



Investigación clínica y bioética

Prácticas de cribado del virus de la hepatitis B previo a las terapias de riesgo de reactivación vírica en diferentes especialidades médicas. Proyecto HEBRA

Screening practices for hepatitis B virus prior to viral reactivation risk therapies among different medical specialties. HEBRA Project

Manuel García-Bengoechea^{a,*}, Cándido Hernández-López^{b,c}, Javier Crespo^d y Francisco Gea^e, en representación del grupo HEBRA[◇]

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Donostia, San Sebastián, Gipuzkoa, España

^b Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia, Unitat de Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, España

^c Departamento Médico, Gilead Sciences, S.L., Madrid, España

^d Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, España

^e Servicio de Aparato Digestivo, Hospital La Paz, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de mayo de 2012

Aceptado el 28 de junio de 2012

On-line el 13 de septiembre de 2012

Introducción

Los pacientes portadores del virus de la hepatitis B (VHB) y los sujetos con antecedentes de infección pasada por este virus presentan un riesgo elevado de reactivación vírica cuando reciben tratamiento con quimioterapia o con inmunodepresores. La utilización cada vez más frecuente de estos fármacos inmunodepresores por diversas especialidades médicas implica la existencia de un número elevado de pacientes en riesgo de reactivación del VHB. Así, un estudio recientemente publicado ha estimado que la población en riesgo de reactivación del VHB en España se sitúa en 89.053 personas nuevas al año¹.

Tanto la propia gravedad de la reactivación del VHB que puede menoscabar la supervivencia global, como su impacto negativo sobre la efectividad del tratamiento con quimioterapia o con inmunodepresores en términos de retraso o suspensión del mismo, justifican la realización de un cribado para la detección del VHB en todos los pacientes que vayan a recibir estas terapias de riesgo de reactivación vírica¹. En este sentido, las actuales guías de la *European Association for the Study of the Liver* recomiendan la realización de un cribado del VHB en todos los pacientes candidatos a recibir estos tratamientos². Los resultados de este cribado permiten orientar la estrategia profiláctica a realizar, que

incluye desde la administración de antivíricos en los individuos portadores (HBsAg positivos) a la vacunación activa de los pacientes con resultados negativos para el VHB². Sin embargo, a pesar de estas recomendaciones, el cribado del VHB y la profilaxis en los pacientes en riesgo de reactivación vírica no es una práctica universalmente establecida³. Así, los resultados de una encuesta realizada en el año 2007 evidenciaron que el 22% de los especialistas españoles consultados no recomendaba tratamiento profiláctico en los pacientes portadores que iban a recibir quimioterapia y/o inmunodepresores⁴.

El objetivo del presente trabajo es describir el conocimiento de las recomendaciones y guías de tratamiento del riesgo de reactivación del VHB, así como el grado de la utilización de pruebas de cribado y la realización de profilaxis en distintas especialidades médicas que utilizan quimioterapia y/o inmunodepresores en su práctica clínica habitual.

Material y método

Un panel de expertos formado por 20 hepatólogos españoles consensuó un cuestionario para evaluar las prácticas de cribado y de profilaxis de la reactivación del VHB en pacientes a tratar con quimioterapia y/o inmunodepresores (fig. 1). El cuestionario consensuado constó de 20 preguntas: 7 sobre datos personales del médico especialista consultado, 5 sobre su experiencia y conocimiento del tema, y 8 sobre las prácticas de cribado del VHB y el tratamiento de los pacientes portadores en su práctica clínica habitual. Cada centro participante recibió 35 cuestionarios que

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: garbengo@gmail.com (M. García-Bengoechea).

◇ Los componentes del grupo están relacionados en el Anexo 1.

1. Su edad (en años): Género: Masculino Femenino
 Especialista en:
 Años de experiencia:
 Su ámbito laboral es:
 Hospitalario Dentro de este: Universitario Comarcal
 Extrahospitalario
 La comunidad autónoma donde trabaja es

2. ¿Conoce las recomendaciones de las conferencias de consenso y guías clínicas sobre el manejo del riesgo de reactivación del VHB en pacientes que van a recibir terapia inmunosupresora?
 No
 Sí Indique por favor su grado de conocimiento de las mismas:
 0% 25% 50% 75% 100%

¿Tiene experiencia directa en casos de reactivación de hepatitis B?
 No
 Sí N° de casos que conoce: 1 2 4 5 >5

¿Se ha realizado en su centro de trabajo algún tipo de sesión clínica o similar destinada a la divulgación sobre la profilaxis de la reactivación de la hepatitis B?
 No Sí

3. Antes de iniciar tratamiento con quimioterapia o con un tratamiento inmunosupresor, ¿Con qué frecuencia indaga sobre factores de riesgo de hepatitis B?
 Nunca A veces Siempre

