

PROFILAXIS DE REACTIVACIÓN DE VHB EN INMUNOSUPRIMIDOS

M. Estévez-Escobar

Unidad de Aparato Digestivo. APES Hospital de Poniente, El Ejido, Almería.

Resumen

La reactivación del Virus de la Hepatitis B es el aumento brusco del DNA viral previamente bajo o inexistente, generalmente en el contexto de déficit inmunitario, que puede o no acompañarse de hepatitis aguda, a veces fulminante.

Es una situación por tanto potencialmente grave, con incidencia variable, determinada por el grado de inmunosupresión y por el estatus serológico basal, entre otros factores.

Se ha comprobado que, en situaciones de mayor riesgo, el empleo de tratamiento antiviral profiláctico disminuye la probabilidad de desarrollo de hepatitis, siendo ésta la estrategia de elección y la recomendación actual de las sociedades científicas. Para la adecuada estratificación del riesgo, es crucial realizar un estudio serológico basal a todos los pacientes que se someterán a inmunosupresión, cribado que lamentablemente no se aplica como sería deseable según los estudios realizados en práctica clínica real.

Palabras clave: Reactivación Hepatitis VHB, Inmunosupresión.

Abstract

Reactivation of hepatitis B virus is caused by the sudden increase of previously low or nonexistent viral DNA, generally in immunodeficient patients. It may be associated with acute hepatitis, sometimes being fulminant.

It is a potentially serious situation whose incidence varies depending on the degree of immunosuppression and serostatus at baseline, among other factors.

It has been demonstrated that in high risk situations, the use of preventive antiviral treatment reduces the likelihood of developing hepatitis, which is the strategy of choice and the current recommendation of scientific societies. For proper risk stratification it is crucial to make a baseline serologic testing to all patients undergoing immunosuppression, a screening which unfortunately is not carried out as it would be desirable as shown by studies in clinical practice.

Key words: Reactivation, Hepatitis, HBV, Immunosuppression.

Introducción

La infección por el Virus de la Hepatitis B (VHB) afecta a aproximadamente 2000 millones de personas en todo el mundo según la OMS, de las cuales 350-400 millones padecen infección crónica¹. En la historia natural de la infección por VHB, es bien conocida la persistencia del virus durante décadas en el huésped una vez superada la fase aguda de la infección, quedando en la mayoría de casos controlada su actividad por la acción del sistema inmune. En determinadas circunstancias, por lo general ligadas a

CORRESPONDENCIA

Matias Estevez Escobar
matiasesteveze@gmail.com

descenso en la inmunidad efectiva del sujeto, puede darse lugar a la reactivación del virus, con potenciales consecuencias clínicas de magnitud variable.

Definición y Fisiopatología

La reactivación del VHB se define como la reaparición de DNA sérico, o brusca elevación de éste ($\Delta \geq 1 \log$), en un paciente con infección VHB previamente resuelta o bien inactiva. A veces (aunque no siempre), esta variación del DNA se acompaña de actividad inflamatoria o hepatitis aguda propiamente dicha (hipertransaminasemia $>3 \times \text{VN}$)². Hablaremos, pues, de reactivación y de hepatitis por reactivación como dos conceptos diferentes.

Así pues, nos encontraremos con dos escenarios de partida en los que se puede producir dicha reactivación³:

- Portador inactivo VHB. Dentro de la historia natural de la infección, es la fase en la que, presentando el paciente niveles bajos de DNA ($<2000 \text{ UI/ml}$) y transaminasas persistentemente normales, el virus muestra mínima actividad necroinflamatoria, con buen pronóstico a largo plazo⁴.

- Hepatitis B oculta. Se define como la persistencia de DNA viral en tejido hepático (puede existir también DNA sérico) en ausencia de HBsAg. Se puede dar en sujetos con serología de hepatitis B pasada (HBcAc+ con o sin HBsAc+) o incluso con serología por completo negativa, y se explica por la persistencia duradera de DNA viral en forma "ccc" (circular covalente cerrado) en el núcleo hepatocitario. Éste actúa como reservorio que, en circunstancias como el déficit inmunitario, puede recuperar su capacidad de transcripción para que la infección resurja⁵. Se desconoce con exactitud la prevalencia de la infección oculta VHB pero ésta es variable según grupos de riesgo, y en la población general puede alcanzar el 8-18% en áreas de alta endemicidad⁶.

En las dos situaciones descritas, la inactividad del VHB se mantiene gracias a un equilibrio entre la replicación del virus y el control inmunológico del huésped, pero dicho equilibrio puede romperse, y tener lugar la reactivación ante el aumento de la primera o el descenso del segundo.

