

## Hepatitis B en situaciones especiales

M. Torres Salinas

Servicio de Medicina Interna. Hospital l'Esperit Sant. Santa Coloma de Gramenet. Barcelona.  
Departamento de Medicina. Universidad de Barcelona. España.

### INTRODUCCIÓN

En este trabajo de revisión se consideran diversas circunstancias especiales relacionadas con la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) como las exposiciones accidentales, tanto las que suceden en profesionales sanitarios como en la población general, la actitud en los pacientes con insuficiencia renal crónica que van a ser incluidos en programas de hemodiálisis, la conducta terapéutica ante pacientes con una hepatitis aguda B y, finalmente, la prevención y manejo de los portadores del VHB con una enfermedad maligna que van a recibir quimioterapia. Se valorará en qué circunstancias es importante la prevención primaria mediante vacunación y en cuáles estaría indicada la profilaxis o el tratamiento con gammaglobulina hiperinmune o antivirales específicos contra el VHB. Al final de cada apartado se incluyen recomendaciones junto al grado de evidencia científica.

### EXPOSICIÓN ACCIDENTAL AL VHB

Cuando un profesional sanitario sufre un pinchazo accidental o corte con un objeto punzante contaminado con sangre u otro fluido biológico, sufre una salpicadura en las mucosas, o el fluido entra en contacto con piel no intacta, está en riesgo de infectarse por los virus transmitidos por la sangre como el VHB, virus de la hepatitis C y/o virus de la inmunodeficiencia humana. La utilización de las precauciones universales desde la década de los ochenta, posteriormente conocidas como precauciones estándar, han reducido el riesgo de transmisión de estos virus a los profesionales sanitarios, pero tanto o más importante ha sido la disponibilidad de la vacuna antihepatitis B.

Existen situaciones en la población general en las que puede presentarse una exposición de riesgo al VHB como las punciones accidentales con agujas abandonadas o des-

pués de relaciones sexuales con riesgo de infectarse por el VHB.

Por la estrecha relación que mantienen entre sí se analiza tanto la situación de profilaxis preexposición al VHB como la de postexposición.

### Profilaxis preexposición

Las estrategias vacunales actuales en las distintas comunidades autónomas de España combinan la indicación de vacunación universal antihepatitis B en recién nacidos o preadolescentes y la recomendación de vacunación de los grupos de riesgo, entre los que se incluye el personal sanitario.

Después de un pinchazo accidental con una aguja contaminada con sangre, el riesgo de evidencia serológica de infección por el VHB asciende hasta el 37% cuando el paciente origen de la infección (fuente) es HBsAg positivo-HBeAg negativo y hasta el 62% cuando la fuente es HBsAg-HBeAg positiva. El riesgo de desarrollar una hepatitis clínica en estas circunstancias oscila entre el 1-6% cuando la fuente es HBeAg negativa y del 22-31% si es HBeAg positiva<sup>1</sup>. Desde 1986, las vacunas contra la hepatitis B, mayoritariamente empleadas, son las recombinantes (obtenidas por ingeniería genética) que son bien toleradas, eficaces y con muy escasos efectos secundarios. Consiguen la formación de anticuerpos en más del 90% de los adultos jóvenes y en más del 95% de los niños y adolescentes sanos, y la eficacia protectora es del 100% para aquellas personas con respuesta a la vacuna (anti-HBs  $\geq$  10 UI/l, determinado 1-2 meses después de finalizar la pauta). En la tabla 1 se describen las vacunas antihepatitis B registradas en España.

