



Universidad de Cantabria
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina y Psiquiatría

**IMPLEMENTACIÓN DE UNA
APLICACIÓN EN EL SISTEMA
DE PRESCRIPCIÓN
ELECTRÓNICA DEL HUMV
PARA INCREMENTAR EL
CRIBADO VHB Y VHC**

Blanca Sampedro Andrada

**TRABAJO DE TESIS DOCTORAL DIRIGIDO POR:
Javier Crespo García**

2017

El Doctor Javier Crespo García, Profesor asociado de Aparato Digestivo del Departamento de Medicina y Psiquiatría,

CERTIFICA:

Que el presente trabajo de tesis doctoral que lleva por título “Implementación de una aplicación en el sistema de prescripción electrónica del HUMV para incrementar el cribado VHB y VHC”, de la licenciada en Medicina por la Universidad de Navarra, *Blanca Sampedro Andrada*, ha sido realizada bajo nuestra dirección, considerándola en condiciones para optar al Grado de Doctor y autorizándola para su presentación ante el Tribunal correspondiente.

Y para que así conste, firmamos la presente en Santander, a 19 de Abril de 2017.

AGRADECIMIENTOS

Al doctor Crespo, director de esta tesis y creador de este proyecto. Gracias por todo el apoyo recibido durante estos años. Un jefe ordena y organiza. Un líder apoya, aconseja, pero sobre todo, acompaña y empuja cuando la carga se hace pesada. Sin tu apoyo, no habría sido posible.

A Cándido, coautor de este proyecto. Gracias por tu inestimable ayuda en la creación y desarrollo del proyecto PRESCRIB.

A Joaquín, gran compañero y buen amigo, siempre disponible. Gracias por tu colaboración en el diseño y la elaboración, por tomarte este proyecto como propio y trabajar en él acorde con ello.

A Ángela, muchas gracias por todos tus consejos y tu tiempo. Ha sido un placer volver a trabajar contigo.

Al servicio de Gastroenterología, fantásticos compañeros durante mis años de residencia, por compartir tantos buenos momentos. Y, por supuesto, gracias por vuestra colaboración en este proyecto.

Al Hospital de Día Médico y a todos los servicios implicados, Reumatología, Oncología y Hematología, entre otros, por su colaboración, imprescindible para el desarrollo de este proyecto.

A mis amigas Ana A, Ana M, María C, María O y Rocío, siempre encantadas de echar una mano o un hombro donde lamentarse. Espero que la vida nos mantenga siempre unidas.

A mi madre, ese apoyo incondicional en cada paso de mi vida. A mi padre, mi hermano, mi cuñada y mi sobrina. Gracias por tantos buenos momentos.

A Alex, mi malabarista favorito, capaz de mantener en el aire mi caótica vida, al tiempo que organizas la tuya y cuidas de nuestras hijas.

A Nora y Ana, lo mejor de mi vida, gracias por existir.

A Alex, Nora y Ana.

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

AAD: Antiviral de acción directa

AASLD: Asociación Americana para el Estudio del Hígado

AEEH: Asociación Española para el Estudio del Hígado

AGA: Asociación Americana de Gastroenterología

AgHBs/antiHBs: Antígeno/anticuerpo del antígeno de superficie de la hepatitis B

AgHBe/antiHBe: Antígeno/anticuerpo del antígeno E de la hepatitis B

AntiHBc: Anticuerpo anti core de la hepatitis B

Anti-TNF-alfa: Anti factor de necrosis tumoral-alfa

APASL: Asociación Asia-Pacífico para el Estudio del Hígado

ASCO: Asociación Americana de Oncología Médica

cccDNA: Ácido desoxirribonucleico circular covalente cerrado

CDC: Centro Americano del Control de las Enfermedades

CDSS: Aplicación para facilitar la toma de decisiones

CHC: Carcinoma hepatocelular

CPA: Célula presentadora de antígeno

CV: Carga viral

DNA: Ácido desoxirribonucleico

EASL: Asociación Europea para el Estudio del Hígado

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

EMA: Agencia Europea del Medicamento

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FDA: Administración Americana de Complementos Alimentarios y Fármacos

FHF: Fallo hepático fulminante

HUMV: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

IR: Insuficiencia renal

IS: Inmunosupresor

LNH: Linfoma no Hodgkin

LB/LT: Linfocitos B/T

MAbs: Anticuerpos monoclonales

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad

NCCN: Red Nacional Americana para el Estudio del Cáncer

OBI: Infección oculta por VHB

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAMPS: Patrones moleculares asociados a patógenos.

PEA: Sistema de prescripción electrónica asistida

PI: Portador inactivo o asintomático

RBP: Proteína de unión al retinol

R-CHOP/CHOP: Ciclofosfamida, doxorubicina vincristina y prednisona con/sin Rituximab

RI: Respuesta inmune

RNA: Ácido ribonucleico

ROS: Radicales libres de oxígeno

RVS: Respuesta viral sostenida

TAF: Tenofovir alafenamida

TDF: Tenofovir disoproxil fumarato

TEP: Tromboembolismo pulmonar

TOH: Trasplante ortotópico hepático

TMO: Trasplante de médula ósea

UDVP: Usuario de drogas por vía parenteral

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

VN: Valor normal

ÍNDICE

ÍNDICE

<u>1. INTRODUCCIÓN</u>	18
<u>1.1. EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS DEL VHB Y VHC</u>	18
1.1.1 Epidemiología y patogénesis de la hepatopatía por VHB	18
1.1.2 Epidemiología y patogénesis de la hepatopatía por VHC	22
1.1.3 Epidemiología y patogénesis de la coinfección VHB y VHC	28
<u>1.2. REACTIVACIÓN DEL VHB</u>	29
1.2.2 Manejo de los pacientes con riesgo de reactivación VHB	38
1.2.3 Manejo de los pacientes con riesgo de infección VHB: Vacunación VHB	39
<u>1.3. REACTIVACIÓN DEL VHC</u>	40
<u>1.4. RECOMENDACIONES ACTUALES SOBRE EL CRIBADO DE VHB Y VHC</u>	42
1.4.1 Recomendaciones para el cribado del VHB	42
1.4.2 Recomendaciones para el cribado del VHC	44
1.4.3 Situación actual del cribado	44
<u>1.5. APLICABILIDAD DE LOS SISTEMAS DE PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA</u>	46
<u>1.6. CONTEXTO EN EL QUE SE DESARROLLA EL PROYECTO PRESCRIB</u>	49
<u>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</u>	54
<u>2.1. HIPÓTESIS</u>	54
<u>2.2. OBJETIVOS</u>	54
2.2.1 Objetivo Principal	54
2.2.2 Objetivos Secundarios	54
<u>3. MATERIAL Y MÉTODOS</u>	58
<u>3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO</u>	58
<u>3.2. FASES DEL PROYECTO</u>	60
<u>3.3. SELECCIÓN DE PACIENTES</u>	65
3.3.1 Población en la que se realizó el estudio	65
3.3.2 Criterios de inclusión y exclusión	65
<u>3.4. RECOGIDA DE DATOS</u>	66
3.4.1 Datos de la cohorte del proyecto PRESCRIB	66
3.3.2 Revisión retrospectiva de la cohorte del proyecto PRESCRIB	66
<u>3.5. RECOGIDA DE MUESTRAS</u>	67
<u>3.6. DEFINICIONES UTILIZADAS</u>	67
<u>3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u>	68

<u>4. RESULTADOS DEL ESTUDIO</u>	72
<u>4.1. PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO</u>	72
4.1.1 Características generales de la población	73
4.1.2 Resultados obtenidos del programa de cribado	76
<u>4.2. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS SEROLÓGICOS OBTENIDOS</u>	82
4.2.1 Análisis de los pacientes AgHBs positivo	82
4.2.2 Análisis de los pacientes AgHBs negativo con antiHBc positivo	83
4.2.3 Análisis de los pacientes AgHBs positivo y AgHBs negativo con AntiHBc positivo tratados con rituximab.	86
4.2.4 Análisis de los pacientes antiVHC positivo	87
<u>5. DISCUSIÓN</u>	92
<u>5.1. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS</u>	92
<u>5.2. ¿EXISTE JUSTIFICACIÓN PARA UN CRIBADO DEL VHB Y VHC EN PACIENTES SOMETIDOS A TRATAMIENTO BIOLÓGICO?</u>	97
<u>5.3. PROBLEMAS DEL PROGRAMA PRESCRIB Y POTENCIALES MEJORAS.</u>	102
<u>6. CONCLUSIONES</u>	108
<u>7. BIBLIOGRAFÍA</u>	112
<u>8. ANEXO: PUBLICACIONES DERIVADAS DE ESTE TRABAJO DE TESIS</u>	130

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1.EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS DEL VHB Y VHC

1.1.1 Epidemiología y patogénesis de la hepatopatía por VHB

El VHB fue descubierto en 1967 por B. Blumberg, quien, posteriormente, desarrolló la primera vacuna para este virus. Aproximadamente, una tercera parte de la población mundial presenta signos serológicos sugestivos de una infección por el virus de la hepatitis B (VHB), estando activamente infectados cerca de 400 millones de personas en el mundo (1). Es una de las principales causas de hepatopatía crónica y hepatocarcinoma (CHC). En la actualidad ocasiona alrededor del 5% de los cánceres mundiales (5ª causa más frecuente). La hepatopatía por VHB en estadio terminal o el CHC son responsables de más de 0,5–1 millones de muertes al año y, en la actualidad, constituyen un 5%–10% de los casos de trasplante hepático (2). Aproximadamente, un 2-5% de los pacientes con cirrosis por VHB desarrollará un hepatocarcinoma cada año.

La prevalencia estimada en España es baja, aproximadamente un 8,7% de pacientes con anticuerpo anti core del VHB (antiHBc) positivo y 0,7 % con antígeno de superficie (AgHBs) positivo (3). Previamente, España era considerada una zona de endemidad media (2-7% de pacientes con AgHBs positivo); este descenso se ha debido principalmente a la introducción de la vacuna en la década de los 90 (4). En un estudio trasversal observacional muy reciente, realizado simultáneamente en Cantabria, Madrid y Valencia, se ha observado una prevalencia de AgHBs positivo del 0,7%, confirmando los datos previos y un ligero descenso de antiHBc positivo con tasas globales del 6,7%, ; aunque estas tasas ascienden hasta el 1% de AgHBs y 12,1% de antiHBc en el grupo de pacientes de 50-79 años y descienden al el 0,3% de AgHBs y el 1,5% de antiHBc en el grupo de población de 20-34 años (5). La prevalencia es muy superior en pacientes procedentes de algunas zonas geográficas, como el Sudeste Asiático o el cuerno de África, siendo el riesgo 2,36 veces mayor en pacientes procedentes de otros países frente a la población autóctona (6). Hasta un tercio de los pacientes desconocen su enfermedad, según una publicación del centro europeo para el control de las enfermedades (7).

Los mecanismos de transmisión varían según las zonas. En las áreas de alta endemidad, el mecanismo de transmisión más frecuente es el vertical. En cambio, en las zonas de endemidad media, lo son las relaciones sexuales y el uso de drogas. Otros mecanismos implicados en la transmisión de la infección son los accidentes laborales en sanitarios

(pinchazos accidentales con agujas o contacto de mucosas con secreciones infectadas), los piercings o las cuchillas compartidas (8).

El VHB es un virus DNA hepatotropo, que pertenece a la familia hepadnaviridae. Existen al menos 8 genotipos identificados, denominados de la A a la H, y varios subgenotipos, que muestran una diferente distribución geográfica (9). Los más prevalentes en España son los genotipos D y A (10).