¿Con qué frecuencia solicita el HBsAg?
 Nunca A veces Siempre Mi laboratorio realiza una batería predefinida

¿Con qué frecuencia solicita el anti-HBs?
 Nunca A veces Siempre Mi laboratorio realiza una batería predefinida

¿Con qué frecuencia solicita el anti-HBc?
 Nunca A veces Siempre Mi laboratorio realiza una batería predefinida

¿Con qué frecuencia solicita la carga viral del VHB (ADN VHB)?
 Nunca A veces Siempre Mi laboratorio realiza una batería predefinida

Si alguno de los tests anteriores es positivo su actitud es:
 Tratarlo o seguirlo usted mismo Remitirlo al digestólogo/hepatólogo

En caso de iniciar ese tratamiento, usted suele emplear:
 Adefovir Entecavir Lamivudina Telbivudina Tenofovir

¿Modifica su percepción de riesgo de reactivación del VHB el hecho de que la terapia inmunosupresora incluya anticuerpos monoclonales como rituximab?
 No Sí

Figura 1. Cuestionario con 20 ítems empleado para evaluar las prácticas de cribado y de profilaxis de la reactivación del virus de la hepatitis B.

debían completarse por médicos especialistas de las siguientes especialidades: 10 especialistas en Hematología, 10 en Oncología, 5 en Reumatología, 5 en Gastroenterología (no hepatólogos) y 5 en Dermatología u otras especialidades médicas que utilizan quimioterapia o inmunodepresores en su práctica clínica habitual. Los datos de la encuesta fueron introducidos en una base de datos para su posterior análisis. Los parámetros descriptivos se analizaron calculando la media o la mediana y el intervalo para las variables continuas y frecuencias para las variables categóricas. Los porcentajes se calcularon sobre el total de casos disponibles para cada una de las variables analizadas. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SAS[®] 9.2.

Resultados

Del total de 665 cuestionarios enviados, finalmente completaron y devolvieron el cuestionario 523 médicos especialistas

(tasa de respuesta del 79%) pertenecientes a 19 centros hospitalarios. En total estuvieron representadas 14 comunidades autónomas, entre las que destacaron por participación Madrid (13,8%), Andalucía (12,4%) y Cataluña (10,3%). Las características principales de los médicos especialistas participantes se describen en la [tabla 1](#).

El 25,7% (n = 134) de los médicos especialistas encuestados declararon no conocer las recomendaciones de las conferencias de consenso y/o de las guías clínicas sobre el manejo del riesgo de reactivación del VHB en los pacientes que van a recibir tratamiento con terapias de riesgo de reactivación. Aunque el 74,3% (n = 389) tenían algún conocimiento de las recomendaciones o las guías, únicamente un 7,6% (n = 40) declaró conocerlas totalmente. El 58,1% (n = 304) de los especialistas consultados indicaron que en su centro de trabajo se había realizado una sesión clínica destinada a la divulgación sobre la necesidad de profilaxis de la reactivación del VHB en este tipo de pacientes. Al analizar el conocimiento de las

Tabla 1
Características principales de los médicos participantes

	N=523
Edad en años, mediana (intervalo)	41 (25-68)
Mujeres, n (%)	284 (54,3)
Especialidad, n (%)	
Hematología	131 (25,0)
Oncología	125 (23,9)
Reumatología	68 (13,0)
Gastroenterología/Digestivo	102 (19,5)
Dermatología	63 (12,0)
Otras especialidades	34 (6,5)
Años de experiencia profesional, mediana (intervalo)	14 (0-45)

recomendaciones de acuerdo con la especialidad médica, se observa un mayor conocimiento en la de Gastroenterología/Digestivo (88,1%) y, por el contrario, un menor conocimiento entre los oncólogos (55,7%) ($p < 0,0001$) (tabla 2).

Un total de 212 especialistas de los 523 encuestados (40,5%) manifestaron tener experiencia directa en casos de reactivación del VHB (tabla 2). Como se observa en la tabla 2, los hematólogos fueron los especialistas que declararon una mayor experiencia en reactivaciones del VHB (64,9%) ($p < 0,0001$).

Respecto a las prácticas de cribado del VHB antes del inicio de tratamiento con quimioterapia y/o inmunodepresores, el 37,0% de los encuestados ($n = 193$) afirmaba que nunca o solo a veces indagaba sobre la presencia de factores de riesgo de VHB, mientras que el 34,5% ($n = 180$) y el 34,6% ($n = 178$) declaraban que nunca o solo a veces solicitaban la determinación del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) o anticuerpo frente al antígeno del core del VHB (anti-HBc), respectivamente. Las prácticas de cribado en cada una de las especialidades estudiadas se detallan en la tabla 2. Todos los hematólogos y gastroenterólogos declararon solicitar a veces o siempre un cribado de HBsAg o de anti-HBc. Por el contrario, es destacable el bajo porcentaje de realización de las distintas pruebas de cribado de VHB de forma rutinaria entre los oncólogos ($p < 0,01$) (tabla 2).

