

XXXVII CONGRESO ANUAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Tratamiento y profilaxis de la hepatitis B en pacientes inmunosuprimidos

Gregorio Castellano* y María Luisa Manzano

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

Introducción

La influencia negativa de los tratamientos inmunosupresores sobre la hepatitis B es conocida desde que se realizó la primera publicación en 1975¹. Sin embargo ha sido en los últimos 15 años, con la introducción de inmunosupresores más potentes, como los tratamientos biológicos, cuando la frecuencia de esta complicación ha aumentado y se ha prestado más atención a este problema. Por las potenciales consecuencias graves, esta complicación hay que tenerla muy en cuenta en la atención de los pacientes. Pero todavía quedan grandes colectivos de médicos que tratan a este tipo de enfermos y que no lo han incorporado a su práctica clínica. Así lo revelan diversas encuestas recientes. El porcentaje de médicos oncólogos que realizan cribado de hepatitis B antes de administrar fármacos citostáticos e inmunosupresores oscila entre el 19² y el 38³, y administran profilaxis de reactivación de la hepatitis B (rHB) en el 46-56% de los sujetos en estado portador inactivo de virus B (EPIB)^{2,3}. Los reumatólogos realizan cribado de hepatitis B en el 69% de los pacientes que van a recibir tratamientos biológicos, pero sólo en el 7-42% de los casos en los que indican fármacos inmunosupresores no biológicos⁴. Los gastroenterólogos realizan cribado de hepatitis B en el 91% de los enfermos que tratan con inmunosupresores y pautan profilaxis de rHB en el 66% de los individuos con EPIB⁵. Los resultados de estas encuestas indican la necesidad urgente que hay de divulgar los conocimientos actuales acerca del manejo de la hepatitis B en pacientes tratados con fármacos inmunosupresores entre los médicos que tratan a este tipo de enfermos, y entre ellos a los especialistas de aparato digestivo.

Historia natural de la hepatitis B

Cuando el virus de la hepatitis B (VHB) infecta a una persona, como virus hepatotropo que es, se encamina hacia al hígado y penetra en el hepatocito. En el citoplasma hepatocitario se dirige hacia el núcleo, en el que penetra sólo su genoma formado por 2 hebras de ADN, las cuales se transforman en un ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc). El ADNccc constituye el molde para la formación de nuevos virus mediante la transcripción de los diferentes ARNm virales. Estos ARNm pasan al citoplasma y dan lugar al complejo proceso de síntesis de nuevos virus, en el que destaca la actividad de la ADN-polimerasa. Los nuevos virus salen del hepatocito e infectan nuevos hepatocitos. El ADNccc permanecerá para siempre en el núcleo del hepatocito, como un episoma cromatinizado estable (un minicromosoma localizado en la cromatina del huésped) dando origen a nuevos virus hasta que el hepatocito sea destruido^{6,7}.

Este proceso replicativo no lesiona al hepatocito dado que el VHB no es citopático. Pero como resultado de éste, por un lado, en la membrana del hepatocito se expresan diferentes antígenos del VHB (HBsAg, HBcAg, polimerasa, proteína X) junto a moléculas del sistema HLA-I y, por otro lado, en sangre circulan no sólo VHB, sino también 2 antígenos sueltos de este virus, el HBsAg y el HBeAg. El VHB y sus antígenos expresados en la membrana hepatocitaria y circulantes en sangre son extraños al sistema inmune del huésped, el cual no los reconoce como propios y desencadena una respuesta inmune adaptativa específica anti-VHB⁸⁻¹⁰. Las células presentadoras de antígenos (macrófagos y linfocitos B) los presentan en los ganglios linfáticos a los linfocitos T-cooperadores y éstos activan una respuesta inmune mixta. Los linfocitos B producen anticuerpos contra los distintos antígenos (anti-HBs, anti-HBe y anti-HBc) y los anti-HBs, al ser neutralizantes, producen una neutralización de

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gcastellano.hdoc@salud.madrid.org (G. Castellano).

Tabla 1 Fases de la infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB)

Fase	ADN-VHB (UI/ml)	HBeAg	HBsAg	anti-HBc	anti-HBe	anti-HBs	ALT	Necroinflamación hepática	Otros
Inmunotolerancia	< 10 ⁶	+	+	+	-	-	Normal	No	
HC HBeAg (+)	> 20.000	+	+	+	-	-	Elevada	Sí	
HC HBeAg (-)	> 2.000	-	+	+	+	-	Elevada	Sí	
EPIB	< 2.000	-	+	+	+	-	Normal	No/mínima	
HBR	-	-	-	+/-	-	+/-	Normal	No	
IBO	-/+ (< 200)	-	-	+/-	-	-/+	Normal	No	ADNccc+

ADNccc: ADN circular covalentemente cerrado; ALT: alanina-aminotransferasa; EPIB: estado portador inactivo de virus B; HBR: hepatitis B resuelta; HC: hepatitis crónica; IBO: infección por virus B oculto.

los VHB circulantes impidiendo la infección de nuevos hepatocitos. Los linfocitos CD4 desarrollan una respuesta citocíntica Th1 en la que los interferones alfa y gamma y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) inhiben la replicación intrahepatocitaria del VHB provocando una inmunoeliminación del VHB no citolítica. Los linfocitos CD8, estimulados por los linfocitos B y con el concurso del Fas-ligando y el TNF α , se acoplan al complejo HBcAg-HLA-I e inducen una destrucción del hepatocito infectado por apoptosis, es decir, una inmunoeliminación citolítica del VHB, siendo éste el mecanismo más importante de la respuesta inmune y que va a originar una hepatitis aguda. Si esta respuesta inmune es adecuada, la hepatitis aguda es autolimitada pues se destruyen todos los hepatocitos infectados que contienen ADNccc y la infección se resuelve. Si esta respuesta inmune es insuficiente, la infección se vuelve crónica. Esta infección crónica suele tener distintas fases, las cuales son el producto de las variaciones que van experimentando a lo largo del tiempo la replicación del VHB y la respuesta inmune específica, de tal forma que éste es un proceso dinámico e incluso no unidireccional¹¹⁻¹³ (tabla 1 y fig. 1).

1. **Fase de inmunotolerancia.** Se produce cuando la infección es perinatal, ya que la inmadurez del sistema inmunológico del niño provoca que no exista una respuesta inmune a la infección por VHB y ésta se cronifica por inmunotolerancia. Se caracteriza por alta replicación del VHB, con valores séricos de ADN del VHB (ADN-VHB) muy superiores a las 20.000 UI/ml (10⁵ copias/ml) así como HBeAg y HBsAg+, pero no hay actividad (ALT normal y lesión hepática ausente o mínima), ya que no hay ataque inmune al hígado. El sistema inmunológico inmaduro del niño al contactar con el HBeAg del VHB, tras ser contagiado por otro niño o la madre (a veces intraútero), produce linfocitos específicos sensibilizados frente al HBeAg, pero tolerantes a éste y con tolerancia cruzada para el HBcAg. Esta situación se mantiene durante décadas, habitualmente entre 20 y 40 años. Pero cuando, por algún motivo, disminuye la cantidad de HBeAg se pierde la tolerancia y el sistema inmune ataca los hepatocitos infectados y se pasa a la siguiente fase, una fase inmunoactiva a la que se puede llegar también por otra vía cuando el contagio no ha sido perinatal.

2. **Hepatitis crónica HBeAg+.** En la infección no perinatal, la cronificación se produce porque en la hepatitis aguda

poscontagio los linfocitos son hipofuncionantes y no pueden eliminar todos los hepatocitos infectados ni producir anticuerpos anti-HBe ni anti-HBs. De esta forma, siempre hay antígenos del VHB circulantes y hepatocitos infectados que expresan antígenos del VHB en la membrana, y la respuesta inmune contra ellos se cronifica. Por tanto, a esta segunda fase se puede llegar desde la inmunotolerancia en la infección perinatal o bien desde la hepatitis aguda poscontagio en la infección no perinatal. Ésta es una fase inmunoactiva crónica denominada hepatitis crónica HBeAg+, que se caracteriza por una alta replicación del VHB (> 20.000 UI/ml o 10⁵ copias/ml) y actividad, es decir, ALT elevada y lesión necroinflamatoria hepática, ya que el sistema inmune ataca al hígado. La elevación de las transaminasas suele ser en brotes y, en un momento dado (habitualmente años después del comienzo de esta segunda fase), uno de estos brotes de actividad es más intenso y se acompaña de un descenso de los valores séricos de ADN-VHB y un aclaramiento del HBeAg con aparición de anticuerpos anti-HBe. Este hecho se denomina seroconversión HBe y acontece espontáneamente hasta en el 15% de los pacientes cada año.

3. **Hepatitis crónica HBeAg-.** En aproximadamente el 25% de los casos la seroconversión HBe da paso a otra fase inmunoactiva denominada hepatitis crónica HBeAg-, bien directamente o tras un período de estado portador inactivo (v. más adelante). Ello se atribuye a que la seroconversión HBe produce un aclaramiento de los virus B salvajes, que expresan el HBeAg, y una emergencia de los virus B con mutación *precore* o en el promotor del *core*, que no pueden expresar el HBeAg. La hepatitis crónica activa HBeAg- suele cursar con replicación moderada del VHB con ADN-VHB sérico típicamente entre 20.000 y 2.000 UI/ml (10⁵-10⁴ copias/ml). También hay actividad con elevación de las transaminasas y lesión hepática necroinflamatoria, expresión del ataque inmune al hígado.

4. **Estado de portador inactivo.** En aproximadamente el 75% de los casos, tras la seroconversión HBe, se pasa al EPIB. Se denomina portador porque en sangre se detecta HBsAg y valores bajos de ADN, generalmente < 2.000 UI/ml (< 10⁴ copias/ml), e inactivo porque las transaminasas son normales y el hígado muestra una lesión residual a la lesión previa e inactiva o mínimamente activa. Estas características, poca replicación y poca o nada de actividad, confieren un buen pronóstico a estos pacientes, los cuales habi-

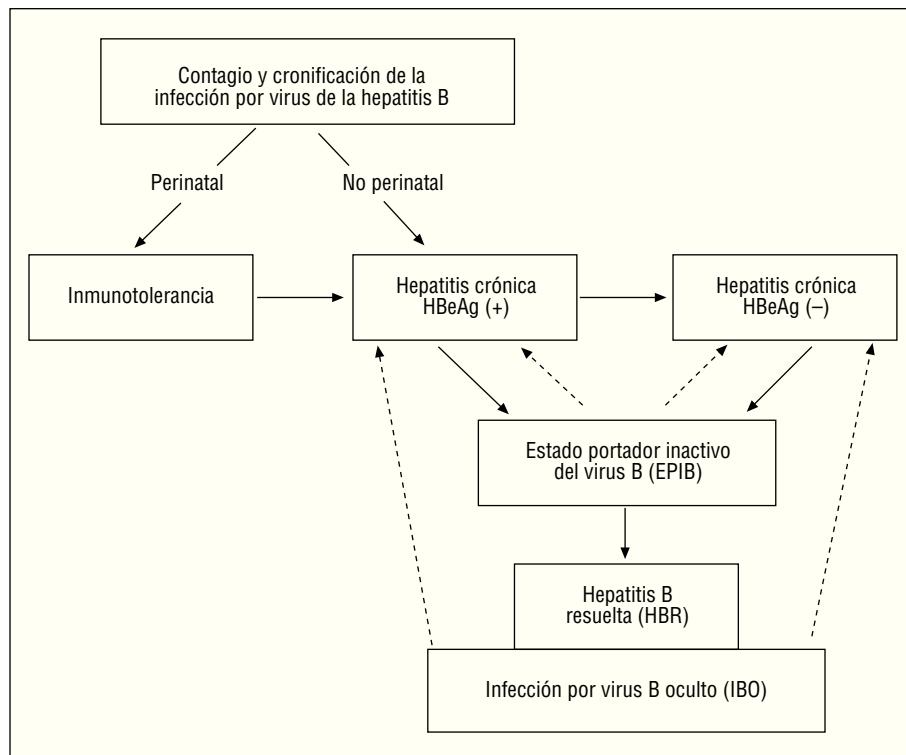


Figura 1 Fases de la historia natural de la infección crónica por virus de la hepatitis B y posibles reactivaciones (-----→).

tualmente permanecen en EPIB durante muchos años o toda la vida. Así, en un seguimiento de 30 años a 296 sujetos en EPIB, la morbitletalidad hepática fue similar a la de los controles y los pocos casos que fallecieron de causa hepática eran alcohólicos¹⁴. No obstante, en estos sujetos con EPIB, si a lo largo de la vida sufren una situación de inmunodepresión se puede producir una rHB, es decir, una regresión a fases inmunoactivas de replicación del VHB y de actividad, como hepatitis crónica HBeAg- o incluso hepatitis crónica HBeAg+ por serorreversión HBe.

5. Hepatitis B resuelta e infección por virus B oculto. Aunque el EPIB suele permanecer estable durante muchos años o toda la vida, también puede pasar a la fase de hepatitis B resuelta. En el mencionado estudio de seguimiento de 296 individuos en EPIB durante 30 años¹⁴, un 32% aclaró el HBsAg y desarrolló anti-HBs, lo que supuso una media de un 1% anual. En otro estudio en sujetos orientales, esta cifra fue del 45% a los 25 años (1,8% anual)¹⁵. Esta seroconversión HBs se acompaña de negativización del ADN-VHB y se denomina hepatitis B resuelta (HBR), ya que sólo quedan marcadores de infección pasada con inmunización: anti-HBe, anti-HBc y anti-HBs. Los anti-HBe suelen desaparecer pronto, quedando habitualmente los anti-HBc y anti-HBs, pero a veces desaparece también alguno de ellos o incluso ambos. Esta situación no se denomina hepatitis B curada, ya que en algunos pocos pacientes, en situaciones de inmunodepresión, puede producirse una rHB con seroconversión reversa a hepatitis crónica HBeAg- o incluso doble serorreversión a hepatitis crónica HBeAg+. En este subgrupo de pacientes con HBR que se reactiva en situaciones de inmunosupresión hay una infección por VHB oculto (IBO).

