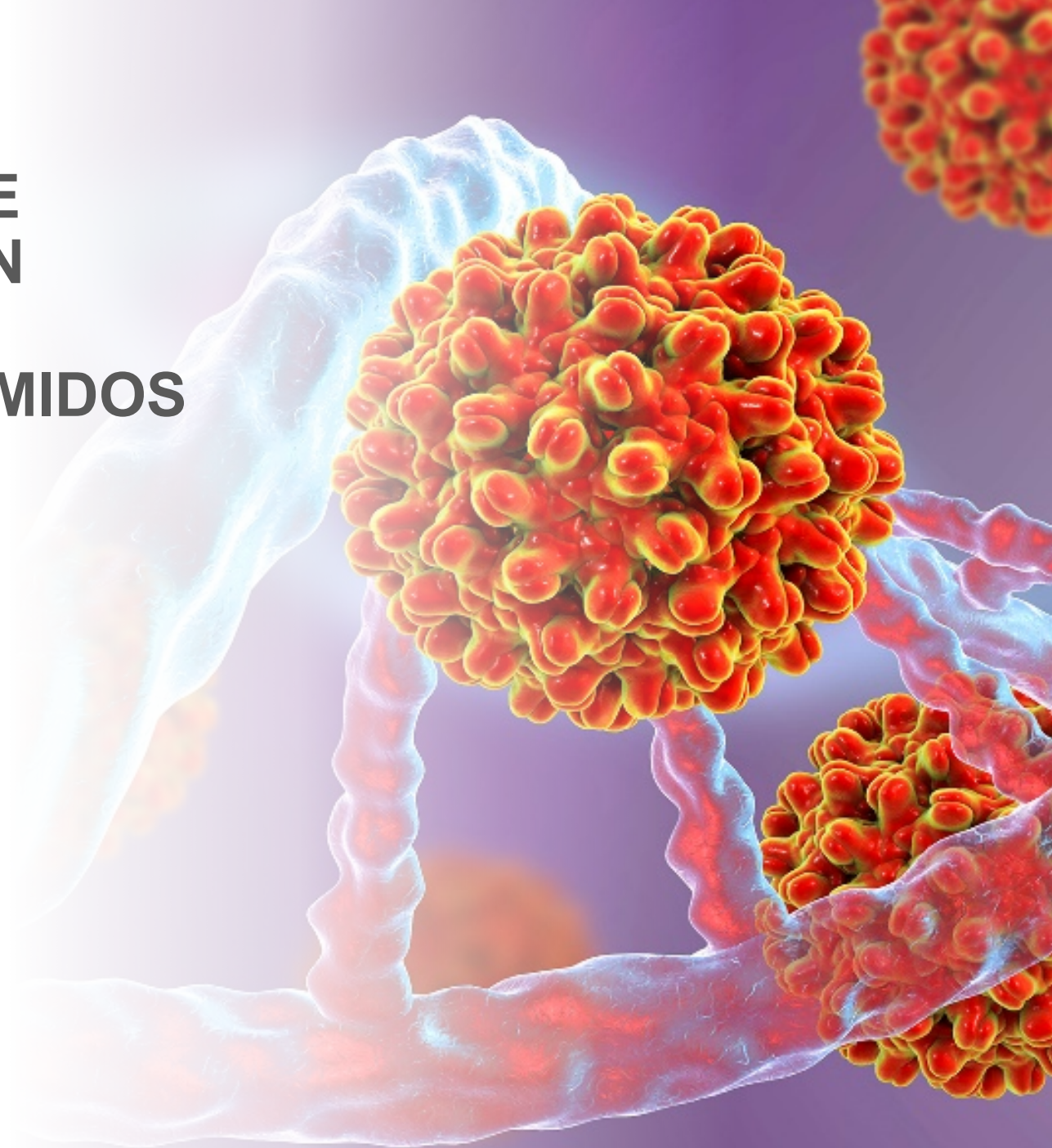

PROFILAXIS DE HEPATITIS B EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS

Dr. Juan Pablo Rios Molina

Dra. Rocio Ormaechea

Dra. Sofia Griot



EPIDEMIOLOGIA

Se calcula que la infección por el virus de la hepatitis B afecta a cerca de 2000 millones de personas en todo el mundo, de las cuales 360 millones presentan infección crónica con alto riesgo de secuelas, como insuficiencia hepática, cirrosis o cáncer del hígado

El virus de la hepatitis B puede ser la causa hasta de 80% de casos mundiales de cáncer Hepático, ocupando el segundo lugar después del tabaco entre los carcinógenos conocidos