Al infectar los hepatocitos del huésped, el VHB es transportado hasta el núcleo hepatocitario, donde su DNA se convierte en una forma circular covalente cerrada (cccDNA). Este cccDNA sirve de molde para la RNA polimerasa tipo II del huésped, que transcribe el virus. El RNA creado es transportado al citoplasma para sintetizar las proteínas virales y el DNA, que, posteriormente, se ensamblan formando nuevos viriones para infectar otras células. La replicación viral en sí misma no es hepatotóxica, lo que permite que algunos pacientes presenten una replicación activa sin asociar un daño hepático importante (11).

El VHB se replica en la célula infectada, produciendo el antígeno de superficie (AgHBs) y los viriones, que son fagocitados por las células presentadoras de antígeno (CPA). Las CPA convierten las proteínas virales en péptidos, que son presentados en la superficie celular. Estos péptidos se unen a los complejos mayores de histocompatibilidad (MHC) de clases I y II. Posteriormente, son reconocidos por las células T CD8 y CD4, que se sintetizan en ese momento, pudiendo producir directamente la lisis de la célula infectada, o disminuir la producción viral de las células próximas, a través de la secreción de IFN-gamma y TNF-alfa, sin destruirlas (12). Se cree, por tanto, que es la respuesta inmune (RI) del huésped a los antígenos virales expuestos en los hepatocitos infectados, el principal causante del daño hepatocelular.

En la infección VHB aguda y autolimitada, existe una fuerte respuesta inmune mediada por linfocitos T, que incluye ambos MHC, el MHC- II con linfocitos T CD4 ayudadores y el MHC-I con linfocitos T CD8 efectores (13). Por el contrario, en la infección crónica VHB, la respuesta T específica está atenuada. En ambas circunstancias, la respuesta de los linfocitos B, mediada por los anticuerpos es importante, aunque en los portadores AgHBs positivos, el exceso de AgHBs, sobrepasa la producción de anticuerpos y éstos son negativos en sangre periférica (1). Así pues, parece probable que la respuesta T sea imprescindible para aclarar la infección.

La primoinfección incluye un amplio espectro clínico que varía desde una infección asintomática a una hepatitis aguda icterica e incluso un fallo hepático. La mayoría de los niños desarrollan una primoinfección asintomática o paucisintomática, que se cronifica en más del 90% de los casos. Los adultos, por el contrario, presentan una primoinfección asintomático o

no, con una resolución de la infección en el 90 % de los casos (14). Un estudio reciente ha mostrado que es posible que la infección aguda sea más severa en mujeres que en hombres, con tasas más altas de descompensación y un INR más elevado. Este dato apoya el hecho de que las mujeres presentan una RI más intensa en la infección aguda. Es posible que el factor hormonal desempeñe algún papel, pero hacen falta estudios prospectivos para confirmarlo (15).

En la **infección aguda**, tras el periodo de incubación (4-10 semanas), el AgHBs se vuelve detectable, así como el DNA viral y, en la mayoría de las ocasiones, el antígeno HBe (AgHBe), activando el sistema inmune, que permite el aclaramiento de estas proteínas virales y la resolución de la infección. A pesar de ello, niveles bajos de DNA viral pueden mantenerse en la sangre durante años e incluso el resto de la vida. Se desconoce si se mantiene el DNA completo o en forma de virión (16).

La **infección crónica** se define como la *persistencia del AgHBs en la sangre de un paciente más allá de 6 meses desde la primoinfección*. La cronificación de la infección, depende de 3 factores principales: 1) Desarrollo de inmunotolerancia (como ocurre en la infección perinatal); 2) el desarrollo de mecanismos para eludir el sistema inmune por el VHB; y 3) el fallo del sistema inmune para activarse. La historia natural de esta enfermedad es muy variable, desde un cuadro de “portador inactivo o asintomático”, con niveles bajos de DNA y transaminasas prácticamente normales, hasta un cuadro de hepatitis crónica con desarrollo de cirrosis e incluso un hepatocarcinoma. Esta evolución será variable en función de varios factores, incluyendo las características del huésped (edad, sexo o raza entre otros) y del VHB (el genotipo o la replicación viral), así como la coinfección con otros virus (VIH, VHC), y no sólo de la respuesta inmune (17). El VHB tiene especial tropismo por los hepatocitos, pero también se ha observado la existencia de DNA viral a nivel del riñón, páncreas o las células mononucleares (18, 19).

La evolución natural de la infección por VHB comporta varias fases. De acuerdo con el momento y el tipo de infección, se han dividido en (4): 1) **inmunotolerancia**, caracterizada por la presencia de AgHBe positivo, una carga viral alta y transaminasas normales (la más prolongada en la infección perinatal); 2) la **fase de actividad inmune**, que finaliza con la seroconversión o aclaramiento inmune por la pérdida de AgHBe; que se caracteriza por la existencia de actividad necroinflamatoria y un mayor riesgo de progresión de la hepatopatía; 3) **portador inactivo o asintomático (PI)**, tras la pérdida del AgHBe, aparece en sangre el anticuerpo antiHBe; se caracteriza por una carga viral baja y transaminasas normales;

4) **hepatitis crónica Antígeno E (AgHBe) negativo**, que se caracteriza por periodos de exacerbación con un aumento de los valores de transaminasas, precedidos por una elevación de los valores de DNA-VHB, seguidos de periodos de remisión de duración variable y un mayor riesgo de progresión de la fibrosis; y 5) finalmente, la **fase de remisión** con la pérdida del AgHBs con o sin anti-HBs, que se caracteriza por valores normales de ALT y valores muy bajos o indetectables de DNA-VHB en suero. Esto ocurre aproximadamente en un 1% de los pacientes AgHBs positivo al año. Puede persistir una baja replicación viral con DNA-VHB detectable en el hígado e incluso en la sangre periférica, por la persistencia de VHB en forma cccDNA. Esta fase se conoce como **infección oculta por el VHB (OBI)**. Estos pacientes pueden ser catalogados como seropositivos (con antiHBc positivo +/- antiHBs) o seronegativos con anticuerpos negativos (20). La prevalencia de la infección oculta es muy variable en todo el mundo, siendo las tasas más altas descritas en Asia (21). En España se estima una prevalencia media en torno al 8% (4). La prevalencia de infección oculta en pacientes con antiHBc aislado es variable, entre el 11 y el 89% en distintas publicaciones (22).

La prevalencia de la forma de la enfermedad negativa para el AgHBe (PI o hepatopatía crónica AgHBe negativo) ha venido aumentando a lo largo de la última década, como consecuencia de la edad avanzada de la población infectada por el VHB y de mutantes del precore que evitan la producción del AgHBe (23). En la actualidad es la forma más prevalente en España.

Entre un 8-10% de los pacientes con hepatitis crónica AgHBe negativo desarrollarán cada año una cirrosis. La replicación viral es el principal factor asociado a la progresión de la fibrosis (4). De hecho, se ha demostrado que mantener la CV indetectable disminuye el riesgo de progresión a cirrosis, e incluso puede disminuir la fibrosis y revertir la cirrosis (24). Además de la persistencia de una CV > 2000UI/mL, otros factores relacionados son unos niveles de AgHBs > 1000 UI/mL o la existencia de mutantes del precore (25).

Finalmente, en cuanto a los tratamientos existentes en la actualidad, en aquéllos pacientes con indicación de tratamiento, se deben iniciar fármacos antivirales con alta barrera genética, como son el tenofovir y el entecavir. Éstos fármacos distan de lograr la curación de la enfermedad, que implicaría la desaparición del AgHBs, siendo el objetivo del tratamiento lograr una respuesta virológica mantenida (negativización de la CV con AgHBs persistentemente positivo). El tratamiento se instaura para asegurar un control de la inflamación, con una mejoría histológica, evitando la progresión a cirrosis. Ambos fármacos han demostrado en los estudio de experiencia en vida real, que son fármacos seguros, sin interacciones importantes y con escasos efectos secundarios, por lo que son fármacos

adecuados para un tratamiento indefinido. Las tasas de respuesta son del 70-90% tras varios años de seguimiento (26). Los pacientes AgHBe negativo parecen responder más rápido que los AgHBe positivo, pero tienden a equipararse con los meses de tratamiento (27). La negativización del AgHBs es muy poco frecuente en ambos grupos, pero es mayor en los pacientes AgHBe positivo. Si se logra la negativización del AgHBs, las guías recomiendan retirar el tratamiento, actitud corroborada por un estudio en el que hemos participado (28).

Inicialmente, el tenofovir parecía que podía tener un efecto deletéreo sobre la función renal, pero en otra publicación de experiencia en vida real se ha confirmado su seguridad, no observándose ningún episodio de insuficiencia renal en 424 pacientes seguidos durante 4 años (27). Aunque estos datos todavía son controvertidos, y, en un estudio multicéntrico, publicado recientemente, se ha observado, que en pacientes en tratamiento con tenofovir existe un incremento en la excreción de RBP (retinol binding protein), una proteína de bajo peso molecular que traduce un deterioro en la función tubular. La medición de niveles de RBP podría detectar precozmente el daño tubular causado por el tenofovir, previamente al deterioro del filtrado glomerular (29). En este estudio no se observó una alteración del metabolismo óseo, como se ha sugerido en otras publicaciones.

El tenofovir disponible tradicionalmente es el tenofovir disoproxil fumarato (TDF). Se ha desarrollado una segunda generación de este fármaco, el tenofovir alafenamida (TAF), un profármaco del tenofovir, que penetra con menor dificultad en la célula, permitiendo una reducción de la dosis, con un mejor perfil de seguridad renal y óseo tanto en pacientes AgHBe positivo (30), como negativo (31), y una respuesta no inferior a TDF.

Las indicaciones de tratamiento son variables, pero, en general, incluirían a aquellos pacientes con datos de actividad necroinflamatoria (con GPT por encima del nivel normal, con CV por encima de 2000 UI) o aquéllos en que se detecte una progresión de la enfermedad, ya sea por métodos serológicos, de elastografía o en una biopsia hepática. En el caso de los pacientes que van a recibir fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores, incluiría a todos los pacientes con AgHBs positivo o con CV positiva. En el resto, habría que valorar en función del riesgo de reactivación viral, como se comentará más adelante (2).

1.1.2 Epidemiología y patogénesis de la hepatopatía por VHC

La hepatitis C fue descubierta en 1989 por Choo et al (32) y Kuo et al (33), existiendo en la actualidad más de 170 millones de personas infectados crónicamente. La prevalencia en Europa varía en función de los estudios, una estimación reciente lo sitúa entre el 1,1 y el 1,3 %,

lo que supondría entre 7,3 y 8,8 millones de infectados en Europa occidental (34), con unas 86000 muertes en 2002 que podrían ser atribuidas al VHC y un cuarto de los trasplantes hepáticos realizados en 2004.

El estudio de la epidemiología del VHC en España, se puede dividir en dos etapas:

1. Una primera etapa, de estudios con una antigüedad de más de 10 años, en la que se analiza exclusivamente la seroprevalencia y no se tiene en cuenta, la existencia de un tratamiento previo. En esta etapa se describen cifras de prevalencia variable, con un patrón decreciente desde cifras del 2,64% a en torno a un 1,7%, con un 1,2% de pacientes virémicos (35).
2. Una segunda etapa, actual, en la que se ha realizado un estudio trasversal observacional sobre la prevalencia de VHC en la población española, con más de 9000 pacientes estudiados. Este estudio analiza tanto la seroprevalencia, como la prevalencia de viremia y tiene en cuenta, tanto la tasa de seroconversión espontánea, como de curación inducida por el tratamiento. En él se describe una prevalencia global del 1,19%, con un pico en pacientes entre 50 y 79 años del 1,51% y una prevalencia en pacientes entre 20 y 34 años del 0,15%. La viremia en este estudio es menor a la de estudios previos, con un 31,5% de pacientes virémicos. La mitad de los pacientes no virémicos, no lo eran tras haber recibido un tratamiento antiviral. Un tercio de los pacientes desconocían su estatus serológico. La prevalencia es mayor en pacientes de nacionalidad extranjera, bajo nivel educativo, UDVP y personal sanitario (5).

