarse desde una infección aparentemente resuelta, de una infección crónica con bajos niveles de replicación viral o de la presencia de mutantes virales no detectables con el test habitual para HBsAg.

Las infecciones crónicas (HBsAg positivo) pueden reactivarse con el tratamiento quimioterápico (entre el 14 y

el 50% de los pacientes tratados con antineoplásicos) y recientemente se revisó la evidencia para el tratamiento con fármacos anti-TNF. Más recientemente, se han descrito también reactivaciones en pacientes con infecciones ocultas por VHB.

Dado que los pacientes con infección oculta que tienen ausencia de todos los anticuerpos son, en la práctica, indetectables, vamos a revisar la evidencia sobre la seguridad de los FAMEs clásicos y biológicos en pacientes con HBsAg negativo, pero con presencia de HBsAc y/o HBcAc.

ESTRATEGIA

Se realizó una búsqueda en Pubmed cruzando los términos: hepatitis B oculta con anti-TNF, infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab, tocilizumab, abatacept, metotrexato, leflunomida, aurotiomalato, sulfasalacina, ciclosporina, hidroxycloquina y artritis reumatoide. Dada la escasez de resultados y la confusión de la terminología empleada para designar la infección oculta por VHB, se amplió la búsqueda sustituyendo hepatitis B oculta por hepatitis B y posteriormente eligiendo aquellos que se referían exclusivamente a infección oculta por VHB (HBsAg negativo). Se descartaron los artículos que estudiaban el rituximab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de neoplasias hematológicas dado que el empleo de fármacos antineoplásicos en combinación pueden provocar una

inmunosupresión más profunda y poco aplicable al ámbito de la reumatología.

1. Con respecto a FAMEs clásicos se encontró un artículo (caso clínico) sobre el empleo de FAMEs convencionales en un paciente con infección oculta.

2. Con respecto a Biológicos se ha encontrado un estudio retrospectivo de pacientes tratados con anti-TNF y con marcadores para VHB accesibles en un hospital del sudeste asiático (zona de alta prevalencia para VHB). Además se han identificado 4 artículos de casos clínicos y series de casos (total 7 pacientes) tratados con fármacos bloqueadores de TNF α . Respecto a rituximab se han identificado dos casos clínicos sobre su uso en monoterapia o en enfermedades reumáticas.

3. Guías clínicas: Se han encontrado tres guías clínicas y revisiones estableciendo recomendaciones en la infección oculta por VHB en pacientes inmunocomprometidos.

RESULTADOS

1. FAMEs clásicos

En un caso clínico¹, el uso de metotrexato a dosis bajas (10 mg semanales orales) en combinación con prednisolona a dosis bajas (5 mg diarios) ocasionó una reactivación de una infección oculta por VHB tras dos años y medio de tratamiento sin incidencias. Pese a la retirada del metotrexato y la instauración de tratamiento con lamivudina (antivirico para la infección por VHB) la paciente falleció por insuficiencia hepática.

2. Fármacos biológicos

En un estudio retrospectivo, se revisaron 266 pacientes tratados con fármacos anti-TNF y en los que se había determinado serología de VHB antes de su inicio². De ellos, 88 tenían HBsAg negativo con HBcAc positivo. De estos 88, el 16% presentó elevación significativa de las enzimas hepáticas (elevación mayor de dos veces el límite alto de la normalidad en más de dos visitas consecutivas). En cambio, sólo el 6% de los pacientes HBsAg negativo y HBcAc negativo (sin evidencia de haber estado nunca en contacto con VHB) presentaron elevación

TABLA 1

CASOS CLÍNICOS Y SERIES DE CASOS EN PACIENTES HBsAg NEGATIVO TRATADOS CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS

Caso	Sexo/Edad	Enfermedad	Serología	Tratamiento	Reactivación	Tratamiento - reactivación	Desenlace
Madonia 2007	♀ 41a	Crohn	HBsAc NR HBcAc NR	Infliximab + Prednisona	Sí	Lamivudina + discontinuación	Resolución
Esteve 2004	3 pac	Crohn	HBsAc +/- HBcAc +/-	Infliximab	No		
Montiel 2008	♂ 73a	EA	HBsAc + HBcAc +	Etanercept + Prednisona 5mg	Sí	Lamivudina + discontinuación	Resolución. Reintroducción con lamivudina sin incidencias
Raftery 2007	♀ 50a	AR	HBsAc + HBcAc -	Etanercept	No		
	♀ 62a	AR	HBsAc + HBcAc +	Etanercept + Mtx 15 sc	No		
Zingarelli 2008	♀ 58a	AR	HBsAc + HBcAc +	Rituximab + Hidroxicloroquina + Predn 6mg + LAMIVUDINA	No		
Sarrechia 2005	♂ 53a	Leucemia	HBsAc + HBcAc +	Rituximab	Sí	Lamivudina	Muerte

significativa de las transaminasas. No se determinó el DNA viral ni el HBsAg, por lo que no es posible saber si las elevaciones de transaminasas fueron debidas a reactivación del VHB o a otras causas.

Además varios casos clínicos y series cortas de casos³⁻⁶ (7 pacientes total) presentan sujetos con HBsAg negativo en los que se administraron fármacos anti-TNF (tabla 1). En cinco pacientes el tratamiento se administró sin incidencias, pero en dos se observó una reactivación viral. En el caso de Madonia et al³ pese a que los anticuerpos contra el VHB no se habían realizado antes de iniciar el tratamiento biológico, parece una reactivación y no una infección “de novo” por la presencia de anticuerpos anti-HBe desde que se elevaron las transaminasas. Ambas reactivaciones se resolvieron con la discontinuación del fármaco anti-TNF y el tratamiento con lamivudina.

