JORNADAS 2020 FORMATOWEBINAR

DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

VIRUS HEPATITIS B:

REACTIVACIÓN, PROFILAXIS Y SUSPENSIÓN CONTROLADA

Universidad de Alcalá

Hospital Universitario Ramón y Cajal

Beatriz Mateos Muñoz

Hospital Universitario Ramón y Cajal
Universidad de Alcalá, CIBERehd
Madrid, España

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

ORGANIZA:

sefh ghevi vih fefh

Varón 68 años AP:
- HTA
- DM-II
- IAM 2015

LINFOMA NO HODGKIN

Mujer 48 años de origen asiático. Sin AP.

CÁNCER DE MAMA ESTADIO III

Varón 40 años con AP:
- Consumidor cocaína
- Fumador

ENFERMEDAD DE CROHN ILEOCÓLICA

ÍNDICE

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

1. ¿SOLICITO UNA SEROLOGÍA?
2. ¿CÓMO LA INTERPRETO?
3. ¿PARA QUÉ LA SOLICITO?
4. ¿HAY ALGO MÁS EN LO QUE DEBA FIJARME?
5. ¿QUÉ HAGO?
6. ¿QUÉ FÁRMACO USO?
7. ¿CUÁNDO LO SUSPENDO?
8. ¿FIN DE LA HISTORIA?

ÍNDICE

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

1. ¿SOLICITO UNA SEROLOGÍA?

¿SOLICITO UNA SEROLOGÍA?

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

[**Reactivation** of **tuberculosis** during treatment with inhibitors of TNF].
Miossec P.
Rev Prat. 2018 May;68(5):537-540.

How I treat **CMV reactivation** after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.
Einsele H, Ljungman P, Boeckh M.
Blood. 2020 May 7;135(19):1619-1629. doi: 10.1182/blood.2019000956.

EBV reactivation mimicking a lymphoproliferative disorder associated with ruxolitinib therapy for myelofibrosis.
Prem S, Loach D, Lipton J, Kumar R, Gupta V.
Blood Res. 2019 Dec;54(4):282-284. doi: 10.5045/br.2019.54.4.282. Epub 2019 Dec 20.

Risk of **tuberculosis reactivation** with rituximab therapy.
Alkadi A, Alduaiji N, Alrehaily A.
Int J Health Sci (Qassim). 2017 Apr-Jun;11(2):41-44.

Hepatitis C virus **reactivation** in patients receiving cancer treatment: A prospective observational study.
Torres HA, Hosry J, Mahale P, Economides MP, Jiang Y, Lok AS.
Hepatology. 2018 Jan;67(1):36-47. doi: 10.1002/hep.29344. Epub 2017 Nov 13.

¿SOLICITO UNA SEROLOGÍA?

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

Liver transplantation for acute hepatic failure due to chemotherapy-induced HBV reactivation in lymphoma patients

Timothée Noterdaeme, Luc Longrée, Christian Bataille, Arnaud Deroover, Anne Lamproye, Jean Delwaide, Yves Beguin, Pierre Honoré, Olivier Detry

World J Gastroenterol 2011 July 7; 17(25): 3069-3072

Seronegative occult **HBV reactivation** complicated with fulminant **acute liver failure** after rituximab for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.

Buonomo AR, Viceconte G, Scotto R, De Angelis M, Tozza S, Manganelli F, Lanza AG, Di Costanzo GG, Gentile I.

Infect Dis (Lond). 2020 Mar;52(3):216-218. doi: 10.1080/23744235.2019.1693624. Epub 2019 Nov 26.

¿SOLICITO UNA SEROLOGÍA?

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

EASL
The Home of Hepatology

- All candidates for chemotherapy and immunosuppressive therapy should be tested for HBV markers prior to immunosuppression (Evidence level I, grade of recommendation 1).

AEEH
ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

El primer paso para prevenir la reactivación por VHB es identificar a los pacientes en riesgo. Se debe evaluar el estado serológico del VHB en todos los candidatos a tratamiento inmunosupresor o quimioterapia mediante la determinación de HBsAg y anti-HBc. En caso de serologías

Lampertico P et al. J Hepatol 2017
Rodríguez M et al. Gastroenterol Hepatol 2020

¿SOLICITO UNA SEROLOGÍA?

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

Proyecto HEBRA. 2012

26% no conocimiento de recomendaciones
35% no solicita HBsAg

	Hematología, N = 131	Oncología, N = 125	Digestivo, N = 102	Reumatología, N = 68	Dermatología, N = 63	Global, N = 523
*Conocimiento recomendaciones prevención reactivación del VHB, n (%)**	104 (79,4)	69 (55,7)	89 (88,1)	55 (84,6)	45 (71,4)	389 (74,3)
*Experiencia previa en casos de reactivación, n (%)**	85 (64,9)	50 (40,0)	35 (34,7)	20 (29,4)	7 (11,3)	212 (40,5)
Prácticas de cribado[a]						
Indaga sobre presencia de factores de riesgo de VHB, n (%)*	94 (71,8)	26 (20,8)	83 (82,2)	54 (79,4)	46 (73,0)	328 (63,0)
Solicita HBsAg, n (%)*	107 (81,7)	18 (14,5)	90 (89,1)	52 (76,5)	47 (74,6)	341 (65,5)
Solicita anti-HBs, n (%)*	102 (77,9)	19 (15,2)	88 (87,1)	49 (72,1)	50 (79,4)	322 (61,7)
Solicita anti-HBc, n (%)*	107 (83,6)	21 (16,9)	87 (85,3)	50 (74,6)	48 (76,2)	336 (65,4)
Solicita carga vírica, n (%)**	23 (18,0)	5 (4,0)	17 (17,3)	8 (11,9)	11 (17,7)	72 (14,1)

