

Carta al Director

Purificación Cantudo-Muñoz¹
María Magdalena Anguita-Arance²
Cristina Muñoz-Peña¹
Carmen Amores-Antequera¹

Hepatitis B fulminante como consecuencia de reactivación en paciente hematológico tras tratamiento combinado de quimioterapia con rituximab

¹Área de Microbiología. UGC Laboratorio de Análisis Clínicos. Hospital San Agustín. Linares (Jaén).

²UGC Hematología. Hospital San Agustín. Linares (Jaén).

Sr. Editor: la reactivación de la hepatitis B (RHB) se caracteriza por la aparición o incremento del ADN del virus B en pacientes con infección pasada o portadores inactivos. Puede ser subclínica o derivar en hepatopatía crónica o incluso hepatitis aguda que puede ser fulminante¹. La inmunodepresión secundaria a tratamientos farmacológicos durante los trasplantes de órganos y médula ósea, los tratamientos con quimioterapia en oncología o el uso de las nuevas terapias biológicas pueden producir RHB². El tipo de tratamiento, la duración y la intensidad de la inmunosupresión influyen en el riesgo de reactivación. Uno de los fármacos que se ha asociado a un riesgo incrementado de RHB es rituximab ya sea en monoterapia o combinado con otros agentes³⁻⁵. Presentamos un caso en paciente hematológico con marcadores previos de hepatitis B resuelta en tratamiento combinado de quimioterapia más rituximab.

Varón de 79 años de edad con linfoma B difuso de células grandes en estadio III diagnosticado en abril de 2013. El perfil serológico de hepatitis B previo al inicio del tratamiento fue: HBsAg negativo, AntiHBc positivo y AntiHBs positivo (13 mUI/mL). Recibe quimioterapia con CHOP-R (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) más rituximab (5 ciclos que completa en julio de 2013) y radioterapia, alcanzando remisión completa en octubre de 2013. Último control analítico en septiembre de 2013 con transaminasas normales.

Desde noviembre de 2013 presenta astenia y anorexia con pérdida ponderal sin fiebre que en principio se atribuye al tratamiento oncológico. Los síntomas persisten con empeoramiento e ingresa el 10 de enero de 2014 por síndrome constitucional, vómitos e ictericia. En la analítica destacan: AST 502 UI/L; ALT 399 UI/L; GGT 643 UI/L; BT 7 mg/dL; BD 4,2 mg/dL, con coagulopatía y plaquetopenia (80.000/mm³) severas. Ante estos resultados se solicita serología de: VHA, VHB, VHC, Epstein-Barr y citomegalovirus, obteniendo los siguientes resultados: HBsAg positivo, AntiHBc positivo, AntiHBc-IgM ne-

gativo, HBeAg negativo, AntiHBe positivo y AntiHBs negativo (siendo negativos el resto de virus). El paciente no había recibido transfusión de hemoderivados, por lo que desde el laboratorio se informa de posible RHB y se inicia tratamiento con lamivudina 100 mg/24h. En ese momento la cuantificación del ADN-VHB fue de 3.720.000 UI/mL. Sin embargo, el paciente sufre deterioro progresivo de función renal y hepática que llevan a su fallecimiento a las dos semanas de iniciado el tratamiento. Este hecho se notificó al centro andaluz de farmacovigilancia como reacción adversa al medicamento rituximab.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal antiCD-20 (receptor presente en los linfocitos B). Se utiliza sólo o en combinación con fármacos citotóxicos para tratamiento del linfoma no Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica. También está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico. La RHB en pacientes con linfoma y portadores crónicos del HBsAg puede llegar a ser del 50% o mayor si han sido tratados con rituximab⁶. En pacientes con evidencia serológica de hepatitis B pasada tratados con rituximab el porcentaje es bastante más bajo, cercano al 9%³.

Se han descrito en nuestro país casos de RHB asociados al uso de rituximab con desenlace fatal⁷⁻⁹. Como en nuestro caso, ninguno de los pacientes habían recibido profilaxis antiviral, sino que recibieron tratamiento cuando se detectó la reactivación, siendo del todo ineficaz una vez que el deterioro hepático se hizo clínicamente evidente.

