

## Reactivación de hepatitis B tras quimioterapia: aportación de un caso y revisión de la literatura

M. J. Oruezábal Moreno, M. R. Burón Fernández

### Resumen

Lo reactivación de la infección por VHB es una complicación bien documentada del tratamiento citotóxico. Se presenta en el 20-50% de los pacientes con HBsAg positivo sometidos a este tipo de tratamiento, y tiene una morbilidad entre 5-12%<sup>1</sup>. No existe un tratamiento estándar y la práctica más habitual es la observación; sin embargo, se han ensayado tratamientos con lamivudina y adefovir dipivoxil con resultados prometedores.

La determinación sérica del HBsAg se debe realizar a todos los pacientes con cáncer antes de iniciar la quimioterapia, debiendo administrar lamivudina si existen dotos serológicos de replicación vírica.

En este artículo se presenta un caso de hepatitis aguda subfulminante en un paciente con un adenocarcinoma de próstata tratada con adefovir dipivoxil, se revisa el tratamiento y prevención de la reactivación vírica

#### Palabras clave:

Hepatitis B subfulminante. Reactivación virus de la hepatitis B.

Oncología, 2004; 27 (10):590-595

## Summary

Reactivation of VHB infection is a well documented complication of cytotoxic treatment. It appears in 20-50% of the patients with positive HBsAg under treatment, and has a mortality ranging from 5 to 12%. There is no standard treatment for the infection, and the current practice is observation. Nevertheless, treatment with lamivudine and adefovir dipivoxil have been tried with promising results.

Serum determination of HBsAg must be done to all patients with cancer before initiating chemotherapy, administering lamivudine if analytical data indicate the existence of viral replication.

A case of subfulminant acute hepatitis of a patient with prostate adenocarcinoma treated with adefovir dipivoxil is presented in this article. Treatment and prevention of viral reactivation are reviewed.

**Key words:** Subfulminant B hepatitis. Reactivation by hepatitis B virus.

## Introducción

El VHB infecta a más de 300 millones de personas en el mundo y constituye la infección crónica más frecuente aunque en nuestro medio, como en todos los países desarrollados, la hepatitis crónica por VHB es mucho menos frecuente que la hepatitis crónica por VHC<sup>2</sup>. La mayoría de los pacientes con hepatitis B crónica están asintomáticos o presentan astenia y, generalmente, desconocen el comienzo de la enfermedad. Sin embargo, las manifestaciones clínicas pueden ser heterogéneas dependiendo de la respuesta inmune humoral y/o celular inespecífica o específica frente a determinados antígenos víricos que determina la patogenia de la lesión hepatocelular. En los pacientes inmunodeprimidos por citostáticos o corticoides aumenta la intensidad de la replicación vírica, de tal manera que se incrementa el número de hepatocitos infectados y la expresión de antígenos víricos en la membrana de los hepatocitos. Cuando se restaura la inmunocompetencia los linfocitos T citotóxicos activados reconocen los antígenos expresados conjuntamente con moléculas HLA de clase I en la superficie de las células infectadas produciendo el daño celular por la acción de determinadas citoquinas (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , etc) liberadas en el área inflamatoria<sup>3</sup>.

La prevalencia en la población europea de portadores del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) varía entre 0,5% al 10%; por tanto, no es inusual que pacientes portadores HBsAg sean candidatos a terapias inmunosupresoras, tales como quimioterapia y/o corticoides, debiendo tenerse presente por la alta posibilidad de reactivación y mortalidad<sup>4</sup>.

## Caso clínico

Varón de 69 años de edad con antecedentes de adenocarcinoma de próstata estadio D2 con metástasis óseas múltiples que había recibido hacía un mes y medio tratamiento de quimioterapia con mitoxontrone y prednisona con respuesta clínica y analítica. Entre los antecedentes personales destacaba cirugía de quiste hidatídico pulmonar hace 50 años que requirió transfusión de hemoderivados, *bypass* iliofemorales izquierda en 1991 por isquemia arterial crónica y aneurisma en aorta abdominal de 3 cm en seguimiento.

Ingresó por un cuadro de astenia, anorexia, prurito e ictericia mucocutánea, con coluria y acolia de dos semanas de evolución. En la exploración física destacaba ictericia mucocutánea, hepatomegalia a unos 23 cm de reborde costal derecho dolorosa a la palpación profunda sin peritonismo.