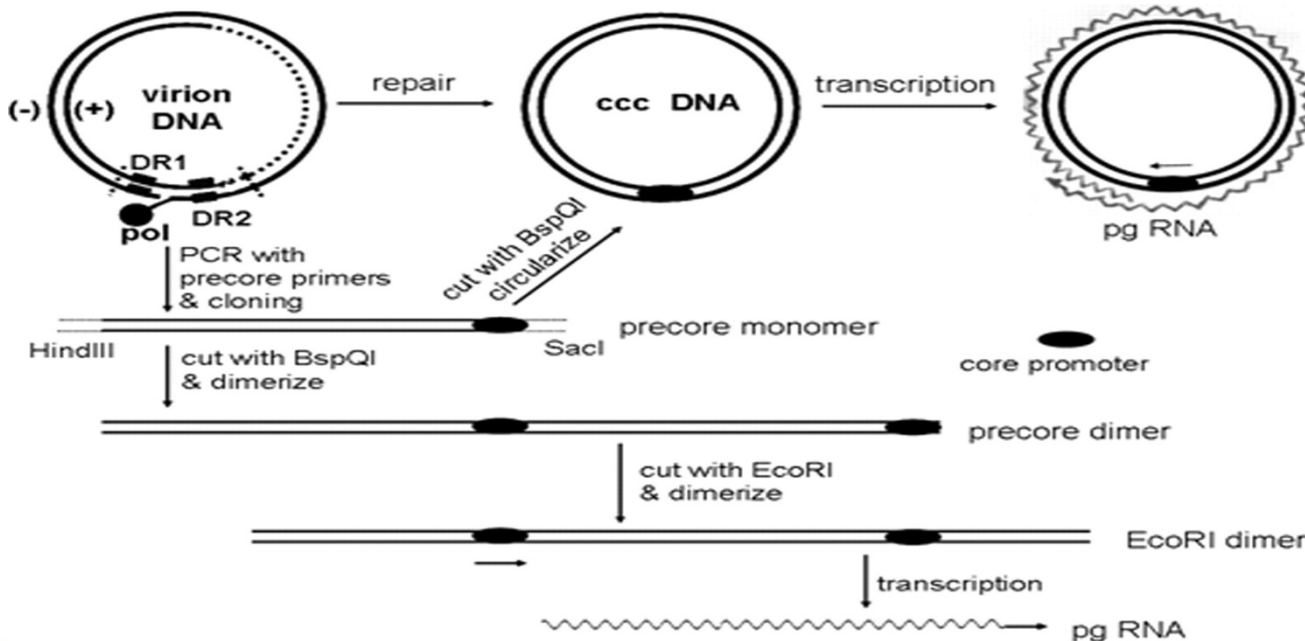
La prevalencia en Uruguay es de 0,5% hasta 1,1%

Desde 1982 se dispone de la vacuna de VHB con un 95% de eficacia en prevención desde el año 2000



HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

- **Al producirse la infección:** el virus penetra el hepatocito, integrándose en el núcleo de forma **Covalente**, **Circular** y **Cerrada**. (**ADN ccc**)
- **En el Núcleo del Hepatocito:** el **ADN ccc** se transcribe formando ARN, posteriormente va al citoplasma y forma nuevas partículas virales, sirviendo de molde para producir nuevos hepatocitos.
Continuando la cadena de replicación