Aumento de la replicación viral:

- Aumento espontáneo. Es el mecanismo habitual de paso de portador inactivo a hepatitis crónica activa que se produce en pacientes no sometidos a inmunosupresión (IS), con un riesgo estimado del 15% en 3 años⁷.

- Resistencia a tratamiento antiviral. Es una situación anecdótica con el actual uso de Análogos de Nucleós(t)idos (ANs) de tercera generación.

- Retirada brusca del tratamiento antiviral. Generalmente, por falta de adherencia.

- Reactivación en Coinfección VHB/VHC durante tratamiento antiviral directo (AAD). Con las terapias para el VHC que contenían Interferón Pegilado alfa, se describían hasta un 38% de ascensos de DNA durante el tratamiento, no acompañados no

obstante de hepatitis aguda por lo general, y sí de aclaramiento del AgS en un 30% de casos⁸. Se han publicado los primeros casos de reactivación del VHB durante el tratamiento con AAD libre de Interferón, con hepatitis clínica asociada, que característicamente puede producirse en las primeras semanas de terapia, en probable relación con la rápida indetectabilidad del RNA del VHC que obtienen los nuevos fármacos⁹⁻¹¹. En este sentido, el Comité de Farmacovigilancia de la EMA está realizando en la actualidad una revisión de casos para establecer unas recomendaciones al respecto.

Descenso de la inmunidad del huésped:

La respuesta inmune inicial contra el VHB se fundamenta en la respuesta innata, mediada sobre todo por los Natural Killer (NK) y las Células T NK, así como por la producción de Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF α). El TNF α ha demostrado promover el aclaramiento viral y reducir su replicación, lo que explicaría el efecto reactivador de los AntiTNF. Aunque esta respuesta innata puede controlar la replicación viral, no actúa sobre los hepatocitos infectados.

La eliminación del virus requiere de una firme respuesta adquirida celular, ejecutada por los linfocitos TCD4 y, especialmente, los CD8, que además poseen la capacidad de mantener una actividad citotóxica con memoria duradera en pacientes curados. Los CD4, sin mediar la lisis de las células infectadas como hacen los CD8, tienen también una labor fundamental como células presentadoras de antígeno.

La respuesta adquirida humoral, por su parte, actúa desarrollando anticuerpos que proporcionan protección a varios niveles^{2, 3, 12, 13}.

Nos podremos encontrar con varias situaciones que conducen al fallo de parte de este sistema:

- IS espontánea o asociada a enfermedades.

- IS secundaria a infección por VIH.

- IS yatrógena, en el post-trasplante de órganos, durante quimioterapia o en el tratamiento de enfermedades inflamatorias/autoinmunes. Los fármacos IS pueden interferir en uno o varios de los pilares defensivos referidos, con lo que el virus puede eludir los mecanismos defensivos y proliferar.

Historia natural y Patrones de reactivación

Cuando tiene lugar una hepatitis por reactivación, ésta cursa clínica y analíticamente en tres fases¹⁴:

- Replicación del virus, en cualquier momento durante el periodo de IS o incluso una vez finalizada la terapia IS.

- Elevación de transaminasas, como señal de respuesta del organismo sobre los hepatocitos infectados. La mediana de tiempo que transcurre entre la elevación del DNA y el pico de GPT es de 2-3 semanas¹⁵.

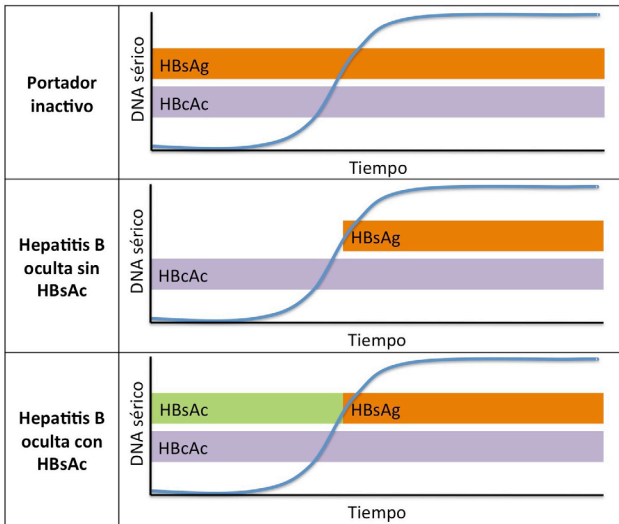


Figura 1 Evolución serológica durante la reactivación según perfil basal.