La pauta convencional incluye 3 dosis (0, 1, 6 meses), administradas por vía intramuscular en el deltoides, en los adultos, y en la cara anterolateral del muslo en recién nacidos y niños pequeños. Con la pauta estándar se detectan anticuerpos con nivel protector en el 20-30% de los adultos sanos después de la primera dosis, en el 75-80% después de la segunda y en el 90-95% después de la tercera. Existen pautas rápidas o incluso aceleradas que consiguen

Correspondencia: Dr. M. Torres.  
Servicio de Medicina Interna. Fundació Hospital de l'Esperit Sant.  
Avda. Mossèn Pons i Rabada, s/n. 08923 Santa Coloma de Gramenet.  
Barcelona. España.  
Correo electrónico: mtorres@hes.scs.es

TABLA 1. Vacunas de la hepatitis B registradas en España

Nombre	Antígeno	Adyuvante	Volumen dosis	Edad
Engerix B® 20 µg	20 µg de HBsAg	Hidróxido de aluminio	1 ml	> 15 años
Engerix B® 10 µg	10 µg de HBsAg	Hidróxido de aluminio	0,5 ml	0-15 años
HBvaxpro® 40 µg	40 µg de HBsAg	Sulfato hidrofosfato de aluminio amorfo	1 ml	Adultos en hemodiálisis
HBvaxpro® 10 µg	10 µg de HBsAg	Sulfato hidrofosfato de aluminio amorfo	1 ml	> 15 años
HBvaxpro® 5 µg	5 µg de HBsAg	Sulfato hidrofosfato de aluminio amorfo	0,5 ml	0-15 años
Fendrix® 20 µg	20 µg de HBsAg adyuvado con AS04C	Fosfato de aluminio	0,5 ml	> 15 años insuficiencia renal y hemodializados

TABLA 2. Pautas más frecuentes de vacunación antihepatitis B

Tipo	N.º dosis	Calendario
Estándar	3	0, 1, 6 meses
Rápida	4	0, 1, 2, 6-12ª meses
Acelerada <sup>b</sup>	4	0,7, 21 días, 6-12ª meses

<sup>a</sup>4.ª dosis para asegurar una protección prolongada; <sup>b</sup>pauta actualmente sólo autorizada en adultos.

la inmunización en períodos más cortos de tiempo, pero precisan 4 dosis (en lugar de 3) para conseguir un efecto protector duradero (véase tabla 2).

### Profilaxis postexposición

La eficacia de la inmunoglobulina hiperinmune antihepatitis B y/o vacunación frente al VHB ha sido especialmente estudiada y demostrada en estudios prospectivos de prevención postexposición de recién nacidos de madres HBsAg positivas, debido al elevado riesgo de infección que éstos tienen durante el parto. La inmunoprofilaxis pasiva y activa postexposición iniciada en las primeras 12 horas de vida (completando la pauta de vacunación) consigue la protección en más del 90% de los recién nacidos, en comparación con la aplicación aislada de sólo una de estas medidas, cuya eficacia no supera el 75%<sup>1</sup>.

En el personal sanitario no existe tanta evidencia científica en estudios postexposición, aunque sí hay datos que estiman que la utilización de más de una dosis de gammaglobulina hiperinmune confiere una eficacia protectora del 75%, siempre que ésta se haya administrado en la primera semana después de la exposición<sup>1</sup>.

Extrapolando los excelentes resultados de los estudios perinatales a la situación de profilaxis postexposición del personal sanitario, expuesto a sangre o líquidos biológicos con una fuente infectada por el VHB o una fuente desconocida, está indicada la doble profilaxis pasiva y activa, siempre que no exista evidencia de inmunización natural, así como en los vacunados sin evidencia de protección. La gammaglobulina hiperinmune antihepatitis B (0,06 ml/kg con una dosis máxima de 5 ml) se administrará lo antes posible (idealmente en las primeras 12-24 horas postexposición) y simultáneamente (en una zona corporal distinta) la primera dosis de vacuna. La eficacia de la gammaglobulina administrada pasados más de 7 días después de la exposición es desconocida<sup>1</sup>. Se completará la pauta de vacunación, que puede ser la convencional, la rápida o la acelerada, en función del riesgo de

la exposición y la necesidad urgente de protección (tabla 2).