La IBO se define como la presencia de ADNccc en el hígado (con o sin ADN-VHB en sangre) en individuos con HBsAg- y habitualmente con, pero también puede ser sin (hasta el 20%), algún marcador de infección previa (anti-HBc y anti-HBs)¹⁶. Aunque la IBO puede deberse a un VHB mutado indetectable con las técnicas actuales o incapaz de expresar el HBsAg, la inmensa mayoría de los casos se deben a una fuerte supresión de la replicación viral¹⁷. La hipótesis patogénica es que una citólisis incompleta durante la fase de hepatitis no conseguiría erradicar todos los hepatocitos infectados, quedando algunos con ADNccc, pero la replicación del VHB a partir de este ADNccc estaría fuertemente suprimida por el sistema inmune (linfocitos T activados específicos, TNF α , etc.). La persistencia del ADNccc mantendría activa la respuesta inmune específica y secundariamente el control de la replicación del VHB durante toda la vida, y sólo ante situaciones de inmunosupresión se podría romper este equilibrio y producirse la rHB. La prevalencia de la IBO varía en función de la población estudiada y se ha detectado ADN-VHB en sangre en el 20-30% de las hepatopatías por virus C, el 18% de las hepatopatías criptogenéticas y el 0,1-3% de los donantes de sangre con marcadores de infección pasada (anti-HBc con o sin anti-HBs), aumentando al 2-8% si sólo eran positivos los anti-HBc. En estos últimos sujetos con sólo anti-HBc+, en el 62,5% de los casos se ha detectado ADN en tejido hepático¹⁸, y es que es posible que una vez que un sujeto se infecte por VHB esta infección sea para toda la vida⁷. La IBO puede tener 3 consecuencias clínicas importantes: a) los portadores de IBO pueden transmitir el VHB por donación de sangre u órganos (fundamentalmente el hígado); b) en ellos mismos, si sufren otro tipo de hepatopatía, puede acelerar su progresión y favorecer el

desarrollo de hepatocarcinoma; c) la inmunosupresión puede reactivar al VHB latente y provocar una rHB potencialmente grave¹⁹.

Por tanto, en la infección crónica del VHB hay 2 fases inactivas pero susceptibles de reactivarse en condiciones de inmunosupresión: el EPIB, en la que el sujeto es un portador “patente” de VHB, y la HBR con IBO, en la que el individuo es un portador “oculto” de VHB.

Reactivación de la hepatitis B

La rHB se define como el aumento brusco de la replicación del VHB con una elevación del ADN-VHB, en el caso del EPIB, o la reaparición en sangre del ADN-VHB, en el caso de la HBR, frecuentemente acompañado de un incremento de las transaminasas como expresión de la existencia de actividad necroinflamatoria hepática (lesión de hepatitis). Ambos hechos deben ocurrir en un paciente con una infección por VHB previamente inactiva: EPIB o HBR^{20,21}.

Al igual que las fases de la historia natural de la infección crónica por VHB dependen de la relación entre replicación del VHB y respuesta inmune a ésta, la rHB se produce en situaciones en las que se altera esta relación, bien por aumento de la replicación del VHB o bien por disminución de la respuesta inmune. El aumento de la replicación del VHB puede suceder de forma espontánea, generalmente cuando el virus muta y escapa del ataque inmune específico, lo que provoca un incremento de la replicación que persiste hasta que se recomponen de nuevo la respuesta inmune²²; también puede ocurrir cuando el VHB, bajo la presión de un fármaco, muta y se vuelve resistente a dicho fármaco, como sucede con frecuencia con la lamivudina, telbivudina o adefovir^{23,24}. Por ello, durante el tratamiento de la hepatitis B con análogos de los nucleós(t)idos, se deben cuantificar periódicamente los valores plasmáticos de ADN-VHB y detectar precozmente un posible *breakthrough* virológico (el ADN-VHB vuelve a ser positivo), antes de que se produzca la hepatitis. Finalmente, el aumento de la replicación del VHB puede de acontecer cuando el paciente no tiene una buena adhesión al tratamiento o se retira de forma inadecuada la medicación antiviral. Así, en la hepatitis crónica HBeAg+ no debe suspenderse la medicación inmediatamente después de haberse conseguido el objetivo terapéutico de la seroconversión HBe, sino que es necesario continuar con un tratamiento de consolidación de la respuesta que disminuya las posibilidades de que se produzca una rHB al suspender el tratamiento. En este sentido, la suspensión del tratamiento tras la seroconversión HBe provoca una reactivación en el 38% de los casos a los 2 años, pero el tratamiento de consolidación disminuye esta cifra hasta el 16%²⁵⁻²⁷.

La disminución de la respuesta inmune y subsiguiente rHB suele suceder en los pacientes con coinfección VHB/VIH cuando la inmunodeficiencia progresiva llega a reducir a valores muy bajos las células T específicas contra el VHB²⁸. Para evitarlo, antes de llegar a esta situación, debe iniciarse un tratamiento con 2 fármacos antivirales activos contra ambos virus, siendo de elección actualmente la combinación de tenofovir y emtricitabina (Truvada®)^{29,30}. Una causa mayor de rHB es el trasplante de órganos sólidos, aunque la profilaxis con antivirales e inmunoglobulina antihepatitis B

ha disminuido considerablemente esta posibilidad³¹. Actualmente, la causa más frecuente de disminución de la respuesta inmune y subsiguiente rHB es la utilización de fármacos inmunosupresores en el tratamiento de las enfermedades oncohematológicas y autoinmunes^{20,24}, y constituye el objetivo de esta revisión.

Inmunosupresores y reactivación de la hepatitis B

En la tabla 2 se enumeran los principales fármacos inmunosupresores. Estos medicamentos se utilizan ampliamente en el tratamiento de enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Still, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, vasculitis, enfermedad de Wegener, polimiositis, etc.), neoplasias y trasplantes de órganos. Todos ellos disminuyen elementos esenciales en la respuesta inmune frente al VHB, como determinadas citocinas (IFN γ , TNF α), los linfocitos T y/o los linfocitos B^{32,33}. Los corticoides inhiben la producción de citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, TNF α) y la activación de los linfocitos B y T, e inducen la apoptosis de estos mismos linfocitos. Los inhibidores de la síntesis de nucleótidos, al inhibir la producción de ADN impiden la proliferación de los linfocitos T y B. Los inhibidores de la calcineurina disminuyen la síntesis de citocinas (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN γ , TNF α) y la activación y proliferación de linfocitos. Los inhibidores de mTOR bloquean la proliferación de los linfocitos T activados e inhiben la síntesis de anticuerpos por los linfocitos B. Los inmunosupresores biológicos bloquean la acción de productos biológicos que intervienen en la patogenia inmune-inflamatoria de muchas enfermedades, como linfocitos, moléculas estimulantes de los linfocitos, citocinas, moléculas de adhesión y otros.

Muchos fármacos antineoplásicos tienen también actividad inmunosupresora^{34,35}. En la tabla 3 se reflejan los más importantes. Los citostáticos actúan negativamente sobre fases específicas del ciclo celular, lo que provoca una inhibición de la proliferación y subsiguiente muerte celular. Esta acción no es totalmente específica sobre el tejido tumoral, sino que puede afectar también a células de otros tejidos, sobre todo aquellos con un crecimiento rápido, como la médula ósea, lo que produce una pancitopenia (leucopenia, trombopenia, anemia) y, con ello, una disminución de las células inmunocompetentes (linfocitos, monocitos, macrófagos). Algunos anticuerpos monoclonales utilizados en el tratamiento de las neoplasias también son inmunosupresores. Es el caso del rituximab, que destruye los linfocitos B, y el alemtuzumab, que destruye los linfocitos T. La potencia inmunosupresora de los fármacos inhibidores de la tirosincinasa es mucho menor, mientras que las citocinas y los tratamientos hormonales carecen de acción inmunosupresora. La rHB se ha descrito en todo tipo de enfermedades hematológicas malignas (linfomas, leucemias, plasmocitoma, mieloma) y en muchos tipos de cáncer (mama, pulmón, gastrointestinal, hepatocelular, nasofaríngeo), dado que la rHB guarda más relación con la potencia inmunosupresora de la quimioterapia (QMT) administrada que con el tipo de neoplasia.

Tabla 2 Clasificación de los fármacos inmunosupresores*Corticoides sintéticos*

- Prednisolona
- Prednisona
- Betametasona
- Dexametasona, etc.

Inhibidores de la síntesis de nucleótidos (citostáticos)

- Azatioprina
- 6-mercaptopurina
- Ciclofosfamida
- Metotrexato
- Micofenolato mofetilo

Inhibidores de la calcineurina

- Ciclosporina
- Tacrolimus

Inhibidores de mTOR

- Sirolímo (rapamicina)
- Everolímo

Inmunosupresores biológicos

- Anticuerpos monoclonales deplecionantes de linfocitos

Acción	Diana	Nombre
Anti-CD3	Linfocito T	Muromonab
Anti-CD52	Linfocito T	Alemtuzumab
Anti-CD20	Linfocito B	Rituximab
Anti-CD22	Linfocito B	Epratuzumab

- Inhibidores de moléculas estimuladoras de la activación linfocitaria (anergia)

Acción	Diana	Nombre
Anti-CTLA4Ig	CD80 y CD86 del linfocito T	Abatacept
Anti-LEA29Y	CD80 y CD86 del linfocito T	Belatacept
Anti-BAFF	BAFF del linfocito B	

- Inhibidores de citocinas o sus receptores

Acción	Diana	Nombre
Anti-TNF α	TNF α	Infliximab
Anti-TNF α humanizado	TNF α	Adalimumab
Anti-TNF α p75	TNF α	Etanercept
Anti-TNF α	TNF α	Certolimumab
Anti-TNF α	TNF α	Golimumab
Anti-TNF α p55	TNF α	Lenercept
Anti-rIL-1	IL-1	Anakinra
Anti-rIL-2	IL-2	Basiliximab
Anti-rIL2 humanizado	IL-2	Daclizumab
Anti-IFN γ	IFN γ	Fontolizumab
Anti-CXCL8	IL-8	Reparixin
Anti-TGF- β	TGF- β	CAT 192

- Inhibidores de moléculas de adhesión

Acción	Diana	Nombre
Anti-CD11a	Integrina LFA-1	Efalizumab
Anti-VLA-4	Integrina VLA-4	Natalizumab
Anti-ICAM-1	Integrina LFA-1 y MAC-1	Enlimomab

- Otros agentes biológicos

Acción	Diana	Nombre
Anti-C5	Factor 5 del complemento	Pexelizumab
Anti-anti	Anticuerpos anti-ADN	Edratida

Tabla 3 Clasificación de los fármacos antineoplásicos**Citostáticos**

- Antimetabolitos: azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, 5-fluorouracilo, citarabina, capecitabina
- Agentes alquilantes: ciclofosfamida, clorambucil, melfalán, busulfano, nitrosoureas
- Alcaloides de la vinca: vincristina, vinblastina
- Antibióticos antitumorales: adriamicina, actinomicina D, bleomicina, doxorubicina, mitomicina C
- Derivados del platino: cisplatino, carboplatino, oxaliplatin
- Taxanos: docetoxel, paclitaxel
- L-asparaginasa

No citostáticos

- Anticuerpos monoclonales: alemtuzumab, rituximab, cetuximab, bevacizumab, trastuzumab, gemtuzumab
- Inhibidores de la tirosincinasa: imatinib, sorafenib, sunitinib
- Citocinas: interferón alfa, IL-2
- Hormonas y antihormonas: tamoxifeno, fulvestrant, goserelina, ciproterona, flutamida, ketoconazol, megestrol, octreótido

La rHB habitualmente se suele manifestar en los períodos entre ciclos de tratamiento inmunosupresor o de QMT, o bien al finalizar éste^{20,36-39} (fig. 2). Durante la administración de los fármacos inmunosupresores disminuye la respuesta inmune anti-VHB y, consecuentemente, se produce un escape del VHB, el cual se replica sin freno dando lugar a un rápido aumento de los valores del ADN-VHB en sangre y a una expresión de antígenos virales en muchos hepatocitos. Cuando se produce una pausa o cesa la inmunosupresión se precisa un tiempo para que se produzca una inmunorreconstitución con recuperación de la inmunocompetencia y, secundariamente, un rebote de la respuesta inmune anti-VHB, la cual genera un ataque inmune de los linfocitos T a los muchos hepatocitos infectados, causando una lesión necroinflamatoria hepática con elevación de las transaminasas. Por ello, el período desde el inicio del tratamiento inmunosupresor hasta que la rHB se manifiesta clínicamente es muy variable, oscilando de 1 a 36 meses, aunque lo más frecuente es entre 1 y 4 meses.