Hepatitis B screening before rituximab therapy: a multicentre South Australian study of adherence

47,7% sin cribado oportuno

García-Bengoechea et al. Med Clin (Barc) 2012
Hall S et al. Int Med Clin 2018

ÍNDICE

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

1. ¿SOLICITO UNA SEROLOGÍA?

ÍNDICE

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

1. ¿SOLICITO UNA SEROLOGÍA?
2. ¿CÓMO LA INTERPRETO?

¿CÓMO LA INTERPRETO?

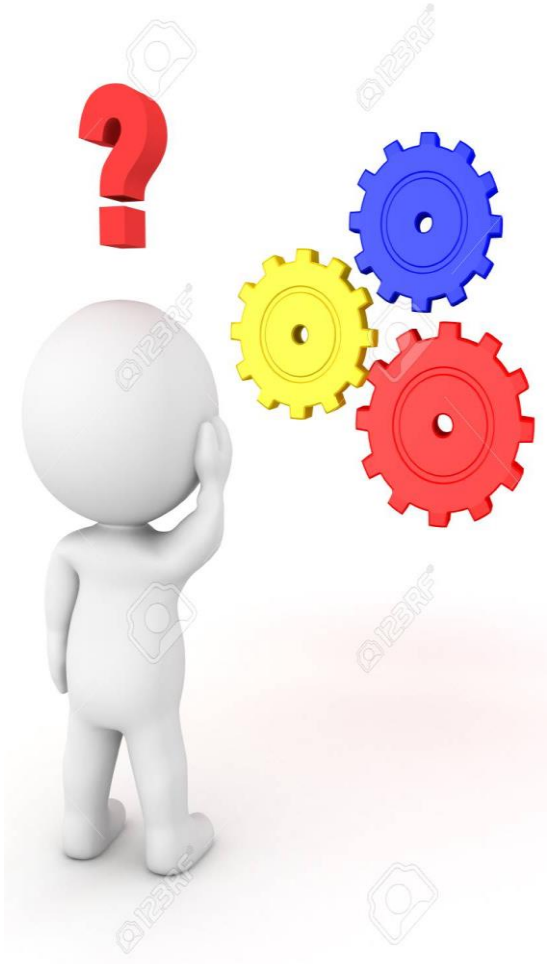


Table 1 Diagnostic tools suggested for hepatitis B screening prior to immunosuppression therapy by different major guidelines

Recommendations Hepatitis B screening tests before immunosuppression	HBsAg	AntiHBc	HBV DNA	AntiHBs
CDC	Yes	Yes	No	Yes
AASLD	High risk	High risk	No	No
EASL	Yes	Yes	No	No
APASL	Yes	No	No	No
ASCO	High risk	High risk	No	Yes[1]

AGA 2015

Bessone et al. World J Hepatol 2016
Rajender K et al. Gastroenterol 2015

ÍNDICE

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

1. ¿SOLICITO UNA SEROLOGÍA?
2. ¿CÓMO LA INTERPRETO?
3. ¿PARA QUÉ LA SOLICITO?

¿PARA QUÉ LA SOLICITO?

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

REACTIVACIÓN VHB (VHBr)

- DNA VHB DETECTABLE en pacientes con DNA indetectable previo.
- Aumento DNAx10 en pacientes con DNA detectable previo.
- DNA>1000 UI/ml en pacientes que no se conoce DNA pretratatamiento.

o

- Serorreversión AgHBs (- ⇨ +)
- Serorreversión AgHBe (- ⇨ +)

HEPATITIS

Elevación de ALT x3 (>100 UI/ml)

FALLO HEPÁTICO

- Bilirrubina total > 3mg/dl
- INR> 1,5
- Ascitis
- Encefalopatía

Terrault et al. Hepatol 2018

¿PARA QUÉ LA SOLICITO?

