

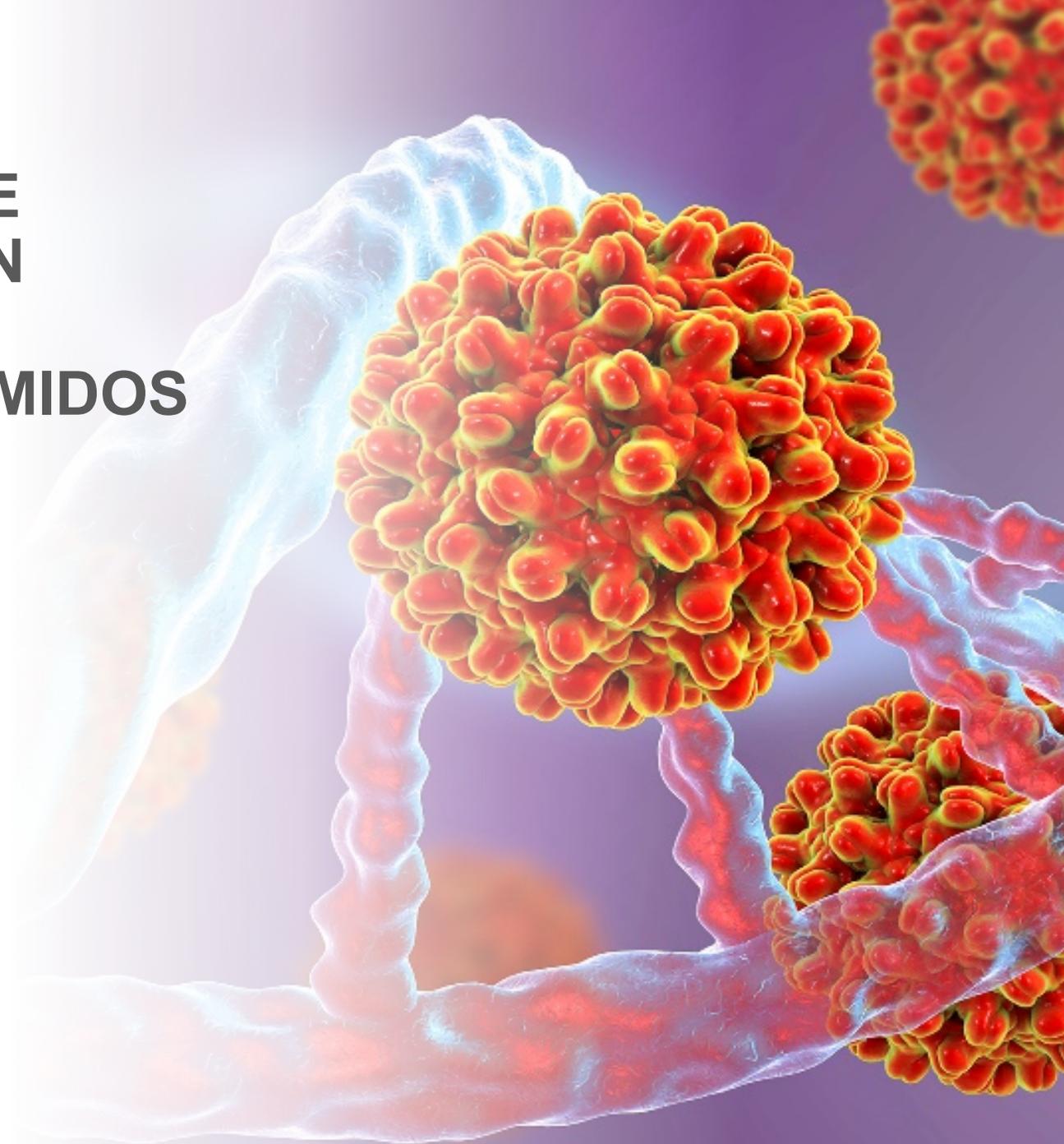
---

# 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