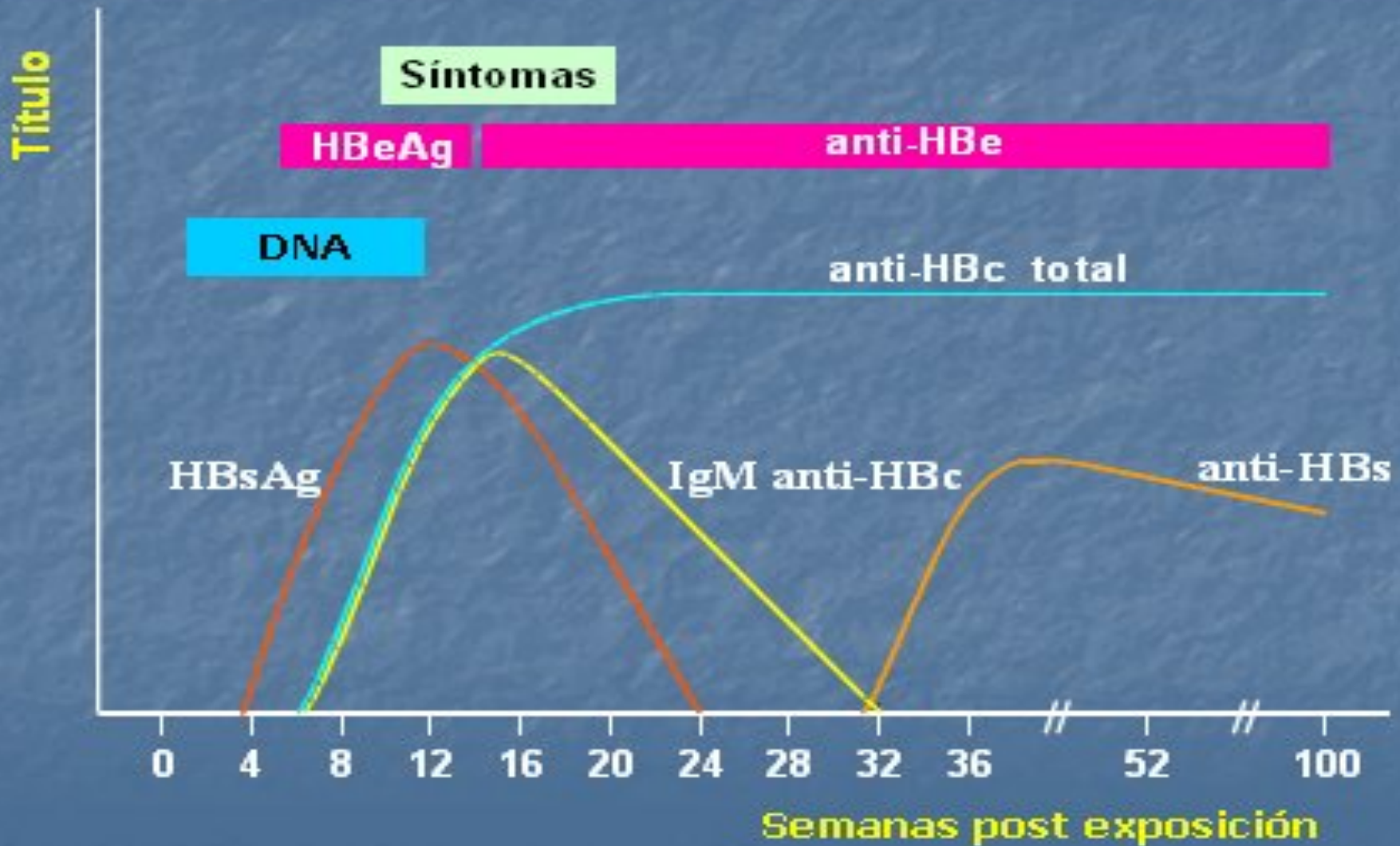
Concepto importante:
ADNccc como reservorio



A close-up photograph of several microcentrifuge tubes containing a blue liquid, arranged in a rack. The tubes are slightly out of focus, creating a sense of depth. The background is a soft, light blue gradient.