Las características socio-demográficas de los pacientes infectados por el VHC y los factores de riesgo de la infección están cambiando de manera considerable a lo largo de los últimos años, en relación a las prácticas actuales, así como la existencia de nuevos fármacos con altísimas tasas de curación. Hasta 1990, cuando se inicia la detección de VHC en transfusiones sanguíneas, ésta y el uso de drogas por vía parenteral (UDVP), eran las principales causas de infección. En la actualidad, las infecciones en relación con transfusiones son prácticamente anecdóticas, existiendo aún un riesgo aumentado en UDVP, aunque, esta última también ha descendido con los programas de intercambio de jeringuillas. Ambos factores han contribuido a que la prevalencia de VHC aumente con la edad, observándose una curva con 2 picos: uno en el grupo de edad entre 30 y 45 años, que incluiría casos que mayoritariamente se habrían infectado a partir del uso de drogas intravenosas cuando eran más jóvenes, y otro en el grupo de edad superior a 65 años, infectados seguramente por vía transfusional antes de 1990 o por el uso de jeringuillas no estériles para la administración de medicamentos antes de 1975,

cuando se introdujo el empleo de material de un solo uso (36). Estos cambios han supuesto que, actualmente, la infección nosocomial sea la causa más frecuente de infección aguda por VHC (37). Otro grupo de riesgo son las poblaciones penitenciarias, máxime en pacientes con antecedentes de uso de drogas por vía parenteral, donde la prevalencia de VHC alcanza el 90% (38). Otros factores de riesgo tradicionalmente descritos para la infección por VHC son: el sexo varón, antecedentes de una cirugía mayor, pacientes procedentes de países con una alta prevalencia, pacientes en hemodiálisis, portadores de tatuajes o piercings y trabajadores sanitarios expuestos (39). De hecho, en un estudio reciente, ser un profesional con exposición a productos contaminados por VHC aumenta 10 veces el riesgo de tener una infección VHC (5). Pero este escenario está evolucionando como consecuencia de los cambios socioculturales que han aconteciendo en los últimos años. Actualmente, han tomado una especial relevancia en la incidencia del VHC nuevos factores de riesgo, como son el uso de drogas recreativas o los hombres que mantienen relaciones con hombres. Estos grupos presentan, además, un importante incremento del riesgo de reinfección. Todo esto ha comportado un cambio en la incidencia del VHC, que supondrá también un cambio en la prevalencia de esta infección en las próximas décadas.

El VHC es un virus hepatotropo, de la familia flaviviridae, constituido por una cadena única de RNA. Este RNA codifica una proteína encargada de la síntesis de proteínas estructurales y no estructurales. Como otros virus RNA, tiene una gran heterogeneidad de hasta el 30-50% entre los distintos genotipos (40). Existen 6 genotipos y más de 120 subtipos catalogados en la actualidad (41). Estos genotipos se distribuyen de manera variable, siendo el genotipo 1 el más prevalente en España, contando con más del 70% de los casos (el genotipo 1b en torno a un 40% y el 1a en torno al 25%); el segundo en incidencia sería el genotipo 3 con una prevalencia del 12-17% (36). Al realizar un estudio de distribución poblacional, se observó que los genotipos 1a, 3 y 4 eran más prevalentes en los nacidos después de 1950, mientras que el 1b era más prevalente en los nacidos antes de 1950. Al subdividir las poblaciones, se observó que el incremento de los genotipos 1a y 3 se produjo entre 1951 y 1960 y el genotipo 4 en los nacidos entre 1961 y 1979, lo que sugiere que en España ha habido 2 episodios de importación del VHC, uno primero que supuso la diseminación de los genotipos 1a y 3 y otro posterior que supuso la diseminación del genotipo 4 (42).

Entre un 45-75% de los pacientes infectados van a cronificar la infección, y de éstos, sin tratamiento, aproximadamente un 15%-30% desarrollará una cirrosis a lo largo de los siguientes 10-40 años de vida y un 20% presentará una descompensación hepática (43-45). El

riesgo de progresión de la enfermedad varía en relación a varios factores, entre los que se encuentran el sexo, el consumo de alcohol, la inmunosupresión, el metabolismo del hierro, la coinfección con otros virus hepatotropos, la edad, el modo de adquisición o el genotipo (46, 47). La edad del paciente, el consumo de alcohol > 50 gramos al día y el sexo varón han sido descritos como factores de riesgo independientes para una progresión a fibrosis más rápida (48). Entre un 1-4% de los pacientes cirróticos desarrollarán un hepatocarcinoma cada año (49), algunos de los factores de riesgo para desarrollar un hepatocarcinoma son la edad, la raza negra, las plaquetas bajas, una fosfatasa alcalina mayor, la presencia de varices esofágicas y ser fumador (50).

Al igual que el VHB, el VHC es un virus no citopático, por lo que el daño hepático estaría mediado por el sistema inmune del huésped. El VHC infecta el hepatocito e inicia su replicación, activando el sistema inmune innato que reconoce las macromoléculas del virus (PAMPs). Se activan entonces las células NK, dendríticas y de Kupffer, que se encargan a su vez de activar la RI mediada por los LT y LB (51). EL VHC puede evadir el sistema inmune innato, y la respuesta inmune mediada por los LT y LB por varios mecanismos, entre ellos, reduciendo la expresión de moléculas del MHC o la presentación de antígenos virales en la superficie hepática, lo que deriva en la cronificación de la infección (52).

A diferencia del VHB, en los pacientes infectados por VHC, cuando el virus es eliminado, ya sea espontáneamente o tras un tratamiento antiviral, no se ha observado su reaparición ni a nivel hepático ni en sangre periférica, lo que sugiere una resolución completa y permanente de la infección (53). Aunque algunos investigadores han detectado RNA-VHC pregenómico de cadena negativa en pacientes antiVHC negativo (54), la existencia de una infección oculta por VHC sigue siendo un hecho cuestionable y no admitido por la mayoría de los autores.

El VHC también puede producir daño celular favoreciendo una serie de cambios a varios niveles: 1) sobre el metabolismo, induciendo esteatosis, fibrosis, inflamación, apoptosis y resistencia a la insulina (52, 55); 2) sobre el estrés oxidativo, produciendo un aumento de los ROS (radicales libres de oxígeno) (56). El desarrollo de esteatosis hepática es especialmente relevante en pacientes con genotipo 3, donde se ha establecido una relación entre el grado de replicación viral y la esteatosis (57). El VHC induce esteatosis en el hepatocito a través de 3 mecanismos principales: alterando la secreción de lípidos por los hepatocitos, aumentando la síntesis de novo de ácidos grasos libres y alterando su degradación (40). Se ha observado una desaparición del riesgo de desarrollo de resistencia a la insulina en pacientes que han

alcanzado un RVS y la resistencia a la insulina parece dificultar la RVS en pacientes coinfectados con VIH (aunque no en mono infectados) (58). La prevalencia de pacientes con DM-2 es mayor en pacientes con infección VHC que VHB.

El VHC también ha sido descrito como un factor de riesgo cardiovascular. Se han descrito tasas aumentadas de arteriosclerosis carotídea y de engrosamiento de la capa media de la íntima en estos pacientes, comparados con la población general, pero también al compararlos con pacientes con hepatopatía crónica VHB y esteatohepatitis no alcohólica. En algún estudio, el VHC ha sido descrito como un factor de riesgo independiente para accidentes isquémicos cerebrovasculares o infartos cardíacos, independientemente del grado de hepatopatía (59).

El infección crónica por VHC ha sido asociado con otras enfermedades en las que podría tener un cierto papel etiológico. Entre ellas cabría destacar:

1. **La crioglobulinemia mixta**, que es una vasculitis de pequeño vaso, que afecta principalmente a la piel, las articulaciones, el sistema nervioso periférico y los riñones. Su expresión es variable, desde una clínica paucisintomática en forma de púrpura y artralgias, hasta una vasculitis severa con una glomerulonefritis membrano-proliferativa que puede implicar, incluso, un riesgo vital (58). Normalmente, la crioglobulinemia mejora al conseguir una respuesta viral y suele reaparecer en los pacientes recaedores. Idealmente, el tratamiento será el del VHC, pero en aquellos pacientes con una crioglobulinemia severa, con riesgo vital, será necesario instaurar un tratamiento previo al antiviral con rituximab, asociado o no a plasmaféresis.
2. **La insuficiencia renal**, generalmente secundaria a una glomerulonefritis membrano-proliferativa tipo I, asociada a depósito de inmunoglobulinas. Normalmente, se presenta como proteinuria asociada a hematuria microscópica. En ocasiones, la presentación es en forma de síndrome nefrótico o nefrítico agudo. Un 10-20% de pacientes con infección VHC y crioglobulinemia desarrollarán una insuficiencia renal (58).
3. **Las enfermedades linfoproliferativas de los linfocitos B**, en las que se ha descrito una asociación con el VHC. De hecho, la prevalencia de VHC en los pacientes con linfoma no-Hodgkin (LNH) es muy superior a la población general (60, 61). Se ha observado también un descenso de la incidencia del LNH en pacientes con respuesta viral sostenida, lo que apoya un efecto preventivo del tratamiento del VHC (58). Parece que puede existir una activación mantenida de los linfocitos B y una inhibición de la apoptosis en pacientes con hepatopatía VHC, que, asociada a factores genéticos y

epigenéticos, podrían favorecer la activación de un clon. El tratamiento antiviral se ha asociado con la remisión del LNH-B de bajo grado.

La prevalencia del VHC también es superior en pacientes **trasplantados de médula ósea (TMO)**, con tasas en torno al 5-10% (62). En algunos momentos incluso, el VHC ha sido la tercera causa de muerte en los pacientes TMO, tras la infección y la Enfermedad del injerto contra el huésped (63). En estos pacientes, el desarrollo de fibrosis es mucho más lento que en pacientes trasplantados hepáticos, pero parece ser más agresivo que en la población general, con el desarrollo de fibrosis en una mediana de 10 años. Una vez establecida la fibrosis, parece que ésta empeora claramente el pronóstico (64). Por tanto, en pacientes TMO con supervivencias a largo plazo, sería prioritario el tratamiento de la infección por VHC.

Finalmente, en cuanto al tratamiento del VHC, en los últimos años, ha existido un intensísimo desarrollo de nuevos fármacos antivirales de acción directa (AAD), cada vez más potentes, con tasas de respuesta viral sostenida (RVS) cercanas al 100%, en todos los grupos de pacientes y con escasos y leves efectos secundarios. Este cambio ha revolucionado el paradigma de esta enfermedad a nivel mundial. En nuestro país, se ha desarrollado un plan estratégico Nacional, que ha permitido tratar a más de 60000 pacientes, en su primer año de instauración. Ya existen datos de los estudios en práctica clínica que demuestran resultados muy similares a los estudios de registro, con tasas de respuesta por encima del 90%, tanto en genotipo 1, como genotipo 4, cirróticos y no cirróticos. No se han observado diferencias significativas según el grado de fibrosis. Se han descrito algunos factores de riesgo que reducen las tasas de respuesta, como son la albúmina baja o la bilirrubina aumentada (65, 66).