En el caso de resultados positivos en el test de cribado, la mayoría de los especialistas ($n = 428$, 81,8%) admitieron que preferían remitir los pacientes al hepatólogo para que fuera este quien se encargara del tratamiento. Tan solo el 14,0% ($n = 73$) de los especialistas encuestados reconocía que tras obtenerse un resultado positivo en el cribado del VHB se involucraba en el tratamiento antivírico, siendo lamivudina el fármaco preferentemente escogido (en el 54% de los casos), seguido de

los antivíricos de última generación como tenofovir (25%) y entecavir (16%).

Discusión

El riesgo de reactivación del VHB en pacientes sometidos a tratamientos de riesgo ha cobrado importancia en los últimos años debido a la amplia utilización de este tipo de tratamientos en distintas especialidades médicas. Dicho riesgo es mayor o menor en función del estado de la infección por el VHB (portador activo, inactivo, infección pasada) y de los fármacos empleados (quimioterapia, quimioterapia asociada a glucocorticoides, inmunodepresores, etc.). Esta encuesta constituye el primer estudio en España en el que se ha evaluado el conocimiento del riesgo de reactivación del VHB, así como las prácticas de cribado y prevención en pacientes sometidos a tratamientos de riesgo en distintas especialidades médicas.

El 26% de los especialistas declaraban no conocer las recomendaciones ni las guías de tratamiento del riesgo de reactivación del VHB en pacientes tratados con terapias de riesgo. Se trata de una cifra elevada, teniendo en cuenta las graves consecuencias que puede comportar la reactivación de la infección por el VHB. Recientemente se ha estimado que si no se realizan las medidas oportunas de cribado y prevención, en la población española se estarían produciendo anualmente, solo en los portadores del HBsAg, unos 187 casos nuevos de reactivación; de estos, en 80 se manifestaría clínicamente como una hepatitis aguda y entre 5 y 25 tendrían un curso grave¹.

Por otro lado, llama la atención que aunque más del 50% de los encuestados declaraba que en su centro se había realizado una sesión formativa sobre el tema, solo un 7,6% refería conocer completamente las recomendaciones y/o las guías.

La realización rutinaria de pruebas serológicas de cribado (determinación del HBsAg y del anti-HBc) dista mucho de ser una práctica universal entre los especialistas consultados. De acuerdo con los resultados de la encuesta, las diferencias en el grado de conocimiento de las recomendaciones y/o de las guías determinan el grado de apreciación del riesgo de reactivación del virus y, por tanto, condiciona las prácticas de cribado y prevención que realizan los diferentes médicos especialistas. Así, por ejemplo, a pesar de que la mayor parte de la evidencia disponible sobre el riesgo de reactivación del VHB en pacientes tratados con quimioterapia o inmunodepresores procede del ámbito de la Oncología^{5,6}, es destacable el elevado número de oncólogos que admitieron desconocer las recomendaciones (44,8%), a pesar de que estos especialistas reconocían una experiencia en reactivación

Tabla 2
Conocimiento de recomendaciones, experiencia previa y prácticas de cribado del virus de la hepatitis B en pacientes tratados con terapias de riesgo de reactivación en las diferentes especialidades médicas

	Hematología, N=131	Oncología, N=125	Digestivo, N=102	Reumatología, N=68	Dermatología, N=63	Global, N=523
Conocimiento recomendaciones prevención reactivación del VHB, n (%) ^a	104 (79,4)	69 (55,7)	89 (88,1)	55 (84,6)	45 (71,4)	389 (74,3)
Experiencia previa en casos de reactivación, n (%) ^a	85 (64,9)	50 (40,0)	35 (34,7)	20 (29,4)	7 (11,3)	212 (40,5)
Prácticas de cribado ^a						
Indaga sobre presencia de factores de riesgo de VHB, n (%) ^a	94 (71,8)	26 (20,8)	83 (82,2)	54 (79,4)	46 (73,0)	328 (63,0)
Solicita HBsAg, n (%) ^a	107 (81,7)	18 (14,5)	90 (89,1)	52 (76,5)	47 (74,6)	341 (65,5)
Solicita anti-HBs, n (%) ^a	102 (77,9)	19 (15,2)	88 (87,1)	49 (72,1)	50 (79,4)	322 (61,7)
Solicita anti-HBc, n (%) ^a	107 (83,6)	21 (16,9)	87 (85,3)	50 (74,6)	48 (76,2)	336 (65,4)
Solicita carga vírica, n (%) ^a	23 (18,0)	5 (4,0)	17 (17,3)	8 (11,9)	11 (17,7)	72 (14,1)

Porcentajes calculados sobre el total de casos válidos para cada uno de los ítems del cuestionario.

anti-HBc: anticuerpo frente al antígeno del core del virus de la hepatitis B; anti-HBs: anticuerpo frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; VHB: virus de la hepatitis B.