Las 2 características clínicas fundamentales de la rHB son la elevación de los valores séricos de ADN-VHB y ALT^{20,24,31,36-39}. Aunque no todos los pacientes las presentan, en general la rHB consta de 3 fases: replicación, hepatitis y recuperación. En la fase de replicación, los valores séricos del ADN-VHB aumentan en el caso de EPIB (al menos 10 veces, es decir $1 \log_{10}$, o un valor absoluto $> 10^8$ UI/ml, según autores) o vuelven a detectarse, a veces con reaparición de HBsAg, en el caso de HBR. La fase de hepatitis comienza unas 2-3 semanas después de aumentar o reaparecer el ADN-VHB y se caracteriza por un incremento de las transaminasas (al menos 3 veces el valor basal o un valor absoluto de 100 UI/ml, según autores); los pacientes pueden permanecer asintomáticos o tener síntomas como astenia, malestar general, dolor en hipocondrio derecho o ictericia. En algunos enfer-

mos pueden añadirse manifestaciones de hepatitis fulminante (encefalopatía, coagulopatía), cuya insuficiencia hepática puede provocar la muerte del enfermo a menos que se practique un trasplante hepático. La rHB en los pacientes con HBR se denomina “hepatitis de novo” porque de nuevo se detecta VHB, y en algunos casos es el único hallazgo, ya que puede cursar sin elevación de las transaminasas. En estos enfermos deben descartarse siempre otras causas de hepatitis aguda frecuentes en ellos, como toxicidad por fármacos, infiltración tumoral, infección por virus de Epstein Barr o citomegalovirus. Si el paciente no fallece por hepatitis fulminante se pasa a la tercera fase o de recuperación, en la que el ADN-VHB y las transaminasas vuelven al estado previo, generalmente por suspensión de la inmunosupresión y/o administración de tratamiento antiviral. En ocasiones, la recuperación no es completa y, aunque las transaminasas vuelven a ser normales, persisten los valores séricos elevados de ADN-VHB. Finalmente, en algunos casos, tras el brote agudo de rHB, la enfermedad permanece inmunoactiva y pasa a la situación de hepatitis crónica, y puede evolucionar a cirrosis hepática.

Como se ha referido, en la infección crónica por VHB hay 2 situaciones susceptibles de reactivarse: el EPIB y la HBR con IBO. Y en ambos casos la rHB puede estar provocada por 2 tipos de tratamientos: QMT de tumores y tratamiento de enfermedades no malignas con fármacos inmunosupresores.

Reactivación de la hepatitis B en pacientes con estado portador inactivo del virus de la hepatitis B

Frecuencia

La rHB en pacientes con EPIB que reciben QMT es una complicación bien conocida y se ha descrito en prácticamente todo tipo de tumores^{20,40-42}. La frecuencia de esta rHB es variable. En un metaanálisis de 14 estudios, que incluyó 475 pacientes con EPIB y diferentes tipos de cáncer tratados con distintos regímenes de QMT, se obtuvo una cifra media de rHB del 33% (con un rango muy amplio, del 24 al 88%), hepatitis en el 33% y muerte por esta hepatitis en el 7%⁴³. La frecuencia es mayor en los tumores hematológicos; así, en una serie de 27 casos de pacientes con EPIB y linfoma tratados con diferentes regímenes de QMT se produjo rHB en el 48%²⁰.

La rHB también puede ocurrir en pacientes tratados con fármacos inmunosupresores (corticoides, azatioprina, mercaptoperina, metotrexato, ciclosporina, etc.) por enfermedades benignas, tales como enfermedades reumáticas, intestinales o cutáneas de base inmune, enfermedades alérgicas, o síndrome nefrótico. La frecuencia de la rHB en estos grupos de pacientes es difícil de precisar, ya que la mayoría de las publicaciones han sido de casos detectados y hay pocas series de enfermos. Así, se han publicado casos aislados de rHB con el uso de azatioprina, metotrexato y de corticoides a bajas dosis de mantenimiento⁴⁴⁻⁴⁹, por lo que la frecuencia de rHB en estos casos debe ser baja, tal vez inferior al 5 o al 10%. Sin embargo, cuando se utilizan corticoides sistémicos, la frecuencia es mayor. En una serie de

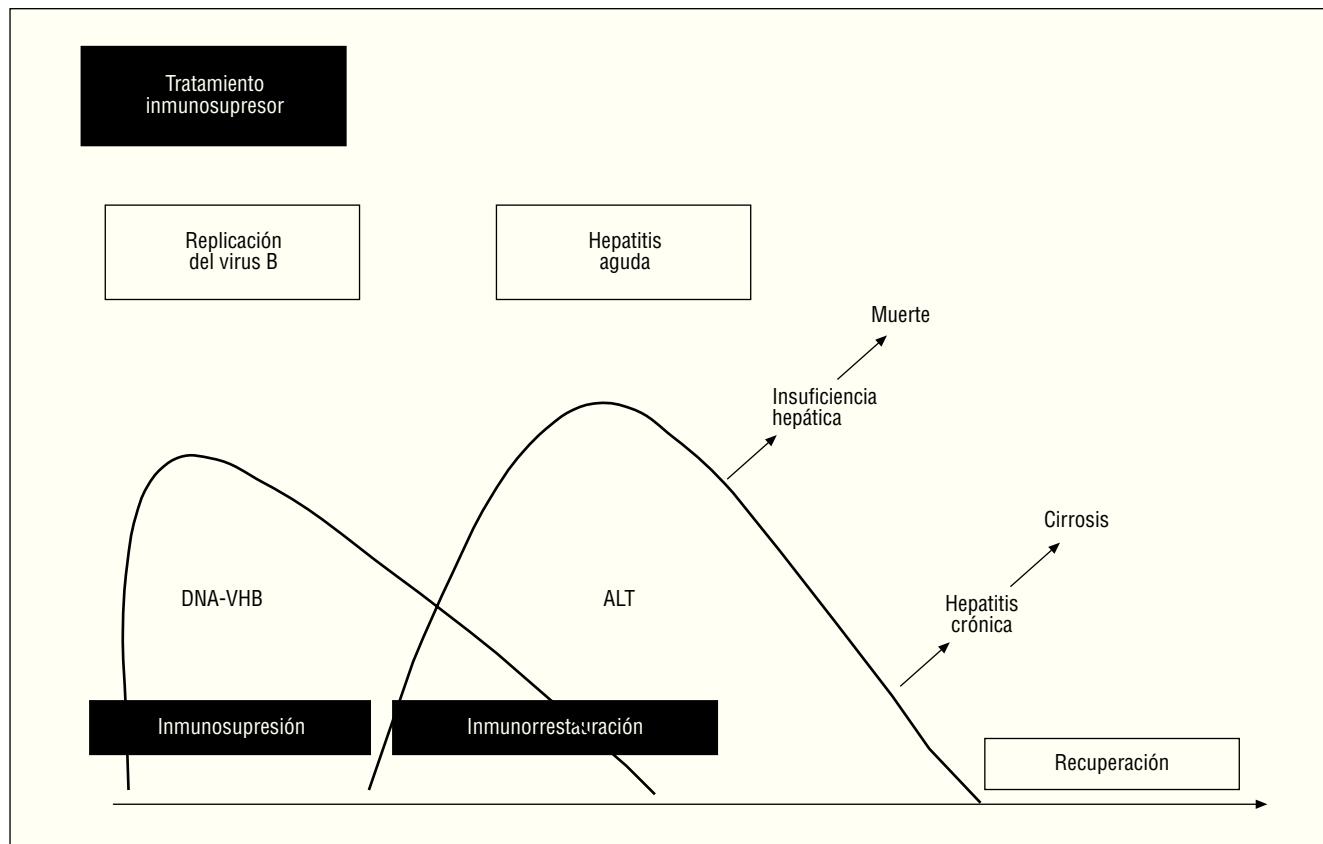


Figura 2 Evolución de la reactivación de la hepatitis B asociada a un tratamiento inmunosupresor.

198 pacientes con EPIB y asma, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tratados con corticoides inhalados, la adición de corticoides sistémicos duplicó los casos de rHB (el 6 frente al 3%; $p = 0,03$), aumentando el porcentaje si el tratamiento continuaba más de 3 meses (16%) o las dosis eran > 20 mg/día (14%)⁵⁰. Entre los nuevos fármacos inmunosupresores denominados biológicos (tabla 2), los inhibidores del TNF α (iTNF α) (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab y golimumab) se han asociado también a rHB. Estos fármacos se utilizan en el tratamiento de diferentes enfermedades inmunomediadas como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Still, psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal. La incidencia de rHB con estos medicamentos es incierta, ya que la mayoría de las publicaciones son de casos aislados o pequeñas series de casos. Se desconoce si el riesgo de rHB es similar en todos ellos, aunque parece que es superior con el infliximab⁵¹, lo cual se atribuye a una mayor potencia inmunosupresora por unirse al TNF α soluble y de membrana y administrarse por vía intravenosa, lo que permite alcanzar un pico de concentración plasmática muy alto y secundariamente un aclaramiento muy intenso del TNF α . Una recopilación de casos de rHB con infliximab se presenta en la tabla 4^{46,52-71}: de los 27 pacientes, los 18 que no realizaron profilaxis con lamivudina desarrollaron rHB (100%) y su tratamiento con lamivudina o entecavir fue ineficaz en 4 pacientes (22%), 1 fue sometido a trasplante hepático y los otros 2 fallecieron (11%). En una

serie de 80 pacientes con enfermedad de Crohn tratada con infliximab se identificaron 3 enfermos con EPIB; los 2 enfermos que no recibieron profilaxis con lamivudina desarrollaron rHB grave (100%) y 1 de ellos murió (50%)⁵⁷. En otra serie de 103 pacientes con enfermedades reumáticas tratados con diferentes iTNF α , se hallaron 8 enfermos con EPIB y sólo 1 tratado con infliximab presentó rHB, pero no así los otros 7 tratados con etanercept o adalimumab. Un resumen de 9 casos clínicos publicados de pacientes con EPIB tratados con etanercept se presenta en la tabla 4^{51,61,70,72-75}: los 6 pacientes que no recibieron profilaxis desarrollaron rHB, pero todos evolucionaron favorablemente, 3 con tratamiento con lamivudina y 3 incluso sin dicho tratamiento. Estos resultados sugieren que la rHB con etanercept muy probablemente es menos severa que con infliximab; pero son pocos casos y es difícil de asegurar, teniendo en cuenta además que uno de los pacientes descritos era un caso de reactivación de una HBR⁷², que de forma general se interpreta como producto de una mayor inmunosupresión⁷⁶. De los casos de EPIB tratados con adalimumab (tabla 4)^{73,77-79} también parece inferirse que provocaría una rHB menos severa: de los 4 pacientes que no recibieron profilaxis sólo 3 presentaron rHB (75%), 2 evolucionaron favorablemente con tratamiento antiviral (lamivudina y lamivudina más tenofovir, respectivamente) y 1 sin tratamiento. Según nuestro conocimiento, no se han publicado casos de rHB con certolizumb ni golimumab, probablemente por su reciente aprobación en 2009.

Tabla 4 Casos de reactivación de hepatitis B asociados a la administración de inhibidores de TNF α en pacientes con estado portador inactivo de virus B

Autor, año	N. ^o	Enfermedad	IMS asociado	Prof-LAM	rHB	Evolución
<i>Infliximab</i>						
Michel, 2003 ⁵²	1	Still	Pred	No	Grave	TxH-favorable
Ostumi, 2003 ⁵³	1	AR	Pred + MTX	No	Sí	LAM-favorable
Oniankitan, 2004 ⁵⁴	1	EA	MTX	Sí	No	
Del Valle, 2004 ⁵⁵	1	EC	No	No	Sí	LAM-favorable
Calabrese, 2004 ⁵⁶	1	AR	No	No	Sí	LAM-favorable
Esteve, 2004 ⁵⁷	3	EC	Aza	1 sí	2 sí	1 fallece
Ueno, 2005 ⁵⁸	1	EC	No	Sí	No	
Anelli, 2005 ^{59,a}	1	AR	No	No	Sí	Favorable
Wendling, 2005 ⁶⁰	1	AR	MTX	No	Sí	LAM-favorable
Roux, 2006 ⁶¹	1	EA	No	Sí	No	
Millomming, 2006 ⁶²	1	EC	Aza	No	Sí	LAM-favorable
Calabrese, 2006 ⁶³	1	AR	No	Sí	No	
Colbert, 2007 ⁶³	1	EC	Pred + Aza	No	Sí	LAM-fallece
Madonia, 2007 ^{64,b}	1	EC	Pred	No	Sí	LAM-favorable
Esteve, 2007 ⁶⁵	1	EC	Aza	Sí	Sí	ADV-favorable
Sakellariou, 2007 ⁶⁶	2	AR	No	No	Sí	LAM-favorable
Ojiro, 2008 ⁶⁷	1	EC	6-MP	No	Sí	LAM-favorable
Chung, 2009 ⁶⁸	1	AR	No	No	Sí	ETV-favorable
Conde-Taboada ⁶⁹	1	PSR	No	Sí	No	
Wendling, 2009 ⁷⁰	2	EA	1 MTX	1 sí	2 sí	2º LAM-favorable
Loras, 2010 ⁷¹	3	EC	Aza	1 sí	2 sí	1 fallece
<i>Etanercept</i>						
Roux, 2006 ⁶¹	2	AR	1 MTX	Sí	No	
Caroll, 2008 ⁵¹	1	AR	No	No	Sí	LAM-favorable
Martínez-Montiel, 2008 ⁷²	1	EA	Pred	No	Sí	LAM-favorable
Wendling, 2009 ⁷⁰	2	EA	1 MTX	1 sí	1 sí	LAM-favorable
Li, 2009 ⁷³	1	AR	No	No	Sí	Favorable
Robinson, 2009 ⁷⁴	1	AR	MTX	No	Sí	Favorable
Bordas, 2010 ⁷⁵	1	PSR	CyA	Sí	No	
<i>Adalimumab</i>						
Kaur, 2008 ⁷⁷	1	AR	No	No	Sí	LAM-favorable
Li, 2009 ⁷³	2	AR	No	1 sí	No	
Kaiser, 2009 ⁷⁸	1	PSR	No	No	Sí	Favorable
Verhelst, 2010 ⁷⁹	1	AR	MTX	No	Sí	LAM + TDF-favorable

6-MP: 6 mercaptopurina; ADV: adefovir; AR: artritis reumatoide; Aza: azatioprina; CyA: ciclosporina; EA: espondilitis anquilosante; EC: enfermedad de Crohn; ETV: entecavir; IMS: inmunosupresor; LAM: lamivudina; MTX: metotrexato; Pred: prednisona; Prof: profilaxis; PSR: psoriasis; rHB: reactivación de hepatitis B; TDF: tenofovir; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa; TxH: trasplante hepático.