La administración de la vacuna de la hepatitis B y la gammaglobulina hiperinmune antihepatitis B no están contraindicadas en el embarazo ni durante la lactancia<sup>1</sup>.

En los profesionales que en el momento de la exposición accidental se desconoce la respuesta vacunal antihepatitis B se proseguirá o no la pauta completa, de acuerdo a los niveles basales de anti-HBs del día del accidente. Únicamente se completará si el anti-HBs basal es < 10 UI/l. En los vacunados que tuvieron una correcta respuesta a la vacunación (anti-HBs ≥ 10 UI/l) o aquéllos con inmunidad natural, no es necesario realizar ninguna otra medida.

Si el personal expuesto no respondió en su día a la vacunación completa, se administrará una primera dosis de gammaglobulina hiperinmune y otra a las 4 semanas. En estos casos se puede intentar una segunda serie vacunal completa que consigue la protección en un 40% de los casos<sup>1</sup>.

Las exposiciones parenterales accidentales en el entorno no ocupacional suelen ser debidas a punciones producidas por agujas abandonadas o desechadas en lugares inadecuados como jardines, playas o descampados, o a agresiones con jeringuillas que pudieran estar contaminadas con el VHB. En ocasiones pueden detectarse otras situaciones de riesgo de transmisión horizontal como la drogadicción parenteral, la práctica de un tatuaje, colocación de un *piercing* o sesiones de acupuntura, en condiciones sanitarias no adecuadas. La conducta a seguir, como sucede en las exposiciones accidentales ocupacionales, depende básicamente del estado vacunal del afectado y de si se conoce o no la respuesta a la vacuna. En general y cuando no exista evidencia de inmunización se aconseja la doble profilaxis pasiva y activa, iniciada lo antes posible. El efecto protector se reduce con el tiempo, desconociéndose si todavía se mantiene cuando la profilaxis postexposición se inicia pasados 7 días<sup>2</sup>.

También se deben valorar las relaciones sexuales de riesgo para la adquisición del VHB. Consideraremos en esta situación tanto a las parejas sexuales de portadores crónicos del VHB como a las personas que han tenido una relación sexual con un paciente con hepatitis aguda B o portador crónico de HBsAg, recomendándose (en los no inmunizados) la profilaxis pasiva y activa, cuanto antes, y como máximo en los primeros 14 días desde el contacto<sup>2</sup>.

### Recomendaciones

La profilaxis postexposición al VHB (en personas no inmunizadas o en las que se desconoce si lo están) consiste

en la doble inmunización pasiva y activa. La primera implica la administración, lo antes posible, de gammaglobulina hiperinmune (idealmente en las primeras 12-24 horas a razón de 0,06 ml/kg, con una dosis máxima de 5 ml), y la segunda, y al mismo tiempo, la primera dosis de vacuna antihepatitis B. Si en una muestra de sangre extraída, antes de iniciar el tratamiento postexposición, no se demuestra que existía protección de la persona expuesta (anti-HBs  $\geq$  10 UI/l), deberá proseguirse la pauta de vacunación completa (A II).

El inicio del tratamiento postexposición no debe demorarse más de 7 días después de una punción accidental, corte o salpicadura a mucosas con sangre o fluidos biológicos, y no más de 14, después de una exposición sexual de riesgo al VHB (AII).

## INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y VHB

### Profilaxis preexposición al VHB

El riesgo de transmisión del VHB en las unidades de hemodiálisis se ha ido reduciendo de forma muy notable en los últimos años, gracias a determinadas medidas como la utilización más estricta de las precauciones estándar, el cribado de marcadores de infección del VHB antes de incluir a los pacientes en programa de hemodiálisis, el aislamiento de los pacientes infectados en unidades especiales y el uso de eritropoyetina, con la consiguiente disminución de los requerimientos transfusionales. Pero, sin duda, el factor más importante ha sido la puesta en marcha de programas de vacunación intensiva contra el VHB de todos los pacientes no inmunizados que van a ser sometidos a hemodiálisis, así como del personal sanitario que los atiende. Todas estas medidas específicas se justifican por el elevado riesgo de infección nosocomial en estas unidades y la elevada probabilidad de evolución a la cronicidad de la infección por el VHB, favorecida por la inmunodepresión de estas personas<sup>3</sup>.

