



## **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS**

# **REACTIVACIÓN DE LA HEPATITIS B SECUNDARIA A TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR**

### ***Información para profesionales sanitarios***

Fecha de publicación: 21 de julio de 2014

Fecha de corrección: 25 de julio de 2014 (ver al final)

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD.

Referencia: MUH (FV), 11/2014

***La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes en tratamiento con quimioterapia antineoplásica o inmunosupresores puede ocurrir durante el mismo o después de un tiempo prolongado una vez finalizado.***

***La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios:***

- ***Realizar el cribado de VHB antes de iniciar la terapia antineoplásica o inmunosupresora.***
- ***Tener en consideración las recomendaciones de prevención del VHB en este tipo de pacientes, establecidas por la European Association for the Study of the liver (EASL), y por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), en su guía de práctica clínica sobre el manejo de la infección crónica por el VHB.***

Tras la notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) de un caso de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) con desenlace mortal en un paciente que había sido tratado con rituximab, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha revisado el impacto clínico que supone la reactivación de este virus cuando se realiza un tratamiento con medicamentos inmunosupresores, así como las recomendaciones actuales de prevención y su abordaje en la práctica clínica.

La reactivación del VHB asociada a la administración de terapia inmunosupresora, quimioterapia o agentes citotóxicos es un hecho conocido y se debe a un aumento de la replicación del virus en pacientes portadores inactivos o con infecciones pasadas de VHB. Aunque puede ocurrir al inicio y en cualquier momento del tratamiento, es frecuente que suceda al final de este, por el fenómeno de reconstitución inmunológica. Puede cursar desde una forma asintomática hasta una hepatitis fulminante.



Se han descrito reactivaciones de este virus en tres grupos de pacientes: aquellos que son sometidos a quimioterapia para tumores sólidos y hematológicos, aquellos que son tratados con inmunomoduladores o tratamientos biológicos y aquellos que son sometidos a inmunosupresión por trasplante de órganos sólidos<sup>1</sup>.

Entre los medicamentos que se han asociado a la reactivación del VHB se encuentran las siguientes:

- Quimioterapia tradicional: ciclofosfamida, metotrexato, mercaptopurina, fluorouracilo, gemcitabina, vinblastina, vincristina, etopósido, docetaxel, bleomicina, mitomicina, doxorubicina, epirubicina.
- Anticuerpos monoclonales: rituximab, ofatumumab, **tocilizumab**, **ustekinumab**, **alemtuzumab**.
- Anti-TNF: adalimumab, certolizumab, **etanercept**, golimumab, infliximab.
- Corticosteroides: dexametasona, prednisona, prednisolona, metil-prednisolona.

Los datos disponibles actualmente sugieren que la frecuencia observada de la reactivación del VHB asociada a rituximab es superior que con la quimioterapia antineoplásica<sup>2,3</sup>.

A pesar de que el riesgo de la reactivación de hepatitis B en los pacientes tratados con inmunosupresores es conocida desde hace años, los datos procedentes de encuestas recientes indican que el estudio del perfil serológico del paciente con respecto a la infección por el VHB<sup>4</sup> antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor no se realiza de forma rutinaria.

**Por esta razón la AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios que vayan a prescribir tratamiento quimioterápico o inmunosupresor a sus pacientes la necesidad de realizar cribado de VHB (HBsAg y anticuerpos anti-HBc) antes de iniciar el tratamiento.**

**Asimismo, la AEMPS aconseja seguir las siguientes recomendaciones de tratamiento establecidas por la *European Association for the Study of the liver* (EASL), y por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), en su guía de práctica clínica sobre el manejo de la infección crónica por el VHB<sup>5,6</sup>:**

- **Pacientes seronegativos para hepatitis B: se recomienda vacunación.**
- **Pacientes con HBsAg positivo o bien con HBsAg negativo y anticuerpos anti-HBc positivos: se realizará prueba de detección de ADN viral y se instaurará tratamiento con un análogo de nucleótido que se mantendrá hasta 12 meses después de finalizar la terapia inmunosupresora.**



- **En los pacientes con HBsAg positivo:**
  - Si los niveles de ADN en suero son bajos (<2.000 UI/ ml) y se va a realizar tratamiento inmunosupresor durante un corto periodo de tiempo, se recomienda administrar lamivudina.
  - Si los niveles de ADN en suero son elevados y/o se va a realizar tratamiento inmunosupresor durante un largo periodo de tiempo, se recomienda administrar entecavir o tenofovir.
- **En los pacientes con HBsAg negativo y anticuerpos anti-HBc positivos:**
  - Si los niveles de ADN en suero son detectables, se recomienda la misma pauta que para los pacientes con HBsAg positivo.
  - Si los niveles de ADN en suero no son detectables:
    - En términos generales se recomienda realizar mediciones periódicas (entre 1 y 3 meses) de transaminasas y ADN, e iniciar tratamiento con un análogo de nucleótido cuando se inicie la reactivación del virus.
    - En pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a tratamiento con rituximab y/o regimenes combinados en los que no se pueda garantizar realizar mediciones periódicas del ADN viral se recomienda iniciar tratamiento con lamivudina.
- En pacientes con trasplante de médula ósea o células madre con anti-HBc positivos se recomienda administrar un análogo de nucleótido, si bien el tiempo de tratamiento no está establecido.
- En pacientes receptores de trasplante de hígado HBsAg negativos de donadores anti-HBc positivos se recomienda administrar un análogo de nucleótido de modo indefinido.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al [Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente](#) del SEFV-H, pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponibles en la web <https://www.notificaram.es/>.



## Referencias

1. Alvarez Suarez, B, de la Revilla Negro, J, Ruiz-Antoran, B, Calleja Panero JL. Reactivación de la hepatitis B y su impacto clínico actual. Rev. Esp. Enferm. Dig. [online]. 2010, vol.102, n.9, pp. 542-552. issn 1130-0108.
2. Evens AM, Jovanovic MD, Su YC et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. Annals of Oncology 2011; 22: 1170-1180.
3. Dong HJ, NI LN, Sheng GF et al. Risk of hepatitis B virus(HBV) reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients receiving rituximab-chemotherapy: a meta-analysis. J of Clinical Virology. 2013; 57:209-214.
4. Gregorio Castellano G y Manzano ML..Tratamiento y profilaxis de la hepatitis B en pacientes inmunosuprimidos Gastroenterol Hepatol. 2012;35 (Espec Congr 1):1-19.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology 57 (2012) 167–185.
6. 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.

## Fe de erratas

Con fecha 25 de julio de 2014, se han corregido las siguientes erratas:

En el listado de medicamentos que se han asociado a la reactivación del VHB (segunda página, segundo párrafo, puntos segundo y tercero):

Donde decía:

- Anticuerpos monoclonales: rituximab, ofatumumab, **tocizumab**, **ustekinumab**, **alentuzumab**.
- Anti-TNF: adalimumab, certolizumab, **etnercept**, golimumab, infliximab.

Debe decir:

- Anticuerpos monoclonales: rituximab, ofatumumab, **tocilizumab**, **ustekinumab**, **alemtuzumab**.
- Anti-TNF: adalimumab, certolizumab, **etanercept**, golimumab, infliximab.