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

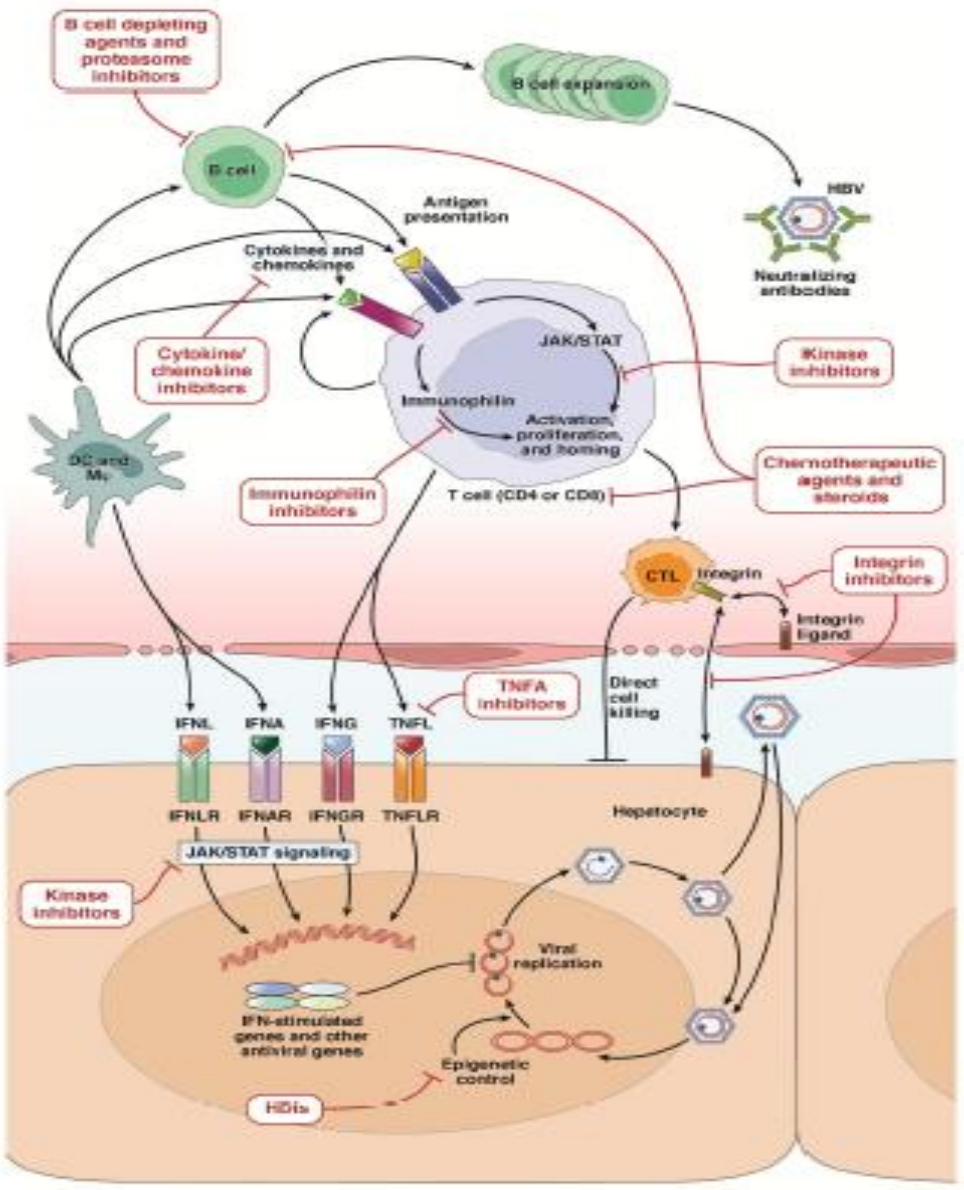
FRECUENCIA

- Linfoma (Rituximab): 20-50% en AgHBs+.
  10% en AgHBs -.
- Tumores sólidos: 4-68% en AgHBs+.
  0,3-9% en AgHBs -.
- Otros: ¿?

AÑO 2010:
89053 personas tratadas
623 AgHbs+
7748 AcHBc+ AgHBs-

Mozessohn et al. J Viral Hepat 2015
Paul S et al. Ann Intern Med 2016
Alvares-Suarez et al. Rev Esp Enf Dig 2010

¿PARA QUÉ LA SOLICITO?