En algunos pacientes, como se ha comentado, pueden existir manifestaciones extrahepáticas, como son la crioglobulinemia o la insuficiencia renal, que, a pesar de que la enfermedad hepática no sea tan severa, obliguen a instaurar el tratamiento de un modo prioritario, debido a la severidad de dicha enfermedad o a la probabilidad de progresión. Aunque en la actualidad, las guías recomiendan el tratamiento de todos los pacientes.

En los pacientes con antecedentes de hepatocarcinoma, existen varias publicaciones que sugieren una posible recidiva precoz tras el tratamiento con AADs (67-69), pero los datos son contradictorios (70, 71), por lo que son necesarios más estudios para poder realizar una recomendación firme. Si bien es verdad, que en un estudio, en el que no se observó un incremento de la incidencia, sí que se observó una mayor agresividad de los tumores en los pacientes que presentaron una recidiva tras el tratamiento con AAD. Esto sugiere un posible

cambio inmunológico o molecular en estos pacientes, probablemente secundario a la rápida supresión del virus con estos fármacos (72).

También existen grandes dudas sobre la posible aparición de tumores de novo en estos pacientes. Sobre este asunto, los datos son aún más confusos, y, todavía no existe ninguna serie que haya demostrado de forma fehaciente este riesgo. Existen varios meta-análisis en los que la RVS parece reducir el riesgo de hepatocarcinoma, pero son con pacientes tratados con interferón y basados en estudios retrospectivos observacionales (73). Hay varios estudios en marcha que podrán esclarecer estas dudas (NCT02833298, NCT02959359 entre otros)

1.1.3 Epidemiología y patogénesis de la coinfección VHB y VHC

El VHB y VHC comparten mecanismos de transmisión y la coinfección de ambos virus no es infrecuente, principalmente en zonas de alta endemicidad y entre pacientes con elevado riesgo de infecciones parenterales (74). En nuestro medio se han descrito tasas de coinfección de pacientes con hepatopatía crónica VHB en torno a un 13% (75), aunque la tasa real de coinfección no se conoce, debido a la prevalencia de pacientes con hepatopatía crónica VHC y OBI. Existen estudios con prevalencias muy diversas según el país de origen o el grupo de pacientes estudiado (76). Se han descrito diversos factores de riesgo para la coinfección, destacando el antecedente de UDVP, transfusión, tener múltiples parejas sexuales o proceder de países de alta endemicidad (77, 78).

La coinfección favorece una mayor progresión de la enfermedad hepática, incluso aunque es más frecuente en pacientes con la CV del VHB negativa (75). Parece que la coinfección disminuye la replicación viral, pero es probable que exista algún tipo de interferencia, tal vez, mediada por el sistema inmune del huésped. Así, los pacientes VHB positivos que se sobreinfectan por el VHC presentan una supresión de la replicación del VHB y, viceversa. Parece que este efecto puede depender del genotipo, siendo más frecuente en el genotipo 1 (76). Cuando un paciente se encuentra coinfectado, es más probable que el virus inactivo sea el VHB, de hecho, no es infrecuente diagnosticar una OBI en pacientes con infección crónica VHC, con tasas descritas de hasta el 50% (79). Estos pacientes presentan, una CV positiva con mayor frecuencia que los pacientes con OBI sin coinfección VHC (80). La proteína del core de VHC ha demostrado inhibir la replicación VHB tanto in vitro como in vivo (81). Es frecuente que los pacientes presenten fenómenos de fluctuación de ambos virus con ascensos y descensos de sendas CVs (82). El desarrollo de un fallo hepático agudo es más frecuente cuando el

paciente presenta una superinfección (83). Es más frecuente la superinfección VHC en pacientes con hepatopatía crónica VHB, que al revés.

La coinfección favorece el riesgo de progresión a cirrosis, descompensación de la cirrosis o hepatocarcinoma (76), incluso en pacientes con OBI. El riesgo acumulado de CHC a los 10 años en un estudio alcanzó el 45% de los pacientes coinfectados, frente al 16% y 28% en pacientes con monoinfección por VHB y VHC, respectivamente (84).

1.2. REACTIVACIÓN DEL VHB

La reactivación del VHB fue descrita por primera vez hace más de 35 años (85). En los años siguientes, han aparecido múltiples publicaciones, relacionando los fármacos inmunosupresores con la reactivación de los virus VHB.

Se considera que un paciente infectado por el VHB tiene una reactivación del VHB en las siguientes circunstancias (86):

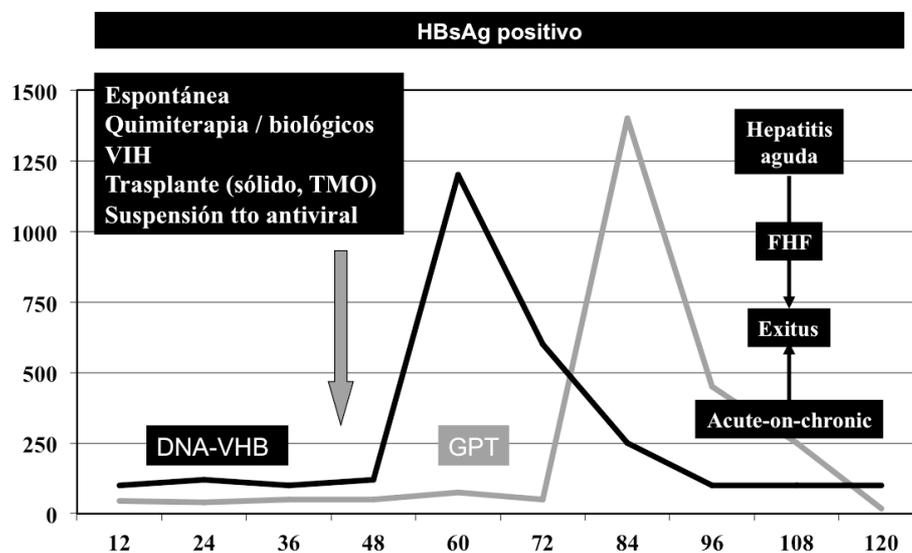
1. En pacientes AgHBs positivo sin CV detectable, la reaparición de la misma.
2. En pacientes AgHBs positivo con CV detectable, el incremento de al menos 1 log en dicha CV.
3. En pacientes AgHBs negativo antiHBc positivo con CV indetectable (OBI), la reaparición de la CV.
4. En pacientes AgHBs negativo antiHBc positivo con CV detectable (OBI), el incremento de dicha carga en al menos 1 log.
5. En pacientes con AgHBs negativo con antiHBc negativo (OBI), la detección de la CV.

En cualquiera de los casos anteriores, la reactivación viral, se puede seguir o no de un incremento marcado de la GPT, que, por consenso, debe ser superior a 3 veces el valor basal para considerarse una reactivación clínica.

Como se ha comentado anteriormente, el VHB penetra en la célula y queda estabilizado en forma de cccDNA. Tras uno o varios ciclos de tratamiento inmunosupresor, la replicación viral se puede reactivar, aumentando la CV por encima de 1 log el valor basal y hasta alcanzar un pico, normalmente de modo asintomático. En sangre, se podrá detectar el AgHBe, tras la seroconversión a AgHBe positivo, si el paciente era un portador asintomático o se encontraba en fase de hepatopatía crónica AgHBe negativo. Si el paciente tenía un AgHBs negativo (OBI), previo al ascenso de la carga viral se observa una seroconversión a AgHBs positivo. Tras el

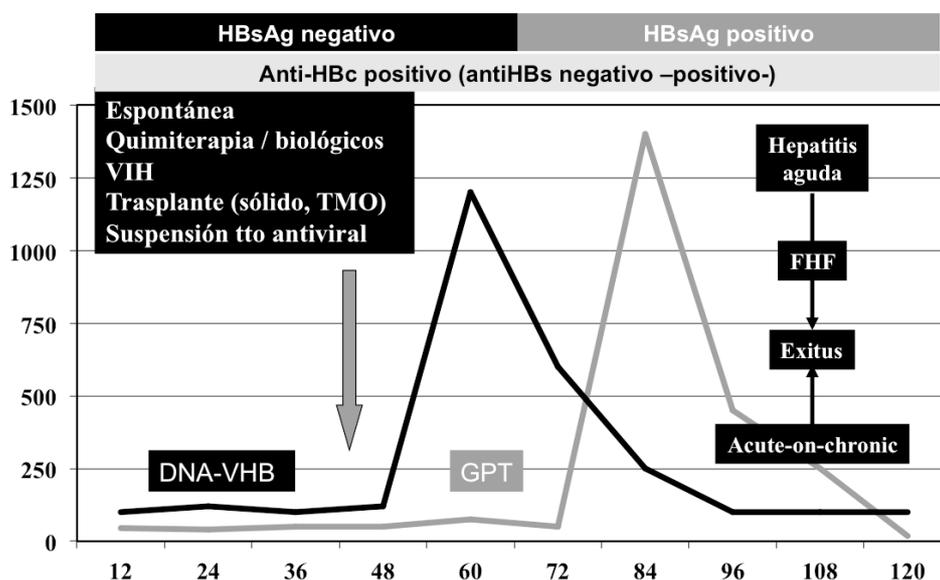
descenso o supresión del fármaco inmunosupresor, el sistema inmune, en la fase de reconstitución inmune, es activado al detectar los antígenos virales, causando el daño hepático. En este momento, normalmente semanas después de suspender el fármaco, aunque se han descrito casos de reactivación viral incluso 36 meses después de suspenderlo (87), la CV comienza a descender y aumentan las transaminasas, hasta alcanzar un pico, al menos 3 veces el valor basal. Un incremento de la GPT > 3 veces el valor normal, persistente en 2 extracciones separadas más de 5 días, se considera un signo de inflamación hepática (88). El paciente puede desarrollar astenia, malestar general e incluso ictericia. Tras ello, la clínica puede ser muy variable desde una resolución de los síntomas y la alteración hepática, hasta un fallo hepático agudo o incluso la muerte (89) (figuras 1a y 1b).

Fig. 1a. Reactivación en un paciente AgHBs positivo.



FHF: Fallo hepático fulminante.

Fig. 1b. Reactivación en un paciente AgHBs negativo antiHBc positivo con antiHBs positivo o negativo.



FHF: Fallo hepático fulminante.

En los estudios iniciales, se observó que al monitorizar únicamente las transaminasas, el diagnóstico era tardío y en ocasiones, incluso, se observaba un importante aumento de las mismas, mientras el DNA viral había descendido o incluso se había negativizado. El control estricto de la CV tras el tratamiento del cáncer de mama, demostró un aumento de la prevalencia de reactivación del 24 al 41% (90). Por esta razón, es muy importante realizar un correcto control del DNA viral y no sólo de las transaminasas. De hecho, la instauración del tratamiento una vez que se ha establecido la fase de hepatitis aguda, con un ascenso de las transaminasas y un descenso de la CV, resulta ineficaz (91). Un factor importante y limitante, es que estos pacientes, aunque presenten un fallo hepático agudo, en muchas ocasiones, no son candidatos a un trasplante hepático, si la patología subyacente es tumoral.

La reactivación viral puede acontecer durante cualquier fase del tratamiento inmunosupresor o tras finalizarlo. Tiene un importante efecto sobre la evolución del paciente, observando que hasta el 71% de los pacientes que presentaron una reactivación viral, precisaron suspender o alterar los ciclos de quimioterapia, para el tratamiento del cáncer de mama, frente al 33% en el grupo que no presentó una reactivación viral (90).