^aCoinfección por virus delta.

^bHepatitis B resuelta.

Factores de riesgo

Con las evidencias arriba expresadas podemos concluir que la rHB aparece en un rango amplio aproximado del 10 al 80% (cifra media alrededor del 50%) de los pacientes con EPIB tratados con QMT o con inmunosupresores^{24,40,43,80}, pero lo que es evidente es que no se produce en todos. Los análisis multivariantes o no multivariantes no han identificado como factores de riesgo los siguientes^{24,31,39-41,80-84}: a) dependientes del enfermo: sexo masculino y edad joven; b) virales: replicación del VHB y EPIB frente a HBR; c) tipo de tumor: linfo-

ma, cáncer de mama, trasplante de médula ósea; d) fármacos: regímenes de QMT con corticoides, rituximab, alemtuzumab o antraciclinas; la administración de infliximab y los tratamientos con 2 o más inmunosupresores.

El riesgo más alto de rHB ocurre en los pacientes con EPIB que basalmente tienen valores de ADN-VHB elevados en sangre^{81,85,86}. El riesgo es lógicamente mayor en el EPIB que en la HBR, y en esta última mayor en los sujetos que sólo presentan anti-HBc+ o que tienen valores de anti-HBs < 100 UI/ml³¹. Los linfomas son los tumores más frecuentemente asociados a rHB, con tasas que oscilan entre el 24 y el 67%

en pacientes con EPIB^{40,80-82}. Esta incidencia tan alta se ha relacionado con la QMT tan intensiva que es preciso administrar y algunos autores han señalado también una prevalencia más alta de infección por VHB en estos enfermos^{81,87,88}. El trasplante de médula ósea por enfermedades oncohematológicas es un factor de riesgo mayor para la rHB. Ésta se produce en el 50-100% de los pacientes con EPIB y en el 20% de las HBR^{85,89,90}. Estas cifras se justifican por la magnitud de la inmunosupresión necesaria en estos enfermos: dosis altas de QMT con o sin radiación para destruir la médula del receptor antes de perfundir la médula del donante, seguido de una inmunosupresión intensa y prolongada, lo que provoca que la rHB sea tardía y grave^{20,39}.

Los corticoides se usan como inmunosupresores en muchas enfermedades inmunomedidas pero también asociados a regímenes de QMT, sobre todo en el tratamiento de los linfomas. Además de sus efectos inmunosupresores generales antes mencionados, tienen un efecto estimulador directo de la replicación del VHB al interactuar con un receptor glucocorticoideo presente en el genoma del VHB^{91,92} y, probablemente, ésta sea la causa del incremento del riesgo de rHB cuando se asocian a QMT. En efecto, en un estudio prospectivo en 50 pacientes con linfoma aleatorizados para recibir el régimen estándar con o sin corticoides, la incidencia de rHB fue significativamente más alta en el brazo con corticoides (el 72 frente al 38%; p = 0,02)⁹³. Sin embargo, como se expuso antes, no parece que los corticoides administrados solos tengan una gran capacidad de producir rHB, salvo si se administran por vía parenteral, sobre todo si las dosis son altas y el período de administración prolongado. El rituximab fue aprobado en 1997 para el tratamiento del linfoma no hodgkiniano, ya que es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que induce la muerte de los linfocitos B CD20+ por un mecanismo directo de lisis mediada por complemento y citotoxicidad dependiente de anticuerpo, así como por un mecanismo indirecto de apoptosis^{41,42}. Esta acción selectiva sobre los linfocitos B es profunda y prolongada, pues puede durar tanto como 1 año. Actualmente, el rituximab es el tratamiento de primera elección del linfoma no hodgkiniano, generalmente en combinación con otros fármacos (CHOP, CVP), pero también se utiliza en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, artritis reumatoide, enfermedad del injerto contra el huésped, trombocitopenia inmune y collagenopatías^{42,76}. El rituximab es uno de los factores de riesgo de rHB más importantes. En pacientes con EPIB y linfoma tratado con rituximab, solo o asociado a otros quimioterápicos, provoca rHB en el 20-80% de los casos⁹⁴⁻⁹⁷. En una serie de linfomas tratados con QMT, la única diferencia significativa entre el grupo con reactivación desde HBR y sin reactivación fue el tratamiento con rituximab solo o asociado a corticoides⁹⁸. Un metaanálisis de 4 series, que comparaba la rHB en pacientes tratados con QMT y rituximab con pacientes tratados con QMT sin rituximab, obtuvo una *odds ratio* de 5,73 (intervalo de confianza del 95%, 2,01-16,33; z = 3,33; p = 0,0009)⁹⁹. Esta tendencia tan fuerte del rituximab a causar rHB se explica porque el linfocito B juega un papel fundamental y múltiple en la respuesta inmune frente al VHB; además de producir anticuerpos neutralizantes es una célula presentadora de抗原s y potencia la respuesta citotóxica de los linfocitos T CD8. Por tanto, su destrucción dis-

minuye drásticamente la respuesta inmune favoreciéndose la replicación del VHB³⁹. Esto explica también por qué el rituximab puede provocar hepatitis fulminante y muerte en el 50% de los casos de serorreversión de hepatitis resuelta⁴⁰. El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal que se une al antígeno CD52 que expresan los linfocitos B y T, macrófagos y células NK, e induce citólisis mediada por complemento y apoptosis. La linfopenia resultante es severa y mantenida durante más de 1 año, durante el cual hay riesgo elevado de infecciones múltiples y rHB. Por ello, su uso se ha restringido a casos muy seleccionados de enfermedades hematológicas. Por consiguiente hay poca información, pero se ha descrito rHB en el 29% de las HBR con casos de hepatitis grave¹⁰⁰⁻¹⁰². Por ello se considera un factor de riesgo para la rHB⁴². Las antraciclinas (adriamicina/doxorubicina, epirubicina, daunarubicina, idarubicina) se utilizan en regímenes de QMT combinada para tratamiento de linfomas y cáncer de mama, y también se han señalado como un factor de riesgo para la rHB en estos 2 tipos de cáncer, que son en los que con mayor frecuencia se produce rHB^{103,104}. En 1998 se aprobó el infliximab y posteriormente se han introducido en la práctica clínica otros 4 iTNF α (etanercept, adalimumab, certolizumab y golimumab), todos ellos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias articulares o intestinales mediadas inmunológicamente. En estas enfermedades, el TNF α es la citocina patogénicamente dominante y su inhibición mejora la enfermedad, pero el TNF α es también la citocina más importante en la patogenia inmune de la hepatitis B: además de aumentar la producción de todas las células inmunocompetentes, interviene en la inmuñoeliminación citolítica llevada a cabo por los linfocitos citotóxicos CD8 y en la inmuñoeliminación no citolítica junto a otras citocinas producidas por los linfocitos CD4^{105,106}. La administración de fármacos anti-TNF α inhibe todos estos mecanismos, frenando la respuesta inmune anti-VHB y favoreciendo la rHB. En una serie de 25 pacientes portadores de HBsAg y con enfermedad inflamatoria intestinal, la rHB se produjo en el 36% de los casos y el tratamiento con ≥ 2 fármacos inmunosupresores fue un factor predictivo independiente de reactivación⁷¹.

Tratamiento

La primera medida a considerar ante una rHB es suspender el tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, esto puede afectar la eficacia de este tratamiento y, por tanto, hay que valorar bien los beneficios y riesgos antes de tomar esta decisión, sobre todo en pacientes oncológicos. En efecto, la interrupción de la QMT puede ser de hasta 100 días y este retraso puede disminuir la supervivencia¹⁰⁷. El interferón- α no debe administrarse en los casos de rHB, ya que por su acción inmunomoduladora puede causar un brote de hepatitis grave que, sumada a la hepatitis de la reactivación, puede tener consecuencias funestas. La lamivudina es el fármaco antiviral que más se ha utilizado, por estar disponible desde 1999, y ha demostrado ser capaz de inhibir la replicación del VHB y revertir la reactivación. Pero tiene algunos inconvenientes^{29,108,109}: a) su potencia antiviral es media, superior a adefovir pero inferior a entecavir y tenofovir; b) su barrera genética a la resistencia es muy baja, con una tasa de resistencias a los 5 años del 70 frente al

1,2% a los 8 años de entecavir y del 0% a los 5 años de tenofovir; probablemente la tasa de resistencia sea inferior en enfermos con viremia basal baja, pero se ha reportado hasta un 10% de resistencias en pacientes con EPIB tratados con lamivudina⁴³ y la necesidad de asociar adefovir por este motivo⁶⁵; c) en todas las series de tratamiento de la rHB con lamivudina existe mortalidad, con cifras que oscilan entre el 13 y el 80% y una media del 36%^{20,81,110}, es decir, al menos una tercera parte de los enfermos morirá por la rHB, a pesar del tratamiento con lamivudina, quizá porque tiene poca potencia para tratar una hepatitis grave en curso.

Por tanto, en el tratamiento de la rHB los fármacos de primera elección, actualmente deberían ser entecavir o tenofovir. En este sentido, ya se han descrito algunos casos tratados con éxito con entecavir¹¹¹⁻¹¹³ o la asociación de entecavir y tenofovir⁴². Pero una conclusión todavía más importante es que, en estos enfermos con EPIB y riesgo de rHB, se debería intentar evitar la rHB mediante un tratamiento preventivo con fármacos anti-VHB durante el tratamiento con inmunosupresores, con el objetivo de inhibir la replicación del VHB favorecida por el tratamiento inmunosupresor, y así impedir el desarrollo posterior de hepatitis y la mortalidad secundaria a ésta.

Profilaxis

Las evidencias a favor de la profilaxis de la rHB son múltiples. En 8 estudios retrospectivos de pacientes en EPIB y tratados con QMT, la reactivación fue significativamente menor en los que recibieron profilaxis con lamivudina, el 2,4 frente al 56% de los que no la recibieron^{39,40}. En 4 estudios prospectivos de pacientes similares, la reactivación se produjo en el 4% de los que recibieron profilaxis con lamivudina frente al 28% de los controles históricos que no la recibieron^{39,40}. En un ensayo clínico prospectivo y controlado en pacientes con EPIB y linfoma se comparó la profilaxis con lamivudina, desde 2 semanas antes de iniciar la QMT hasta 6 semanas después de ésta, frente al tratamiento con lamivudina cuando ya se había producido la rHB¹¹⁴. La reactivación se produjo en el 53% de los 15 sujetos que no recibieron profilaxis, pero en ninguno de los 15 que la recibieron ($p < 0,01$); la hepatitis se presentó en el 47% de los sin profilaxis y murió por esta causa el 7%. Otro ensayo clínico similar también comparó la profilaxis con lamivudina desde 2 semanas antes de la QMT hasta 2 meses después de ésta con el tratamiento con lamivudina de la rHB¹¹⁵. Hubo de nuevo diferencias significativas a favor de la profilaxis: la rHB ocurrió en el 56% de los pacientes que no realizaron profilaxis y en el 12% de los que sí la realizaron ($p < 0,01$), y presentó hepatitis el 48 frente al 8%, pero no hubo muertes. Un hecho muy importante fue que en el grupo con profilaxis, al suspenderla se produjo un 19% de reactivaciones, con un 15% de hepatitis y un 8% de muertes relacionadas con estas hepatitis; esto indicaba que la profilaxis se debería mantener más allá de 2 meses después de finalizar la QMT. En otro estudio, la profilaxis se continuó hasta 3 meses después de finalizar la QMT y en el seguimiento de 26 meses se reactivó la hepatitis B en el 24% de los pacientes, y el cálculo de probabilidad de rHB alcanzó al 40% a los 40 meses, siendo más frecuente en los pacientes con alta replicación del VHB basalmente¹¹⁶. Por tanto, la profilaxis debería prolongarse

más de 3 meses después de la QMT, sobre todo en pacientes con alta replicación del VHB basal. En un metaanálisis de 14 estudios, con un total de 664 paciente con EPIB y QMT por cánceres diversos, se encontraron también diferencias significativas a favor de la profilaxis con lamivudina frente a los controles sin tratamiento, tanto en reactivación (el 4 frente al 33%) como en hepatitis (el 3 frente al 33%) y muerte (el 2 frente al 7%)⁴³. Finalmente, otra revisión sistemática con metaanálisis que incluyó 21 estudios y 1.146 pacientes con EPIB y QMT por cánceres diversos, encontró también que reactivación, hepatitis y muerte eran significativamente menores en el grupo con profilaxis con lamivudina¹¹⁷. Los resultados de los estudios sobre rHB en pacientes con EPIB y cáncer de mama tratados con QMT también son favorables a la profilaxis. En 2 estudios retrospectivos, la rHB se produjo en el 2 y el 5% de los que recibieron profilaxis con lamivudina frente al 21 y el 20% de los que no la recibieron^{118,119}. Y es de destacar que en ambos estudios el porcentaje de enfermos que tuvo que interrumpir el tratamiento fue superior en el grupo que no realizaba profilaxis: el 15 y el 20% frente al 4 y el 5%, respectivamente^{118,119}. En un estudio prospectivo controlado y aleatorizado, 21 pacientes realizaron profilaxis con lamivudina desde 1 semana antes hasta 8 semanas después de la QMT y otros 21 formaron el grupo control, y presentaron rHB el 0 y el 29%, respectivamente¹²⁰. En cuanto a los tratamientos biológicos con iTNF α , ninguno de los 13 casos comunicados que realizaron profilaxis desarrolló rHB (tabla 4) y sólo uno de ellos tuvo que asociar adefovir tras desarrollar resistencia a la lamivudina⁶⁵.