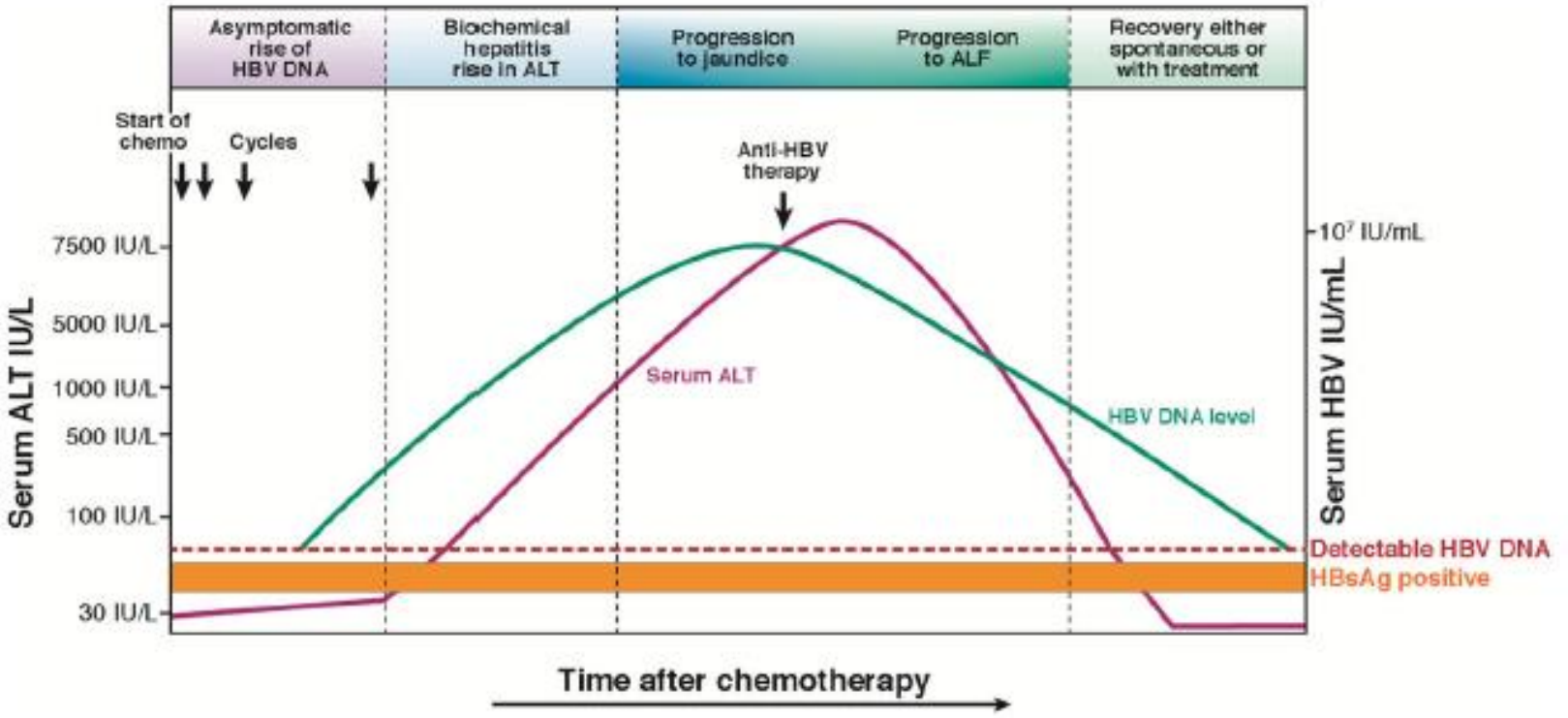


Loomba et al. Gastroenterol 2018

¿PARA QUÉ LA SOLICITO?

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

FASE 1	FASE 2	FASE 3
Inmunosupresión ⇧ DNA viral	Reconstrucción inmune Daño hepático	Recuperación



Loomba et al. Gastroenterol 2018

Varón 68 años
LINFOMA NO HODGKIN

AcHBc +
AgHBs -
CV indetectable

Mujer 48 años
CÁNCER DE MAMA ESTADIO III

AcHBc +
AgHBs +
CV 345 UI/ml

Varón 40 años
ENFERMEDAD DE CROHN ILEOCÓLICA

AcHBc +
AgHBs +
CV indetectable

ÍNDICE

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

1. ¿SOLICITO UNA SEROLOGÍA?
2. ¿CÓMO LA INTERPRETO?
3. ¿PARA QUÉ LA SOLICITO?
4. ¿HAY ALGO MÁS EN LO QUE DEBA FIJARME?

¿HAY ALGO MÁS EN LO QUE DEBA FIJARME?

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

- Sexo masculino
- Edad joven (<50 años)
- Hepatopatía
- Coinfecciones. Enfermedades previas.
- Enfermedad que requiere tratamiento

Hematológicas
TMO
Tx órgano sólido o tumores

- **AgHBs +**
- **AcHBc +, AgHBs – pero Carga viral detectable**
- Hepatitis activa
- AgHBe +
- Genotipo viral (no A)

Choi J. J Inf Dis 2017
Yeo W. J Med Virol 2000
Loomba et al. Gastroenterol 2018
Sarin et al. Hepatol Int 2016

¿HAY ALGO MÁS EN LO QUE DEBA FIJARME?

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

ALTO RIESGO:

- **Inhibidores linfocitos B:** RITUXIMAB, alemtuzumab…
- **Inmunosupresión TMO**
- **Derivados antraciclínicos:** doxorrubicina, epirrubicina…
- **Inhibidores TNFα potentes:** infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab…
- **Corticoides dosis altas** >10mg/día durante más de 4 semanas.
- **TACE**

RIESGO MODERADO:

- **QT, inhibidores citocina o integrina:** abatacept, ustekinumab, vedolizumab…
- **Inhibidores ciclofilina:** ciclosporina
- **Inhibidores TK:** imatinib
- **Inhibidores proteosoma:** bortezomib
- **Inhibidores histona deacetilasa**: romidepsina
- **Inhibidores TNFα**: etanercept
- **Corticoides dosis medias:** <10mg/día más de 4 semanas.