El riesgo de reactivación viral es muy variable en función de múltiples factores: el tipo de infección (portadores inactivos vs infección oculta por VHB), una carga viral basal elevada, el sexo masculino, una edad menor, el tipo de inmunosupresión recibida (TMO, uso de rituximab,

uso de corticoides o de antraciclinas) o la enfermedad de base (91-96). En general, los pacientes con AgHBs positivo y enfermedades oncohematológicas o el trasplante de médula ósea (TMO) son los pacientes con mayor riesgo (89). Vamos a analizar los datos existentes en cada uno de los grupos.

Riesgo en función del perfil serológico. Los pacientes **AgHBe positivo**, inicialmente parecían tener un mayor riesgo de reactivación que los pacientes con hepatopatía crónica AgHBe negativo, pero los estudios no son concluyentes y es probable que haya otros factores asociados como son la existencia de mutantes del promotor precore/core (94), que se han asociado a un mayor riesgo de reactivación.

La reactivación en los **portadores inactivos** es similar a la de los pacientes con una hepatitis crónica AgHBs positivo (97, 98), siendo más altas en los trasplantados renales, hepáticos o trasplantes de MO (99, 100). Las tasas de reactivación son mucho menores en los pacientes con una **infección oculta por VHB**, encontrándose en torno al 5%, aunque esta tasa es muy variable, y puede alcanzar el 20% en pacientes tratados con rituximab y el 50% en los trasplantados de médula ósea (93). En estos pacientes, se ha observado un descenso previo de los títulos de antiHBs.

Las tasas de mortalidad en pacientes que han presentado una reactivación viral son elevadas, tanto en los pacientes con AgHBs positivo como AgHBs negativo con antiHBc positivo, con un rango entre el 5 y el 71%, lo que pone de manifiesto la relevancia de su prevención (93, 101, 102).

Riesgo según el tratamiento recibido, la dosis y el tiempo de tratamiento. Los **corticoides** aumentan los niveles de AgHBs, AgHBc y la carga viral en los pacientes con una infección crónica VHB, disminuyen la función de los linfocitos T citotóxicos y activan la expresión de genes en los cultivos de células de hepatocarcinoma humano (103-107). Es probable que exista una activación directa de la replicación viral por parte de los mismos. De hecho, Cheng et Cols detectaron una incidencia de reactivación de VHB del 73% vs 38% en los pacientes en que se asoció tratamiento con corticoides a la quimioterapia frente a los que no, con tasas de hepatitis severa también mayores (44% vs 13%) (95). No queda claro, si el tratamiento a corto plazo o en pulsos tiene un efecto similar. Un estudio mostró que el uso continuado de corticoides en pacientes con enfermedad pulmonar (asma o EPOC) aumentaba el riesgo de reactivación frente al uso intermitente (108). El tratamiento con corticoides durante al menos

4 semanas, si la dosis inicial es media o alta (30-60mg) sí parece aumentar el riesgo e incluso empeorar el estudio histológico (105, 109).

Los **anticuerpos monoclonales (MAbs)** son proteínas sintetizadas que se unen selectivamente a un ligando. Tienen 2 funciones principales: de reconocimiento y unión a antígenos, y efectora (110). En la actualidad los MAbs constituyen la piedra angular del tratamiento en muchas enfermedades, principalmente oncológicas e inmunológicas. Existen más de 50 MAbs aprobados por la FDA y/o EMA y más de 250 en estudio (111). Algunos de estos fármacos se han relacionado con un incremento del riesgo de reactivación viral. Los más relevantes se describen a continuación.

El **rituximab** es un anticuerpo quimérico monoclonal contra el antígeno CD20 que se expresa en la superficie de la mayoría de los linfocitos B, incluyendo células malignas linfomatosas y linfocitos B sanos; de esta manera, depleciona la población linfocitaria B, de una manera profunda y duradera, y el nivel de anticuerpos, disminuyendo la respuesta inmune y favoreciendo la replicación del VHB. También puede influir en la activación de los linfocitos B, causando una disfunción de la citotoxicidad celular. El descenso de los linfocitos B comienza desde 24-48h después de la primera infusión y continúa hasta pasados al menos 6-9 meses de la suspensión del mismo (112). Se ha utilizado para enfermedades muy variadas como son la leucemia, el LNH, la crioglobulinemia, la artritis reumatoide o la púrpura idiopática trombocitopénica. Sin profilaxis, hasta un 85% de los pacientes AgHBs positivo tratados con rituximab pueden presentar una reactivación viral (113). En pacientes con AgHBs negativo y antiHBc positivo, la probabilidad es menor, aunque Yeo et cols, describieron casi un 24% (5/21) de episodios de reactivación viral en estos pacientes y hasta un 20% (1/5) falleció a causa de una insuficiencia hepática (93). Un meta-análisis demostró que el tratamiento con rituximab aumentaba por cinco la probabilidad de presentar una reactivación en pacientes antiHBc positivo (113). También se han descrito casos de reactivación tardía hasta un año después de haber suspendido el tratamiento con rituximab, a pesar de haber recibido profilaxis antiviral (114, 115). Su asociación a la quimioterapia convencional o a los corticoides, parece aumentar el riesgo de reactivación viral de manera significativa (113, 116). Un metaanálisis de las reactivaciones notificadas por la FDA, mostró una posible relación con el número de dosis recibidas, con una mediana de 6 dosis previas al episodio de reactivación (113).

Los fármacos **antiTNF-alfa** (anti-factor de necrosis tumoral alfa), tienen un riesgo menor que el rituximab, pero sigue existiendo una importante morbimortalidad asociado a la reactivación viral. Se han descrito tasas de reactivación del 39% en pacientes con AgHBs positivo y del 5%

en pacientes AgHBs negativo con antiHBc positivo. El uso de otros inmunosupresores previos al inicio de estos fármacos, aumenta el riesgo de reactivación (117). También es importante remarcar, que 4/5 pacientes (80%) que presentaron una insuficiencia hepática aguda, fallecieron. Entre los factores de mayor riesgo se han reportado una inmunosupresión prolongada (> 3 meses) o el uso de infliximab frente a etanercept, aunque no son datos concluyentes. En EEUU se han prescrito fármacos antiTNF-alfa a más de 3 millones de personas, lo que supone varios miles de reactivaciones, incluso, aunque se tomen prevalencias tan bajas como el 0,4% de AgHBs positivo y un 3% de antiHBc positivo (109). Estos fármacos se han utilizado en la mitad de las ocasiones para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (117).

Otros fármacos inmunomoduladores, como el **imatinib y otros inhibidores de tirosin kinasa**, utilizados en el tratamiento de tumores gastrointestinales entre otros, inhiben la activación y proliferación de los linfocitos T y también se han asociado con episodios de reactivación VHB (118, 119). El **abatacept**, un bloqueador de la coestimulación de los linfocitos T, utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide, y el **ustekinumab**, un anticuerpo monoclonal con efecto anti IL-12 e IL-23, usado en el tratamiento de la psoriasis y la EII, han sido relacionados con ella (120, 121). Finalmente, los **inhibidores de mTor**, utilizados principalmente en el contexto del trasplante, como la rapamicina, con la que existe algún caso descrito de reactivación del VHB, podrían tener un cierto riesgo, pero los datos aún son escasos.

Los pacientes tratados con **quimioterapia** son otro grupo de riesgo. En una revisión, se observó un riesgo de reactivación en torno al 20-40% de los pacientes AgHBs positivo, obligando a retrasar o suspender el tratamiento quimioterápico en un 60-70% de los casos (90), incluso a pesar de iniciar un tratamiento antiviral. De hecho, la reactivación por VHB aumenta por dos el riesgo relativo de tener que suspender o retrasar el tratamiento quimioterápico. El uso de **antraciclinas** y de **corticoides** asociados parecen ser factores de riesgo (109, 122).

Otro subgrupo de pacientes que en la actualidad está en debate sobre si podría presentar un riesgo incrementado de reactivación viral, son los **pacientes tratados con antivirales de acción directa** para la VHC. Se han descrito varios episodios de reactivación del VHB, lo que llevó a la FDA a publicar un aviso sobre este riesgo en abril de 2016, donde se describían 24 casos confirmados. La EMA publicó el 27 de diciembre de 2016 una alerta similar, indicando que son necesarios más estudios, pero recomendando el cribado VHB previo al inicio de tratamiento

con AADs. Los mecanismos de la reactivación se desconocen actualmente, se cree que podría ser debida a la rápida reducción de la carga viral del VHC que consiguen estos fármacos (la coinfección suprime el VHB) y la falta de acción de los mismos frente al VHB. La reactivación del VHB coincide con el momento en que desaparece la CV del VHC, entre las semanas 4 y 8 de tratamiento. En los estudios sobre AADs se ha observado que este es el momento en que hay un mayor cambio en el ambiente inmunogénico del hígado (123). En un estudio publicado recientemente, un 60% de los pacientes con AgHBs positivos presentaron una reactivación serológica con un aumento de la CV en la semana 4 de tratamiento, y, en cerca de un 70% de éstos, la CV descendió a las 12 semanas de finalizar el tratamiento. Sólo un paciente de 64 antiHBc positivos presentó una reactivación virológica, con posterior negativización de la CV. Ningún paciente presentó una reactivación clínica (124). Resultados similares se han observado en un estudio retrospectivo de pacientes tratados para el VHC, con 377 pacientes coinfectados con AgHBs positivo y 7200 con antiHBc positivo, en el que 21 de esos pacientes AgHBs positivo presentaron un aumento de la CV > 1,32 log y 1 paciente antiHBc presentó un aumento de la CV > 3 log. Al tratarse de un estudio retrospectivo, no se dispone de todos los datos y es probable que las reactivaciones estén infradiagnosticadas (125). Por el momento, son necesarios estudios más extensos, pero es recomendable, realizar un cribado del VHB previo al inicio del tratamiento y controlar a los pacientes con AgHBs positivo, como se recomienda en el Documento del III consenso español del tratamiento de la hepatitis C y en otras publicaciones. Los pacientes antiHBc positivo, probablemente tengan un riesgo mínimo de reactivación. En algunas publicaciones se recomienda una monitorización de la carga viral durante y tras el tratamiento con AAD (126). Se recomienda realizar una CV pretratamiento, aunque parece que tener una carga viral indetectable o baja en los pacientes con AgHBs positivo no previene el riesgo de reactivación. Existen, en la actualidad, algunas publicaciones que recomiendan tratar a los pacientes AgHBs positivo, al menos, durante el tratamiento y hasta confirmar la respuesta viral sostenida (RVS) en la semana 12 post-tratamiento (123).

Tabla 1. Riesgo de reactivación viral según el fármaco recibido y el perfil serológico.

FÁRMACO	AgHBS +	AgHBS -/ AntiHbc +
AntiCD 20 (rituximab, ofatumumab)	R Alto (30-60%)	R Alto (> 10%)
Antraciclinas	R Alto (15-30%)	R medio (1-10%)
Corticoides \geq 4 semanas a dosis medias-altas*	R Alto (> 10%)	R medio (1-10%)
Corticoides \geq 4 semanas a dosis bajas**	R medio (1-10%)	R bajo (< 1%)
AntiTNF-alfa (etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab)	R medio (1-10%)	R medio (1%)
Inhibidores de citocinas e integrinas (abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab)	R medio (1-10%)	R medio (1%)
Inhibidores de tirosin kinasa (imatinib, nilotinib)	R medio (1-10%)	R medio (1-10%)
Inmunosupresores tradicionales (azatioprina, 6-MCP, metotrexate)	R bajo (< 1%)	R muy bajo (<< 1%)
Corticoides intraarticulares	R muy bajo (<< 1%)	R muy bajo (<< 1%)

R: Riesgo. * 30-60mg/día. ** < 10mg/día. El riesgo de reactivación viral es muy variable en función de varios factores y se podría estratificar en función del perfil serológico del paciente (AgHBs positivo vs AgHBs negativo con antiHbc positivo) y el tipo de inmunosupresión y la enfermedad de base, pudiendo establecer una gradación del riesgo, en riesgo alto (>10%), riesgo medio (1-10%) y riesgo bajo (<1%) (109).