Por tanto, todos los estudios publicados concluyen que la profilaxis con lamivudina disminuye significativamente la rHB y es mejor que esperar a tratar la rHB. Así lo recomiendan las guías de práctica clínica de la Asociación Europea de Hepatología²⁹, de la Asociación Americana de Hepatología^{108,109}, del Colegio Americano de Reumatología¹²¹ y de los CDC (Centres for Disease Control) americanos¹²². Según estas guías se debe realizar basalmente un cribado de VHB (HBsAg, anti-HBc y anti-HBs) en todos los pacientes que vayan a recibir QMT o tratamiento inmunosupresor, medida que se ha mostrado coste-eficaz¹²³. En los pacientes seronegativos debería valorarse la posibilidad de recibir la vacuna anti-VHB, salvo en los casos en que se vaya a administrar rituximab, ya que la depleción de linfocitos B es tan profunda que la vacuna fracasa (hasta los anti-HBs existentes previamente suelen disminuir o desaparecer durante el tratamiento con rituximab)¹²⁴. En los pacientes con HBsAg+, si se trata de una hepatitis crónica hasta entonces no conocida se debe comenzar tratamiento con entecavir o tenofovir, y seguir la pauta de tratamiento habitual. Pero si se trata de un EPIB se debería instaurar profilaxis de la rHB con análogos de los nucleós(t)idos desde al menos 1 semana antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor hasta 6-12 meses después. En cuanto al fármaco a utilizar, aunque la experiencia ha sido masivamente con lamivudina, hay dudas razonables sobre si se debe usar siempre, ya que, por un lado, actualmente se dispone de 2 medicamentos más potentes y con menor tasa de resistencias como el entecavir y el tenofovir y, por otro, en los estudios previamente expuestos la profilaxis con lamivudina no siempre fue eficaz pues no impidió la rHB en el 2-12% de los casos durante la profilaxis, y en el 19% después de ésta con una mortalidad

dad del 8%. A ello debe contribuir no sólo su potencia antiviral media, sino también la posibilidad de aparición de resistencias. En una serie de 115 pacientes con EPIB y QMT por diferentes neoplasias se administró lamivudina profiláctica a todos y se comprobó *breakthrough* virológico por resistencia a la lamivudina en 4 enfermos (3,47%) a los 11 meses de media de tratamiento¹²⁵. En otra serie de pacientes con linfoma tratados con lamivudina, la tasa de resistencias al año fue del 3,3%¹²⁶, lejos del 32% de los sujetos inmunocompetentes con hepatitis crónica, pero también del 0% descrito con entecavir o tenofovir. Por todo ello, las guías de práctica clínica recomiendan administrar lamivudina (100 mg/día) si el tratamiento inmunosupresor va a durar menos de 1 año y los valores séricos de ADN-VHB son bajos (< 2.000 UI/ml)^{29,108,109}, y administrar entecavir (0,5 mg/día) o tenofovir (300 mg/día) en los casos restantes. Las primeras publicaciones sobre profilaxis de rHB con entecavir son muy alentadoras: en una miniserie de 5 casos de pacientes con EPIB y artritis reumatoide tratada con inmunosupresores, los 3 pacientes que recibieron profilaxis con entecavir no desarrollaron rHB, pero sí los otros 2. En una serie de 16 pacientes con HBsAg+ (12 EPIB y 4 hepatitis crónicas) y diferentes enfermedades neoplásicas y autoinmunes tratadas con inmunosupresores, todos ellos recibieron profilaxis de rHB con entecavir y ninguno desarrolló rHB¹²⁷. En otra serie de 33 enfermos con EPIB y diferentes tipos de tumores tratados con QMT se administró profilaxis de rHB con entecavir a todos ellos y ninguno presentó rHB¹²⁸. Aunque las guías dicen que la profilaxis debe prolongarse 6-12 meses después de finalizar el tratamiento inmunosupresor, no hay evidencias que lo avalen más allá de que 3 meses es insuficiente y que la suspensión de la profilaxis a los 6 meses de haber finalizado el tratamiento inmunosupresor puede, en algunos casos, seguirse de rHB y hepatitis, y que ésta puede ser mortal^{115,116,129}. Hasta tener más información, lo prudente sería prolongar la profilaxis 12 meses después de haber finalizado el tratamiento inmunosupresor y, posteriormente, hacer un seguimiento con determinaciones secuenciales de ADN-VHB y transaminasas. Un período superior a 1 año se debería valorar en determinadas situaciones que cursan con inmunosupresión profunda y prolongada, como el tratamiento con rituximab o el trasplante de médula ósea. Un tercio de los casos de rHB por rituximab ocurre después de los 6 meses desde la última dosis⁹⁹ y se ha descrito rHB entre 1 y 3 años después de recibir un trasplante de médula ósea^{20,116}, por lo que algunos autores han sugerido que en este último caso la profilaxis podría ser hasta de por vida²⁰.

Reactivación de la hepatitis B en pacientes con hepatitis B resuelta

Frecuencia y posibles factores de riesgo

Los sujetos con HBR (anti-HBc y/o anti-HBs+), si tienen una IBO, pueden presentar una rHB cuando son sometidos a un tratamiento con quimioterápicos o inmunosupresores. La frecuencia exacta de la rHB en la HBR es difícil de precisar, porque la información existente es escasa y con datos a veces contradictorios, pero indudablemente es inferior a la

de los pacientes con EPIB que tienen una infección por VHB patente.

En una serie de 100 pacientes con linfoma tratados con QMT, la rHB se produjo en el 48% de los 27 pacientes con EPIB y sólo en el 4% de los 51 pacientes con HBR⁸⁰. En un metaanálisis de 14 estudios con 475 pacientes con EPIB y cáncer tratado con QMT, la rHB se produjo como media en el 33% (rango: 24-88%)⁴³. Frente a ello, series recientes de enfermos con HBR y linfoma tratado con QMT han hallado una incidencia de rHB del 0,8 al 8%¹³⁰⁻¹³³. Por otro lado, se han descrito casos clínicos aislados de rHB en pacientes con HBR y enfermedades no neoplásicas de base inmune tratadas con diferentes inmunosupresores: prednisona⁴⁹, metotrexato^{134,135}, infliximab⁶⁴ y etanercept⁷². Y en los 2 últimos años han aparecido las primeras series de sujetos con enfermedades autoinmunes tratadas con inmunosupresores (tabla 5)^{71,136-138}, y la incidencia es controvertida: 2 series con frecuencia baja (0-1,5%) y 2 series con frecuencia alta (16-17%).

Por tanto, en los pacientes con HBR sometidos a QMT o tratamiento inmunosupresor, la frecuencia de la rHB es baja: 0-17%. No obstante, esta cifra podría ser mayor en enfermos con factores de riesgo para la rHB. Los 2 factores de riesgo mayores son la presencia de ADN-VHB en sangre y el trasplante de médula ósea^{98,132}. La detección de ADN-VHB en sangre de un paciente con HBR indica inequívocamente que hay una IBO y, a todos los efectos, debe considerarse como un sujeto con EPIB incluyendo la aplicación de profilaxis de rHB si va a recibir un tratamiento inmunosupresor. Según nuestro conocimiento, sólo existe 1 caso de HBR tratado con inmunosupresores en el que, a pesar de tener ADN-VHB en sangre, no se realizó profilaxis de rHB y lógicamente se produjo la rHB¹³⁵. En el trasplante de médula ósea, la rHB se produce en el 40% a los 2 años y el 70% a los 5 años⁹⁰, y a largo plazo puede alcanzar el 100%¹³⁹. El factor de riesgo más estudiado ha sido el rituximab, pero los datos no son concluyentes. Evans et al⁹⁹ recopilaron 16 casos clínicos, publicados entre 2001 y 2009, de pacientes con HBR y linfoma no hodgkiniano que presentaron rHB asociada a QMT conteniendo rituximab. Todos ellos desarrollaron hepatitis (100%), la cual, a pesar de ser tratada con diferentes análogos de los nucleós(t)idos, provocó fallo hepático en 10 casos (63%) y muerte en 8 casos (50%)⁹⁹. Sin embargo, hay series de pacientes con distintos tipos de linfoma tratados con rituximab asociado a QMT con resultados divergentes (tabla 6)^{95,96,98,130-133,140-145}, pues en algunos casos la rHB supera el 8% (15-100%), pero en otros no (4-4,2%). Y en las series con 2 brazos de tratamiento, con y sin rituximab, la tasa de rHB es siempre superior en el grupo tratado con rituximab, pero el porcentaje nunca supera el 8% (tabla 6). Otro posible factor de riesgo es la presencia aislada de anti-HBc, pero de nuevo las evidencias son contradictorias. En 56 pacientes que recibieron QMT por tumores no hematológicos, la rHB se detectó en el 23% de los 13 enfermos que sólo tenían anti-HBc+, frente al 0% de los 43 enfermos que tenían anti-HBc y anti-HBs+¹⁴⁶. Sin embargo, en 294 enfermos con linfoma tratado con QMT conteniendo rituximab, la incidencia de la rHB fue similar en los 152 que tenían sólo anti-HBc+ (2,6%), los 121 que tenían anti-HBc y anti-HBs+ (2,5%) y los 21 que sólo tenían anti-HBs (4,8%)⁹⁸. Un último factor de riesgo podría ser los títulos de anti-HBs < 100 UI/ml¹³². En este sentido, los valores bajos de anti-HBs basalmente favo-

Tabla 5 Reactivación de la hepatitis B (rHB) en pacientes con hepatitis B resuelta y enfermedades no malignas tratadas con inmunosupresores (IMS)

	N.º pacientes	Enfermedad	IMS	rHB	Comentario
Urata, 2010 ¹³⁶	38	Reumáticas ^a	ETN	6/38 (16%)	Seguimiento 1 año
Vassilopoulos, 2010 ¹³⁷	19	Reumáticas ^a	iTNF α	0/19 (0%)	Seguimiento > 2 años
Kato, 2011 ¹³⁸	35	Autoinmunes ^b	Varios ^c	6/35 (17%)	Correlación con título basal de anti-HBs
Loras, 2011 ⁷¹	65	EII	Varios ^c	1/65 (1,5%)	La rHB en paciente con IFX + Aza

Aza: azatioprina; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; ETN: etanercept; IFX: infliximab; iTNF α : inhibidores del factor de necrosis tumoral α (infliximab, etanercept, adalimumab).

^aArtritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica.

^bLupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, polimiositis, dermatomiositis, púrpura trombopénica idiopática, enfermedad de Still, anemia hemolítica autoinmune.

^cCorticoides y/o azatioprina, y/o metotrexato, y/o ciclosporina, y/o tacrolimus, y/o iTNF α .

Tabla 6 Reactivación de la hepatitis B (rHB) en pacientes con hepatitis B resuelta (HBR) y linfoma tratados con quimioterapia (QMT) conteniendo rituximab (R)

	Linfoma	QMT	rHB	Mortalidad	Intervalo desde la última dosis de R o QMT
<i>Series sin brazo control</i>					
Li, 2007 ¹⁴⁰	LNH-LCBGD	R-CHOP	5/11 (45%)	40%	nc
Hanbali, 2009 ⁹⁵	Diferentes tipos de LNH	R-variable	7/26 (27%)	NC	6,2 meses
Kusumoto, 2009 ⁹⁶	Diferentes tipos de LNH	R-variable	40/40 (100%)	50%	nc
Metzler, 2008 ¹⁴¹	LNH-CD-20+	R-variable	3/20 (15%)	0%	> 12 meses
Pei, 2010 ¹⁴²	Diferentes tipos de LNH	R-variable	4/95 (4,2%)	2,1%	0-7 meses
Koo, 2011 ¹³³	Diferentes tipos de LNH	R-variable	2/48% (4%)	50%	6 meses
<i>Series con brazo control</i>					
Koo, 2010 ¹³¹	Diferentes tipos de LNH	R-variable	1/46 (2,2%)	100%	2 meses
		Variable	0/21 (0%)	0%	
Hui, 2006 ⁹⁸	Todo tipo de LNH y LH	R-variable	7/88 (8%)	43%	8-212 semanas
		Variable	1/145 (0,7%)	0%	
Targhetta, 2008 ¹³⁰	LNH y LCBGD	R-variable	2/74 (2,7%)	0%	nc
		Variable	2/245 (0,8%)	0%	
Yeo, 2009 ¹⁴³	LCBDG	R-CHOP	5/21 (24%)	20%	1-5 meses
		CHOP	0/25 (0%)	0%	
Fukushima, 2009 ¹⁴⁴	Todos subtipos de L	R-variable	2/32 (6%)	0%	8 meses
		Variable	0/16 (0%)	0%	
Ji, 2010 ¹⁴⁵	LCBDG	R-CHOP	1/43 (2.3%)	0%	3 semanas
		CHOP	0/45 (0%)	0%	

CHOP: ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona; L: linfoma; LCBGD: linfoma de células B grandes difuso; LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfoma no hodgkiniano; nc: no consta.

recen el desarrollo de rHB¹³⁸ y su descenso progresivo durante el tratamiento inmunosupresor se correlaciona con la aparición de rHB⁹⁰, por lo que se ha sugerido que su determinación periódica podría servir para mejorar el manejo de estos pacientes¹³⁸.

