

Para: **Profesionales Sanitarios**


De: **MAGÍSTRA MARTHA ESCOBAR**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas - Encargada

NOTA INFORMATIVA
REACTIVACIÓN DE HEPATITIS B EN PACIENTES TRATADOS CON INMUNOSUPRESORES

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DEL MINISTERIO DE SALUD DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

Después de recibida la notificación en el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) de un caso de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) con desenlace mortal en un paciente que había sido tratado con rituximab, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha revisado el impacto clínico que supone la reactivación de este virus cuando se realiza un tratamiento con medicamentos inmunosupresores, así como las recomendaciones actuales de prevención y su abordaje en la práctica clínica.

La reactivación del VHB asociada a la administración de terapia inmunosupresora, quimioterapia o agentes citotóxicos es un hecho conocido y se debe a un aumento de la replicación del virus en pacientes portadores inactivos o con infecciones pasadas de VHB. Aunque puede ocurrir al inicio y en cualquier momento del tratamiento, es frecuente que suceda al final de este, por el fenómeno de reconstitución inmunológica. Puede cursar desde una forma asintomática hasta una hepatitis fulminante.

Se han descrito reactivaciones de este virus en tres grupos de pacientes:

- Aquellos que son sometidos a quimioterapia para tumores sólidos y hematológicos.
- Aquellos que son tratados con inmunomoduladores o tratamientos biológicos.
- Aquellos que son sometidos a inmunosupresión por trasplante de órganos sólidos.

Entre los medicamentos que se han asociado a la reactivación del VHB se encuentran los siguientes:

- Quimioterapia tradicional: ciclofosfamida, metotrexato, mercaptopurina, fluorouracilo, gemcitabina, vinblastina, vincristina, etopósido, docetaxel, bleomicina, mitomicina, doxorubicina, epirubicina.
- Anticuerpos monoclonales: rituximab, ofatumumab, tocilizumab, ustekinumab, alemtuzumab
- Anti-TNF: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab.
- Corticosteroides: dexametasona, prednisona, prednisolona, metil-prednisolona.

Los datos disponibles actualmente sugieren que la frecuencia observada de la reactivación del VHB asociada a rituximab es superior que con la quimioterapia antineoplásica.

A pesar de que el riesgo de la reactivación de hepatitis B en los pacientes tratados con inmunosupresores es conocida desde hace años, los datos procedentes de encuestas recientes indican que el estudio del perfil serológico del paciente con respecto a la infección por el VHB⁴ antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor no se realiza de forma rutinaria.

Por esta razón la AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios que vayan a prescribir tratamiento quimioterápico o inmunosupresor a sus pacientes la necesidad de realizar el cribado de VHB (HBsAg y anticuerpos anti-HBc) antes de iniciar el tratamiento.

Asimismo, la AEMPS aconseja seguir las siguientes recomendaciones de tratamiento establecidas por la *European Association for the Study of the liver* (EASL), y por la Asociación

Española para el Estudio del Hígado (AEEH), en su guía de práctica clínica sobre el manejo de la infección crónica por el VHB:

- **Pacientes seronegativos para hepatitis B: se recomienda vacunación.**
- **Pacientes con HBsAg positivo o bien con HBsAg negativo y anticuerpos anti-HBc positivos: se realizará prueba de detección de ADN viral y se instaurará tratamiento con un análogo de nucleótido que se mantendrá hasta 12 meses después de finalizar la terapia inmunosupresora.**
 - **En los pacientes con HBsAg positivo:**
 - Si los niveles de ADN en suero son bajos (<2.000 UI/ml) y se va a realizar tratamiento inmunosupresor durante un corto periodo de tiempo, se recomienda administrar lamivudina.
 - Si los niveles de ADN en suero son elevados y/o se va a realizar tratamiento inmunosupresor durante un largo periodo de tiempo, se recomienda administrar entecavir o tenofovir.
 - **En los pacientes con HBsAg negativo y anticuerpos anti-HBc positivos:**
 - Si los niveles de ADN en suero son detectables, se recomienda la misma pauta que para los pacientes con HBsAg positivo.
 - Si los niveles de ADN en suero no son detectables:
 - En términos generales se recomienda realizar mediciones periódicas (entre 1 y 3 meses) de transaminasas y ADN, e iniciar tratamiento con un análogo de nucleótido cuando se inicie la reactivación del virus.
 - En pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a tratamiento con rituximab y/o regímenes combinados en los que no se pueda garantizar realizar mediciones periódicas del ADN viral se recomienda iniciar tratamiento con lamivudina.
- **En pacientes con trasplante de médula ósea o células madre con anti-HBc positivos se recomienda administrar un análogo de nucleótido, si bien el tiempo de tratamiento no está establecido.**
- **En pacientes receptores de trasplante de hígado HBsAg negativos de donadores anti-HBc positivos se recomienda administrar un análogo de nucleótido de modo indefinido.**

Antecedentes en Panamá

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha emitido las siguientes notas informativas:
2011-07 Riesgo/Beneficio de Rituximab asociada a reacciones adversas de anafilaxia en pacientes con artritis reumatoidea. <http://www.minsa.gob.pa>

20013-08 Actualización de la Información para prescribir sobre el manejo de la reactivación de la Hepatitis B en pacientes tratados con rituximab (Mabthera).

Situación en Panamá:

Entre los medicamentos asociados a la reactivación del VHB, y que actualmente se encuentran registrados en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas tenemos:

1. Quimioterapia Tradicional:

Principio Activo	Cantidad de Productos Registrados
Ciclofosfamida	3
Metotrexato	4
Mercaptopurina	2
Fluorouracilo	3
Gemcitabina	15
Vinblastina	2
Vincristina	2
Docetaxel	7
Mitomicina	1
Doxorrubicina	5
Epirubicina	3

2. Anticuerpos Monoclonales:

Principio Activo	Cantidad de Productos Registrados
Rituximab	2
Ofatumumab	1
Tocilizumab	1
Ustekinumab	1

3. Anti – TNF (Factor de Necrosis Tumoral)

Principio Activo	Cantidad de Productos Registrados
Adalimumab	1
Certolizumab	1
Etanercept	3
Golimumab	1
Infliximab	3

4. Corticosteroides:

Principio Activo	Cantidad de Productos Registrados
Dexametasona	18
Prednisona	7
Prednisolona	18
Metilprednisolona	8

Hasta la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia, no se han recibido notificaciones de sospechas de reacciones adversas de reactivación de Hepatitis B, presentada con el uso de los inmunosupresores que tenemos registrados en Panamá. Sin embargo, es necesario que se le de seguimiento Farmacoterapéutico a los pacientes con el fin de identificar posibles riesgos.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia recomienda lo siguiente:

- ❖ A los profesionales de la salud, realizar el cribado de VHB antes de iniciar la terapia antineoplásica o inmunosupresora.
- ❖ A los profesionales de la salud, seguir las recomendaciones de tratamiento establecidas por la European Association for the Study of the liver (EASL), y por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), en su guía de práctica clínica sobre el manejo de la infección crónica por el VHB.
- ❖ A los pacientes indicarle a su médico si ha tenido o tiene infecciones graves, incluyendo la hepatitis B antes de iniciar tratamiento con cualquier inmunosupresor.
- ❖ A los pacientes cualquier inquietud o consulta sobre el medicamento dirigirse a su médico.

Les recordamos reportar sus sospechas de Reacciones Adversas, Fallas Farmacéuticas y Fallas Terapéuticas a Medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono 512-9404, fax 512-9404/9196, e-mail: fvigilancia@minsa.gob.pa.

Le solicitamos haga extensiva esta información a los profesionales sanitarios.

Fuentes bibliográficas:

1. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_11-2014-inmunosupresores.htm

MFD -----última línea-----