El análisis de sangre mostró: Hb 13,5, leucocitos 3.900 (linfocitos 53%), plaquetas 159.000, actividad de protrombina 53%, INR 1,58, fibrinógeno 221, tiempo de cefalina 42,9, urea 38, creatinina 0,8, glucosa 110, proteínas totales 6,3, GOT 904, GPT 990, bilirrubina total 10,7 (directa 7,2), GGT 399, fosfatasa alcalina 349, LDH 905. Serología VIH negativo. IgM VHA negativo, HBsAg+, antiHBs-, IgM anticore+, HBeAg+ y antiHBe-. Marcadores VHC negativos. DNA VHB positivo (Fig.1).

La ecografía abdominal no mostró hallazgos relevantes excepto hígado de tamaño normal con ecogenicidad difusamente aumentada sin lesiones focales, permeabilidad vascular ni signos de hipertensión portal.

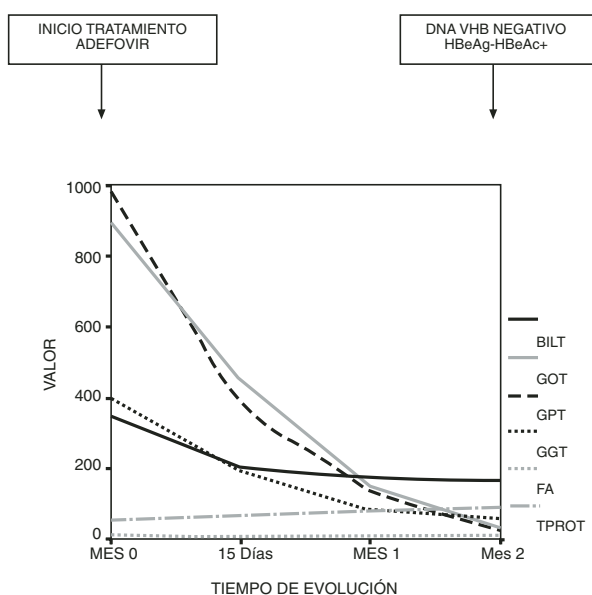


Fig. 1. Evolución de los parámetros analíticos.

Se realizó una biopsia hepática transyugular sin complicaciones cuyo diagnóstico fue de hepatitis aguda de etiología viral, con cambios regenerativos y ligera fibrosis portal. Había áreas de colapso hepatocitario y necrosis en puente.

Dada la gran probabilidad de fracaso hepático fulminante por su enfermedad de base, se decidió administrar adefovir dipivoxil por uso compasivo para el control de la hepatitis aguda viral. Tras el inicio del tratamiento el paciente experimentó una evolución clínica favorable con progresiva normalización de la función hepática. El DNA del VHB fue negativo a los dos meses del inicio del tratamiento.

A los 3 meses de tratamiento el análisis de control mostró una bilirrubina total de 1,1, GOT 36, GPT 25, GGT 72 FA 426, pudiendo comenzar tratamiento de quimioterapia de segunda línea con docetaxel por elevación del PSA y reaparición de dolor en columna dorsal y hombro derecho.

## Discusión

Los pacientes oncológicos sometidos a tratamientos con drogas citotóxicas se encuentran expuestos a sufrir infecciones virales, dada la necesidad de utilizar la vía parenteral con elevada frecuencia, necesidad de transfusiones múltiples y graves trastornos de la inmunidad celular por su enfermedad de base o los tratamientos recibidos.

La hepatitis crónica B es una enfermedad de prevalencia mundial, aunque con diferencias en su frecuencia según los países. Según la Organización Mundial de la salud unos 2.000 millones de personas han sido infectadas por el virus B, y de ellos más de 300 millones están crónicamente infectados, de los cuales un 25 por ciento desarrollarán complicaciones como cirrosis o hepatocarcinoma<sup>5</sup>. En España hay entre 600.000 y 800.000 portadores de virus B (1,5-2% de la población)<sup>6</sup>, por lo que no es inusual que pacientes portadores HBsAg sean candidatos a terapias inmunosupresoras, tales como quimioterapia y/o corticoides con el consiguiente riesgo de replicación vírica.