Manifestaciones clínicas

La rHB se suele producir tardíamente, como media a los 4 meses de iniciar el tratamiento. Las manifestaciones clíni-

cas principales son: *a*) detección de nuevo del ADN-VHB en sangre (o su elevación si era detectable), generalmente con reaparición del HBsAg o incluso del HBeAg, y aclaramiento de los anti-HBs; *b*) incremento del valor de las transaminasas en el contexto de una hepatitis de novo^{20,39}. Esta hepatitis, con una frecuencia mayor de lo que en principio cabría esperar de una situación basal de HBR, suele ser grave^{20,39}. En efecto, la hepatitis de novo, comparada con la hepatitis aguda habitual, produce mayor número de hepatitis fulminante (el 26 frente al 4%; $p < 0,05$) y de muerte por

hepatitis (el 100 frente al 47%; $p < 0,05$)¹⁴⁷. La rHB en la HBR, comparada con la rHB en el EPIB, causa el mismo número de hepatitis fulminante (el 38 frente al 40%) y de muerte secundaria (el 20 frente al 25%)¹⁴⁸.

Tratamiento o profilaxis

Como se ha expuesto, la hepatitis de novo puede ser grave e incluso mortal y, al igual que sucede con la rHB en el EPIB, el tratamiento con lamivudina no siempre es eficaz: 2 de los 3 enfermos de la serie de Borentain et al fallecieron a pesar del tratamiento con lamivudina¹³². Por consiguiente, extrapolando la conclusión a la que se ha llegado en los enfermos con EPIB, no se debería esperar a que se produjese la rHB para aplicar un tratamiento anti-VHB, sino que se debería intentar prevenir la rHB administrando un tratamiento profiláctico.

Pero hay muy poca información acerca de la profilaxis de la rHB en individuos con HBR. En 58 pacientes con neoplasias hematológicas tratadas con diferentes regímenes de QMT y serología de HBR se practicó profilaxis con lamivudina, y sólo uno de ellos (2%) presentó rHB⁴⁹. Al igual que en los pacientes con EPIB, la lamivudina no impidió la rHB en todos los casos. En una serie de 63 pacientes con HBR y linfoma tratado con QMT conteniendo rituximab se determinó basalmente la existencia de ADN-VHB en sangre por PCR, en 3 pacientes se detectaron valores muy bajos de ADN-VHB, por lo que se administró profilaxis de rHB con entecavir y no se produjo rHB en ningún caso; en los restantes 60 pacientes no se halló ADN-VHB y se realizó una determinación mensual de ADN-VHB en sangre hasta 12 meses después de finalizar la QMT, con el objetivo de detectar precozmente una posible rHB, la cual apareció en 3 casos (5%); en 2 de ellos tras la primera detección del ADN-VHB se administró entecavir y evolucionaron favorablemente sin desarrollar hepatitis; en el tercer caso, la detección del ADN-VHB y la hepatitis fueron simultáneas y el tratamiento con entecavir fue eficaz¹⁵⁰.

La administración de profilaxis a todos los individuos con serología compatible con contacto previo con VHB (anti HBc y/o anti-HBs+) es una medida muy controvertida: aplicar profilaxis universal teniendo en cuenta que el número de personas que van a presentar rHB es inferior al 10% y que, de ellos, menos del 40% desarrollará hepatitis fulminante con riesgo de muerte, muy probablemente no es una medida coste-efectiva. Los datos de los pocos estudios que hemos expuesto sugieren que en la HBR se debería buscar la existencia de ADN-VHB en sangre antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor, y la profilaxis sólo se debería realizar en los pocos pacientes con ADN-VHB+. Pero en aquellos con ADN-VHB indetectable sería suficiente una monitorización estrecha del ADN-VHB e iniciar precozmente un tratamiento anticipado a la hepatitis, es decir, cuando se detecte el ADN-VHB por primera vez y antes de que se eleven las transaminasas.

Ninguna de las guías de práctica clínica actuales^{29,108,109} ni las opiniones de expertos^{20,24,31,37,40,41} aconsejan la profilaxis universal. Todos los autores están de acuerdo en realizar un seguimiento estrecho del ADN-VHB y administrar un tratamiento precoz anticipado a la hepatitis. Pero donde no hay un criterio homogéneo es en si hay que realizar profilaxis en

algún otro tipo de pacientes. Por ejemplo, la guía europea²⁹ indica profilaxis en el trasplante de médula ósea, pero no así la guía americana^{108,109}. Y algunos de los autores que en los 2 últimos años han publicado sus recomendaciones, no recomiendan la profilaxis en ningún caso¹⁴², otros en los pacientes con ADN-VHB+^{24,31,39,41,131,151}, y otros también en el trasplante de médula ósea y/o uso del rituximab^{39,41,151}. Aunque la recomendación general es realizar un seguimiento estrecho del ADN-VHB, esta medida llevada a la práctica clínica tiene sus inconvenientes. Basado en la cinética de la reactivación del VHB, la determinación del ADN-VHB debería realizarse cada 4 semanas^{98,152,153}, y el resultado de esta determinación y la toma de decisiones clínicas (atención del paciente a distancia o en consulta) deberían ser casi inmediatos, ya que el intervalo desde que se detecta el ADN-VHB en sangre hasta que se produce la hepatitis puede ser muy corto y, como hemos mencionado previamente, la hepatitis establecida puede ser grave en muchos casos. Se necesitan estudios de coste-eficacia de esta pauta frente a la administración de profilaxis, al menos en los subgrupos de pacientes de alto riesgo (rituximab, trasplante de médula ósea). Algunos autores han sugerido realizar los controles no cada mes, sino después de cada ciclo de tratamiento⁴¹, aunque esto no es aplicable cuando el tratamiento inmunosupresor es continuo. Y también hay autores que realizan determinaciones seriadas de los títulos de anti-HBs e inician tratamiento antiviral si caen por debajo de valores protectores^{24,138}. No hay recomendaciones claras acerca de qué fármaco utilizar para realizar el tratamiento precoz anticipado a la hepatitis y/o la profilaxis, pero probablemente deben seguirse las mismas pautas que en los sujetos con EPIB: si la administración del análogo de nucleós(t)idos va a prolongarse menos de 1 año se utilizaría lamivudina y en caso contrario entecavir o tenofovir. El tiempo que debería continuar la administración del análogo de nucleós(t)ido después de finalizar el tratamiento inmunosupresor no está definido. Se ha sugerido que, guiado por determinaciones seriadas de los títulos de anti-HBs, debería continuarse hasta que éstos volviesen a los valores previos al tratamiento¹²⁴.

Conclusiones

En el algoritmo de la figura 3 se resume el manejo de la hepatitis B en los pacientes que son tratados con QMT o fármacos inmunosupresores. En todos los pacientes en los que se indique este tipo de tratamientos, se debe realizar un cribado de infección actual o pasada por VHB mediante la determinación de una serología básica: HBsAg, anti-HBc y anti-HBs. En los casos totalmente seronegativos, que no han tenido contacto con el VHB, se puede iniciar el tratamiento de QMT o inmunosupresor, a la vez que se valora la posibilidad de recibir la vacuna antihepatitis B.

Los pacientes con HBsAg deben ser estudiados y clasificados en hepatitis crónica, inmunotolerantes o EPIB. Los enfermos con hepatitis crónica (ADN-VHB > 2.000 UI/ml, HBeAg positivo o negativo, ALT elevada, lesión hepática activa) deben iniciar tratamiento con entecavir o tenofovir de forma indefinida, como lo harían si no fuesen a recibir tratamiento inmunosupresor. Los sujetos inmunotolerantes

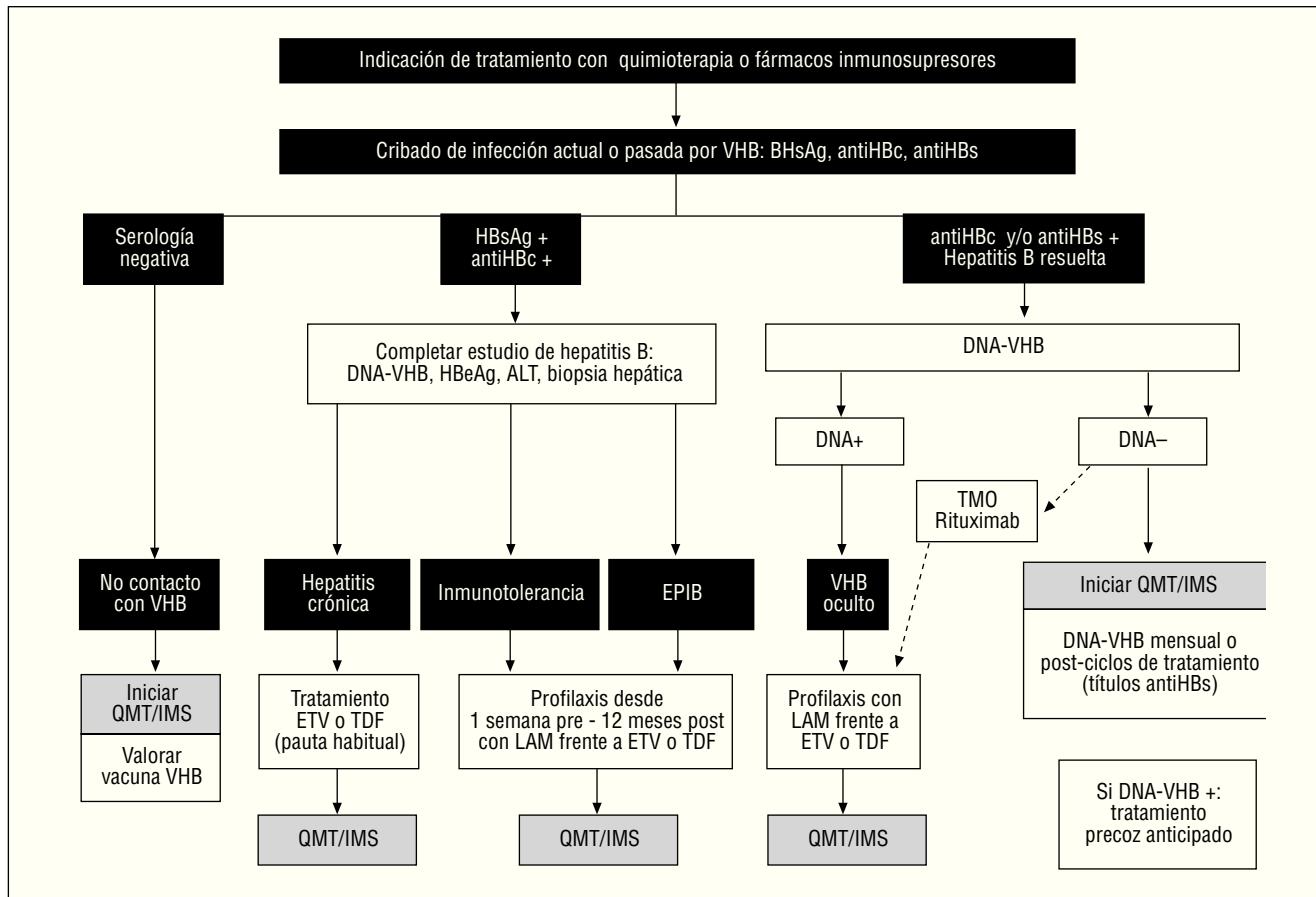


Figura 3 Algoritmo para el manejo de los pacientes con hepatitis B que reciben un tratamiento inmunosupresor. ALT: alanina-aminotransferasa; EPIB: estado portador inactivo de virus B; ETV: entecavir; IMS: fármacos inmunosupresores; LAM: lamivudina; QMT: quimioterapia; TDF: tenofovir; TMO: trasplante de médula ósea; VHB: virus de la hepatitis B.

(ADN-VHB > 20.000 UI/ml, HBeAg+, ALT normal, sin lesión hepática) o con EPIB (ADN-VHB < 2.000 UI/ml, HBeAg-, anti-HBe+, ALT normal) deben recibir profilaxis de rHB desde al menos 1 semana antes hasta 12 meses después de haber finalizado el tratamiento inmunosupresor; períodos más largos deberían valorarse en pacientes tratados con rituximab o trasplante de médula ósea. La profilaxis debería realizarse con lamivudina si el ADN-VHB es < 2.000 UI/ml y la duración del tratamiento inmunosupresor inferior a 1 año. En los restantes casos deberían utilizarse fármacos con mayor potencia antiviral y barrera genética a la resistencia, como entecavir o tenofovir. Finalizada la profilaxis es recomendable realizar un seguimiento de los valores de ADN-VHB y ALT durante 1 año.