Con rituximab hay numerosos casos en pacientes con neoplasias hematológi-

cas, utilizado éste en combinación con quimioterapia de mayor o menor intensidad (excluidos de la presente revisión). En monoterapia se han encontrado dos artículos, cada uno con un caso clínico⁷⁻⁹ (tabla 1). Siete meses tras el inicio de tratamiento por una leucemia linfocítica crónica el paciente presentó una reactivación; pese a tratamiento con lamivudina, el paciente falleció⁸⁻⁹. En otro artículo que revisa la experiencia de un centro con la administración de lamivudina profiláctica, se describe un paciente en el que se administró lamivudina profiláctica junto a rituximab. La profilaxis fue eficaz y no hubo reactivación viral⁷.

3. Guías clínicas

La Asociación Italiana para el Estudio del Hígado¹⁰ y un grupo australiano proponen una monitorización estricta e iniciar tratamiento con lamivudina en caso de “seroreversión” (es decir, positiviza-

ción de HBsAg) o de DNA viral \geq 20.000 UI/mL. Asimismo, el grupo australiano¹¹ propone monitorización mensual con serología hepática y pruebas de función hepática en pacientes sometidos a inmunosupresión de alto grado, como trasplante de médula ósea o quimioterapia. Calabrese et al¹² recomienda individualizar la decisión de iniciar tratamiento profiláctico con lamivudina, previamente al inicio del tratamiento inmunosupresor, según el tipo de inmunosupresor, la duración esperable del tratamiento, etc. Si se decide no iniciar el tratamiento profiláctico, se recomiendan monitorizaciones periódicas de ALT y DNA VHB para identificar precozmente las reactivaciones.

CONCLUSIONES

Los casos clínicos publicados demuestran que puede ocurrir reactivación de las infecciones ocultas por VHB tanto con FAMES clásicos como con fárma-

cos biológicos. Sin embargo, dada su amplia utilización y la escasez de casos publicados cabe suponer que las reactivaciones de infecciones ocultas del virus de la hepatitis B son relativamente infrecuentes. Sin embargo, el rituximab parece merecer consideración aparte. En un caso publicado, su desenlace fue fatal. Además, hay numerosos casos descritos en pacientes en los cuales se combinó rituximab con quimioterapia. Aunque esta combinación hace que sea difícil discernir cual es la causa última que permite la reactivación, la opinión general es que la adición de rituximab a los diferentes regímenes quimioterápicos, aumenta de manera muy significativa el riesgo de reactivación.

En España se recomienda la realización de screening universal a todo paciente antes de comenzar FAMEs, especialmente biológicos. Todo paciente con HBsAg negativo pero con HBcAc y/o HBsAc positivo, en ausencia de vacunación, debe ser considerado como un paciente con "infección oculta potencial". En estos pacientes puede ser útil la determinación de DNA viral en sangre, porque la presencia de DNA demuestra la presencia de una infección oculta. Sin embargo la mayoría de pacientes con infección oculta tienen DNA viral detectable sólo en el hígado.

Basándonos en la evidencia actual, en

estos pacientes es recomendable la monitorización de la serología de VHB (para detectar reaparición de HBsAg o desaparición de HBsAc -seroreversión-) al administrar FAMEs. Es posible detectar también un aumento de la viremia pero la determinación seriada de DNA viral tiene un coste elevado, por lo que sería necesario comprobar el balance coste-efectividad antes de recomendar esta práctica.

El tratamiento profiláctico con lamivudina podría ser útil en casos seleccionados, especialmente cuando vamos a administrar anti-TNF o rituximab. En el caso de reactivación de la infección por VHB, es importante la detección precoz para la pronta administración de tratamiento antivírico eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Gwak GY, Koh KC, Kim HY. Fatal hepatic failure associated with hepatitis B virus reactivation in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis receiving low dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:888-9.
- 2.- Kim YJ, Bae S, Sung Y et al. Possible reactivation of potential hepatitis B virus occult infection by tumor necrosis factor-alpha blocker in the treatment of rheumatic diseases. *J Rheumatol* [E-pub].
- 3.- Madonia S, Orlando A, Scimeca D et al. Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:508-9.
- 4.- Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F et al.

Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-5.

5.- Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA et al. Hepatitis B reactivation during therapy with etanercept in in HBsAg-negative and anti-HBs positive patient. *Liver Int* 2008;28:718-20.

6.- Raftery G, Griffiths B, Kay L et al. Chronic viral hepatitis and TNFalpha blockade. *Rheumatology* 2007;46:1381-2.

7.- Zingarelli S, Airo P, Frassi M et al. Prophylaxis therapy of HBV infection in 20 patients treated with biological agents for rheumatic diseases. *Reumatismo* 2008;60:22-7.

8.- Niscola P, dle Principe MI, Maurillo L et al. Fulminant B hepatitis in a surface antigen-negative patient with a B-cell chronic lymphocytic leukaemia after rituximab therapy. *Leukemia* 2005;19:1840-1.

9.- Sarrechia C, Cappelli A, Aiello P. HBV reactivation with fatal fulminating hepatitis during rituximab treatment in a subject negative for HBsAg and positive for HBsAb and HBcAb. *J Infect chemother* 2005;11:189-91.

10.- Marzano A, Angelucci E, Andreone P et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig Liver Dis* 2007;39:397-408.

11.- Lubel JS, Testro AG, Angus PW. Hepatitis B virus reactivation following immunosuppressive therapy: guidelines for prevention and management. *Inter Med J* 2007;37:705-12.

12.- Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 2006;65:983-9.