La mayoría de los casos publicados en la literatura son en pacientes hematológicos con linfomas Hodgkin y no Hodgkin o mielomas, aunque también se han observado en otros tipos tumorales, como mama, colon o próstata, como el caso presentado<sup>7,8</sup>. La quimioterapia intensiva con soporte hematológico autólogo o alogénico fue el tratamiento predominante aunque también se ha descrito tras quimioterapia a dosis convencionales; de hecho se conoce que alrededor del 10% de los trasplantados de médula ósea con infección por VHB aparentemente resuelta pierden los anticuerpos antiHBs tras el trasplante con reaparición del HBsAg, por efecto de la quimioterapia<sup>9</sup>. La recuperación de la respuesta inmune posterior puede desencadenar brotes de hepatitis con necrosis hepática severa e insuficiencia hepática, debido a que tras la recuperación inmunológica o la retirada del fármaco inmunosupresor, los linfocitos T activados reconocen los antígenos virales expresados en la membrana de los hepatocitos provocando la lisis celular mediada por citoquinas proinflamatorias. Además, el DNA VHB tiene elementos de respuesta a los corticoides que incrementarían la replicación viral. Por tanto, la administración de corticoides, tan extendida en oncología como antiemético o para disminuir las reacciones de hipersensibilidad, pueden acelerar la replicación vírica aumentando el daño del hepatocito. En un estudio publicado por Lau G y cols, el desarrollo de la hepatitis apareció a los 110 días de la infusión de la médula ósea coincidiendo con la recuperación inmunológica y precedida 7 semanas antes por un incremento de los niveles séricos de DNA VHB.

Las manifestaciones clínicas de la reactivación vírica son variadas, desde una infección asintomática a hepatitis colestásica con ictericia y más raramente una hepatitis fulminante. En la mayoría de las series publicadas, el virus de la hepatitis B, solo o en coinfección-sobreinfección con el virus delta, es el principal virus implicado en casos de fallo hepático fulminante, especialmente en zonas donde la prevalencia de infección

por este virus es más alta, como ocurre en los países del área Mediterránea. El pronóstico es peor que en los casos de hepatitis A, con tasas de supervivencia de un 20-30%<sup>10</sup>. La mayoría de los casos incide en personas jóvenes, muchos de ellos con factores de riesgo de exposición al virus: pacientes oncológicos, adictos a drogas o en parejas sexuales portadores crónicos del virus<sup>11</sup>. En algunos casos, la fuente de infección son portadores crónicos de variedades mutantes del virus B (mutantes de la región del precore por sustitución puntual de guanina a adenina en la posición 1896), en los que aparentemente no hay replicación vírica (HBeAg -/antiHBe +) debido a que la citada mutación impide la correcta codificación del antígeno e (HBeAg), y la doble mutación en la región core por sustitución de adenina a timidina en la posición 1762 y guanina a adenina en el nucleótido 1764 que incrementa la síntesis de la proteína de la nucleocápside, así como la transcripción del RNA pregenómico por creación de un sitio de unión al factor nuclear hepatocitario<sup>13,12</sup>.

El diagnóstico de la hepatitis aguda por virus B se realiza habitualmente por la presencia de anticuerpos frente al core de clase 19 M (AntiHBc IgM), dado que hasta en un 20% de las hepatitis B fulminantes, el antígeno de superficie del virus (HbsAg) no es detectable por los métodos convencionales, debido a que los mecanismos inmunológicos, responsables de la necrosis hepatocitaria, producen una rápida eliminación del mismo.

La infección por VHB debe ser investigada en todos los donantes y candidatos a trasplantes de médula ósea. En los candidatos a trasplante con infección por VHB debe realizarse una biopsia hepática para evaluar la necesidad de tratamiento. También es recomendable solicitar HBsAg a todos los pacientes con cáncer antes de iniciar la quimioterapia debiendo comenzar tratamiento para hepatitis si existen datos serológicos de replicación vírica (HBeAg+, DNA VHB +)<sup>13</sup>.

La experiencia con interferón alfa (2a o 2b) en estos pacientes es escasa y poco efectiva. Mejores resultados se han obtenido con lamivudina pero su eficacia no ha sido aún definida. Se ha sugerido que estos pacientes debieran recibir lamivudina en forma profiláctica para prevenir la reactivación del HBV.