Los pacientes con insuficiencia renal tienen una menor capacidad de respuesta a la vacuna que la población general, circunstancia que ha puesto de manifiesto la necesidad de doblar la dosis o incluso cuadruplicarla, según las recomendaciones de cada fabricante, de acuerdo a los resultados de los estudios realizados (tabla 1). Recientemente se ha comercializado en España una nueva vacuna (Fendrix<sup>®</sup>) que además de contener 20  $\mu$ g de HBsAg posee un adyuvante (AS04C), asociación que consigue una mejor respuesta de anticuerpos y está especialmente indicada en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo prehemodializados y hemodializados a partir de los 15 años de edad<sup>4</sup> (tabla 1). Esta nueva vacuna ha demostrado su eficacia en un estudio controlado que incluía pacientes prehemodializados (aclaramiento creatinina  $\leq$  30 ml/m) y pacientes en hemodiálisis, en los que se comparaba una pauta con dosis simple de esta vacuna adyuvada con otra pauta con dosis doble de Engerix B<sup>®</sup> 20  $\mu$ g, con un esquema de vacunación (0, 1, 2, 6 meses). Se observó una tasa de respuesta del 91% en el grupo que recibió va-

cuna adyuvada y del 84% en los que recibieron doble dosis de la vacuna convencional. Esta nueva vacuna indujo también mayores concentraciones de anticuerpos que los alcanzados en pacientes que recibieron 40  $\mu$ g de Engerix B<sup>®</sup>, con una duración más prolongada en el tiempo, que se tradujo en un menor número de dosis de recuerdo requeridas<sup>4</sup>.

La pobre respuesta de los pacientes con insuficiencia renal (que empeora con el grado de insuficiencia renal) justifica la importancia de practicar precozmente la inmunización activa. La vacunación debe iniciarse incluso tiempo antes de que el paciente entre en programa de diálisis.

No hay evidencia de que la administración sistemática de 4 dosis de vacuna sea más inmunógena que 3, de acuerdo con los resultados de un análisis de la Colaboración Cochrane (<http://www.cochrane.es/Castellano/>, la biblioteca Cochrane Plus).

Sin embargo, sí deben recibir 4 dosis de vacuna antihepatitis B aquellos pacientes con insuficiencia renal crónica que requieran inmunización precoz y en los que se indiquen pautas de vacunación rápidas o aceleradas (tabla 2).

En los sujetos inmunocompetentes que responden a la vacuna, la reducción a lo largo del tiempo del título de anti-HBs por debajo del nivel mínimo protector (10 UI/l), o incluso su desaparición, no implica necesariamente susceptibilidad a la infección, ya que en estos pacientes un nuevo contacto con el antígeno es capaz de inducir una respuesta anamnésica con la formación de anticuerpos anti-HBs. Esto no sucede en los pacientes inmunodeprimidos, entre los que se incluyen los afectos de insuficiencia renal crónica, y cuya protección vacunal disminuye cuando la concentración de anti-HBs desciende por debajo del nivel protector<sup>2,3</sup>. Es recomendable realizarles una monitorización anual de anti-HBs y administrarles una dosis de recuerdo, si los niveles descienden por debajo de 10 UI/l<sup>3</sup>. Este control anual no es necesario en los pacientes con insuficiencia renal que tienen inmunidad natural<sup>3</sup> (anti-HBs y anti-HBc positivos).