RIESGO BAJO:

- **Antimetabolitos:** AZA, 6-MP, metotrexato
- **Corticoides tópicos, intraarticules…**
- **Corticoides bajas dosis:** <1semana

Rodríguez M et al. Gastroenterol Hepato 2016

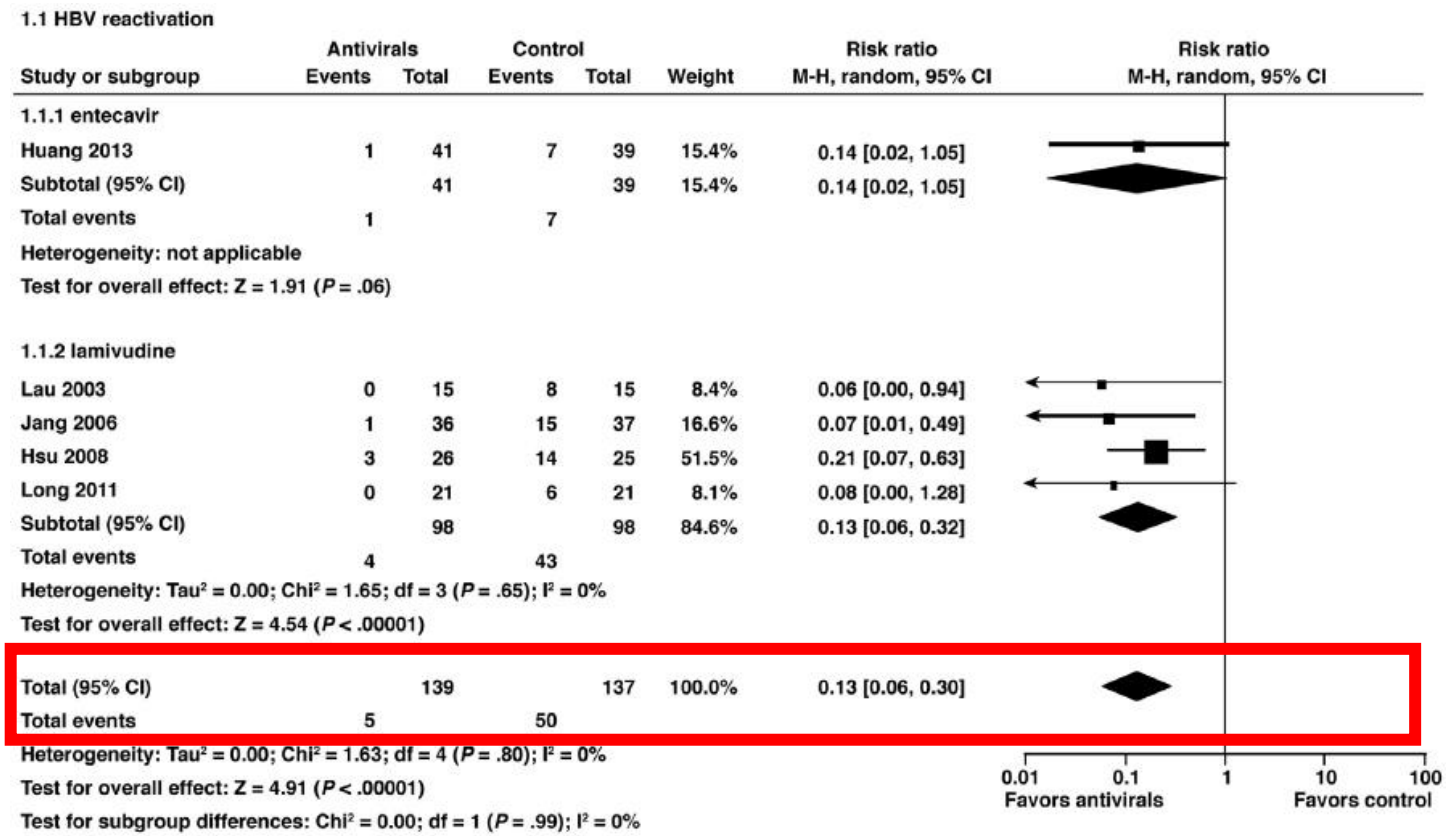
ÍNDICE

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

1. ¿SOLICITO UNA SEROLOGÍA?
2. ¿CÓMO LA INTERPRETO?
3. ¿PARA QUÉ LA SOLICITO?
4. ¿HAY ALGO MÁS EN LO QUE DEBA FIJARME?
5. ¿QUÉ HAGO?

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

¿ TRATAR O NO TRATAR?



Reducción del riesgo: RRR 87% (70-94%)

Perrillo et al. Gastroenterol 2015

¿QUÉ HAGO?

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

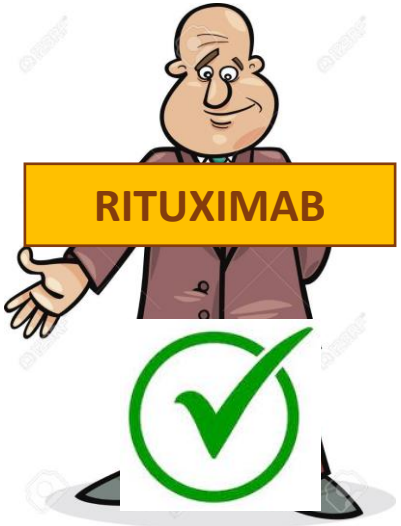
¿ A QUIÉN?