Riesgo según la enfermedad de base. Los pacientes **trasplantados de médula ósea** con AgHBs positivo presentan cifras de reactivación viral que alcanzan el 80%, con tasas similares tanto en el trasplante autólogo como el alogénico, pero con mayor severidad y más precoces en el primero (127). Los pacientes con AgHBs negativo, antiHbc/antiHBs positivo pueden presentar una seroconversión y reactivación viral hasta en el 50% de los casos sin tratamiento (88, 128), aunque, normalmente, más tardía que los pacientes con AgHBs positivo (6-18 meses vs 2-3 meses) (129).

Los pacientes con **linfoma no Hodgkin** tienen un riesgo aumentado de reactivación viral, encontrándose en este grupo la mayoría de los casos notificados. Estos pacientes presentan tasas de reactivación viral en torno al 40-60% en los pacientes con AgHBs positivo (109, 130) y entre un 1,5-25% en los pacientes con OBI. La mortalidad es variable, entre un 45-85% de los pacientes que desarrollan un fallo hepático agudo (131). La reactivación ha sido descrita incluso en pacientes que han recibido profilaxis antiviral (131).

En los pacientes con **tumores sólidos** se han descrito tasas de reactivación viral en pacientes con AgHBs del 4 al 68%, y antiHBc del 0,3 al 9%. El tratamiento profiláctico reduce el riesgo de reactivación, así como la necesidad de suspender el tratamiento quimioterápico a causa de la reactivación viral (132). Los pacientes con **cáncer de mama** parecen tener un riesgo aumentado frente a otros cánceres, probablemente, en relación con el uso de regímenes más potentes y que, normalmente, incluyen antraciclinas (94).

Los pacientes con **hepatocarcinoma** también presentan un riesgo aumentado de reactivación viral. En un estudio se describieron unas tasas de reactivación del 15 y 17% en pacientes sometidos a hepatectomía y tratados con quimioembolización, respectivamente (133). En los tratados con quimioembolización, se cree que la reactivación del VHB es debida a la presencia de shunts arteriovenosos que permiten la exposición sistémica a los fármacos quimioterápicos. El riesgo es mayor en pacientes AgHBe negativo (133). En los pacientes intervenidos, los periodos prolongados de obstrucción del flujo hepático parecen ser un factor de riesgo, junto con los niveles altos de viremia (134). Los pacientes tratados con quimioterapia sistémica también tienen un riesgo aumentado. En un estudio, un tercio de los pacientes presentaron una reactivación viral, y de éstos, un tercio fallecieron por ello (135).

El último grupo de pacientes incluiría a aquéllos que presentan enfermedades autoinmunes y precisan fármacos inmunomoduladores e inmunosupresores para el manejo de los mismos. Este grupo incluiría principalmente pacientes con **enfermedades Reumatológicas, Dermatológicas** y la **Enfermedad Inflamatoria Intestinal**. En estas enfermedades se han utilizado fármacos diversos, como los fármacos modificadores de la enfermedad, por ejemplo, el metotrexato, que parecen tener un bajo riesgo de reactivación (136), aunque es difícil sacar conclusiones claras, dado que casi todos los estudios presentan factores de confusión por el uso de fármacos concomitantes, como los corticoides (109). En este grupo de pacientes es frecuente el uso de anticuerpos monoclonales, donde se han descrito tasas de reactivación viral de hasta el 40% en pacientes AgHBs positivo y mucho menor en pacientes antiHBc positivo, entre el 0,2%-5% (117, 137). El riesgo específico de cada fármaco ha sido descrito previamente.

Actualmente, existen estudios en marcha que identifican otros factores que podrían ayudar a estratificar los pacientes con riesgo de reactivación viral, como son la medición del cccDNA intrahepatocitario, pero que aún necesitan desarrollarse (138).

1.2.2 Manejo de los pacientes con riesgo de reactivación VHB

Los pacientes con **AgHBs positivo**, como ya se ha comentado, necesitan recibir profilaxis antiviral. En 2002, Lau et al, ya demostró que la profilaxis con lamivudina disminuía el riesgo de reactivación viral en pacientes AgHBs positivo trasplantados de MO, con un 5% de reactivaciones frente a un 45% en el grupo sin profilaxis (139). Otras publicaciones mostraban datos que sugerían este mismo efecto en pacientes tratados con infliximab, donde 2 pacientes con AgHBs positivo tratados con infliximab presentaron una reactivación al suspenderlo y uno de ellos falleció, en cambio un paciente tratado con lamivudina no presentó datos de reactivación viral (140). Posteriormente, han ido surgiendo múltiples publicaciones y en 2008 se publica un meta-análisis que confirmaba la necesidad de instaurar una profilaxis antiviral a pacientes con AgHBs positivo para reducir la elevada morbilidad asociada, con un 0% de fallos hepáticos agudos frente a un 13% y una mortalidad relacionada con la reactivación viral del 2% frente al 7% (141). Resultados similares se han observado en el contexto de los tumores sólidos, con un reducción muy importante del riesgo de reactivación viral al realizar profilaxis con lamivudina en pacientes con AgHBs positivo (142). El inicio de tratamiento con lamivudina una vez el paciente ha presentado una hepatitis, es decir, cuando ya se han elevado las transaminasas, no reduce ni cambia la evolución de los pacientes (91, 98). El tratamiento profiláctico debe ser instaurado, al menos desde el día que se inicia la QT y hasta al menos 6-12 meses después de finalizarla, ya que una suspensión precoz se puede asociar con una reactivación posterior (87). El entecavir ha demostrado ser superior a la lamivudina en pacientes tratados con rituximab para prevenir la reactivación viral y los episodios de hepatitis (143). Probablemente, lo más recomendable sería instaurar una profilaxis con fármacos de alta barrera genética, que tienen un menor riesgo de reactivación (109). Los pacientes tratados con quimioembolización o resección por un hepatocarcinoma también se benefician de recibir una profilaxis antiviral (133). En un estudio se ha calculado que la profilaxis en pacientes de alto riesgo (AgHBs positivo y fármaco con riesgo superior al 10%) podría prevenir entre 70 y 470 reactivaciones por cada 1000 pacientes y en el caso intermedio (AgHBs positivo y fármaco con riesgo medio del 1 al 10%), prevendría de 12 a 47 casos por cada 1000 pacientes (109).

En el caso de los pacientes con **AgHBs negativo con antiHBc positivo**, es necesario medir la CV, si ésta es positiva, las guías recomiendan iniciar una profilaxis antiviral. En el caso de que sea negativa, existen dos posibles abordajes: la profilaxis y el tratamiento. En los pacientes con riesgo medio, como los fármacos antiTNF-alfa, parece que el riesgo puede estar, en parte, derivado del uso de otros inmunosupresores de modo concomitante y no queda clara cual sería la mejor actitud a seguir. Probablemente, realizar un estricto control de la carga viral cada 2-3 meses e iniciar un tratamiento antiviral si se produce una reactivación virológica, antes de que se produzca la reactivación clínica. Con el uso de fármacos con más potente efecto inmunosupresor, como el rituximab, que tiene tasas de reactivación en torno al 10%, se debería realizar un tratamiento antiviral profiláctico, que, podría reducir el riesgo de reactivación viral de modo significativo (109). Parece que la existencia de antiHBs reduce el riesgo de reactivación (93, 144). Un ensayo clínico multicéntrico pendiente de publicar los datos definitivos, ha mostrado, en un análisis intermedio a los 18 meses de seguimiento, la eficacia del tenofovir para evitar la reactivación en estos pacientes (145). Han observado un 8,7% de reactivaciones en el grupo no tratado frente a ninguna en el grupo que recibió tenofovir. En la actualidad, no existen recomendaciones oficiales sobre qué estrategia es la más adecuada y son necesarios más estudios para confirmar cual sería la óptima.

1.2.3. Manejo de los pacientes con riesgo de infección VHB: Vacunación VHB

La vacunación para VHB es el mecanismo más efectivo para controlar y prevenir la infección y sus efectos secundarios, tanto en términos de coste-efectividad, como de ratios de coste-beneficio (8). En 1991, la organización mundial de la Salud (OMS), recomendó la vacunación universal del VHB en todos los países por esta razón.

La vacuna del VHB ha ido evolucionando, desde la primera generación de partículas de AgHBs inactivadas, a las actuales, de “tercera generación”, con 3 proteínas de la cubierta (Pre-S1, Pre-S2 y S), que aumentan la inmunogenicidad en inmunosuprimidos y no respondedores a las vacunas convencionales.

Estas vacunas tienen un perfil de seguridad y eficacia ampliamente confirmado, con unas tasas de seroprotección tras 3 dosis a los 0, 1 y 6 meses cercanas al 100% en niños y al 95% en adultos sanos. Estas tasas descienden en pacientes ancianos o inmunosuprimidos hasta el 50%. Para solventar este problema se ha aumentado del número de dosis de vacunación en pacientes inmunosuprimidos (0, 1, 2 y 6 meses). También se han creado vacunas con

moléculas adyuvantes que aumentan la inmunogenicidad en pacientes en prehemodiálisis (146). Además, las vacunas de tercera generación parecen ser efectivas para revacunar a pacientes con respuesta inadecuada a vacunas anteriores o en el contexto del TOH (147).

En los pacientes inmunosuprimidos que fueron vacunados, es recomendable medir el nivel de antiHBs y si es $< 10\text{mUI/mL}$, revacunar con una o tres dosis de recuerdo (148).

1.3. REACTIVACIÓN DEL VHC

La reactivación del VHC en pacientes inmunosuprimidos ha sido descrita como el incremento de la carga viral $> 1\text{log}$, asociado al incremento al menos 3 veces el valor basal de las transaminasas, en pacientes que no han recibido drogas hepatotóxicas, transfusiones sanguíneas u otras infecciones ni han presentado infiltración hepática por el tumor (101). Los pacientes con infección crónica VHC pueden presentar cambios espontáneos en la carga viral $< 0.5\text{ log}$ (149). El VHC es más prevalente en pacientes con cáncer que el VHB, sin embargo, la reactivación viral parece menos frecuente, o al menos, con una menor severidad (150); aunque si se desarrolla una hepatitis aguda severa, la mortalidad es similar en ambos grupos (127), con tasas cercanas al 50% (151).

Igual que ocurre en pacientes infectados con el VHB, se cree que durante el tratamiento inmunosupresor, existe una reactivación viral ayudada por la falta de sistema inmune que controle la infección. Al suspender el tratamiento inmunosupresor, existe un repunte de la actividad del sistema inmune, que favorece un aumento de la respuesta inflamatoria y una rápida destrucción de los hepatocitos infectados, así como la aparición de daño hepático (152). Al tratarse de un daño mediado por el sistema inmune y, como ocurría en el VHB, la medición exclusiva de las transaminasas puede permitir pasar desapercibidos repuntes de la CV, dado que al aumentar éstas, la CV ya ha podido descender (153). El riesgo de reactivación viral parece ser mayor en pacientes con enfermedades hematológicas.