En los pacientes con HBR (HBsAg- con anti-HBc y/o anti-HBs+) se debe buscar la existencia de ADN-VHB en sangre mediante un método de PCR con alta sensibilidad. Si se detecta ADN-VHB existe una IBO y se debe iniciar profilaxis de rHB con la misma pauta que en los sujetos con EPIB. Algunos autores, aunque la detección de ADN-VHB sea negativa, también indican profilaxis de rHB en los enfermos que reciben un trasplante de médula ósea o inmunosupresión con rituximab. Hecha esta salvedad, todos los autores están de acuerdo en que en los pacientes con ADN-VHB indetectable

debe realizarse un seguimiento estrecho durante el tratamiento inmunosupresor determinando regularmente el ADN-VHB y, según algunos autores, también los títulos de anti-HBs si inicialmente eran positivos. La pauta óptima de monitorización de estos parámetros no está definida, y se ha indicado una frecuencia mensual o después de cada ciclo de tratamiento. La detección de ADN-VHB en un control indica rHB y obliga a iniciar de inmediato un tratamiento con análogos de nucleós(t)idos que se anticipe al desarrollo de una hepatitis potencialmente grave.

Bibliografía

- Wands JR, Chura CM, Roll FJ, Massrey WC. Serial studies of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology*. 1975;68:105-12.
- Day F, Link E, Thursky K, Rischin D. Current hepatitis B screening practices and clinical experience of reactivation in patients undergoing chemotherapy for solid tumors: a nationwide survey of medical oncologists. *J Oncol Pract*. 2011; 7:145-7.

3. Khokhar OS, Farhadi A, McGrall L, Lewis JH. Oncologists and hepatitis B: a survey to determine current level of awareness and practice of antiviral prophylaxis to prevent reactivation. *Cancer Chemotherapy*. 2009;55:69-75.
4. Stine J, Khokhar O, Charalambopoulos J, Shanmugam V, Lewis J. Rheumatologists awareness of and screening practices for hepatitis B virus infection prior to initiating immunomodulatory therapy. *Arthr Care Res.* 2010;62:704-11.
5. Poupartin C, Nahon S, Pariente A, Cadanel JF, Renou C. Hepatitis B reactivation in patients with inflammatory bowel disease: a prospective survey on screening and prevention practices at general hospitals in France. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:669-70.
6. Block TM, Guo H, Guo JT. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. *Clin Liver Dis.* 2007;11:685-706.
7. Zoulim F. New insight on HBV persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol.* 2005;42:302-8.
8. Thimme R, Wieland S, Steiger C, Ghrayeb J, Reimann K, Purcell R, et al. CD8(+) T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. *J Virol.* 2003;77:68-76.
9. Reherman B. Intrahepatic T cells in hepatitis B: viral control versus liver cell injury. *J Exp Med.* 2000;191:1263-8.
10. Ben-Ari Z, Mor E, Papo O, Kfir B, Sulkes J, Tambur A, et al. Cytokine gene polymorphisms in patients infected with hepatitis B virus. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:144-50.
11. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection. Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med.* 2004;350:1118-29.
12. Shi YH, Shi CH. Molecular characteristics and stages of chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2009;15:3099-105.
13. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004;11:97-107.
14. Manno M, Cammà C, Schepis F, Bassi F, Gelmini R, Giannini F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology.* 2004;127:756-63.
15. Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up. *Hepatology.* 2007;45:1187-92.
16. Romero M, Madejón A, Fernández-Rodríguez C, García-Samaniego J. Clinical significance of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2011;17:1549-52.
17. Aller R, Gutiérrez ML, García-Samaniego J, Fernández-Rodríguez C, Lledó JL, Castellano G. Patogénesis of occult chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2011;17:1543-8.
18. Raimondo G, Navarra G, Mondello S, Costantino L, Coloredo G, Cucinotta E, et al. Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease. *J Hepatol.* 2008;48:743-6.
19. Larrubia JR. Occult hepatitis B virus infection: A complex entity with relevant clinical implications. *World J Gastroenterol.* 2011;17:1529-30.
20. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology.* 2009;49:S156-65.
21. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology.* 2004;39:857-61.
22. Fattovich G, Brollo L, Alberti A, Realdi G, Pontisso P, Giustina G, et al. Spontaneous reactivation of hepatitis B virus infection in patients with chronic type B hepatitis. *Liver.* 1990;10:141-6.
23. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, Lavarone M, Lunghi G, Colombo M. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology.* 2005;42:1414-9.
24. Roche B, Samuel D. The difficulties of managing severe hepatitis B virus reactivation. *Liver Int.* 2011;31:104-10.
25. Song BC, Suh DJ, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Hepatitis B antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology.* 2000;32:803-6.
26. Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM, Liaw YF. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. *Hepatology.* 2003;38:1267-73.
27. Ryu S, Chung Y, Choi M, Kim J, Shin J, Jang M, et al. Long-term additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudine-induced HBeAg loss: a prospective study. *J Hepatol.* 2003;39:614-9.
28. Benhamou Y. Hepatitis B in the HIV-coinfected patient. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45 Suppl 2:S57-65.
29. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009;50:227-42.
30. Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med.* 2008;9:82-8.
31. Wursthorn K, Wedemeyer H, Manns M. Managing HBV in patients with impaired immunity. *Gut.* 2010;59:1430-45.
32. Sánchez-Atrio A, Álvarez-Mon M. Fármacos inmunomoduladores. En: Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, editores. *Velázquez Farmacología Básica y Clínica.* 17.^a ed. Madrid: Panamericana; 2005. p. 549-61.
33. Cos MA, Merino J. Farmacología de la respuesta inmunitaria. En: Flórez J, Aruijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología Humana.* 5.^a ed. Barcelona: Elservier Masson; 2008. p. 457-91.
34. Salinas P. Fármacos antineoplásicos. En: Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, editores. *Velázquez Farmacología Básica y Clínica.* 17.^a ed. Madrid: Panamericana; 2005. p. 955-78.
35. Flórez J. Quimioterapia antineoplásica. En: Flórez J, Aruijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología Humana.* 5.^a ed. Barcelona: Elservier Masson; 2008. p. 1129-71.
36. Xunrong L, Yan AW, Liang R, Lau GK. Hepatitis B virus (HBV) reactivation after cytotoxic or immunosuppressive therapy-pathogenesis and management. *Rev Med Virol.* 2001;11:287-99.
37. Lazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol.* 2007;136:699-712.
38. Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2009;113:3147-53.
39. Manzano ML, Castellano G. Reactivation of hepatitis B virus infection after cytotoxic chemotherapy or immunosuppressive therapy. *World J Gastroenterol.* 2011;17:1531-7.
40. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology.* 2006;43:209-20.
41. Lubel JS, Angus PW. Hepatitis B reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy: Diagnosis and management. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:864-71.
42. Mastroianni CM, Lichtner M, Citton R, Del Borgo C, Rago A, Martina H, et al. Current trends in management of hepatitis B virus reactivation in the biologic therapy era. *World J Gastroenterol.* 2011;17:3881-7.
43. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang J, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med.* 2008;145:519-28.

44. Onwubalili JK. Fulminant hepatic failure in nephrotic syndrome related to withdrawal of immunosuppressive therapy. *Postgrad Med J.* 1988;64:325-7.
45. Ito S, Nakazono K, Murasawa A, Mita Y, Hta K, Saito N, et al. Development of fulminant hepatitis B (precore variant mutant type) after the discontinuation of low-dose methotrexate therapy in a rheumatoid arthritis patient. *Arthritis Rheum.* 2001;44:339-42.
46. 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.
47. Zeitz J, Mullhaupt B, Fruehauf H, Rogler G, Vavricka SR. Hepatic failure due to hepatitis B reactivation in a patient with ulcerative colitis treated with prednisone. *Hepatology.* 2009;50:653-4.
48. Sacco R, Bertini M, Bresci G, Romano A, Altomare E, Capria A. Entecavir for hepatitis B virus flare treatment in patients with Crohn's disease. *Hepatogastroenterology.* 2010;57:242-5.
49. Cheng J, Li JB, Sun QL, Li X. Reactivation of hepatitis B virus after steroid treatment in rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 2011;38:181-2.
50. Kim TW, Kim MN, Kwon JW, Kim KM, Kim SH, Kim W, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease treated with corticosteroids. *Respirology.* 2010;15:1092-7.
51. Carroll MB, Bond MI. Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with chronic hepatitis B infection. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;38:208-17.
52. Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset Still's disease. *J Rheumatol.* 2003;30:1624-5.
53. Ostumi P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:686-7.
54. Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, Mallat A, Chevalier X, Pawlotsky JM, et al. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol.* 2004;31:107-9.
55. Del Valle M, Gómez-Camacho F, Poyato-González A, Iglesias-Flores EM, De Dios Vega JF, Sancho-Zapatero R. Infliximab therapy in a patient with Crohn's disease and chronic hepatitis B virus infection. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:701-2.
56. Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis.* 2004;63 Suppl 2:ii18-24.
57. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suárez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut.* 2004;53:1363-5.
58. Ueno Y, Tanaka S, Shimamoto M, Miyanaka Y, Hiyama T, Ito M, et al. Infliximab therapy for Crohn's disease in patient with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci.* 2005;50:163-6.
59. Anelli MG, Torres DD, Manno C, Scioscia C, Iannone F, Covelli M, et al. Improvement of renal function and disappearance of hepatitis B virus DNA in a patient with rheumatoid arthritis and renal amyloidosis following treatment with infliximab. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2519-20.
60. Wendling D, Ange B, Bettinger D, Lohse A, Le Huede G, Bresson-Hadni S, et al. Reactivation of a latent precore mutant hepatitis B virus related chronic hepatitis during infliximab treatment for severe spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:788-9.
61. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Safety of anti-TNF α therapy in rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology.* 2006;45:1294-7.
62. Milloning G, Kern M, Ludwigczek O, Nachbaur K, Vogel W. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol.* 2006;12:974-6.
63. Colbert C, Chavarria A, Berkelhammer C. Fulminant hepatic failure in chronic hepatitis B on withdrawal of corticosteroids, azathioprine and infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1453-4.
64. Madonia S, Orlando, Scimeca D, Olivo M, Rossi F, Cottone M. Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:508-9.
65. Esteve M, Loras C, González-Huix F. Lamivudine resistance and exacerbation of hepatitis B in infliximab-treated Crohn's disease patient. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1450-1.
66. Sakellariou GT, Chatzigiannis I. Long-term anti-TNF α therapy for ankylosing spondylitis in two patients with chronic HBV infection. *Clin Rheumatol.* 2007;26:950-2.
67. Ojiro K, Naganuma M, Ebinuma H, Kunimoto M, Tada S, Ogata H, et al. Reactivation of hepatitis B in a patient with Crohn's disease treated with infliximab. *J Gastroenterol.* 2008;43:397-401.
68. Chung SJ, Kim JK, Park MC, Park YB, Lee SK. Reactivation of hepatitis B viral infection in inactive HBsAg carriers following anti-tumor necrosis factor- α therapy. *J Rheumatol.* 2009;36:1-5.
69. Conde-Taboada A, Pedraz-Muñoz J, Campos-Muñoz L, López-Bran E. Infliximab treatment for severe psoriasis in a patient with active hepatitis B virus infection. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:1077-80.
70. Wendling D, Di Martino V, Prati C, Toussirot E, Herbein G. Spondyloarthritis and chronic B hepatitis. Effect of anti-TNF therapy. *Joint Bone Spine.* 2009;76:308-11.
71. Loras C, Gisbert JP, Mínguez M, Merino O, Bujanda L, Saro L, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut.* 2010;59:1340-6.
72. Martínez-Montiel P, Solís JA, Chirinos JA, Casis B, Sánchez F, Rodríguez S. Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient. *Liver Int.* 2008;28:718-20.
73. Li S, Kaur PP, Chan V, Berney S. Use of tumor necrosis factor- α (TNF- α) antagonist infliximab, etanercept, and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective record review of 11 patients. *Clin Rheumatol.* 2009;28:787-91.
74. Robinson H, Walker-Bone K. Anti-TNF α therapy for rheumatoid arthritis among patients with chronic hepatitis B infection. *Rheumatology.* 2009;48:450-1.
75. Bordàs X, Martín-Sala S. Etanercept e infección crónica por virus de la hepatitis C y B. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101 Supl 1:82-7.
76. Villadolid J, LaPlant K, Markham M, Nelson D, George T. Hepatitis B reactivation and rituximab in the oncology practice. *Oncologist.* 2010;15:1113-21.
77. Kaur PP, Chan VC, Berney SN. Histological evaluation of liver in two rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B and C treated with TNF-alpha blockade: case reports. *Clin Rheumatol.* 2008;27:1069-71.
78. Kaiser T, Moessner J, Patel K, McHutchinson J, Tillman H. Life threatening liver disease during treatment with monoclonal antibodies. *Brit Med J.* 2009;338:b508.
79. Verhelst X, Orlent H, Colle I, Geerts A, De Vos M, Van Vlierberghe H. Subfulminant hepatitis B during treatment with adalimumab in a patient with rheumatoid arthritis and

- chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22: 494-9.
80. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology.* 1991;100:182-8.
 81. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho W, Steinberg J, Tam J, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol.* 2000;62:299-307.
 82. Yeo W, Zee B, Zhong S, Chan P, Wong W, Ho W, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer.* 2004;90:1306-11.
 83. Carroll M, Forgione M. Use of tumor necrosis factor α inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action. *Clin Rheumatol.* 2010;29:1021-9.
 84. Ferri C, Govoni M, Calabrese L. The A, B, Cs of viral hepatitis in the biologic era. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:443-50.
 85. Lau G, Leung Y, Fong D, Au NY, Kwong YL, Lie A, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2002;99:2324-30.
 86. Zhong S, Yeo W, Schroder C, Chan P, Wong W, Ho W, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load is an important risk factor for HBV reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Virol Hepat.* 2004;11:55-9.
 87. Takai S, Tsurumi H, Ando K, Kasahara S, Sawada M, Yamada T, et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in haematological malignancies and liver injury following chemotherapy. *Eur J Haematol.* 2005;74:158-65.
 88. Liang RH, Lok AS, Lai CL, Chan TK, Todd D, Chiu EK. Hepatitis B infection in patients with lymphomas. *Hematol Oncol.* 1990;8:261-70.
 89. Knoll A, Boehm S, Hahn J, Holler E, Jilg W. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection after allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33:925-9.
 90. Onozawa M, Hashino S, Izumiya K, Kahata K, Chuma M, Mori A, et al. Progresive disappearance of anti-hepatitis surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infection. *Transplantation.* 2005;79:616-9.
 91. Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, Shafritz D. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986;83:1627-31.
 92. Tur-Kaspa R, Shaul Y, Moore DD, Burk R, Okret S, Poellinger L, et al. The glucocorticoid receptor recognizes a specific nucleotide sequence in hepatitis B virus DNA causing increased activity of the HBV enhancer. *Virology.* 1988;167:630-3.
 93. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, et al. Lymphoma Committee of Taiwan Cooperative Oncology Group (TCOG). Steroid free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology.* 2003;37:1320-8.
 94. Wang F, Xu R, Luo H, Zhang D, Jiang W, Huang H, et al. Clinical and prognostic analysis of hepatitis B virus infection in diffuse large B-cell lymphoma. *BMC Cancer.* 2008;8:115.
 95. Hanbali A, Khaled Y. Incidence of hepatitis B reactivation following rituximab therapy. *Am J Hematol.* 2009;84:195.
 96. Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol.* 2009;90:13-23.
 97. Tsutsumi Y, Shigematsu A, Hashino S, Tanaka J, Chiba K, Masauzi N, et al. Analysis of reactivation of hepatitis B virus in the treatment of B cell non-Hodgkin's lymphoma in Hokkaido. *Ann Hematol.* 2009;88:375-7.
 98. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Au WY, Yueng YH, Leung AY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology.* 2006;131:59-68.
 99. Evens A, Jovanovic B, Su YC, Raisch D, Ganger D, Belknap S, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: metaanalysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol.* 2011;22:1170-80.
 100. Iannitto E, Minardi V, Calvaruso G, Mulé A, Ammatuna E, Di Trapani R, et al. Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. *Eur J Haematol.* 2005;74:254-8.
 101. Cheung W, Tse E, Leung A, Yuen K, Kwong Y. Regular virologic surveillance showed very frequent cytomegalovirus reactivation in patients treated with alemtuzumab. *Am J Hematol.* 2007;82:108-11.
 102. Moses SE, Lim Z, Sudhanva M, Devereux S, Ho A, Pagliuca A, et al. Lamivudine prophylaxis and treatment of hepatitis B virus-exposed recipients receiving reduced intensity conditioning hematopoietic stem cell transplants with alemtuzumab. *J Med Virol.* 2006;78:1560-3.
 103. Kim M, Ahn J, Kim S, Im Y, Lee S, Ahn S, et al. Hepatitis B reactivation during adjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients with breast cancer: a single institution's experience. *Korean J Intern Med.* 2007;22:237-43.
 104. Yeo W, Chan P, Ho W, Zee B, Lam KC, Lei K, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22:927-34.
 105. Kasahara S, Ando K, Saito K, Sekikawa K, Ito H, Ishikawa T, et al. Lack of tumor necrosis factor alpha induces impaired proliferation of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Virol.* 2003;77:2469-76.
 106. Stoop J, Woltman A, Biesta P, Kusters J, Kuipers R, Janssen H, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibits the suppressive effect of regulatory T cells on the hepatitis B virus-specific immune response. *Hepatology.* 2007;46:699-705.
 107. Kohrt H, Ouyang D, Keeffe E. Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1003-16.
 108. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007;45:507-39.
 109. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Uptodate 2009.* *Hepatology.* 2009;50:661-2.
 110. Liao C, Lee C, Wu H, Wang M, Lu S, Eng H. Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus reactivation following chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2002;116:166-9.
 111. Colson P, Borentain P, Cose D, Chebannon C, Tamalet C, Geralami R. Entecavir as a first line treatment for HBV reactivation following polychemotherapy for lymphoma. *Br J Hematol.* 2008;143:148-50.
 112. Sánchez M, Buti M, Homis M, Palacios A, Rodríguez-Frías F, Esteban R. Successful use of entecavir for a severe case of reactivation of hepatitis B virus following polychemotherapy containing rituximab. *J Hepatol.* 2009;51:1091-6.
 113. Brost S, Schnitzler P, Stremmel W, Eisenbach C. Entecavir as treatment for reactivation of hepatitis B in immunosuppressed patients. *World J Gastroenterol.* 2010;16:5447-51.
 114. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng AC, Au WY, Lai LS, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology.* 2003;125:1742-9.

115. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology*. 2008;47:844-53.
116. Hui CK, Cheung WW, Au WY, Lie AK, Zhang HY, Yueng YH, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of preemptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut*. 2005;54:1597-603.
117. Katz LH, Fraser A, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Tur-Kaspa R. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2008;15:89-102.
118. Yun J, Kim KH, Kang ES, Gwak GY, Choi MS, Lee JE, et al. Prophylactic use of lamivudine for hepatitis B exacerbation in post-operative breast cancer patients receiving anthracycline-based adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer*. 2011;104:559-63.
119. Sohn B, Ahn J, Jung K, Ahn SH, Son B, Gong G, et al. Updated longitudinal data on acute exacerbation of chronic hepatitis B in patients with breast cancer receiving anthracycline-based adjuvant chemotherapy: therapeutic vs. pre-emptive use of lamivudine. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41:1059-66.
120. Long M, Jia W, Li S, Jin L, Wu J, Rao N, et al. A single-center, prospective and randomized controlled study: can the prophylactic use of lamivudine prevent hepatitis B virus reactivation in hepatitis Bs-antigen seropositive breast cancer patients during chemotherapy? *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127:705-12.
121. Saag K, Teng G, Oatjar N, Anuntiyo J, Finney C, Curtis J, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for use of nonbiologic and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59:762-84.
122. Weinbaum C, Williams I, Mast E, Wang S, Finelli L, Wasley A, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57:1-20.
123. Zurawska U, Hicks L, Woo G, Bell C, Krahn M, Chan K, et al. Screening for hepatitis B virus (HBV) prior to chemotherapy: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology*. 2011;54 Suppl:601A.
124. Tsutsumi Y, Ogawara R, Kamiyama Y, Ito S, Yamamoto Y, Tanaka J, et al. Rituximab administration and reactivation of HBV. *Hepat Res Treat*. 2010;2010:4-8.
125. Kim I, Kim W, Kim BS, Jung YJ, Bong JB, Kim BG, et al. Clinical prediction of failure in anti-viral prophylaxis for patients with hepatitis B infection undergoing cytotoxic chemotherapy for malignant tumors. *J Hepatol*. 2009;50 Suppl 1:S332.
126. Li Y, He Y, Jiang W, Wang F, Lin X, Zhang L, et al. Lamivudine prophylaxis reduces the incidence and severity of hepatitis in hepatitis B virus carriers who receive chemotherapy for lymphoma. *Cancer*. 2006;106:1320-5.
127. Watanabe M, Shibuya A, Takada J, Tanaka Y, Okuwaki Y, Minamino T, et al. Entecavir is an optional agent to prevent hepatitis B virus (HBV) reactivation: a review of 16 patients. *Eur J Intern Med*. 2010;21:333-7.
128. Mendelsohn R, Ng G, Patel D, Taur Y, Kamboj M, Zelenetz A, et al. Entecavir is effective in preventing hepatitis B reactivation in cancer patients receiving chemotherapy. *Hepatology*. 2011;54 Suppl:883A.
129. Lim S, Wai C, Rajnakova A, Kajiji T, Guan R. Fatal hepatitis B reactivation following discontinuation of nucleoside analogues for chronic hepatitis B. *Gut*. 2002;51:597-9.
130. Targhetta C, Cabras MG, Angelucci E. Risk of HBV liver disease in isolated antiHbc patients receiving immunochemotherapy for non Hodgkin lymphoma. *Haematologica*. 2008;93:e66.
131. Koo Y, Tan D, Tan I, Tao M, Chow W, Lim S. Hepatitis B virus reactivation and role of antiviral prophylaxis in lymphoma pa-tients with past hepatitis B virus infection who are ceceiving chemoimmunotherapy. *Cancer*. 2010;116:115-21.
132. Borentain P, Colson P, Coso D, Bories E, Charbonnier A, Stoppa A, et al. Clinical and virological factors associated with hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative and anti-HBc antibody-positive patients undergoing chemotherapy and/or autologous stem cell transplantation for cancer. *J Viral Hepat*. 2010;17:807-15.
133. Koo YK, Tay M, Teh YE, Teng D, Tan D, Tan I, et al. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in hepatitis B surface antigen negative/hepatitis B core antibody positive patients receiving rituximab-containing combination chemotherapy without routine antiviral prophylaxis. *Ann Hematol*. 2011;90:1219-23.
134. Gwak G, Koh K, Kim H. 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.
135. Tamori A, Koike T, Goto H, Wakitani S, Tada M, Morikawa H, et al. Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts. *J Gastroenterol*. 2011;46:556-64.
136. Urata Y, Vesato R, Tanaka D, Kowatari K, Nitobe T, Nakamura Y, et al. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2011;21:16-23.
137. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Koskinas J, et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1352-5.
138. Kato M, Atsumi T, Kurita T, Odani T, Fujieda Y, Otomo K, et al. Hepatitis B virus reactivation by immunosuppressive therapy in patients with autoimmune diseases: risk analysis in hepatitis B surface antigen-negative cases. *Rheumatol*. 2011;38:2209-14.
139. Knoll A, Boehm S, Hahn J, Holler E, Jilg W. Long-term surveillance of hematopoietic stem cell recipients with resolved hepatitis B: high risk of viral reactivation even in a recipient with a vaccinated donor. *J Viral Hepat*. 2007;14:478-83.
140. Li JM, Wang L, Shen Y, Xia ZJ, Chen Y, Chen QS, et al. Rituximab in combination with CHOP chemotherapy for the treatment of diffuse large B cell lymphoma in Chinese patients. *Ann Hematol*. 2007;86:639-45.
141. Metzler F, Mederacke I, Manns MP. Rituximab leads to reactivation of hepatitis B in individuals with resolved infection. *Hepatology*. 2008;48:65A.
142. Pei SN, Chen CH, Lee CM, Wang MC, Ma MC, Hu TH, et al. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. *Ann Hematol*. 2010;89:255-62.
143. Yeo W, Chan TC, Lennig NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol*. 2009;27:605-11.
144. Fukushima N, Mizuta T, Tanaka M, Yokoo M, Ide M, Hisatomi T, et al. Retrospective and prospective studies of hepatitis B virus reactivation in malignant lymphoma with occult HBV carrier. *Ann Oncol*. 2009;20:2013-7.
145. Ji D, Cao J, Hong X, Li J, Wang J, Chen F, et al. Low incidence of hepatitis B virus reactivation during chemotherapy among diffuse large B-cell lymphoma patients who are HBsAg-negative/HBcAb-positive: a multicenter retrospective study. *Eur J Haematol*. 2010;85:243-50.

146. Francisci D, Falcinelli F, Schiaroli E, Capponi M, Belfiori B, Flenghi L, et al. Management of hepatitis B virus reactivation in patients with haematological malignancies treated with chemotherapy. *Infection.* 2010;38:58-61.
147. Umemura T, Kiyosawa K, Katsuyama Y, Ota M, Tanaka E. Clinical and virological factors of patients with fulminant hepatic failure due to hepatitis B reactivation from HbsAg-negative status. *Hepatology.* 2011;54:879A.
148. Coppola N, Tonziello G, Pisaturo M, Fiore M, Iodice V, Guastafierro S, et al. Reactivation of overt and occult HBV infection in immunosuppressive settings. *J Hepatol.* 2010;52: S285.
149. Vigano M, Olivero B, Lampertico P, Vincenti D, Goldaniga MC, Facchetti F, et al. Lamivudine prophylaxis of hepatitis B reactivation in anti-HBc seropositive patients undergoing chemo- therapy for onco-hematological diseases. *Hepatology.* 2009; 50:511A.
150. Kojima H, Tsujimura H, Mimura N, Sugawara T, Ise M, Sakai C, et al. Prospective study of hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative patients after chemotherapy with rituximab: HBV-DNA monitoring and entecavir prophylaxis. *J Hepatol.* 2011;54:S292.
151. Álvarez B, De la Revilla J, Ruiz-Antorán B, Calleja JL. Reactivación de la hepatitis B y su impacto clínico actual. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010;102:542-52.
152. Hollinger FB, Sood G. Occult hepatitis B virus infection: a covert operation. *J Viral Hepat.* 2010;17:1-15.
153. Lledó J, Fernández C, Gutiérrez ML, Ocaña S. Management of occult hepatitis B virus infection: an update for the clinician. *World J Gastroenterol.* 2011;17:1563-8.