### Pacientes con insuficiencia renal crónica e infección crónica por el VHB

Los pacientes con insuficiencia renal crónica prehemodializados o hemodializados que presentan una infección crónica por el VHB deben ser reevaluados, como el resto de pacientes con hepatitis crónica B y tratados según los criterios establecidos para los HBeAg positivo o HBeAg negativo. Puede utilizarse el interferón, la lamivudina o el adefovir.

El interferón alfa ha demostrado su utilidad en el tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica B, aunque con una respuesta menor que en los pacientes inmunocompetentes y con peor tolerancia. Se recomienda administrarlo al finalizar la sesión de hemodiálisis. Se desconocen resultados sobre la eficacia del interferón pegilado en estos pacientes.

TABLA 3. Dosis oral recomendada de lamivudina<sup>a</sup> en pacientes con insuficiencia renal, ajustada al aclaramiento de creatinina

Lamivudina	A. creat. > 50 ml/min	A. creat. 30-49 ml/min	A. creat. 15-29 ml/min	A. creat. 5-14 ml/min	A. creat. < 5 ml/min
Primera dosis	100 mg/24 h	100 mg/24 h	100 mg/24 h	35 mg/24 h	35 mg/24 h
Dosis sucesivas	100 mg/24 h	50 mg/24 h	25 mg/24 h	15 mg/24 h	10 mg/24 h

Datos extraídos de la ficha técnica de Zeffix<sup>®</sup>. <sup>a</sup>Cuando se precisen dosis inferiores a 100 mg debe utilizarse la lamivudina en solución oral (5 mg/ml).

TABLA 4. Dosis oral recomendada de adefovir<sup>a</sup> en pacientes con insuficiencia renal, ajustada al aclaramiento de creatinina

Adefovir	A. creat. > 50 ml/min	A. creat. 20-49 ml/min	A. creat. 10-19 ml/min	Hemodializados
Dosis	10 mg/24 h	10 mg/48 h	10 mg/72 h	10 mg/semana <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Datos extraídos de la ficha técnica de Hepsera<sup>®</sup>; <sup>b</sup>después de una diálisis acumulada de 12 horas o 3 sesiones de diálisis, cada una de 4 horas de duración.

En el caso de lamivudina y más especialmente en el caso del adefovir, por su eliminación renal, deben ajustarse las dosis del medicamento al aclaramiento de creatinina (ver tablas 3 y 4).

En los pacientes portadores del VHB trasplantados de riñón la lamivudina ha demostrado ser eficaz en el control de la replicación del VHB, de igual forma que el adefovir, utilizado frecuentemente en casos de resistencia a lamivudina<sup>5</sup>. En los trasplantados no se recomienda el tratamiento con interferón por el peligro de favorecer el rechazo del riñón trasplantado.

La hepatitis fibrosante colestásica, complicación descrita en pacientes trasplantados hepáticos infectados por el VHB, puede presentarse en otras circunstancias de inmunosupresión como los trasplantados renales. Clínicamente se caracteriza por colestasis, degeneración balonzante de los hepatocitos, severa fibrosis portal y moderada infiltración celular inflamatoria. La evolución de la hepatitis colestásica fibrosante suele ser fatal sin tratamiento, pero existen casos aislados publicados que demuestran que tanto la lamivudina como el adefovir son eficaces en su tratamiento.

### Recomendaciones

La mejor prevención contra el VHB en los pacientes con insuficiencia renal crónica que van a entrar en programa de hemodiálisis es la vacunación precoz antihepatitis B (A II).

Existe una nueva generación de vacunas adyuvadas más inmunógenas, con eficacia probada en los pacientes con insuficiencia renal (prehemodializados o hemodializados mayores de 15 años) y con un efecto protector más prolongado (A I).

Los pacientes infectados por el VHB prehemodializados o en diálisis, que lo requieran, pueden recibir tratamiento antiviral con interferón (no indicado en los trasplantados), o bien antivirales orales como lamivudina o adefovir que, al eliminarse por vía renal, precisan una dosis ajustada al aclaramiento de creatinina del paciente (A II).