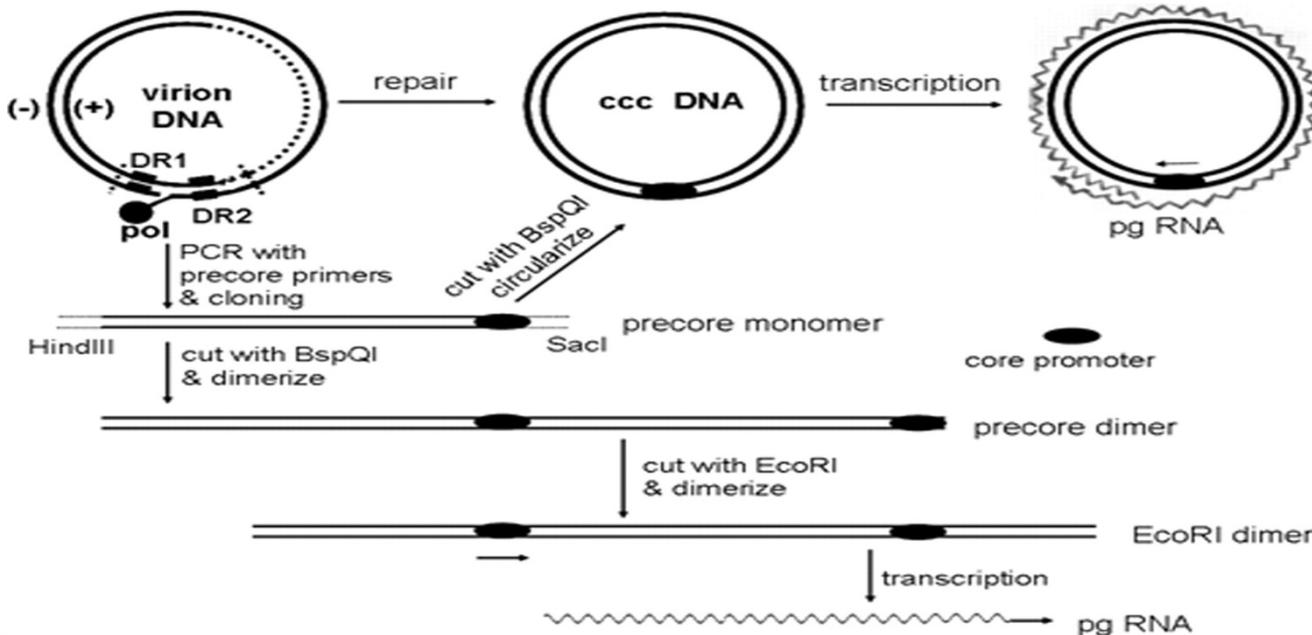
La prevalencia en Uruguay es de 0,5% hasta 1,1%