^a Número de especialistas que responden que siempre solicitan la prueba o bien que esta forma parte de una batería predefinida por el laboratorio.

^{*} Diferencias significativas entre especialidades ($p < 0,0001$).

^{**} Diferencias significativas entre especialidades ($p < 0,01$).

del VHB del 41%, tasa similar a la media de todos los especialistas que intervinieron en la encuesta.

Respecto al tratamiento de los pacientes portadores, y teniendo en cuenta que la encuesta se realizó en hospitales en los que existe un grupo dedicado a Hepatología, tan solo un 22% de los especialistas prescribía el tratamiento de forma independiente, mientras que la mayoría prefería remitir al paciente a un digestólogo/hepatólogo, cifra similar a la obtenida en una encuesta realizada entre reumatólogos americanos⁷.

En conclusión, a pesar de que se recomienda la realización de un cribado del VHB en todos los pacientes candidatos a recibir tratamiento con quimioterapia y/o inmunodepresores, los resultados de la encuesta realizada indican que en la práctica este cribado está lejos de ser universal, y es necesario divulgar la importancia de este problema y las sencillas recomendaciones a seguir. Creemos que es responsabilidad de los hepatólogos tomar la iniciativa en la divulgación y formación al respecto de este tema.

Información adicional

La sección Investigación clínica y bioética (ICB) es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) dirigida a todos aquellos profesionales interesados en la investigación clínica y la ética de la investigación. El objetivo del ICB es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España (<http://www.icbdigital.org/>).

Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esta sección: Chiesi España, Grupo Ferrer Internacional, Grünenthal España, Bayer HealthCare, PharmaMar, Roche Farma y AstraZeneca.

Conflicto de intereses

Este proyecto contó con la ayuda incondicionada por parte del Departamento Médico de Gilead Sciences, S.L.

Cándido Hernández-López trabaja actualmente en el Departamento Médico de Gilead Sciences, S.L.

Anexo 1. El proyecto HEBRA lo compone el siguiente panel de expertos hepatólogos españoles:

María Buti, HU Vall d'Hebron, Barcelona; José Luis Calleja, HU Puerta de Hierro, Madrid; Javier Crespo, HU Marqués de Valdecilla, Santander; Rafael Esteban, HU Vall d'Hebron, Barcelona; Miguel Fernández Bermejo, HS Pedro de Alcántara, Cáceres; Manuel García-Bengoechea, H Donostia, San Sebastián; Javier García-Samaniego, H Carlos III, Madrid; Francisco Gea, HU La Paz, Madrid; Rafael Gómez, CH de Toledo, Toledo; Francisco Jorquera, H Reina Sofía, León; Esther Molina, CHUS Santiago de Compostela; Juan Manuel Pascasio, HUV del Rocío, Sevilla; José Antonio Pons, HU Arrixaca, Murcia; Martín Prieto, HU La Fe, Valencia; Manuel Rodríguez, H Central de Asturias, Oviedo; Javier Salmerón, HU San Cecilio, Granada; Miguel Angel Simón, HU Lozano Blesa, Zaragoza; Ricard Solá, H del Mar, Barcelona; Emilio Suárez, HU Ntra. Sra. de Valme, Sevilla; Pere Vaquer, H Son Espases, Palma de Mallorca; Jose Manuel Zozaya, H. de Navarra, Pamplona.

Bibliografía

1. Alvarez Suárez B, de-la-Revilla-Negro J, Ruiz-Antorán B, Calleja Panero JL. Hepatitis B reactivation and current clinical impact. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010;102:542–52.
2. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;57:167–85.
3. Tran TT, Rakoski MO, Martin P, Poordad F. Screening for hepatitis B in chemotherapy patients: survey of current oncology practices. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:240–6.
4. Les I, Garcia-Martinez R, Cordoba J, Quintana M, Esteban R, Buti M. Current trends in chronic hepatitis B management: results of a questionnaire. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21:1177–83.
5. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, 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;62:299–307.
6. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology.* 1991;100:182–8.
7. Stine JG, Bass M, Ibrahim D, Khokhar OS, Lewis JH. Dermatologists' awareness of and screening practices for hepatitis B virus infection before initiating tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy. *South Med J.* 2011;104:781–8.