

¿Cuál es el beneficio de la profilaxis para prevenir la reactivación del VHB en pacientes HBsAg-negativo anti-HBc-positivo? Metaanálisis y análisis de curvas de decisión.

Referencia original: Celsa S, Rizzo GEM, Di Maria G, Enea M, Vaccaro M, Rancatore G, Graceffa P, Falco G, Petta S, Cabibbo G, Calvaruso V, Craxi A, Camma C, Di Marco V. What is the benefit of prophylaxis to prevent HBV reactivation in HBsAg-negative anti-HBc-positive patients? Meta-analysis and decision curve analysis. Liver Int. 2024; 44: 2890-2903.doi:10.1111/liv.16064.

Resumen:

Los pacientes con infección manifiesta u oculta por el virus de la hepatitis B (VHB), que reciben terapia inmunosupresora bien por cáncer o por enfermedades inmunomediadas, presentan un riesgo evidente de reactivación del VHB (VHBr). Este riesgo va a depender de varios factores como son la situación del paciente respecto al VHB, las características de la enfermedad subyacente, y la clase de tratamiento inmunosupresor que se administre. Esta heterogeneidad dificulta la toma de decisiones respecto a la necesidad de administrar profilaxis con Análogos de los nucleos(t)idos (AN) frente al VHB o la monitorización clínica, especialmente en el contexto de pacientes anti HBc positivos con HBsAg negativos.

Los autores de este trabajo realizan un metaanálisis de datos agregados y posteriormente un análisis de curvas de decisión (ACD), de aquellos estudios que evalúan el riesgo de VHBr en pacientes anti HBc positivos con HBsAg negativos, sin cirrosis, con cáncer o enfermedad inmunomediada, naive a la profilaxis antiviral, que recibían tratamiento inmunosupresor.

Se seleccionaron 68 estudios, con un total de 8034 pacientes tratados con inmunosupresores. La tasa de VHBr agrupada fue del 4%. Analizan el beneficio neto (definido como administrar profilaxis con AN de forma eficaz en pacientes que desarrollarán VHBr), de dos estrategias diferentes según la probabilidad de VHBr. En la primera se tratarían los pacientes con probabilidad de VHBr >5% y en la segunda solo aquellos con VHBr >10%, y se comparan con estrategias por defecto de realizar profilaxis con AN en todos los pacientes o en ninguno. Se calculan las curvas de decisión en cuatro escenarios clínicos diferentes, según la clase de fármaco y la enfermedad subyacente, y realizan el cálculo del número necesario de tratamientos (NNT) para evitar un caso de VHBr.

Los autores concluyen que: 1. La profilaxis con AN está claramente recomendada en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia combinada con rituximab. 2. Tanto la monitorización como la profilaxis con AN podrían ser apropiadas en pacientes con cáncer tratados con terapias dirigidas y en pacientes con enfermedades inmunomediadas. 3. La monitorización y los AN a demanda podrían recomendarse en los pacientes con cáncer tratados con Ac monoclonales o con quimioterapia sin rituximab.

Comentario:

VHBr ocurre cuando se suprime la respuesta inmune de pacientes con infección por VHB. Es más común en pacientes con infección crónica por VHB (antígeno de superficie de hepatitis B positivo, HBsAg+), pero también puede ocurrir en aquellos con infección previa por VHB independientemente de la presencia o ausencia de anticuerpos de superficie de hepatitis B (HBsAg negativo, IgG hepatitis B anticuerpo core positivo, HBsAg-/anti-HBc+) debido a la presencia persistente de ADN del VHB en el hígado incluso después de la recuperación

serológica. VHB_r fue inicialmente descrita en pacientes con neoplasias que recibían tratamiento quimioterápico y posteriormente en otras enfermedades autoinmunes tratadas con agentes inmunomoduladores. La variedad de agentes inmunosupresores implicados, la ausencia de consenso respecto a la definición de VHB_r en los diferentes estudios, y la propia variabilidad de la situación respecto de la infección por el VHB, hacen muy complicado establecer unas pautas o recomendaciones en este contexto de riesgo de reactivación del VHB. En este sentido, una publicación reciente (Papatheodoridis GV et al; *J Hepatol.* 2022;77(6):1670-1689), basada en una revisión sistemática y un metaanálisis de 59 estudios, seguidos de unas recomendaciones realizadas por expertos, categoriza el riesgo de VHB_r en bajo (<1%), moderado(1-10%) y alto(>10%) y recomiendan la administración de profilaxis con AN cuando los fármacos usados se asocian a un riesgo alto de VHB_r, la monitorización y administración de AN a demanda cuando el riesgo es bajo, y valora como aceptables ambas estrategias en las situaciones de riesgo moderado de VHB_r. Recomendando la lectura de este artículo como aproximación al tema y en especial por la tabla resumen que aporta. El metaanálisis que analizamos surge para aportar evidencia en el difícil escenario de pacientes con HBsAg negativos y con anti-HBc positivo, y también como crítica al metaanálisis de Papatheodoridis GV et al, expresado en una carta al director (Camma C, et al. *Journal of Hepatology*, 2023; 78: e105–e106). Los autores enfatizan la heterogeneidad de los artículos de ambos metaanálisis, y la escasa calidad de los estudios, para poder ser concluyentes, pero utilizan una aproximación novedosa mediante ACD, y comparan el beneficio neto de dos posibles umbrales para la indicación de profilaxis con AN, en cuatro situaciones clínicas significativas. Se calcula el NNT que cada estrategia conlleva, y

finalmente concluye con unas claras recomendaciones, pero más generales que otras guías o que las expuesta en el metaanálisis predecesor de Papapheodoridis GV, et al.

Es evidente que son necesarios estudios clínicos rigurosos, con definiciones bien establecidas respecto al VHBr, y en diferentes escenarios de tratamiento inmunosupresor y de enfermedades subyacentes, sin embargo, no creo que vayamos a disponer de esta información a corto plazo, por lo que estrategias como las utilizadas en este metaanálisis suponen un aporte de evidencia en esta situación compleja.

Carlos E. Galera Peñaranda

Servicio de Enfermedades Infecciosas

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Murcia.