El principal fármaco relacionado con la reactivación VHC ha sido el **rituximab**. Se cree que favorece la reactivación, reduciendo el número de células linfo-monocíticas, con lo que disminuye el control inmune. El VHC ha sido descrito como un factor de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad severa en pacientes tratados con rituximab (154). No queda claro si la reactivación del VHC en pacientes tratados con rituximab, afecta a la supervivencia libre de enfermedad, o el descenso en la supervivencia global está realmente asociado a la hepatotoxicidad secundaria a este fármaco, que actuaría como factor de confusión (155). La

hepatotoxicidad tiene un factor pronóstico importante y, en ocasiones, ha obligado a hacer cambios o suspender el tratamiento, habiéndose observado un descenso en la supervivencia libre de progresión en los pacientes que presentaron hepatotoxicidad (156). Las transaminasas pretratamiento parecen influir en la evolución de estos pacientes (154), aunque estos hallazgos varían en función de los estudios (155). Es importante tener en cuenta que la aparición de hepatotoxicidad leve es un factor de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad severa en los siguientes ciclos de quimioterapia.

Los datos son bastante dispares, mientras algunos estudios, sólo han observado un aumento de la CV en estos pacientes, sin asociar un aumento en las transaminasas (157), otros han detectado un aumento de las transaminasas, relacionadas o no con un aumento de la CV, pero sin precisar suspender el tratamiento por esta razón (158, 159). Un estudio reciente, ha observado que el uso de rituximab y la existencia de enfermedades hematológicas son dos factores de riesgo para la reactivación y que el riesgo es dosis dependiente (160).

También se ha relacionado el uso de **corticoides** con un descenso de las transaminasas, y un ascenso posterior, una vez suspendido el tratamiento; y, una evolución inversa de la CV, con un ascenso durante el tratamiento y un descenso posterior, al suspenderlo (2.8 semanas desde el fin del tratamiento), es decir, un perfil típico de reactivación (161). Se cree que el ascenso de la CV durante el tratamiento corticoideo se debe a 2 mecanismos, un efecto directo sobre el virus, aumentando la replicación viral, y uno indirecto, al inhibir la respuesta inmune al VHC, permitiendo la replicación viral libremente. Pero estos datos no son concluyentes, ya que los estudios in vitro sugieren que sea este segundo mecanismo el que realmente permita un aumento de la CV (162).

En los pacientes **trasplantados de médula ósea**, también se ha observado un aumento del riesgo de reactivación viral. Un factor determinante es el tipo de TMO, teniendo un mayor riesgo los pacientes que reciben un trasplante alogénico frente al trasplante autólogo, pero el riesgo de muerte por fallo hepático es similar en ambos grupos (127).

Otros factores de riesgo asociados a la reactivación viral son una hepatitis crónica activa, una carga viral basal elevada, la coinfección con otros virus hepatotropos (VHB) y recibir fármacos citotóxicos (163).

Otros fármacos inmunomoduladores que podrían afectar a la reactivación VHC son: el **alemtuzumab** que produce una importante inmunosupresión, y el **brentuximab**, que podría disminuir la inmunidad humoral. El **imatinib** o el **ustekinumab**, que se han relacionado con la reactivación del VHB, también podrían tener un riesgo aumentado de reactivación VHC. Los

antiHER2, anti-EGFR, mTOR o el **ipilimumab** no parecen aumentar el riesgo de reactivación (112, 121).

En aquellos pacientes que han suprimido el virus espontáneamente o tras recibir un tratamiento antiviral, el riesgo parece desaparecer, ya que, de momento, no se conoce ningún reservorio del VHC (53).

1.4. RECOMENDACIONES ACTUALES SOBRE EL CRIBADO DE VHB Y VHC

1.4.1 Recomendaciones para el cribado del VHB

Actualmente, existen múltiples guías de práctica clínica, que recomiendan el cribado de la infección VHB previo al inicio de tratamiento con fármacos inmunosupresores. Las guías han ido variando en función de los resultados de las publicaciones, habiendo evolucionado desde una leve recomendación del cribado en poblaciones de riesgo (164) hace algunos años, hasta la situación actual, donde la mayoría de las guías se unen en una fuerte recomendación de cribado universal (AEEH, EASL).

Las recomendaciones de las distintas guías se muestran en la tabla 2. Estas recomendaciones difieren en el cribado indicado, desde las más conservadoras, que sólo indican el cribado del AgHBs a las que incluyen AgHBs, antiHBs y antiHBc, incluyendo sólo algunas la determinación de la CV, si alguno de los anteriores es positivo. Ya existen también guías que recomiendan el cribado VHB previo al inicio de fármacos AAD, como el III Consenso Español sobre tratamiento de la hepatitis C.

Todas las guías de las sociedades de hepatología recomiendan iniciar un tratamiento antiviral en aquellos pacientes con AgHBs positivo y AgHBs negativo con antiHBc positivo, si la CV es positiva. En pacientes con antiHBc positivo y CV negativa, la indicación de tratamiento profiláctico depende del riesgo de reactivación (Tabla 1). En este último grupo de pacientes existen dos posibles abordajes, como ya hemos comentado: la profilaxis (inicio del tratamiento aunque la CV sea negativa) y el tratamiento preventivo (control trimestral de la CV e inicio de tratamiento si presenta una reactivación serológica con CV positiva, antes de que se produzca la reactivación clínica -hepatitis-).

Tabla 2. Recomendaciones de cribado según las distintas guías clínicas.

Institución (año)	Pacientes que precisan cribado	AgHBS	AntiHBc	DNA-VHB	AntiHBs
CDC (2008)	- Todos los pacientes	R	R	NR	R
AASLD (2009)	- Pacientes con riesgo elevado de infección VHB	Riesgo alto	Riesgo alto	Si AgHBs/ antiHBc +	NR
ASCO (2010)	- Inmunosupresión severa (TMO, rituximab) - Riesgo elevado infección VHB	R R			NR
NCCN (2012)	- Enfermedades hematológicas (linfoma de células B) - Riesgo elevado VHB - IS severa (uso de MAbs antiCD20)	R	R		R
EASL (2012)	Todos los pacientes	R	R	Si AgHBs/ antiHBc +	NR
AEEH (2012)	Todos los pacientes	R	R	Si AgHBs/ antiHBc +	
AGA (2015)	Todos los pacientes que reciban fármacos con riesgo moderado y severo	R	Si uso de antiCD20/ anti-TNF		
APASL (2016)	Todos los pacientes			Si AgHBs/ antiHBc +	
III Consenso de tratamiento VHC (AEEH) (2016)	Todos los pacientes	R	NR	Si AgHBs	NR

R: Recomendado; No R: No recomendado; IS: inmunosupresión, MAbs: Anticuerpo monoclonal

APASL: Asociación Asia-Pacífico para el Estudio del Hígado; ASCO: Asociación Americana de Oncología Médica; CDC: Centro Americano de Control de las Enfermedades, AGA: Asociación Americana de Gastroenterología, AEEH: Asociación Española para el Estudio del Hígado; AASLD: Asociación Americana para el Estudio del Hígado; NCCN: Centro Americano para el Estudio del Cáncer.

1.4.2 Recomendaciones para el cribado del VHC

Con respecto al VHC, actualmente no existen guías clínicas que recomienden el cribado del VHC en pacientes que van a recibir tratamiento inmunosupresor, pero cada vez existen más publicaciones con casos descritos de reactivación viral tras el uso de estos fármacos. Como se ha comentado, aunque el riesgo parece menor en frecuencia, una vez establecida una insuficiencia hepática aguda el riesgo de muerte es similar al VHB, por lo que es recomendable valorar el cribado de VHC, principalmente, en pacientes de riesgo y si se van a prescribir regímenes que contengan rituximab, sobre todo si se asocia a corticoides (112). Además, en la actualidad existen fármacos antivirales muy potentes, que permiten una rápida curación de la infección VHC con escasos efectos adversos. Por último, hay que tener en cuenta, que en alguna de las enfermedades, el VHC puede tener además una cierta relación etiológica, lo que también apoyaría su cribado.

1.4.3 Situación actual del cribado

La reactivación del VHB es un problema de gran relevancia clínica como se ha expuesto anteriormente, que incluso puede llevar a la muerte del paciente. A pesar de ello, las tasas de cribado son claramente insuficientes.

Esto se debe probablemente a varios factores. Por un lado, las asociaciones como la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) han enviado mensajes contradictorios, recomendando la determinación del AgHBs sólo en poblaciones de riesgo e indicando que no existe una demostración inequívoca del coste-beneficio y que podría conllevar el posible efecto deletéreo de los retrasos en el inicio de la quimioterapia, como consecuencia de un cribado universal (164). Este dato ha sido claramente revocado por los estudios, que han demostrado que el efecto realmente negativo ha sido la necesidad de suspender tratamientos precozmente, tras los episodios de reactivación viral. Además, la determinación del AgHBs y el antiHBc se puede realizar junto con la analítica previa al inicio de la quimioterapia, permitiendo iniciar el tratamiento inmunosupresor en aquéllos sin riesgo de reactivación viral sin ningún retraso asociado. Los pacientes con AgHBs positivo deben ser remitidos al Hepatólogo para inicio de tratamiento antiviral antes del inicio de la quimioterapia, por el elevado riesgo de reactivación que presentan. Es mayor el riesgo de no iniciar una profilaxis y presentar una reactivación viral, que de diferir unos días el inicio del tratamiento quimioterápico. Por último, los antiHBc

positivo, una vez conocida la serología, se puede valorar la urgencia del tratamiento quimioterápico y decidir en función, si esperar o no al resultado de la CV.

Por otro lado, la falta de percepción del riesgo de reactivación que tienen algunos especialistas ha contribuido de manera importante a las bajas tasas de cribado. En una encuesta realizada en EEUU, el 20% de los médicos (oncólogos/hematólogos) no realizaban nunca un cribado y el 38% lo realizaban sólo si había factores de riesgo. Un 15%, incluso, conociendo una serología positiva, no enviaba a los pacientes al hepatólogo para su seguimiento. Resultados similares se observaron en Canadá en 2012, donde otra encuesta mostró que un 40% de oncólogos/hematólogos no realizaba el cribado nunca o casi nunca y un 36% sólo a pacientes con factores de riesgo, siendo los hematólogos los que tenían más capacidad de valorar los pacientes con riesgo de reactivación (165).

En España, en 2012, también se realizó una encuesta en varios centros hospitalarios a especialistas de Oncología, Hematología, Reumatología, Dermatología y Aparato Digestivo. Un 25% de los encuestados desconocían las guías de recomendación sobre reactivación del VHB, siendo los especialistas con mayores conocimientos los de Aparato Digestivo (88%) y los oncólogos los que menor conocimiento tenían (55%). El 37% de los encuestados afirmaba que nunca o solo a veces indagaba sobre la presencia de factores de riesgo de reactivación viral, mientras que el 34,5% y el 34,6% declaraban que nunca o solo a veces solicitaban la determinación del AgHBs o anti-HBc, respectivamente (166).

Las tasas son incluso menores en los estudios de revisión de historias para conocer la prevalencia real del cribado. Un estudio de cohortes retrospectivo publicó una tasa de cribado inferior al 20% en pacientes con factores de riesgo, con un cribado de AgHBs/antiHBc del 16.7% en pacientes que iban a recibir un tratamiento oncológico. El cribado era mayor en pacientes con antecedentes de infección por VHB, con enfermedades hematológicas y los que recibían tratamiento con rituximab (167). En los pacientes tratados con rituximab, a pesar del elevado riesgo de reactivación que presentan estos pacientes, las tasas de cribado no sobrepasan el 70-80% (168, 169).

Las tasas de cribado son claramente superiores en Reumatólogos (170), rondando el 70% y con una mayor tasa de derivación a Hepatología. En los especialistas de Gastroenterología (171) es donde las tasas de cribado son mayores, entorno al 90%, aunque sólo el 7% solicita la CV.