La lamivudina, un análogo de los nucleósidos que inhibe la síntesis de DNA viral, se presenta como un fármaco muy interesante para el tratamiento de la hepatitis B, ya sea solo o asociado al interferón. En los pacientes con hepatitis crónica B (tanto asiáticos como occidentales) con transaminasas elevadas y marcadores de replicación por VHB tratados con lamivudina oral a dosis de 100 mg diarios durante 12 meses, se observa seroconversión HBeAg en 13%, normalización

mantenida de transaminasas en 41%, y mejoría histológica en 52%<sup>14</sup>. En pacientes similares tratados con lamivudina durante 18 meses, la pérdida mantenida del HBeAg alcanza el 39%, sin embargo, tras la suspensión del tratamiento, al año son comunes las elevaciones asintomáticas de transaminasas de 2-3 veces los valores normales reflejando un regreso de la inflamación hepática asociada a recuperación de la replicación del VHB, lo cual favorece el desarrollo de formas mutantes que le otorgan resistencia, a pesar de que la respuesta del HBeAg se mantiene en 70-80% de los pacientes. Un estudio reciente ha demostrado que la administración de lamivudina antes y hasta 8 semanas después de la quimioterapia en pacientes portadores crónicos de VHB, que deben recibir tratamiento citotóxico, reduce significativamente la reactivación vírica (4,6% vs 24,4% en el control;  $P < 0,001$ ), hepatitis clínica (17,5% vs 44,6%;  $P < 0,0001$ ), severidad (4,8% vs 18,7%;  $P = 0,0005$ ), e interrupción de la quimioterapia (15,4% vs 34,6%;  $P = 0,0029$ )<sup>15</sup>.

La principal desventaja de lamivudina es la aparición de mutantes resistentes (YMDD) describiéndose en un 14-32% de los pacientes que han recibido lamivudina durante un año, 38% a los 2 años y 66% a los 5 años<sup>16,17</sup>. Por ello, se están estudiando otros fármacos más eficaces y con tasa de menor desarrollo de resistencia. Entre ellos se encuentran otros análogos de los nucleósidos: entecavir, lobucovir y el análogo de los nucleótidos: adefovir dipivaxil. Varios de ellos son activos frente a las variedades YMDD que emergen durante la monoterapia con lamivudina. Así, la terapia combinada puede reducir la replicación del VHB a niveles más bajos y evitar el surgimiento de mutaciones.

El adefovir reduce los niveles de VHB DNA en sangre y probablemente del DNA cerrado circular covalente (cce-DNA) en tejido hepático. Es eficaz en pacientes infectados con la cepa salvaje, con mutante pre-core y mutantes de escape al lamivudina. El adefovir ha sido utilizado en pacientes con cirrosis avanzada, trasplantados y coinfectados por HIV. Hasta ahora no se ha reportado resistencia viral al adefovir. A las 48 semanas de seguimiento no se han descrito resistencias del VHB a adefovir por lo que, además de ser un fármaco adicional de primera línea, puede utilizarse como terapia de rescate en pacientes con cepas resistentes de VHB<sup>18</sup>. La asociación de lamivudina con adefovir no ha producido beneficios adicionales respecto a monoterapia con adefovir (ambas pautas han mostrado una clara superioridad respecto a monoterapia con lamivudina)<sup>19</sup>.

En el caso presentado se decidió administrar adefovir dipivoxil por uso compasivo por la menor tasa de

resistencia a largo plazo y la posibilidad que el fallo hepático subfulminante fuera secundario a una cepa mutante.

La respuesta completa al tratamiento vendría representada por la inactividad de la enfermedad con desaparición de todos los marcadores de replicación incluido el HBsAg y aparición de anti-HBs, así como normalización de las cifras de transaminasas y de la histología. No obstante, esto rara vez se consigue y en todos los estudios la respuesta al tratamiento viene definida por la pérdida de HBeAg y aparición de anti-HBe, normalización de las transaminasas y descenso del DNA vírico a niveles indetectables en suero por técnica de hibridación. Por otra parte, esta respuesta se halla asociada a una clara mejoría clínica e histológica.