	AgHBs+ /CV+	AcHBc+ AgHBs-	Recomendación
• Inhibidores linfocitos B	Alto	Alto	**PROFILAXIS**
• Inmunosupresión TMO	Alto	Alto	
• Corticoides dosis altas	Alto	Moderado	**PROFILAXIS** Pacientes AgHBs- pueden optar por no tto bajo vigilancia
• TACE	Alto	Mod-bajo	
• Derivados antraciclínicos	Alto	Mod-bajo	
• Inhibidores TNFα potentes	Alto-mod	Mod-bajo	
• QT, inhibidores citocina o integrina	Moderado	Mod-bajo	
• Inhibidores ciclofilina	Moderado	Mod-bajo	
• Inhibidores TK	Moderado	Mod-bajo	
• Inhibidores proteosoma	Moderado	Mod-bajo	
• Inhibidores histona deacetilasa	Moderado	Mod-bajo	
• Inhibidores TNFα	Moderado	Bajo	**NO PROFILAXIS**
• Corticoides dosis medias	Moderado	Bajo	
• Antimetabolitos	Bajo	Bajo	
• Corticoides tópicos, intraarticulares	Bajo	Bajo	
• Corticoides bajas dosis	Bajo	Bajo	

Rodríguez M et al. Gastroenterol Hepato 2020

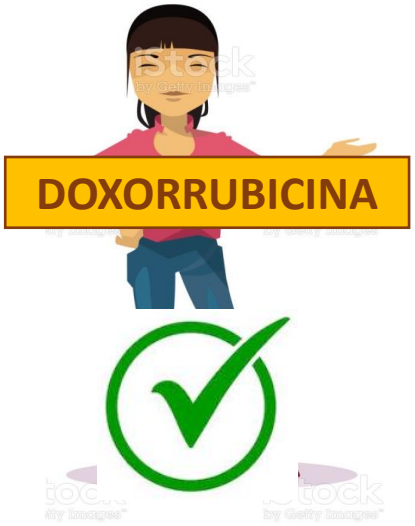
Varón 68 años
LINFOMA NO HODGKIN

AcHBc +
AgHBs -
CV indetectable



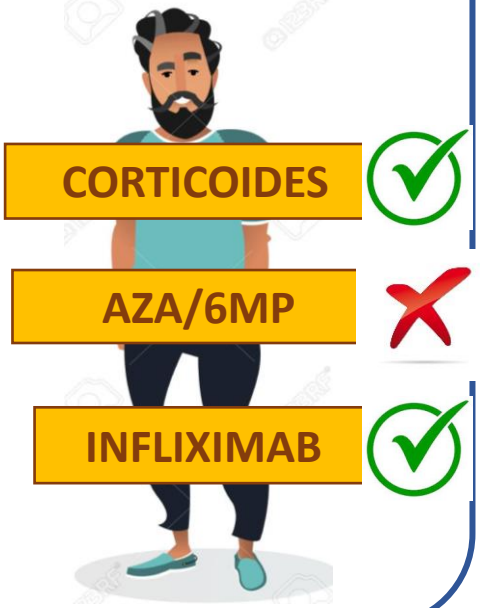
Mujer 48 años
CÁNCER DE MAMA ESTADIO III