1-VALORACIÓN DE ESTADO SEROLÓGICO DEL PACIENTE

CURVA SEROLOGICA – INFECCIÓN AGUDA



ESTADIOS DE VHB CRONICA

La evolución de la hepatitis por VBH tiene 4 fases

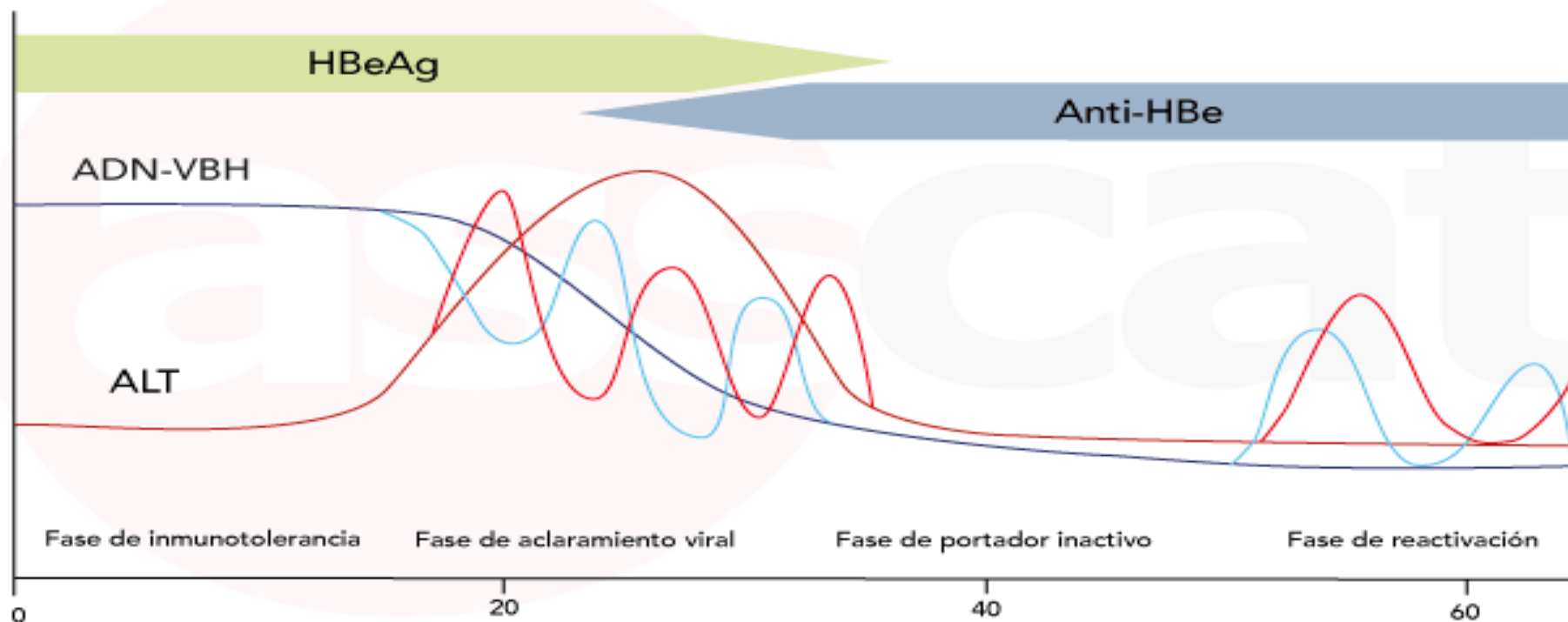
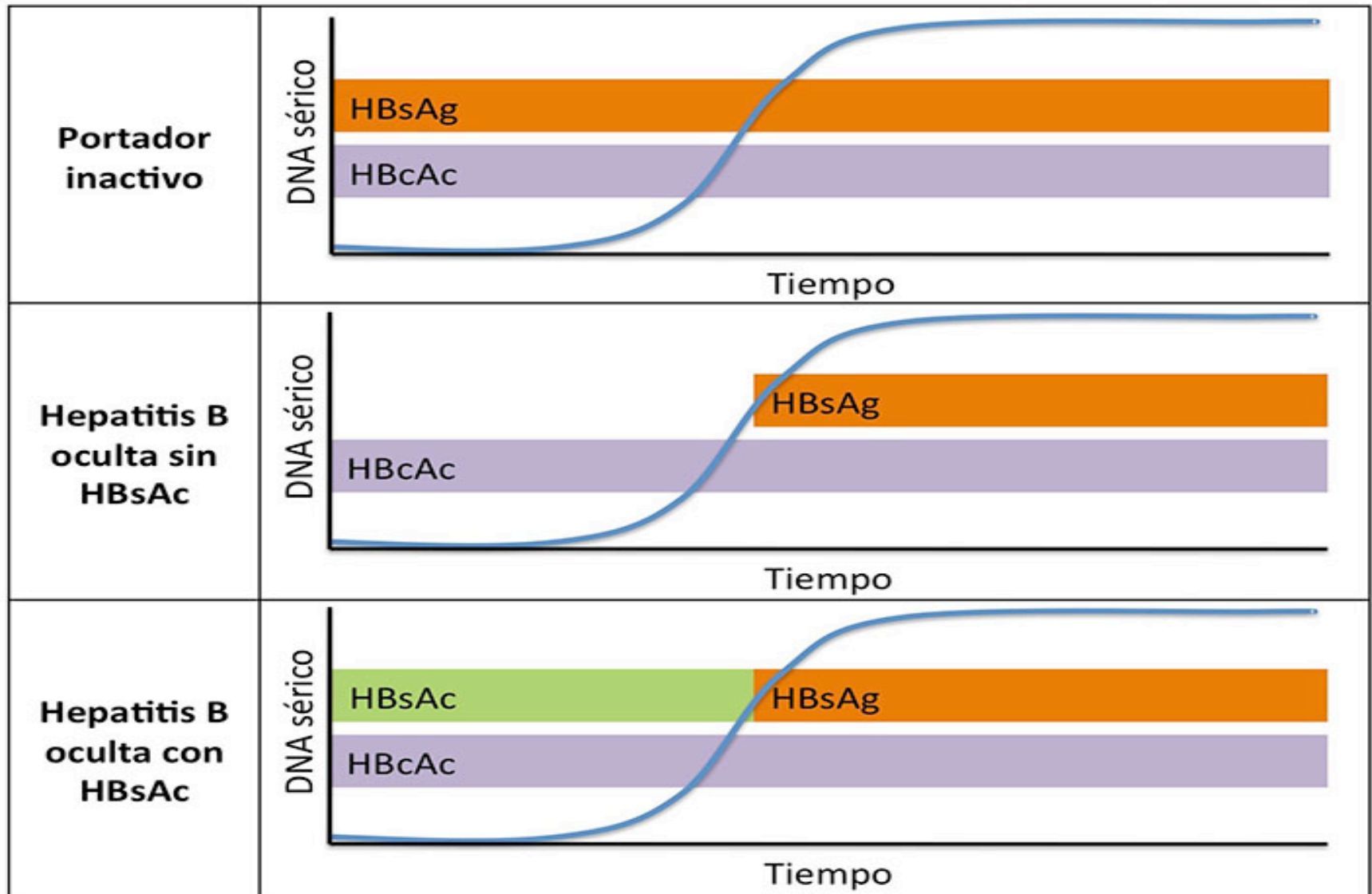