Se ha demostrado que la terapia presintomática con antivirales previene la mayoría de casos de RHB⁶. En pacientes portadores inactivos puede utilizarse lamivudina como profilaxis si se prevé que la duración del tratamiento inmunosupresor es < 1 año y/o carga viral baja, ya que se incrementa la aparición de resistencias con su uso prolongado (24% de resistencias al año de utilización). Antivirales más potentes y con mayor barrera a la resistencia son entecavir ó tenofovir que deberán emplearse si carga viral alta y/o duración de la inmunosupresión > 1 año¹⁰. En estos pacientes está indicado comenzar la profilaxis 1 ó 2 semanas antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor. Los pacientes HBsAg-/AntiHBc+ deben ser examinados para ADN-VHB previo al inicio del tratamiento con el fin de descartar hepatitis B oculta. Si se detecta ADN se debe iniciar profi-

Correspondencia:
Purificación Cantudo-Muñoz.
Área de Microbiología. UGC Laboratorio de Análisis Clínicos. Hospital San Agustín. Avenida San Cristóbal s/n. Linares (Jaén), España.
TF: 659365809
Fax: 953-024394
E-mail: purificacion.cantudo.sspa@juntadeandalucia.es

laxis antiviral igual que en los pacientes HBsAg positivos⁴. Si no se detecta y los pacientes van a ser sometidos a inmunodepresión intensa o tratamiento con rituximab es esencial monitorizar HBsAg, ALT y carga viral durante y después del tratamiento inmunosupresor con una frecuencia entre 1 y 3 meses e iniciar terapia antiviral en el momento que se detecte reactivación¹⁰. Algunos expertos recomiendan profilaxis con lamivudina en pacientes HBsAg-/AntiHbc+ si van a ser tratados con rituximab y/o pautas de tratamientos combinados para neoplasias hematológicas^{4,6,10}.

El desconocimiento o la falta de experiencia, pueden llevar a interpretar erróneamente los síntomas de la reactivación del VHB y ser atribuidos a hepatitis tóxica por el tratamiento quimioterápico retrasando el diagnóstico. Por tanto, sería necesario disponer de protocolos sobre cuál sería el manejo óptimo de los paciente AntiHbc+ que van a ser sometidos a terapias inmunosupresoras, así como establecer la frecuencia óptima de monitorización del ADN, HBsAg, ALT y cuánto tiempo habría de prolongarse después de finalizar el tratamiento inmunosupresor, ya que se ha descrito amplia variabilidad en el momento en el que se produce la reactivación⁵. Al igual que otros autores, creemos necesario aumentar la concienciación sobre este riesgo entre los oncólogos y otros profesionales médicos que atienden a estos pacientes⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoofnagle JH. Reactivation of Hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49:S156-S165.
2. Alvarez B, De la Revilla J, Ruiz-Antorán B, Calleja JL. Reactivación de la hepatitis B y su impacto clínico actual. *Rev Esp Enf Digest (Madrid)* 2010; 102:542-52.
3. Kosei Matsue, Shun-ichi Kimura, Yoko Takanashi, Kan-ichi Iwama, Hideaki Fujiwara, Masayuki Yamacura et al. Reactivation of Hepatitis B virus after Rituximab-containing treatment in patients with CD-20 positive B cell lymphoma. *Cancer* 2010; 116:4769-76.
4. Manzano ML, Fernández I. Reactivación de la Hepatitis B: prevención y tratamiento. *Medicine* 2012; 11:568-71.
5. Zachou K, Sarantopoulos A, Gatselis NK, Vassiliadis T, Gabeta S, Stefanos A et al. Hepatitis B virus reactivation in hepatitis B virus surface antigen negative patients receiving immunosuppression: A hidden threat. *World J Hepatol* 2013; 5:387-92.
6. Feld JJ. Tratamiento del VHB en pacientes que van a recibir terapia inmunosupresora. *Clin Liver Dis* 2013;2:S28-S32.
7. Barrera R, Delgado M, López P, Garmendia C. Reactivación del VHB y hepatitis aguda en un paciente con HBsAg negativo y anti-HBs y anti-Hbc positivos tras recibir tratamiento con quimioterapia. *Med Clin (Barc)* 2008; 131:598-9.
8. Muñoz E, Pérez E, Gómez R, Ortega I. Reactivación de la hepatitis B en un paciente HBsAg negativo/antiHbc positivo con linfoma B que recibió quimioterapia con rituximab. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33:377-81.
9. Bécares M, González J, Jiménez A. Seroconversión reversa y hepatitis B fulminante en paciente sometida a tratamiento quimioterápico por linfoma no Hodgkin. *Galicia Clin* 2013; 74:191-3.
10. European Association for the Study of the Liver. Guía de práctica clínica de la EASL: Tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B. *J Hepatol* 2012; 57:167-85.