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

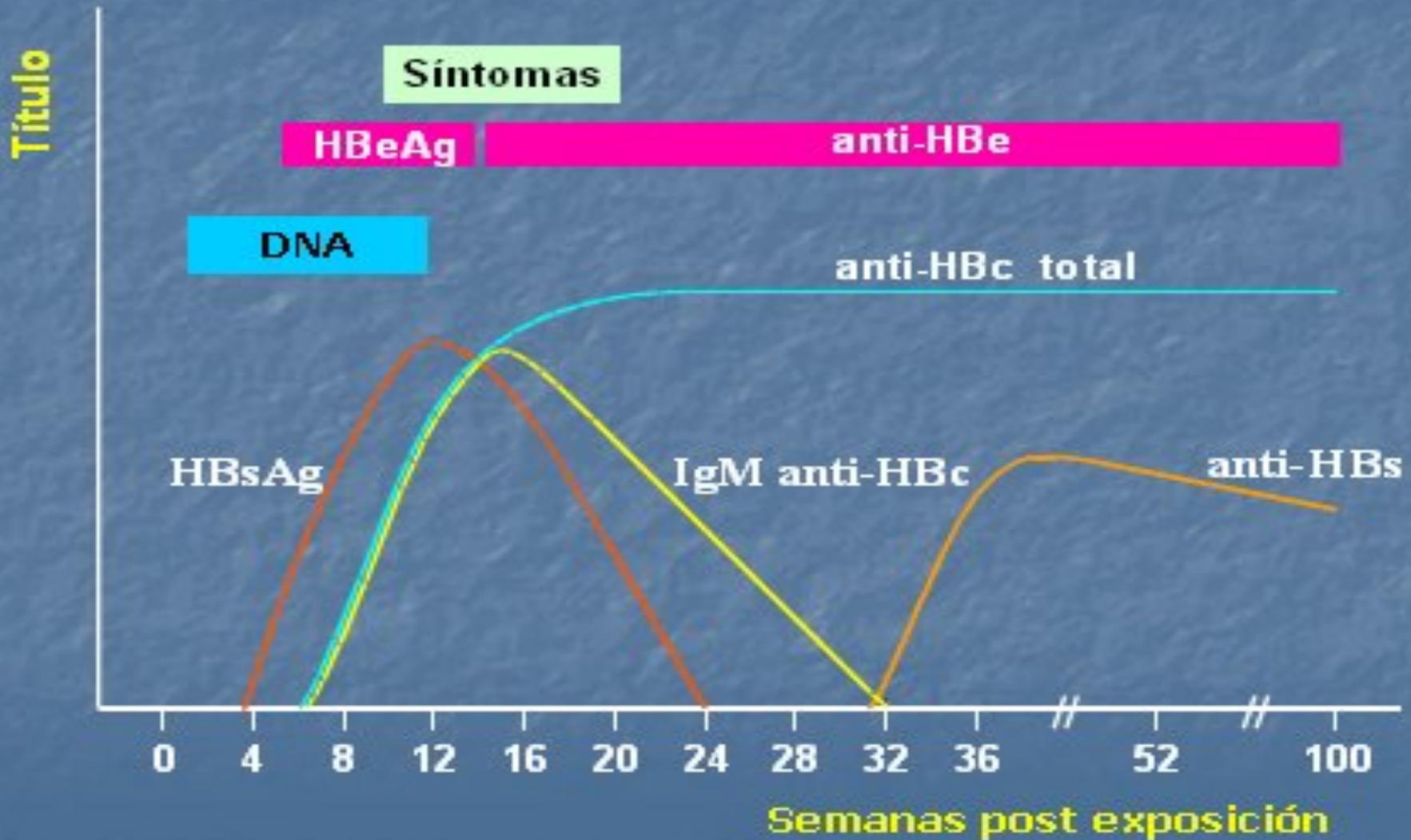


A close-up photograph of several microcentrifuge tubes containing a blue liquid, arranged in a rack. The tubes are slightly out of focus, creating a sense of depth. The background is a soft, light blue gradient.