Figura 2. Tiempo de evolución aproximado en años



CLASIFICACION SEGÚN SEROLOGÍA Y ADN-VHB



INTERPRETACION SEROLOGICA

Interpretación de serologías de hepatitis B. (fuente: CDC)

Tests	Resultados	Interpretación
HBsAg anti-HBc anti-HBs	negativo negativo negativo	Susceptible
HBsAg anti-HBc anti-HBs	negativo positivo positivo	Immune debido a infección natural
HBsAg anti-HBc anti-HBs	negativo negativo positivo	Immune debido a vacuna
HBsAg anti-HBc IgM anti-HBc anti-HBs	positivo positivo positivo negativo	Infección aguda
HBsAg anti-HBc IgM anti-HBc anti-HBs	positivo positivo negativo negativo	Infección crónica
HBsAg anti-HBc anti-HBs	negativo positivo negativo	Cuatro interpretaciones posibles*

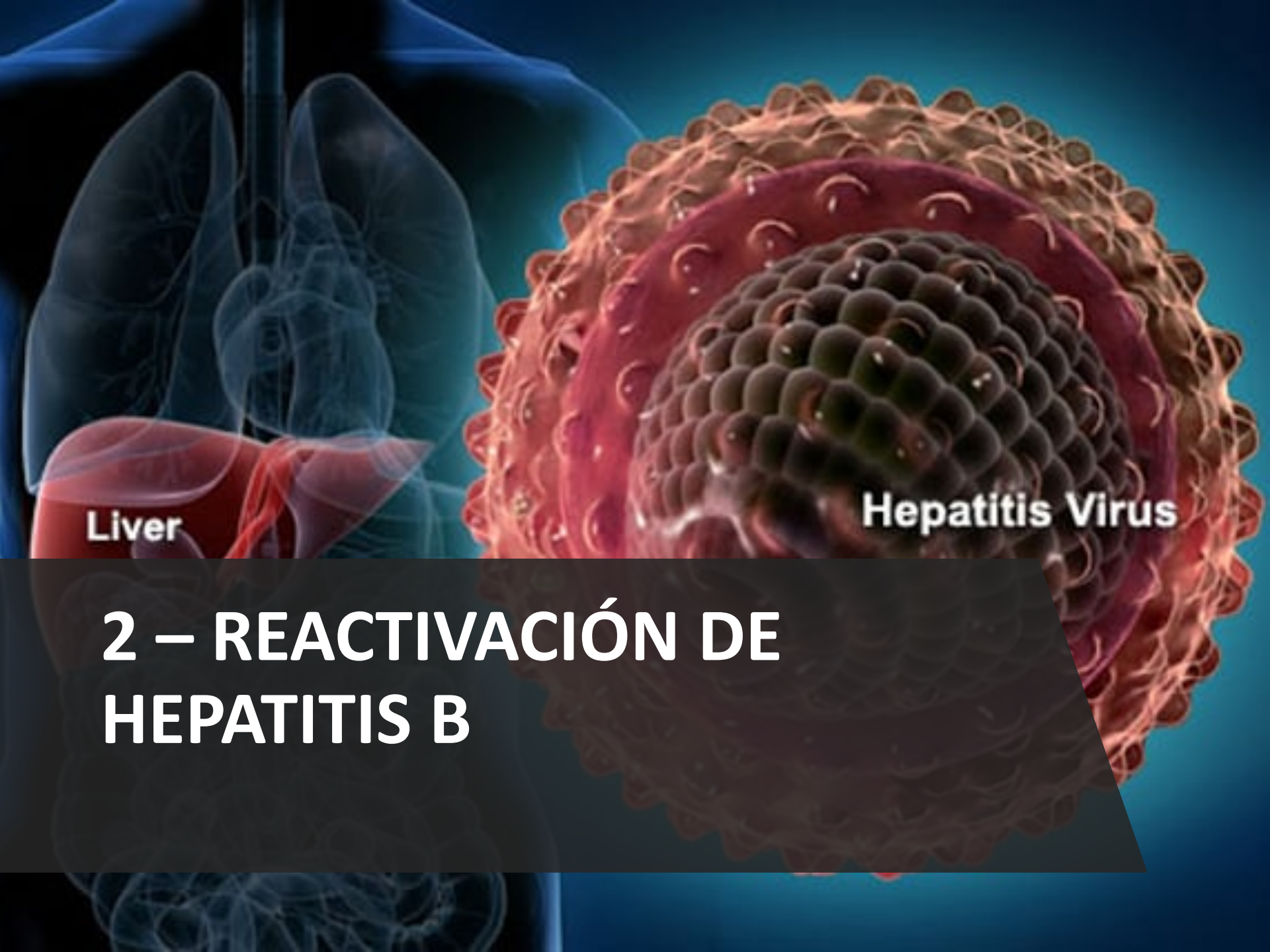
*1. Reconversión desde una forma aguda de infección HBV.