- Desenlace del episodio, ya sea en forma de resolución de hepatitis aguda, de cronicidad de la misma o, en algunos casos, de hepatitis fulminante.

El curso serológico durante la reactivación será diferente según el escenario de partida (Figura 1)²:

· En portadores asintomáticos, la serología permanecerá igual (como única posible variación, aunque anecdótica, la serorreversión de AgE- a AgE+ es posible).

· En pacientes HBsAg-/HBcAc+, la elevación de DNA se sigue de aparición de HBsAg, y ésta de la hepatitis en caso de ésta producirse.

· En pacientes con HBsAc+/HBcAc+, tras la reaparición del DNA, se producen la desaparición del HBsAc y la serorreversión HBsAg. Este patrón se ha descrito con más frecuencia en pacientes que han recibido Trasplante de Células Hematopoyéticas, y suele presentarse de forma más tardía (incluso 1-3 años tras el trasplante). Presenta menor tasa de hepatitis pero, de presentarse, ésta suele ser más agresiva.

La aparición tardía de hepatitis, una vez finalizada la terapia inmunosupresora, es un curso atípico pero a tener en cuenta en determinados pacientes. Más común en trasplante medular, como se ha comentado, y en regímenes de IS más profunda, parece explicarse por el particular fenómeno de reconstitución inmune que estos pacientes, especialmente, experimentan. Se trata de una respuesta inmune celular exagerada que tiene lugar una vez finalizado el periodo variable (de hasta >6meses) en el que el sistema inmune, aún en vías de recuperación, no ha podido frenar la replicación viral. Las células T, activadas, provocan destrucción hepatocitaria y, así, hepatitis aguda de gravedad variable, en algunos casos fulminante¹⁶.

Reactivación en pacientes HBsAg+

Pacientes HBsAg+ sometidos a Quimioterapia

El mayor número de casos comunicados e incluidos en ensayos pertenece a este grupo. En general, la incidencia de reactivación oscila en un 20-50% de los portadores asintomáticos sometidos a IS, y la mortalidad asociada asciende a un 26%¹⁷. Se han identificado varios factores de riesgo:

- Tumor por el que se recibe la terapia IS. El riesgo asociado según la patología que ocasiona el uso de tratamiento IS se resume en la figura 2¹⁸⁻²¹. Aunque los porcentajes son variables según las series, la superioridad diferencial es llamativa en el caso de los tumores hematológicos, que presentan hasta 5 veces más riesgo comparados con los tumores sólidos.

- Grado y Tipo de Inmunosupresión. La probabilidad de desarrollar reactivación ha demostrado ser proporcional a la intensidad de la quimioterapia en las neoplasias²², pero no sólo la magnitud de la IS tiene un impacto sobre ésta, sino también el fármaco recibido. Mención especial merece Rituximab (RTX), anticuerpo monoclonal aprobado en 1997 para el tratamiento del Linfoma no Hodgkin, y actualmente indicado en varios procesos oncológicos y autoinmunes, incluso como terapia de primera línea al ser bien tolerado y presentar escasa toxicidad. Induce la muerte de los linfocitos B por un mecanismo directo de lisis, al unirse a su receptor CD20 de superficie. Dicha acción es potente y duradera (hasta 1 año) lo que explica que se asocie hasta a un 80% de reactivación en pacientes HBsAg+ y que hasta un 29% de los casos se produzcan pasados 6 meses tras su suspensión²³.

- Asociación a Corticoides. El DNA-VHB contiene un elemento regulador de la transcripción que es sensible a la estimulación glucocorticoidea. De este modo, los corticoides aumentan el VHB deprimiendo la actividad de Cél-T Citotóxicas,

Trasplante M.O.	≈75%
Linfoma y otros T.Hematológicos	25-58%
Cáncer de mama	9-41%
Hepatocarcinoma	2-22%
Tumores Urológicos	20%
Tumores Ginecológicos	16%
Cáncer de pulmón	7-20%
Cáncer Colorrectal	4-7%
Tumores de Cabeza y Cuello	≈0%
Otros	≈0%

Figura 2 Riesgo de reactivación según situación que motiva el tratamiento IS.

pero también estimulando directamente la replicación del virus²⁴. Esto explica que, en estudios comparativos, los regímenes que asocian corticoides muestren una mayor tasa de reactivación, llegando a duplicarse el riesgo acumulado a los 9 meses²⁵.

- Presencia de DNA detectable basal. Incluso en rangos muy bajos, la detectabilidad del DNA previa al tratamiento incrementa el riesgo de reactivación²⁰.

- Estatus AgE. Los pacientes HBsAg+ presentan mayor tasa de reactivación.