# **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

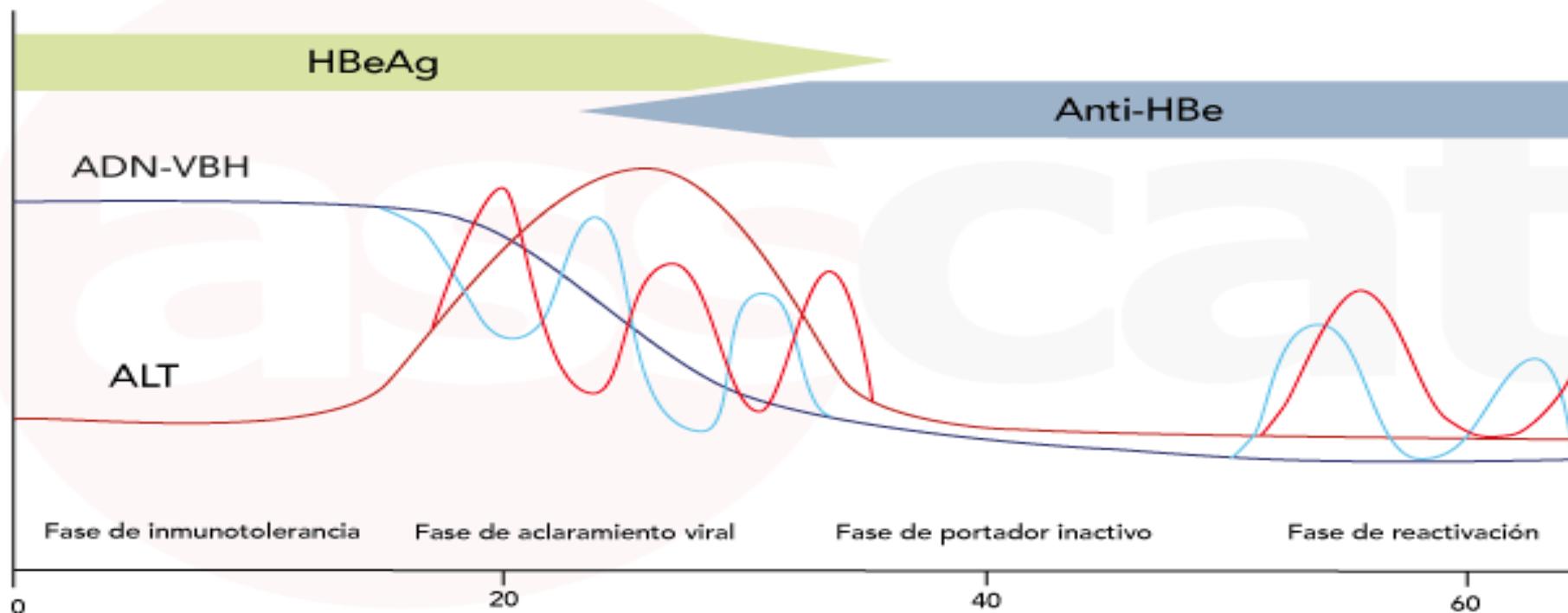
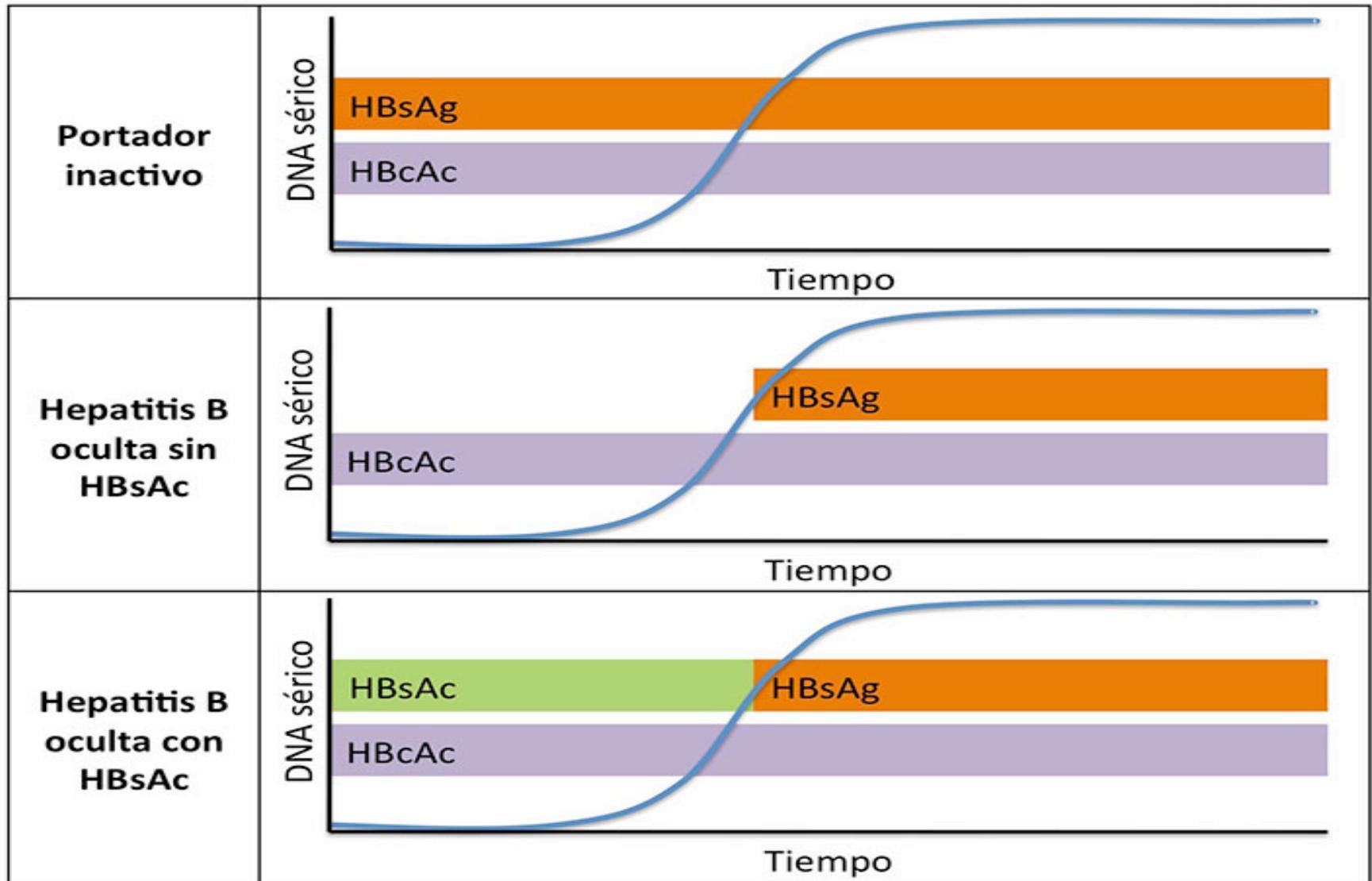