2. Poco inmune y el test no es bastante sensible para detectar niveles muy bajos de anti-HBs en suero.

3. Falso positivo de anti-HBc. Susceptible.

4. Niveles indetectables de HBsAg en suero. Portador.





Liver

Hepatitis Virus

2 – REACTIVACIÓN DE HEPATITIS B

REACTIVACION HEPATITIS B

❖ Como se define reactivación de VHB?

- Aumento repentino y rápido de ADN-VHB de al menos 100 veces en comparación al ADN-VHB detectable previamente
- Reaparición de viremia en personas que no la tenían antes de cualquier evento de inmunosupresión.

❖ Puede ser sintomática, asintomática o fulminante

❖ Cuando aparece la reactivación?

- Depende de:
 - Estado del hospedador,
 - enfermedad subyacente y
 - tipo de terapia inmunosupresoras.
- Puede iniciar en las 2 primeras semanas de inmunosupresión o hasta 1 año luego de suspender tratamiento inmunosupresor



REACTIVACIÓN DE HEPATITIS B

- Durante la fase de inmunosupresión, hay un fuerte aumento de la replicación viral e infección progresiva de un mayor número de hepatocitos. Luego de la reconstitución, el sistema inmune reactiva contra los hepatocitos infectados, pudiendo desarrollarse una hepatitis severa
- La reactivación del VHB sucede frecuentemente con la interrupción del tratamiento inmunosupresor, periodo en que da inicio la reconstitución del sistema inmunológico