- Otros. Se han relacionado el sexo masculino o la edad joven con un mayor riesgo de reactivación, aunque dicha relación no parece ser tan firme en otras publicaciones^{26, 20}.

Pacientes HBsAg+ inmunosuprimidos por enfermedades no oncológicas

Las terapias IS administradas en enfermedades reumatológicas, inflamatorias y autoinmunes provocan, en general, un descenso menos marcado en la inmunidad del paciente, por lo que el riesgo de reactivación es menor. Su uso, no obstante, está más extendido cuantitativamente y es de manejo cotidiano en un mayor número de especialidades, lo que puede conducir a un menor cumplimiento de cribado de VHB y a un menor control de los posibles casos.

En el estudio REPENTINA, se recogieron datos de 104 pacientes, de 19 hospitales españoles, con Enfermedad Inflamatoria Intestinal y serología VHB +, sometidos a inmunosupresión farmacológica (84% corticoides, 69% azatioprina, 32% antiTNF, 8% ciclosporina, 5.6% metotrexate, 1.9% tacrolimus). De los 25 HBsAg+ de la muestra, 9 presentaron reactivación (36%), siendo el uso de 2 o más IS en combinación el factor pronóstico más estrechamente asociado ($p=0.08$)²⁷.

Con respecto a la evidencia de riesgo según cada grupo farmacológico:

- **Rituximab:** Su riesgo se ha expuesto en el epígrafe anterior.

- **AntiTNF:** La incidencia de reactivación puede alcanzar casi el 40%, asociada a un 5% de mortalidad²⁸. Entre los fármacos más usados, es Infliximab el que parece estar involucrado en más casos, frente a Etanercept o Adalimumab²⁹.

- **Corticosteroides:** La estimación real del riesgo de reactivación es difícil de conocer por dos limitaciones en las publicaciones que son la escasa homogeneidad en las dosis (en series de casos) y la asociación de otros IS en los grupos (en estudios más amplios)³⁰. Entre los escasos trabajos sobre pacientes en monoterapia, destaca el de Kim T y cols, que demuestra una tasa de reactivación en pacientes EPOC bajo corticoides orales del 11%, frente a un 3.2% en pacientes con tratamiento inhalado, siendo las dosis superiores a 20mg de Prednisona (o equivalentes) o los tratamientos mayores de 3 meses las variables asociadas a mayor riesgo³¹. Este dato se asemeja a la definición de dosis inmunosupresora de esteroides según el Advisory Committee on

Immunization Practices (equivalente a 20mg de Prednisona durante más de 2 semanas)³², que es la actualmente considerada de riesgo alto de reactivación VHB para este grupo farmacológico.

- **Otros inmunosupresores:** La mayoría de estudios han sido realizados en pacientes con enfermedades reumatológicas donde, bajo las siglas FARME (Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad), se engloba un conjunto de terapias como Azatioprina, Metotrexate, Ciclosporina y otros. Éstas, en combinación o no con Corticoides, presentan una incidencia muy variable de reactivación (6-50%) dada la heterogeneidad de las combinaciones incluidas en el grupo y el escaso número muestral en muchas de las series³³. Así pues, el único modo de individualizar el riesgo de cada fármaco es a través de los casos comunicados en monoterapia. Atendiendo a esto, es el Metotrexate el fármaco que más se ha visto implicado en reactivación de VHB, si bien en series de casos que por su escasez no permiten cuantificar el riesgo³⁴⁻³⁷, por lo que las precauciones en su uso vienen determinadas más por su potencial hepatotoxicidad que por la reactivación en sí. No se han descrito casos de reactivación con Ciclosporina ni Azatioprina en monoterapia.

Reactivación en pacientes HBsAg-/HBcAc+

Con una incidencia menor, la reactivación en pacientes con Hepatitis B Oculta se ha descrito ampliamente en la literatura en el contexto de Trasplante de Células Hematopoyéticas y con el uso de RTX^{17, 38}.

En el primer caso, la IS es especialmente intensa y duradera, lo que favorece que la reactivación pueda producirse de forma tardía, con una mediana de 18 meses tras el trasplante, y un riesgo acumulado que puede alcanzar el 70% a los 5 años. No son infrecuentes, como se comentó previamente, los casos de reactivación en pacientes con HBcAc+ y HBsAc+^{39,42}.