Figura 2. Tiempo de evolución aproximado en años



# 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*

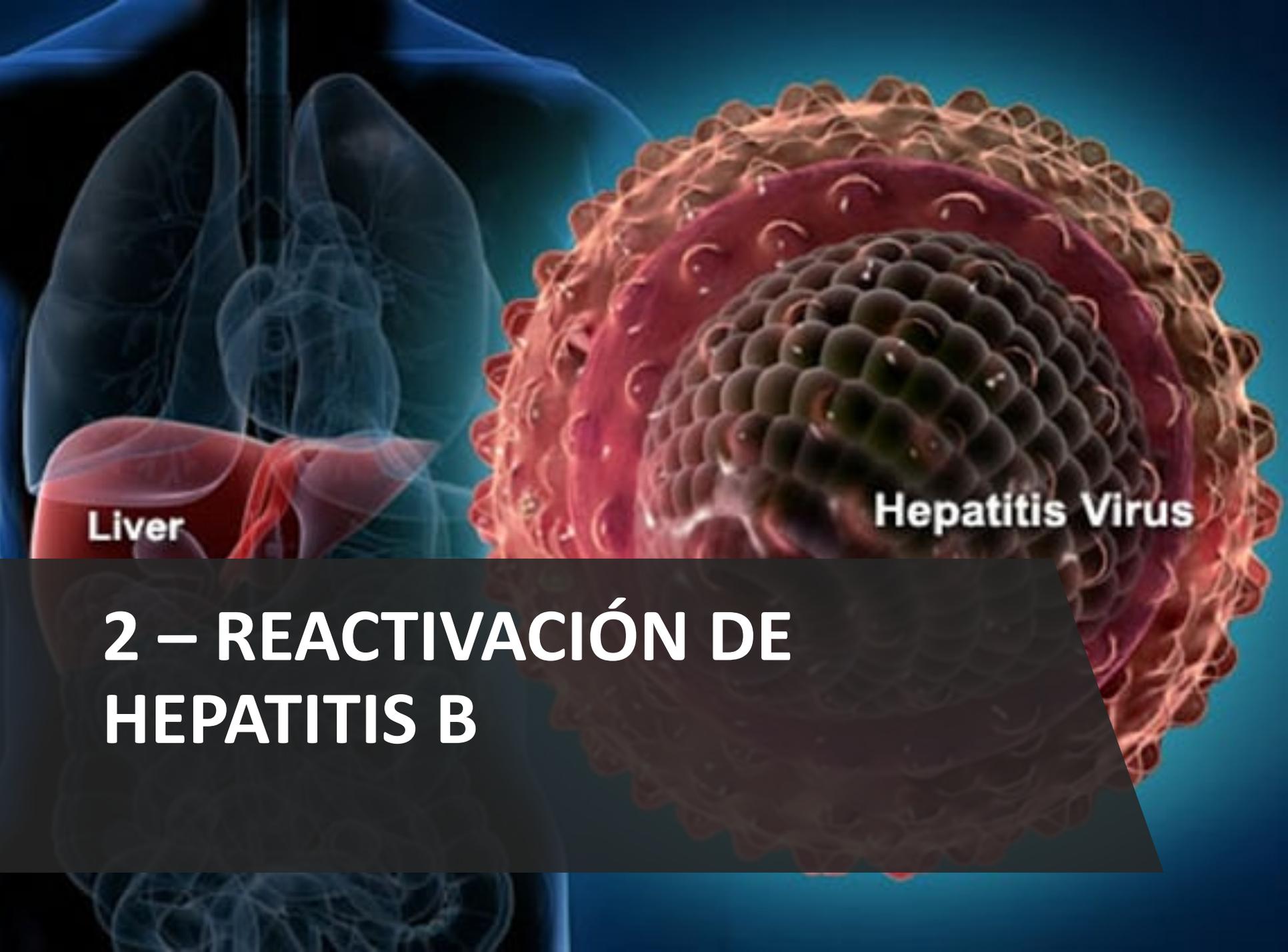
\*1. Reconversión desde una forma aguda de infección HBV.

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 reactivacion 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