### HEPATITIS AGUDA B

La mayoría de hepatitis agudas por el VHB en adultos inmunocompetentes se resuelven espontáneamente y únicamente el 5% evolucionan a la cronicidad. Aproximadamente un 1% de las hepatitis agudas pueden evolucionar a una hepatitis aguda grave.

No existe evidencia de en qué casos la hepatitis aguda B debe tratarse con antivirales específicos y en qué momento estarían indicados. En general, los casos publicados son comunicaciones que incluyen un solo paciente o series pequeñas. Una de las publicaciones más numerosas es un estudio piloto<sup>6</sup> que incluye 15 pacientes inmunocompetentes (10 varones y 5 mujeres), que desarrollan una hepatitis aguda con rasgos de severidad. Antes de iniciar el tratamiento, todos los pacientes tenían alteraciones importantes del tiempo de protrombina y una bilirrubinemia superior a 10 mg/dl, mientras que una tercera parte presentaban además encefalopatía hepática. La cifra media de ALT era de  $3.738 \pm 1.659$  U/l y el ADN basal de  $13,5 \times 10^6 \pm 11 \times 10^6$  copias/ml. El 86,6% de los pacientes respondió al tratamiento con 100 mg/día de lamivudina iniciada 2-6 semanas después del comienzo de la infección y administrada de 3 a 6 meses. La encefalopatía desapareció en unos 3 días y la coagulación mejoró en una semana. El ADN sérico se normalizó en unas 4 semanas y los enzimas hepáticos en 8. Dos pacientes, en los que más se demoró el tratamiento (6 semanas), desarrollaron una hepatitis aguda grave que precisó un trasplante hepático urgente, y uno de ellos falleció en el mes siguiente por complicaciones vasculares. De los 11 que eran HBeAg positivo antes del tratamiento, 9 pasaron a ser anti-HBe positivo en 12 semanas. El HBsAg desapareció en los 11 pacientes examinados y 9 de ellos seroconvirtieron a anti-HBs entre 12-16 semanas. El tratamiento fue bien tolerado por todos los pacientes sin evidencia de aparición de resistencias. Un 18% de los pacientes del estudio perdieron el HBsAg pero no desarrollaron anti-HBs, hecho que los autores relacionan con la administración temprana del antiviral, aunque esta evolución también se ha reportado en un 10% de los pacientes con hepatitis aguda no tratados. En estos casos se recomienda la vacunación antihepatitis B.

La lamivudina en monoterapia no parece haber sido efectiva en frenar la progresión a hepatitis aguda grave en un grupo de 25 pacientes con una hepatitis crónica B, que presentaron una exacerbación espontánea aguda y severa de su hepatopatía (acompañada de ictericia y alteraciones del tiempo de protrombina) y cuya evolución se compara con la de un grupo control histórico. La misma proporción de pacientes, tratados y no tratados con lamivudina,

evolució a una hepatitis aguda grave y existió también una proporción similar de fallecimientos en los dos grupos. En este estudio, sin embargo, sí se observó que la lamivudina tuvo un efecto positivo en frenar la evolución a cirrosis de los supervivientes tratados con el antiviral<sup>7</sup>. Son necesarios más estudios para clarificar el papel de la lamivudina u otros antivirales en la hepatitis aguda B. Resultados de investigaciones que nos ayuden a identificar mejor a qué pacientes debemos tratar, cuál es momento de mayor eficacia para iniciar el tratamiento y la duración óptima del mismo.

### Recomendaciones

En las personas inmunocompetentes la administración de lamivudina por vía oral a dosis de 100 mg/día, puede indicarse en los casos de hepatitis aguda B que presenten rasgos de severidad. Con los datos disponibles en la actualidad, y a falta de estudios más específicos, el tratamiento debe iniciarse alrededor de la tercera semana (desde la detección de la infección), y mantenerlo durante 3-6 meses (C III).