## Conclusiones

En conclusión, es recomendable solicitar HBsAg a todos los pacientes con cáncer antes de iniciar la quimioterapia debiendo comenzar tratamiento si existen datos serológicos de replicación vírica (HBeAg+, DNA VHB+). La administración prolongada de lamivudina a pacientes portadores HBsAg que sean candidatos a quimioterapia o terapia inmunosupresora, preferiblemente de 2 a 4 semanas antes, puede prevenir la reactivación vírica.

Actualmente no existe un tratamiento específico de la hepatitis aguda por VHB; sin embargo, se están ensayando fármacos como el adefovir dipivoxil con una alta eficacia y baja tasa de resistencia.

Correspondencia:  
Dr. M. J. Oruezábal Moreno  
Hospital General La Mancha Centro  
Constitución, 3  
E-13600 Alcázar de San Juan (Ciudad Real)  
E-mail: mauroo@sescam.jccm.es

## Bibliografía

1. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, 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.
2. Nassal M, Schaller H. Hepatitis B virus replication-an update. *J Viral Hepat* 1996; 3:217-26.
3. George K. K. Lau, Yu-hung Leung, Daniel Y. T. Fong, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002; 99:2324-30.
4. Suárez González A, Solís Sánchez G, Otero Guerra L, et al. Prevalence of immunity to hepatitis viruses in pregnant women from the health area of Gijón (Spain). *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27(6):347-52.
5. Hui CK, Zhang HY, Lau GK. Management of chronic hepatitis B in treatment-experienced patients. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33(3):601-16.
6. Sánchez-Tapias JM, Costa J, Más A, Bruguera M. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002; 123(6):1848-56.
7. Pelizzari AM, Motta M, Cariani E, et al. Frequency of hepatitis B virus mutant in asymptomatic hepatitis B virus carriers receiving prolylactic lamivudine during chemotherapy for hematologic malignancies. *Hematol J* 2004; 5(4):325-8.
8. Enomoto M, Nishiguchi S, Seki S, et al. Adefovir Dipivoxil to Prevent Exacerbation of Lamivudine-resistant Hepatitis B Infection during Chemotherapy for Non-Hodgkin's Lymphoma. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(8):1619-20.
9. Liang R, Lau GK, Kwong YL. 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(1):394-8.
10. Carman RW, Fagan EA, Hadziyannis S, et al. Association of a precore genomic variant of hepatitis B virus with fulminant hepatitis. *Hepatology* 1991; 14:219-22.
11. Morales Chamorro R. Haba Rodríguez, Serrano Blanch R. Reactivación del virus de la hepatitis B en paciente oncológico tras tratamiento con quimioterapia: hepatitis fulminante. *Revista de Oncología* 2004; 6:48-50.
12. Hernández JA, Diloy R, Salat D, et al. Fulminant hepatitis subsequent to reactivation of precore mutant hepatitis B virus in a patient with lymphoma treated with chemotherapy and rituximob. *Haematologica* 2003; 88(6):22.
13. Dai MS, Wu PF, Lu JJ, et al. Preemptive use of lamivudine in breast cancer patients carrying hepatitis B virus undergoing cytotoxic chemotherapy: a longitudinal study. *Support Care Cancer* 2004 Mar; 12(3):191-6.

14. Ryu SH, Chung YH, Choi MH, et al. Long-term additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudine-induced HBeAg loss: a prospective study. *J Hepatol* 2003; 39(4):614-9.
15. Winnie Yeo, Paul K.S. Chan, Wing M. Ho. Lamivudine for the Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation in Hepatitis B s-Antigen Seropositive Cancer Patients Undergoing Cytotoxic Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:927-34.
16. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT. No benefit to continue lamivudine therapy after emergence of YMDD mutations. *Antivir Ther* 2004; 9(2):257-62.
17. Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M. Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-takeover by wild type after cessation of therapy. *Hepatology* 1998; 27(6): 1711 -6.
18. Enomoto M, Nishiguchi S, Sevi S, et al. Adefovir Dipivoxil to Prevent Exacerbation of Lamivudine-resistant Hepatitis B Infection during Chemotherapy for Non-Hodgkin's Lymphoma. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(8):1619-20.
19. Buti M. Current therapies for chronic hepatitis B. *Ann Hepatol* 2003; 2(3):108-12.