AcHBc +
AgHBs +
CV 345 UI/ml



Varón 40 años
ENFERMEDAD DE CROHN ILEOCÓLICA

AcHBc +
AgHBs +
CV indetectable



ÍNDICE

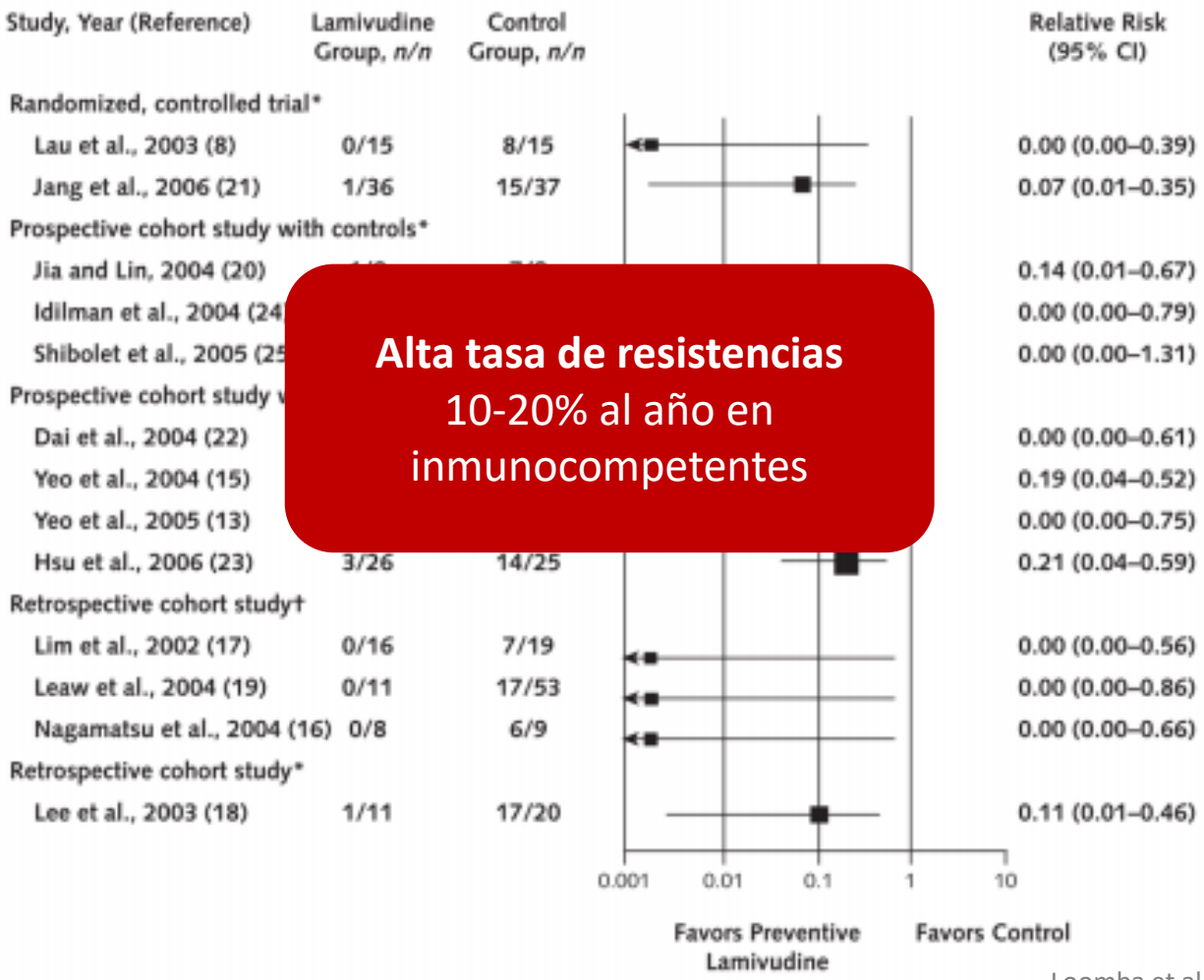
DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

1. ¿SOLICITO UNA SEROLOGÍA?
2. ¿CÓMO LA INTERPRETO?
3. ¿PARA QUÉ LA SOLICITO?
4. ¿HAY ALGO MÁS EN LO QUE DEBA FIJARME?
5. ¿QUÉ HAGO?
6. ¿QUÉ FÁRMACO USO?

¿QUÉ FÁRMACO USO?

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

LAMIVUDINA



Alta tasa de resistencias
10-20% al año en inmunocompetentes

Loomba et al. Ann Int Med 2008
Lok et al. Gastroenterol 2003

¿QUÉ FÁRMACO USO?

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

ENTECAVIR **TENOFOVIR**

	Patients With Event, No. (%)			
	Entecavir (n = 61)	Lamivudine (n = 60)	Difference (95% CI), %	*P* Value
HBV-related hepatitis	0	8 (13.3)	13.3 (4.7 to 21.9)	.003
HBV reactivation	4 (6.6)	18 (30.0)	23.4 (10.2 to 36.6)	.001
Chemotherapy disruption	1 (1.6)	11 (18.3)	16.7 (6.4 to 27.0)	.002
Treatment-related adverse events	15 (24.6)	18 (30.0)	5.4 (−10.5 to 21.3)	.50

ALTA BARRERA A RESISTENCIAS

Huang et al. JAMA 2014

ÍNDICE

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

1. ¿SOLICITO UNA SEROLOGÍA?
2. ¿CÓMO LA INTERPRETO?
3. ¿PARA QUÉ LA SOLICITO?
4. ¿HAY ALGO MÁS EN LO QUE DEBA FIJARME?
5. ¿QUÉ HAGO?
6. ¿QUÉ FÁRMACO USO?
7. ¿CUÁNDO LO SUSPENDO?

¿CUÁNDO LO SUSPENDO?

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

	AgHBs+ /CV+	AcHBc+ AgHBs-	Recomendación
• Inhibidores linfocitos B • Inmunosupresión TMO • Corticoides dosis altas • TACE • Derivados antraciclínicos • Inhibidores TNFα potentes	18 MESES Alto Alto Alto Alto	Alto Alto Moderado Mod-bajo Mod-bajo Mod-bajo	**PROFILAXIS** **PROFILAXIS** Pacientes AgHBs- pueden optar por no tto bajo vigilancia
• QT, inhibidores citocina o integ • Inhibidores ciclofilina • Inhibidores TK • Inhibidores proteosoma • Inhibidores histona deacetilasa • Inhibidores TNFα • Corticoides dosis medias	12 MESES POST-TTO Moderado Moderado Moderado Moderado Moderado	Mod-bajo Mod-bajo Mod-bajo Mod-bajo Mod-bajo Bajo Bajo	**NO PROFILAXIS**
• Antimetabolitos • Corticoides tópicos, intraarticulares • Corticoides bajas dosis	Bajo Bajo Bajo	Bajo Bajo Bajo	