El tratamiento con RTX, por su parte, alcanza una tasa de reactivación del 25%⁴³, y aunque de forma menos llamativa, también puede precipitar casos tardíos (tasa acumulada, 41,5% a los 2 años). Seto WK y cols observaron que, de 19 casos de reactivación analizados, 10 se produjeron tras finalizar la terapia, 3 de ellos más allá del año de su cese. En el mismo estudio, se comprobó que el mayor factor de riesgo asociado a la reactivación era la ausencia de HBsAc⁴⁴.

El anticuerpo monoclonal AntiCD⁵² Alemtuzumab, aunque con menor evidencia en su haber por su reciente comercialización, se ha relacionado, en series de casos publicadas, con reactivación en el perfil de hepatitis B oculta hasta en un 29% de pacientes⁴⁵.

La asociación de otras terapias con reactivación en pacientes HBsAg- es anecdótica. Hay puntuales casos publicados con Tacrolimus y Metotrexate^{46, 47}, y algunos estudios con Anti-TNF con resultados dispares, aunque un reciente meta-análisis cifra la incidencia en <2%⁴⁸.

Por último, aunque no se dispone de recomendaciones de manejo específicas al respecto, existen recientes estudios que describen un riesgo incrementado de reactivación en pacientes HBsAg-/HBcAc+ sometidos a Quimioembolización Transarterial en

contexto de Hepatocarcinoma (9,3-11%)^{49, 50} cifras que podrían hacer plantear la conveniencia de profilaxis en futuras guías.

Manejo de la reactivación VHB

Las estrategias de tratamiento en el paciente con hepatitis aguda B por reactivación ya instaurada se resumen en el inicio urgente de terapia antiviral y la suspensión de la terapia IS³. Se ha de individualizar, para esto último, el balance riesgos-beneficios del cese en cada paciente y tener en cuenta, además, que una segunda reactivación tras la reintroducción del fármaco no es improbable².

Sin embargo, las evidencias a favor del tratamiento preventivo frente al de la reactivación establecida han hecho que la profilaxis sea el abordaje estratégico recomendado.

Beneficios del tratamiento profiláctico

El empleo de ANs de forma profiláctica en pacientes de mayor riesgo se ha comparado con el tratamiento de la reactivación establecida, en 3 estudios prospectivos⁵¹⁻⁵³, y ha mostrado clara superioridad en la prevención tanto de la reactivación como de hepatitis aguda asociada a ésta, logrando reducir ésta última a un 0-7% respecto al 46-48% producido sin profilaxis. En un meta-análisis sobre 396 pacientes recogidos en 9 trabajos se obtuvieron similares conclusiones⁵⁴, que avalan la clara conveniencia de la estrategia profiláctica, sin haberse podido demostrar, no obstante, un impacto significativo sobre la mortalidad salvo en alguna serie retrospectiva⁵⁵.

Población diana para el tratamiento profiláctico

De lo expuesto previamente, se concluye que sólo los individuos nunca expuestos al VHB, vacunados o que han desarrollado HBsAc tras infección son los únicos que, con un riesgo casi inexistente, no requerirán profilaxis en ningún caso si son expuestos a IS. El resto, incluyendo pacientes HBsAg- con HBsAc+, son posibles candidatos a tratamiento en función del tipo de IS recibida.

Terapia	HBsAg+	HBsAg-/HBcAc+
Anti-CD20 Trasplante de Células Hematopoyéticas	Muy Alto	Moderado
Corticoides a altas dosis* Otros inh citoquinas (p.ej. Anti.CD52)	Alto	Bajo
Combinaciones de Qt (sin corticoides) Anti-TNF Terapia anti-rechazo de órganos sólidos	Moderado	Muy bajo
Metotrexate Azatioprina	Bajo	Muy bajo
Terapia antiandrogénica Bloqueadores de Estrógenos-Progestágenos	Desconocido	Desconocido

*Dosis de corticoides Prednisona >20mg/día (o equivalente). Riesgo muy alto >20%; Alto 11-20%; Moderado 1-10%; Bajo <1%.

Figura 3

Estratificación del riesgo según fármaco y situación serológica.

En la **figura 3**, está expuesto el riesgo de producir reactivación de cada fármaco en cada perfil serológico⁵⁶. Tendrán indicación de tratamiento profiláctico todas aquellas situaciones de riesgo farmacológico moderado al menos, sombreadas en la tabla.

Tratamiento farmacológico a emplear

La mayoría de estudios que han demostrado la eficacia del tratamiento se han realizado con Lamivudina (primer AN desarrollado), lo que supone una limitación por su menor potencia antiviral y, en especial, por su baja barrera genética en comparación con los posteriores ANs.