### PACIENTES CON VHB EN TRATAMIENTO FRENTE AL CÁNCER

La reactivación de la infección por el VHB puede observarse en los portadores del virus, afectos de un cáncer, que están recibiendo tratamiento quimioterápico o inmunosupresor, y en particular cuando finalizan el tratamiento, momento en que el organismo retorna a su competencia inmunológica. La reactivación del VHB en estos pacientes puede producir lesiones hepáticas de diversa intensidad y manifestaciones clínicas que van desde la hepatitis anictérica autolimitada hasta casos de hepatitis aguda grave o descompensación de una cirrosis hepática.

Abordaremos aquí las reactivaciones del VHB asociadas al tratamiento de los pacientes con cáncer o trasplantados de progenitores hematopoyéticos. Las primeras se describieron en 1975 en pacientes con enfermedades hematológicas (en particular linfomas) y en la pasada década las reactivaciones del VHB se observaron progresivamente en pacientes con neoplasias sólidas como el cáncer de mama, el hepatocarcinoma y también en los trasplantados de progenitores hematopoyéticos al ser tratados con quimioterapia, inmunosupresores o anticuerpos monoclonales contra los linfocitos T y B. Con menor frecuencia se ha observado en pacientes con cánceres otorrinolaringológicos o de pulmón, en tratamiento quimioterápico<sup>8</sup>.

En algunos pacientes la reactivación se acompaña de una elevación de las transaminasas y del ADN del VHB; en otras ocasiones, la elevación de las transaminasas va precedida, en una o dos semanas, y de forma transitoria, por una elevación del ADN del VHB<sup>8</sup>. Es por ello que para detectar una reactivación se recomienda la monitorización simultánea de estos dos parámetros biológicos.

### Factores de riesgo para la reactivación del VHB

La reactivación del VHB ocurre entre el 20-50% de los portadores del HBsAg en tratamiento quimioterápico, y en particular si reciben corticoides, tanto los HBeAg positivo como los HBeAg negativo. Con menor frecuencia, algunos pacientes HBsAg negativo, anti-HBs positivo y/o anti-HBc positivo pueden también reactivarse mostrando una reducción drástica los niveles de anti-HBs y positivizándose de nuevo el HBsAg (serorreversión).

La reactivación durante el tratamiento quimioterápico obliga en muchas ocasiones a suspender el tratamiento debido a la hepatitis. El incumplimiento de las pautas de quimioterapia reduce la eficacia global del tratamiento y puede ensombrecer el pronóstico del paciente.

El sexo masculino, ser joven y presentar una elevación de las transaminasas antes del inicio del tratamiento quimioterápico han sido algunos de los factores de mal pronóstico que se han descrito, pero también se han referido otros como la detección de ADN sérico pretratamiento ( $\geq 10^4$  copias/ml), ser HBeAg positivo antes de iniciarlo, el uso de corticoides en la pauta quimioterápica y haber sido diagnosticado de linfoma o cáncer de mama<sup>8,9</sup>.

### Manejo de la reactivación del VHB

La lamivudina es un análogo de los nucleósidos que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHB, pero también es útil para prevenir la replicación viral durante la reactivación o para tratarla, cuando se produce. El fármaco puede ser incluso eficaz en casos de descompensación hepática desencadenada por la reactivación o en los de infección por el VHB con mutaciones de la región *precore*.

La lamivudina no suele interferir con las pautas quimioterápicas y es un fármaco bien tolerado. Es recomendable instaurar el tratamiento profiláctico (por vía oral a dosis de 100 mg/día), una semana antes de iniciar la quimioterapia, mantenerlo mientras dure el tratamiento, y de 6 semanas a 6 meses más después de finalizarlo<sup>8-10</sup>. Los períodos de profilaxis más prolongados se recomiendan en los pacientes que han sido trasplantados de progenitores hematopoyéticos, los que reciben anticuerpos monoclonales y los que tienen cargas elevadas de ADN del VHB ( $\geq 10^4$  copias/ml) antes de iniciar el tratamiento quimioterápico o inmunosupresor, por ser los de mayor riesgo de reactivación del VHB<sup>8,9</sup>. Si al suspender la lamivudina se produce reactivación del VHB, debe reinstaurarse el fármaco.