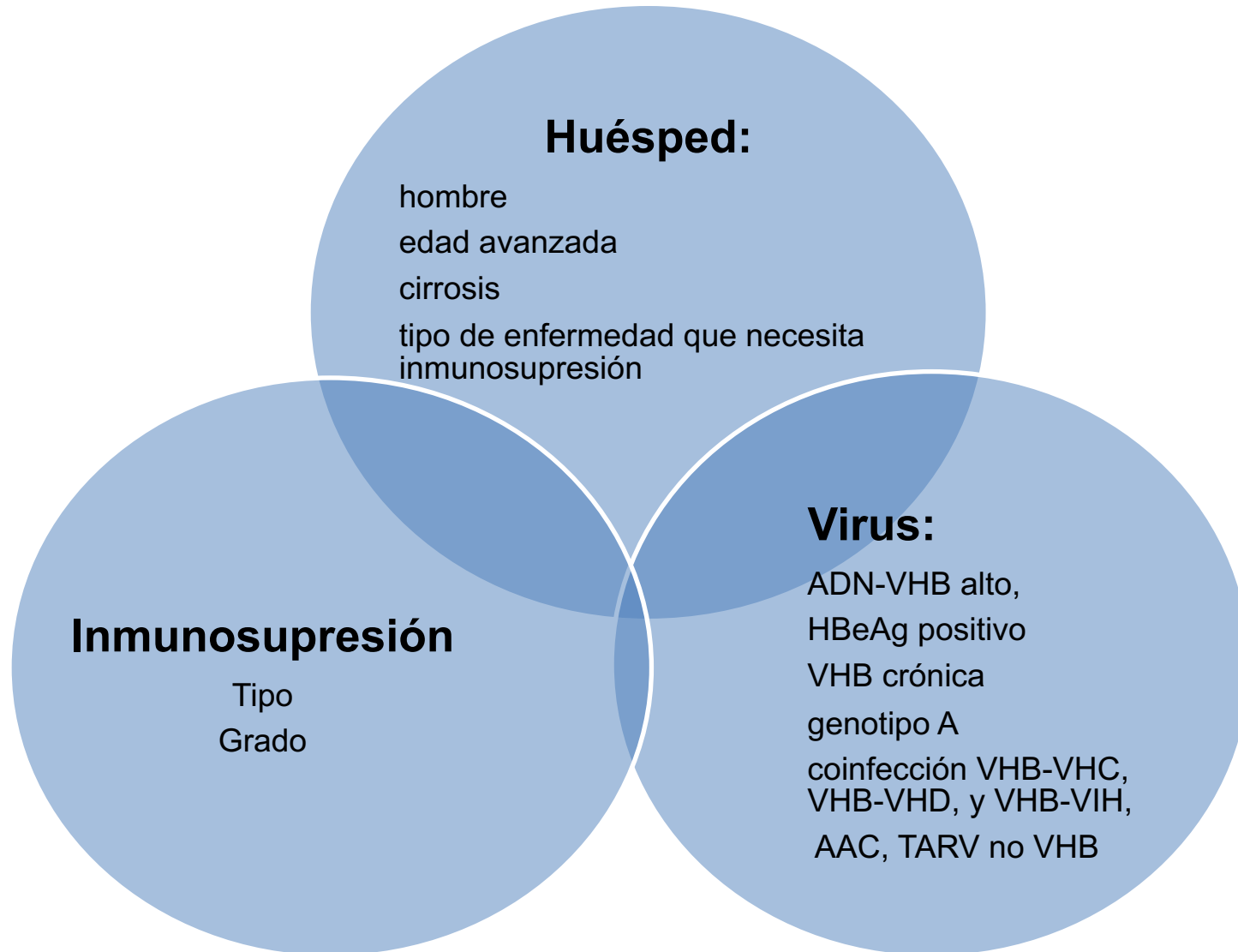


REACTIVACIÓN DE HEPATITIS B

- ❖ Es importante el reconocimiento del riesgo de reactivación en forma precoz para realizar un tratamiento oportuno, ya que es una complicación prevenible.
- ❖ Puede producir afección leve hasta hepatitis fulminante y muerte.
- ❖ Pacientes con quimioterapia: :
 - hepatitis aguda, algunos casos grave (fallo hepático agudo).
 - Retrasar / suspender quimioterapia
- ❖ En **TOS** genera incremento de la mortalidad y aumento del riesgo de fallo del injerto.
- ❖ **TMO** hepatitis grave, de una forma más tardía, entre 1 y 3 años tras el trasplante.
- ❖ Pero **no** todo tratamiento inmunosupresor asocia reactivación VHB



FACTORES DE RIESGO PARA REACTIVACION DE HEPATITIS B



VALORACIÓN DE VHB PREVIO AL INICIO DE TERAPIA INMUNOSUPRESORA

1. Se debe realizar *Tamizaje universal* para VHB con HBsAg, Anti-HBc y Anti-HBs antes de cualquier terapia inmunosupresora
 - ❖ Frente a HBsAg negativo, con Anti-HBc +, independiente de presencia de Anti-HBs, se debe solicitar PCR VHB en plasma para ADN viral y así definir la profilaxis
 - ❖ Pacientes seronegativos, “susceptibles”, se recomienda vacunar previo al inicio de terapia inmunosupresora



RIESGO FARMACOSUPRESOR Y SEROLÓGICO

RIESGO DE REACTIVACION EN HBsAg- y Anti-Core +	TERAPIA INMUNOSUPRESORA
Alto Riesgo >10%	<ul style="list-style-type: none">• Depresores de Células B: <i>Rituximab, ofatumumab, ustekinumab, natalizumab, alemtuzumab, ibritumomab.</i>
Moderado Riesgo 1-10%	<ul style="list-style-type: none">• Altas dosis de corticoides: <i>prednisona >20mg/día durante >1 mes</i>• Antraciclinas: <i>Doxorrubicina, epirubicina</i>• Inhibidores de TNF-α: <i>Infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab</i>• Quimioterapia Sistémica contra cáncer, incluido Carcinoma Hepatocelular• Terapias con citocinas: <i>abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, vedolizumab</i>• Inhibidores de inmunofilinas: <i>ciclosporina</i>• Inhibidores de tirosin-quinasa: <i>imantinib, nilotinib</i>• Inhibidores del Proteasoma: <i>bortezomib</i>• Inhibidores de Histona desacetilasa
Bajo Riesgo <1%	<ul style="list-style-type: none">• Dosis moderadas de Corticoides• Antimetabolitos: <i>azatioprina, 6-mercaptopurina, Metotrexate</i>



RIESGO FARMACOSUPRESOR Y SEROLÓGICO

RIESGO DE REACTIVACION EN HBsAg+	TERAPIA INMUNOSUPRESORA
Alto Riesgo >10%	<ul style="list-style-type: none">• Depresores de Células B: <i>Rituximab, ofatumumab, ustekinumab, natalizumab, alemtuzumab, ibritumomab.</i>• Altas dosis de corticoides: <i>prednisona >20mg/día durante >1 mes</i>• Antraciclinas: <i>Doxorrubicina, epirubicina</i>• Inhibidores de TNF-α: <i>Infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab</i>• Terapia local para Carcinoma Hepatocelular, incluido quimio embolización Transarterial
Moderado Riesgo 1-10%	<ul style="list-style-type: none">• Quimioterapia Sistémica• Inhibidores de TNF-α menos potentes: <i>etanercept</i>• Terapias con citocinas: <i>abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, vedolizumab</i>• Inhibidores de inmunofilinas: <i>ciclosporina</i>• Inhibidores de tirosin-quinasa: <i>imantnib, nilotinib</i>• Inhibidores del Proteasoma: <i>bortezomib</i>• Inhibidores de Histona desacetilasa• Dosis moderadas de Corticoides
Bajo Riesgo <1%	<ul style="list-style-type: none">• Antimetabolitos: <i>azatioprina, 6-mercaptopurina, Metotrexate</i>• Bajas dosis de corticoides a corto plazo• Inyecciones de esteroides intraarticulares