EASL Guideline. J Hepatol 2017
Rodríguez M et al. Gastroenterol Hepato 2020

Varón 68 años
LINFOMA NO HODGKIN

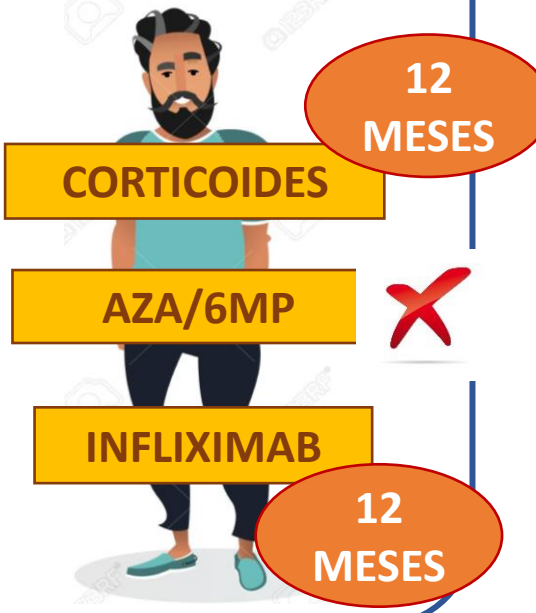
AcHBc +
AgHBs -
CV indetectable

Mujer 48 años
CÁNCER DE MAMA ESTADIO III

AcHBc +
AgHBs +
CV 345 UI/ml

Varón 40 años
ENFERMEDAD DE CROHN ILEOCÓLICA

AcHBc +
AgHBs +
CV indetectable



ÍNDICE

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

1. ¿SOLICITO UNA SEROLOGÍA?
2. ¿CÓMO LA INTERPRETO?
3. ¿PARA QUÉ LA SOLICITO?
4. ¿HAY ALGO MÁS EN LO QUE DEBA FIJARME?
5. ¿QUÉ HAGO?
6. ¿QUÉ FÁRMACO USO?
7. ¿CUÁNDO LO SUSPENDO?
8. ¿FIN DE LA HISTORIA?

¿FIN DE LA HISTORIA?

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

52 años:
ExUDVP en tto con metadona

Dic 2016

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

- AcVIH –
- AcHBc +; AcHBs +; AgHbs –
- CV VHB indetectable
- Ac VHD +
- Ac VHC +
- CV VHC 1360000 UI/ml. Genotipo 1 y 4
- ECOGRAFIA ABDOMINAL: Sin alteraciones
- FIBROSCAN: 6,6 kPa. F0-F1.

SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR 12 SEMANAS
No inicia tratamiento frente a VHB

¿FIN DE LA HISTORIA?

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

52 años:
ExUDVP en tto con metadona

May 2017

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Necesita tratamiento con RITUXIMAB

- CV VHC INDETECTABLE
- AcHBc+; AcHBs +; AgHBs -.
- CV VHB INDETECTABLE

INICIA TRATAMIENTO PROFILÁCTICO CON TENOFOVIR

¿FIN DE LA HISTORIA?

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

52 años:
ExUDVP en tto con metadona

Oct 2017 **Abril 2019**

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Fin tratamiento con RITUXIMAB

Fin tratamiento con TENOFOVIR

MANTIENE TRATAMIENTO PROFILÁCTICO CON TENOFOVIR 18 MESES

¿FIN DE LA HISTORIA?

52 años:
ExUDVP en tto con metadona

Dic 2019

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Cuadro de ictericia y síndrome gripal

- AST 1013 UI/ml; ALT 1743 UI/ml; Bil tot 2,08 mg/dl.
- AcHBc+; AcHBs -; AgHBs + (título 1360).
- CV VHB 204000000 UI/ml.

¡REACTIVACIÓN VHB TRAS 24 MESES SIN RITUXIMAB!

MANTENER SEGUIMIENTO CADA 3-6 MESES AL MENOS 12 MESES TRAS FIN DE PROFILAXIS.

EASL Guideline. J Hepatol 2017
Rodríguez M et al. Gastroenterol Hepato 2020

CONCLUSIONES

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

- La reactivación del VHB es una entidad potencialmente grave.
- Se necesita una mayor concienciación sobre la importancia de la reactivación VHB.
- Es conveniente que todo paciente que vaya a recibir tratamiento oncológico o inmunosupresor tenga serología del VHB.
- Es fácilmente prevenible con antivirales.
- Las recomendaciones sobre su administración vienen dadas por las características del paciente, su serología y el tipo de fármaco a recibir.
- La profilaxis debe comenzarse antes del inicio de la terapia (2 semanas) y mantenerse al menos un año después de suspenderla según el fármaco, con un seguimiento posterior.
- Hay que prestar especial atención a los pacientes tratados con rituximab.

DIGESTIVO
RAMON Y CAJAL
MADRID

@DigestivoHRyC

© 2020