Por las características propias de los ANs de 3ª generación (Entecavir y Tenofovir), se les ha presupuesto una más eficaz labor profiláctica en la reactivación del VHB, y en el único estudio prospectivo aleatorizado, que enfrenta a Lamivudina con Entecavir en pacientes HBsAg+, Entecavir se muestra superior en la prevención de hepatitis por reactivación y en la no-suspensión de terapias⁵⁷. Los resultados preliminares del estudio PREBLIN, que evalúa la eficacia de Tenofovir en la profilaxis, también confirman su utilidad con dicha indicación⁵⁸.

La duración de la terapia profiláctica no está estrictamente definida pero:

- En todos los ensayos clínicos, el antiviral antecede una semana a la terapia IS o se inicia al mismo tiempo.
- Se recomienda mantener el AN hasta 6-12 meses tras la suspensión de la IS, al comprobarse que, manteniéndolo sólo 3 meses, la reactivación podía tener lugar de forma tardía en una cuarta parte de pacientes⁵⁹. La decisión entre 6 o 12 meses podría basarse, razonablemente, en el riesgo de reactivación tardía, que como se ha comentado está incrementado especialmente en TMO y en el uso de RTX.

Recomendaciones en las guías AEEH, EASL y AASLD

En la **Figura 4**, se exponen las recomendaciones de las guías más comúnmente utilizadas (AEEH 2012, EASL 2012 y AASLD 2009), entre las que, como se puede comprobar, hay sólo sutiles diferencias^{60,62}. En la última actualización de las guías AASLD (Noviembre 2015), no se aborda el manejo de los pacientes inmunosuprimidos⁶³.

En resumen:

- Los pacientes previamente no expuestos han de vacunarse.
- Los pacientes con hepatitis crónica activa han de seguir las recomendaciones de tratamiento generales.
- Los portadores asintomáticos e infecciones ocultas recibirán tratamiento profiláctico en función de la IS recibida (riesgo moderado, alto o muy alto)
- Los pacientes con serología de VHB pasada con carga indetectable recibirán tratamiento profiláctico sólo ante situaciones de mayor riesgo.

Guías de Práctica Clínica

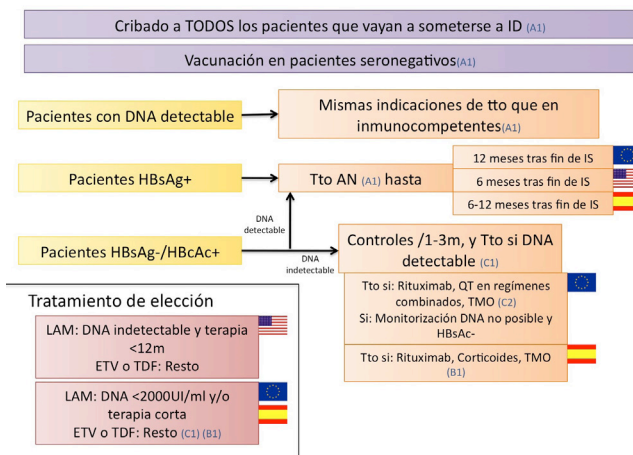


Figura 4

Resumen de las recomendaciones de AEEH, EASL y AASLD.

El tratamiento de elección será un AN de 3ª generación y se reservará la Lamivudina a cursos de IS menores al año en pacientes con DNA bajo.

Los pacientes sin indicación de tratamiento serán monitorizados con DNA mensual/trimestral.

Eficacia del cribado en la práctica clínica

A pesar de que, como se ha comentado, la posibilidad de que se produzca una reactivación pasa a ser remota aplicando la profilaxis antiviral en los pacientes seleccionados, diferentes estudios ponen de manifiesto un déficit en el adecuado cumplimiento de los algoritmos propuestos.

El cribado del VHB en los pacientes sometidos a IS ha de ser universal, pero en encuestas telefónicas a especialistas que manejan estas terapias en nuestro país, un 35% admitió que nunca o sólo a veces solicitaba la serología⁶⁴. En estudios similares en otros países, se evidencia un cumplimiento del screening que no alcanza en muchos casos el 25%⁶⁵⁻⁶⁶.

Sun W-C y cols publicaron los resultados de la aplicación del cribado tras la implantación de alertas informáticas al prescribir fármacos IS en Taiwan. Si bien éstos eran alentadores en cuanto a la mejoría de cumplimiento del screening serológico, la administración del tratamiento en pacientes de riesgo igualmente no superó el 50% en tumores sólidos⁶⁷, lo que demuestra que tan importante como la universalización del cribado es el desarrollo de algoritmos claros de derivación, tratamiento y vigilancia.