PROFILAXIS

- ❖ **OBJETIVO** : evitar la reactivación de hepatitis en los pacientes que presentan infección inactiva u oculta de VHB
- ❖ Antivirales análogos de nucleósidos/nucleótidos (AN):
 - Análogos nucleósidos (lamivudina, Entecavir, telvibudina)
 - Análogos de nucleótidos (tenofovir, adefovir)
- ❖ Administrar profilaxis antiviral *2-4 semanas antes de iniciar terapia inmunosupresora* y mantenerla durante al menos 6 meses después de la última dosis inmunosupresora
- ❖ **SU USO SE DEFINE SEGÚN GRUPOS DE RIESGO DE REACTIVACION**



RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO

Alto riesgo
> 10%

Profilaxis
Análogos
Nucleótido/nucleósido

Duración 1 año

Moderado
riesgo

Profilaxis Análogos
Nucleótido/nucleósido

Hasta 6 meses

Bajo
riesgo

No recomendada
profilaxis
Nucleótido/nucleósido

Seguimiento con
ADN-VHB y perfil
hepático cada 3
meses



DURACIÓN DE TERAPIA ANTIVIRAL

- En Quimioterapia contra el Cáncer: 6 meses de duración después de la última dosis
- En depresores de Células B (Rituximab): 12 meses de duración después de última dosis
- *“La duración de la profilaxis podría extenderse si la inmunidad del paciente no se normaliza adecuadamente. En caso del Rituximab hasta 2 años ”*
- Luego de suspender antivirales, se deberá monitorizar con ADN-VHB y Transaminasas cada 3-6 meses, en caso de reaparición de ADN-VHB se interpretará como reactivación.



TERAPIA FARMACOLOGICA PARA PROFILAXIS

- Tenofovir (*primera elección en Uruguay*)
- Entecavir (*Primera elección, no disponible en Uruguay*)
- Telbivudina (*No disponible en Uruguay*)
- Adefovir (*No disponible en Uruguay*)
- Lamivudina (*Utilizado como segunda elección en Uruguay*)



ESPECIFICACIONES FARMACOLOGICAS

	TENOFOVIR	ENTECAVIR	TELBIVUDINA	ADEFOVIR	LAMIVUDINA
CLASE	Nucleótido	Nucleósido	Nucleósido	Nucleótido	Nucleósido
DESCRIPCIÓN	-Análogo de adenosina, -Emparentado con adefovir (resistencia cruzada) -Útil en coinfección con VIH	-Análogo de guanosina, -300 veces más potente que lamivudina, pero comparte resistencia 45%, debiendo utilizar altas dosis.	-Análogo de Timidina -Resistencia cruzada con lamivudina y entecavir	-Análogo de adenosina -Resistencia cruzada con Tenofovir	-Análogo de citidina -Útil en baja viremia (<20000 UI) y duración de tratamiento hasta 6 meses -Bajo costo
DOSIS	300mg/día	0,5-1mg/día	600mg/día	10mg/día	100mg/día
VÍA	oral	oral	oral	oral	oral
RESISTENCIA	ninguna	1,2% (5 años)	25% (2 años)	29% (5 años)	70% (5 años)
CATEGORÍA EMBARAZO	B	C	B	C	C
EFFECTOS ADVERSOS	-Nefropatía -Disminución densidad mineral ósea	Muy raros: -Intolerancia digestiva. -Acidosis láctica grave en insuficiencia hepática	-Miopatía (elevación CPK)	-Toxicidad Renal	Muy raros: -Intolerancia digestiva



EN SUMA

1. Tamizaje universal para VHB con HBsAg, Anti-HBc y Anti-HBs antes de cualquier terapia inmunosupresora
2. En VHB crónica con **HBsAg+, ADN-VHB >2000 UI/ml y ALT aumentada se deberá iniciar tratamiento Antiviral**
3. En Portadores inactivos con **HBsAg, ADN-VHB <2000 UI/ml y Transaminasas normales**, al exponerse a terapia inmunosupresora de **alto o moderado riesgo deberán iniciar profilaxis antiviral.**
4. En portadores inactivos con exposición a terapia inmunosupresora de bajo riesgo deberá **mantener conducta expectante con monitorización de ADN-VHB y transaminasas cada 3 meses**
5. En caso de terapia con Rituximab y HBsAg-, AntiHBc + se recomienda **profilaxis de rutina para prevenir reactivación**, el riesgo continúa siendo alto, incluso hasta >1año de la última dosis, por lo que se deberá mantener monitorización con ADN-VHB o HBsAg en caso de previamente haber sido negativos hasta 2 años de la última dosis de Rituximab
 - *"Se deberá administrar profilaxis antiviral 2-4 semanas antes de iniciar terapia inmunosupresora y mantenerla durante al menos 6 meses después de la última dosis inmunosupresora"*





Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2020.