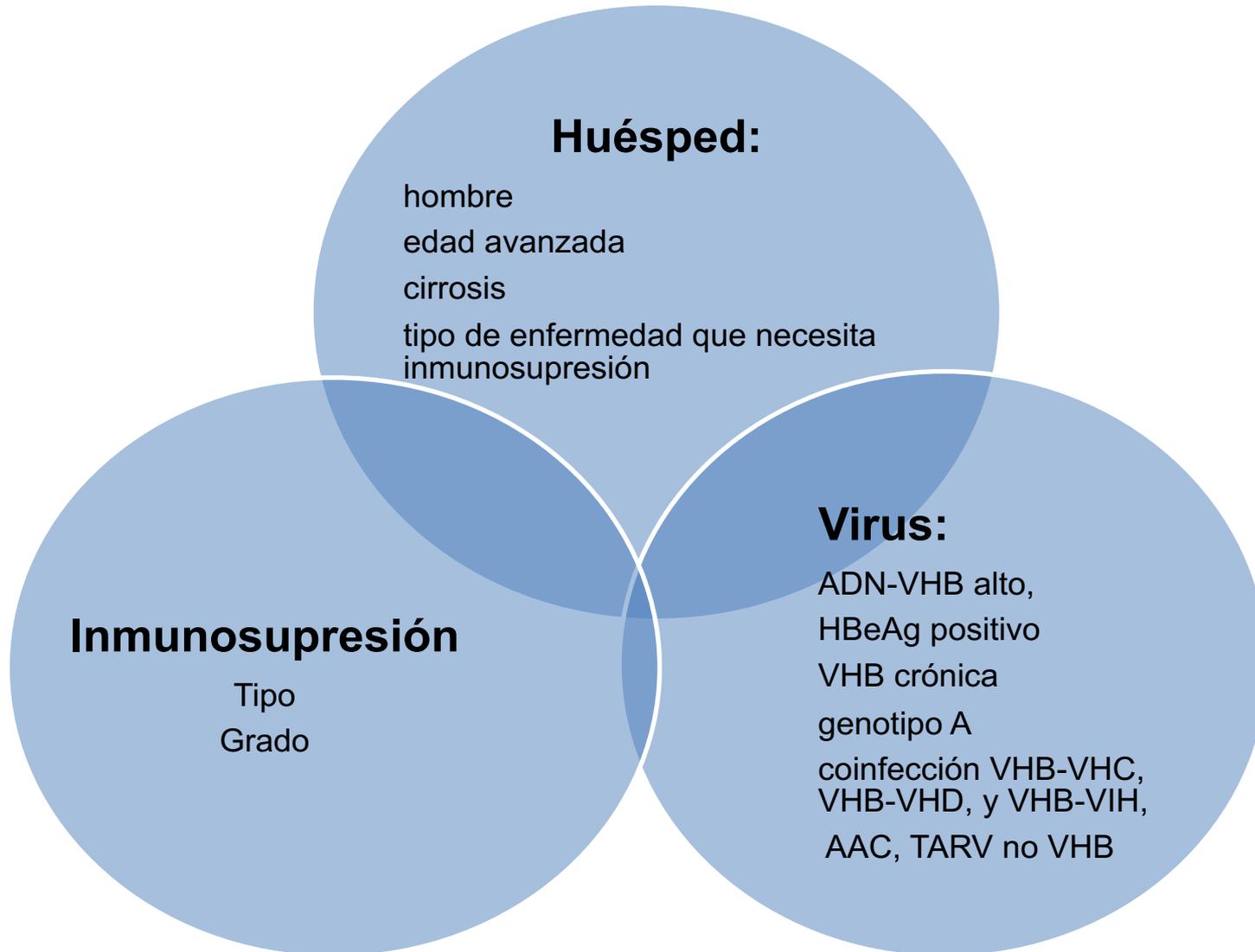


# REACTIVACIÓN DE HEPATITIS B

- ❖ 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
<p><b>Alto Riesgo &gt;10%</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depresores de Células B: <i>Rituximab, ofatumumab, ustekinumab, natalizumab, alemtuzumab, ibritumomab.</i></li> </ul>
<p><b>Moderado Riesgo 1-10%</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Altas dosis de corticoides: <i>prednisona &gt;20mg/día durante &gt;1 mes</i></li> <li>• Antraciclinas: <i>Doxorrubicina, epirubicina</i></li> <li>• Inhibidores de TNF-<math>\alpha</math>: <i>Infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab</i></li> <li>• Quimioterapia Sistémica contra cáncer, incluido Carcinoma Hepatocelular</li> <li>• Terapias con citocinas: <i>abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, vedolizumab</i></li> <li>• Inhibidores de inmunofilinas: <i>ciclosporina</i></li> <li>• Inhibidores de tirosin-quinasa: <i>imantinib, nilotinib</i></li> <li>• Inhibidores del Proteasoma: <i>bortezomib</i></li> <li>• Inhibidores de Histona desacetilasa</li> </ul>
<p><b>Bajo Riesgo &lt;1%</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis moderadas de Corticoides</li> <li>• Antimetabolitos: <i>azatioprina, 6-mercaptopurina, Metotrexate</i></li> </ul>



# RIESGO FARMACOSUPRESOR Y SEROLÓGICO

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



# 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
<b>CLASE</b>	Nucleótido	Nucleósido	Nucleósido	Nucleótido	Nucleósido
<b>DESCRIPCIÓN</b>	-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
<b>DOSIS</b>	300mg/día	0,5-1mg/día	600mg/día	10mg/día	100mg/día
<b>VÍA</b>	oral	oral	oral	oral	oral
<b>RESISTENCIA</b>	ninguna	1,2% (5 años)	25% (2 años)	29% (5 años)	70% (5 años)
<b>CATEGORÍA EMBARAZO</b>	B	C	B	C	C
<b>EFFECTOS ADVERSOS</b>	-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.**