El mayor reto para los gastroenterólogos, por tanto, en el momento actual, es colaborar estrechamente con las especialidades implicadas para encontrar la estrategia que contribuya al máximo cumplimiento del cribado, minimizando así el número de casos de reactivación y de suspensiones de terapia.

Bibliografía

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004;11:97-107.
2. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology.* 2009 May;49(5 Suppl):S156-65.
3. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology.* 2006 Feb;43(2):209-20.
4. Manno M, Camma 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.
6. Gutiérrez-García ML, et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2011 Mar 28;17(12):1538-42.
5. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology.* 2009 Nov;137(5):1593-608.
7. Papatheodoridis GV, et al. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2008;15:434-441.
8. Yu ML, et al. Sustained hepatitis C virus clearance and increased hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with dual chronic hepatitis C and B during posttreatment follow-up. *Hepatology.* 2013 Jun;57(6):2135-42.
9. Ende AR, et al. Fulminant hepatitis B reactivation leading to liver transplantation in a patient with chronic hepatitis C treated with simeprevir and sofosbuvir: a case report. *J Med Case Rep.* 2015 Jul 28;9:164. EndFragment
10. Collins JM, et al. Hepatitis B Virus Reactivation During Successful Treatment of Hepatitis C Virus With Sofosbuvir and Simeprevir. *Clin Infect Dis.* 2015 Oct 15;61(8):1304-6.
11. Oliveira Uehara SN, et al. Hepatitis B virus reactivation after treatment for hepatitis C in hemodialysis patients with HBV/HCV coinfection. *Braz J Infect Dis.* 2015 Sep-Oct;19(5):533-7.
12. Wursthorn K, et al. Managing HBV in patients with impaired immunity. *Gut* 2010;59:1430-1445.
13. Lalazar G, et al. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol.* 2007 Mar;136(5):699-712.
14. Xunrong L. Hepatitis B virus (HBV) reactivation after cytotoxic or immunosuppressive therapy — pathogenesis and management. *Rev. Med. Virol.* 2001; 11: 287-299.
15. Yeo W, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *J Med Virol.* 2003 Aug;70(4):553-61.

16. Mya DHT, et al. Risk of hepatitis B reactivation and the role of novel agents and stem-cell transplantation in multiple myeloma patients with hepatitis B virus (HBV) infection. *Annals of Oncology* 2012;23: 421–426.
17. Ikeda M. Reactivation of Hepatitis B Virus in Patients Receiving Chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(1):8–16.
18. Shih C-A, et al. Risk of Severe Acute Exacerbation of Chronic HBV Infection Cancer Patients Who Underwent Chemotherapy and Did Not Receive Anti-Viral Prophylaxis. *PLoS One*. 2015 Aug 14;10(8):e0132426.
19. Liang R, et al. Chemotherapy and bone marrow transplantation for cancer patients who are also chronic hepatitis B carriers: a review of the problem. *J Clin Oncol* 1999;17:394-8.
20. Yeo 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.
21. Jang JW et al. Transarterial chemo-lipiodolization can reactivate hepatitis B virus replication in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004;41:427-35
22. Jang JW. Hepatitis B virus reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing anti-cancer therapy. *World J Gastroenterol* 2014 June 28; 20(24): 7675-7685 .
23. Evens AM, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011 May;22(5):1170-80.
24. Tur-Kaspa R, 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.
25. Cheng AL, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 2003 Jun;37(6):1320-8.
26. Yeo W, 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 Nov;62(3):299-307.
27. Loras C, 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.
28. Pérez-Álvarez R, et al. Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in Patients Receiving Tumor Necrosis Factor (TNF)-Targeted Therapy: Analysis of 257 Cases. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Nov;90(6):359-71.
29. Sokolove J, et al. Risk of elevated liver enzymes associated with TNF inhibitor utilisation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1612-17.
30. López-Serrano P, et al. Hepatitis B and immunosuppressive therapies for chronic inflammatory diseases: When and how to apply prophylaxis, with a special focus on corticosteroid therapy. *World J Hepatol* 2015 March 27; 7(3): 539-547.
31. Kim TW, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease treated with corticosteroids. *Respirology*. 2010 Oct;15(7):1092-7.
32. Campos-Outcalt D. Immunization update: the latest ACIP recommendations. *J Fam Pract* 2014; 63: 137-140.
33. Lee YH, et al. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *Int J Rheum Dis*. 2013 Oct;16(5):527-31.
34. Flowers MA, Heathcote J, Wanless IR, Sherman M, Reynolds WJ, Cameron RG, et al. Fulminant hepatitis as a consequence of reactivation of hepatitis B virus infection after discontinuation of low-dose methotrexate therapy. *Ann Intern Med*. 1990;112:381–2.
35. Ito S, Nakazono K, Murasawa A, Mita Y, Hata 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.
36. Hagiyaama H, et al. Fulminant hepatitis in an asymptomatic chronic carrier of hepatitis B virus mutant after withdrawal of low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 May-Jun;22(3):375-6.
37. Gwak GY, et al. 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 Nov-Dec;25(6):888-9.
38. Seto WK. Hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapy: Appropriate risk stratification. *World J Hepatol* 2015 April 28; 7(6): 825-830.
39. Onozawa M, et al. Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infection. *Transplantation* 2005;79:616–19.
40. Hammond S, et al. Hepatitis B virus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1049-59.
41. Viganò M, et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:125-31.
42. Seto WK, et al. Interim analysis of hepatitis B reactivation in patients with prior HBV exposure undergoing hematopoietic stem cell transplant: a prospective study (abstract). *Hepatology* 2013;58(S1):650A (ongoing, [ClinicalTrials.gov NCT01481649](http://ClinicalTrials.gov/NCT01481649)).
43. Yeo W, 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;27:605–611.
44. Seto WK, et al. Hepatitis B Reactivation in Patients With Previous Hepatitis B Virus Exposure Undergoing Rituximab-Containing Chemotherapy for Lymphoma: A Prospective Study. *J Clin Oncol* 2014;32:3736-3743.