Al tratarse de pautas con lamivudina de pocos meses de duración, no suele ser frecuente la aparición de resistencias a este antiviral. Deben sospecharse cuando, durante el tratamiento, se produce una elevación de las transaminasas y reaparece el ADN sérico.

Además de la lamivudina existen otros antivirales como el adefovir que es un nucleótido que ha demostrado su eficacia en casos de resistencia a la lamivudina, con menor porcentaje de resistencias, y que probablemente es

igualmente eficaz para prevenir el rebrote del VHB en estas circunstancias. No obstante, hasta el momento, no se conocen resultados de estudios específicos que avalen la utilización profiláctica del adefovir ni de otros agentes como el entecavir<sup>8</sup>.

En los pacientes HBsAg negativos con evidencia previa de infección por el VHB que sean anti-HBs positivo y/o anti-HBc positivo, que hayan de recibir terapias con anticuerpos monoclonales antilinfocitos B o T o vayan a ser trasplantados de progenitores hematopoyéticos (terapias consideradas de mayor riesgo de reactivación del VHB), es recomendable efectuar monitorización de las transaminasas y del ADN del VHB, mientras dure el tratamiento inmunosupresor. Deben tratarse con antivirales (lamivudina) si se observa elevación de estas enzimas durante el tratamiento quimioterápico-inmunosupresor<sup>8</sup>.

### Recomendaciones

Debe determinarse el HBsAg a todos aquellos pacientes que precisen iniciar tratamiento quimioterápico-inmunosupresor. Si el HBsAg es positivo debe instaurarse tratamiento profiláctico con lamivudina (100 mg/día, vía oral) (B III).

La pauta antiviral debe iniciarse una semana antes que la de quimioterapia, mantenerla durante el tratamiento y seguirla un mínimo de 6 semanas después de finalizarlo, prolongándola hasta 6 meses cuando existan factores de riesgo de reactivación del virus (B III).

En los pacientes HBsAg negativos pero anti-HBs y/o anti-HBc positivo bajo tratamiento antineoplásico que reciben terapias contra los linfocitos B o T, o los trasplantados de progenitores hematopoyéticos, deben ser moni-

torizados durante la terapia inmunosupresora con determinaciones periódicas de transaminasas y ADN del VHB. Si se evidencia una reactivación del VHB se les debe instaurar tratamiento antiviral específico (C III).

### BIBLIOGRAFÍA

1. CDC. Update US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR*. 2001;50RR-11:1-42.
2. CDC. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. *MMWR*. 2005;54RR-16:1-32.
3. CDC. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR*. 2001;50RR-5:1-43.
4. Tong NK, Beran J, Kee SA, Miguel JL, Sánchez C, Bayas JM, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2005;68:2298-303.
5. Fontaine H, Vallet-Pichard A, Chaix ML, Currie G, Serpaggi J, Verkarre V, et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil in kidney recipients, hemodialysis patients, and patients with renal insufficiency. *Transplantation*. 2005;80:1086-92.
6. Schmilovitz-Weiss H, Ben-Ari Z, Sikuler E, Zuckerman E, Sbeit W, Ackerman Z, et al. Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: a pilot study. *Liver Int*. 2004;24:547-51.
7. Tsubota A, Arase Y, Suzuki Y, Suzuki F, Sezaki H, Hosaka T, et al. Lamivudine monotherapy for spontaneous severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:426-32.
8. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology*. 2006;43:209-20.
9. 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 hematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut*. 2005;54:1597-603.
10. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology*. 2004;39:857-61.