45. Mastroianni C, et al. Current trends in management of hepatitis B virus reactivation in the biologic therapy era. *World J Gastroenterol* 2011 September 14; 17(34): 3881-7.
46. Mori S. Past hepatitis B virus infection in rheumatoid arthritis patients receiving biological and/or nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol*. 2011 Dec;21(6):621-7.
47. Tamori A, 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: 556-564.
48. Lee YH, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 118-121.
49. Peng JW, et al. Hepatitis B virus reactivation in hepatocellular carcinoma patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization therapy. *Asia Pac J Clin Oncol* 2012;8:356-361.
50. Jang JW, et al. Reactivation of Hepatitis B Virus in HBsAg- Negative Patients with Hepatocellular Carcinoma. *PLoS One* 2015 Apr 20;10(3):e0122041.
51. Lau GK, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology*. 2003 Dec;125(6):1742-9.
52. Hsu C, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology*. 2008 Mar;47(3):844-53.
53. Huang YH, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol*. 2013 Aug 1;31(22):2765-72.
54. Ziakas PD, et al. Effect of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in lymphoma: a meta-analysis of published clinical trials and a decision tree addressing prolonged prophylaxis and maintenance. *Haematologica* 2009; 94: 998–1005.
55. Hwang JP, et al. Reactivation of Hepatitis B infection among patients with cancer. *AASLD* 2011; #172.
56. Di Bisceglie A, et al. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg?. *Hepatology* 2015;61:703-11.
57. He Huang et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(23):2521-2530.
58. Buti M, et al. Tenofovir for the prophylaxis of HBV reactivation in anti-hbc-positive patients with hematologic malignancies treated with Rituximab: preliminary results of a randomized study (PREBLIN study). *EASL* 2014, P1040. (Clinicaltrials 2011-000905-30).
59. Hui CK, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut*. 2005 Nov;54(11):1597-603.
60. Buti M, et al. Consensus document of the Spanish Association for the Study of the Liver on the treatment of hepatitis B infection (2012). *GastroenterolHepatol*. 2012;35(7):512-528.
61. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;Jul;57(1):167-85.
62. Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009 Sep;50(3):661-2.
63. Terrault NA, et al. AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. *Hepatology*. 2015 Nov 13. doi: 10.1002/hep.28156. [Epub ahead of print].
64. García-Bengoechea M, et al. Prácticas de cribado del virus de la hepatitis B previo a las terapias de riesgo de reactivación vírica en diferentes especialidades médicas. Proyecto HEBRA. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(11):498–501.
65. Khokhar OS et al. Oncologists and hepatitis B: a survey to determine current level of awareness and practice of antiviral prophylaxis to prevent reactivation. *Chemotherapy* 2009;55(2):69-75.
66. Lee RS, et al. Hepatitis B screening before chemotherapy: a survey of practitioners' knowledge, beliefs, and screening practices. *J Oncol Pract*. 2012 Nov;8(6):325-8.
67. Sun W-C, et al. The compliance of doctors with viral hepatitis B screening and antiviral prophylaxis in cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy using a hospital-based screening reminder system. *PLoS One*. 2015 Feb 6;10(2):e0116978.