Los programas de formación tienen un efecto importante, pero limitado para lograr un incremento en la tasa de cribado. Este dato ha sido reflejado en una publicación en 2010, donde Lee et cols, observaron que tras un periodo de formación sobre reactivación viral al servicio de Oncología, se logró un aumento del 14% al 31% en la tasa de cribado. En este

grupo, se utilizó como comparativa el uso de fármacos cardiotóxicos, observando un cribado del 100% de la función ventricular de los pacientes, previo al inicio de los fármacos cardiotóxicos (165).

En definitiva, en la actualidad, las tasas de cribado son claramente insuficientes a nivel mundial, por lo que es necesario instaurar mecanismos que permitan aumentar tanto las tasas de cribado, como de derivación a especialistas de Hepatología, para asegurar un correcto control y seguimiento de estos pacientes y reducir los episodios de reactivación viral, así como sus fatales consecuencias.

1.5 APLICABILIDAD DE LOS SISTEMAS DE PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA

Los sistemas de prescripción electrónica asistida (PEA o CPOE, tomado del acrónimo inglés, computer prescription order entry), inicialmente, fueron definidos como un “tipo de sistemas electrónicos, que automatizaban la prescripción y aseguraban su estandarización, logrando prescripciones completas y legibles” (172). Estos sistemas han sido introducidos progresivamente en múltiples centros hospitalarios, demostrando su utilidad en campos muy variados, como son crear prescripciones electrónicas, apoyar decisiones terapéuticas o transmitir órdenes médicas de los médicos a las farmacias (173), permitiendo reducir errores de prescripción (en posología, dosis...) y evitar, al menos parcialmente, los efectos adversos de algunos fármacos (174).

También han logrado mejorar la comunicación médico-farmacéutico, obteniendo una mejor atención médica. Y mejorar la comunicación entre especialidades. Por ejemplo, un estudio demostró una elevada tasa de consulta, al instaurar un protocolo de manejo de la sepsis, lo que permitió un cambio en un tercio de los antibióticos, reduciendo de manera importante la demora de los médicos en realizar las consultas al servicio de Enfermedades Infecciosas (175).

Son especialmente útiles para facilitar la adherencia a las guías clínicas, pero también para mejorar los costes y la eficiencia (176), tanto a nivel hospitalario, como para el paciente (177).

Los sistemas que permiten acceder a las órdenes y la historia clínica de modo remoto son muy útiles, y son bien recibidas por los médicos, ya que reducen el tiempo de trabajo y la necesidad de intermediarios, así como la necesidad de aclarar las prescripciones (178). También ha reducido el tiempo dedicado a la dispensación de medicación tanto entre las enfermeras, como los farmacéuticos y ha demostrado que reduce el tiempo desde que se prescribe un fármaco hasta que se dispensa, por la mayor agilidad de estas prescripciones, que eliminan

tareas intermedias entre ambas acciones (179). Esta reducción en el tiempo también se ha observado en la solicitud de analíticas al laboratorio y la disponibilidad de los resultados de las mismas (180). Aunque estos resultados son algo contradictorios, ya que también existen publicaciones que muestran un aumento del tiempo utilizado por los médicos para las prescripciones (177, 181) y de las enfermeras para la dispensación (182).

Los beneficios de los sistemas de prescripción se han demostrado en diferentes escenarios, uno de los que adquiere especial relevancia es el servicio de Urgencias, donde el tiempo es vital y las interrupciones frecuentes, en este contexto, la PEA ha demostrado una gran utilidad (183).

Sin embargo, parece que la integración de estos sistemas en la práctica clínica puede resultar complicada (184). Existen críticas que reflejan que, en ocasiones, se trata de modelos simplificados que no logran adaptarse al trabajo clínico que comporta un conocimiento elevado y un trabajo colaborativo. Los sistemas de PEA han transformado este trabajo, delimitando de un modo estricto las tareas, de manera que sólo los médicos pueden realizar prescripciones (limitando la participación de la enfermería), reduciendo la flexibilidad de la prescripción manual (impidiendo los cambios que previamente realizaban los farmacéuticos, por alguna justificación clínica) y disminuyendo la autonomía de los médicos con las alertas implementadas y los algoritmos de toma de decisiones (178).

Un problema importante de estos sistemas es la sincronización de los distintos estamentos implicados en el proceso, ya que, por ejemplo, al solicitar un médico una analítica, la enfermera debe extraerla simultáneamente, para que el volante y la muestra lleguen al mismo tiempo (185).

Por otro lado, ha generado algunas lagunas de responsabilidad, donde no queda claro quien es el responsable de algunos de los errores, lo que dificulta el trabajo en equipo y ha generado discrepancias entre distintos profesionales (186).

La instauración de los sistemas PEA han cambiado los mecanismos de comunicación, reduciendo las discusiones de casos clínicos entre compañeros y aportando datos limitados, que podrían ser incorrectamente interpretados por los clínicos. Otro importante problema que han puesto sobre la mesa, los sistemas de PEA, es el de asegurarse de que los cambios realizados en las prescripciones son conocidos por la enfermería o la persona encargada de llevarlos a cabo, dado que los nuevos sistemas permiten prescribir fármacos encontrándose alejados del paciente al que se prescriben (178).

Es necesario estandarizar los sistemas de PEA para reducir los errores relacionados con ellos, que, generalmente, implican errores de transmisión, dosificación y duplicación de las órdenes.

En un estudio hasta el 51,9% de los errores de prescripción estaban relacionados con el sistema de PEA, el 86,9% de los cuales podría haber sido prevenido por el propio sistema (187). Otras limitaciones de estos sistemas que se han descrito en las publicaciones, podrían agruparse en las relacionadas con la disponibilidad del sistema (accesibilidad a los ordenadores durante el pase de visita, inaccesibilidad a la historia clínica de un paciente, mientras otro médico está conectado, escasa comunicación entre los distintos programas...) y las relacionadas con la interacción “hombre-ordenador” (tiempos de respuesta lentos, sistemas de prescripción complicados, dificultad para procesar órdenes no estándar y otros, derivados de los distintos programas implementados) (178). A pesar de las aportaciones de estos sistemas, aun es necesario un mayor estudio, evaluación y entrenamiento sobre su uso para poder adoptarlas de modo generalizado en la práctica clínica y obtener todos los beneficios que pueden aportar (188).

Otra utilidad de los sistemas de prescripción electrónica es la implementación de aplicaciones de toma de decisión clínica (CDSS). Los CDSS son procesos para reforzar la toma de decisiones clínicas, por medio de la notificación de la evidencia científica en el momento en que se realiza una orden de prescripción electrónica (189). El desarrollo de técnicas de ingeniería informática ha permitido desarrollar y mejorar la adherencia a las guías clínicas, mejorando la seguridad de los tratamientos.

Con el desarrollo de grupos de órdenes médicas para un contexto concreto (por ejemplo, un postoperatorio), se puede seleccionar el tratamiento más adecuado, observando una mejor adherencia a las guías y facilitando la prescripción electrónica, permitiendo centrar la atención del médico en el propio paciente y no en el mecanismo de la prescripción (189). De hecho, en un estudio, la mayoría de los errores en la prescripción electrónica fueron despistes, lo que sugiere que se podrían haber solucionado con la implementación de alertas (190). Aunque, otro estudio observó un mínimo efecto de estas alertas, ya que los médicos las ignoraban con gran frecuencia (191), incluso en cuestiones tan importantes como las alergias farmacológicas. Es necesario realizar un estudio profundo para dilucidar mecanismos que aseguren una mayor eficacia. Es probable, que el grado de adherencia también dependa de la importancia que el médico da a la alerta que se ha implementado, de hecho, un estudio demostró una mayor adherencia de los médicos a las alertas de interacciones farmacológicas graves que a las interacciones leves (192).

Otros estudios han demostrado su eficacia, por ejemplo, en el ajuste de dosis de fármacos nefrotóxicos en pacientes con insuficiencia renal, en el control de la hiperglucemia durante el

ingreso hospitalario, en pacientes mayores de 65 años o para evitar nuevas prescripciones de fármacos que hayan producido algún efecto secundario previamente (193-196). Otro escenario en el que los CDSS implementados en los sistemas de prescripción han demostrado un descenso de los errores de prescripción y de los efectos adversos o sobredosificaciones, ha sido el servicio de Urgencias (183).

Los CDSS pueden ser utilizados, no sólo en el campo de la prescripción, sino también en otros campos diversos para facilitar la práctica clínica y la toma de decisiones, con un potencial teóricamente ilimitado (197). Por ejemplo, un estudio ha demostrado su aplicación para adecuar el uso de antibióticos a las guías clínicas, reduciendo su uso, así como la estancia hospitalaria y por consiguiente el gasto (198). También se han utilizado para mejorar las pruebas radiológicas o las analíticas solicitadas por los médicos de atención primaria (199). Existe un amplio margen para el desarrollo de nuevos CDSS en campos muy diversos de la medicina, que probablemente vayamos conociendo a lo largo de los próximos años.

1.6. CONTEXTO EN EL QUE SE DESARROLLA EL PROYECTO PRESCRIB

En los años previos al inicio de nuestro estudio, cada vez más publicaciones hacían referencia al riesgo de reactivación viral y al escaso conocimiento sobre este riesgo. En 2010, Álvarez Suárez et cols publican un artículo en el que se analizan los pacientes en riesgo de reactivación viral en nuestro país y el impacto que podría tener (200). Estos autores estimaron que en nuestro país habría casi unos 90000 pacientes que reciben anualmente tratamiento con fármacos con riesgo de reactivación viral. Entre estos 90000 pacientes, habría unos 600 que serían AgHBs positivo y más de 7000 antiHBc positivo. Estas tasas implicarían unos 200 casos de reactivación al año, de los cuales unos 80 presentarían un episodio de hepatitis y de ellas entre 5 y 25 serían graves.

En este contexto, desde varios centros de nuestro país se iniciaron movimientos para lograr conocer la situación real en España, tanto sobre el conocimiento del riesgo de reactivación viral y las prácticas de cribado de los médicos prescriptores de fármacos inmunosupresores (HEBRA), como para conocer las tasas reales de cribado en nuestro país (REBIB) y posibles tratamientos que eviten los episodios de reactivación viral (PREBLIN). Vamos a comentar estos estudios en los que participó nuestro centro algo más detalladamente.

El **proyecto HEBRA** (HEpatitis B ReActivación) constó de 2 fases, una primera (HEBRA-1), presentada en el congreso nacional de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) en 2012. En esta fase se realizó una encuesta sobre las prácticas actuales de cribado y profilaxis de la reactivación del VHB en 19 centros de nuestro país. En ella, 20 hepatólogos de estos 19 centros consensuaron una encuesta a realizar entre las distintas especialidades implicadas, con un total de 20 ítems (7 sobre datos del encuestado, 5 sobre su experiencia y conocimiento en el tema y 8 sobre sus prácticas de cribado y manejo del VHB). Se realizaron un total de 523 encuestas, con una tasa de respuesta del 79%. Las principales especialidades encuestadas fueron Hematología (25%), Oncología (24%), Gastroenterología (20%), Reumatología (13%) y Dermatología (12%) (65).

Inicialmente, se realizó un análisis sobre las 2 condiciones sobre las que pivotaba el estudio: conocer las recomendaciones y tener experiencia en reactivación. Se observó que tener experiencia en reactivación suponía un mayor conocimiento de las recomendaciones. Los médicos varones, de mayor edad y con mayor experiencia profesional tenían mayor experiencia y conocimientos sobre reactivación y esto incidía significativamente en el cribado. Sin embargo, posteriormente, al realizar un subanálisis por especialidades, el conocimiento de las guías influía más que tener experiencia con la reactivación para realizar el cribado.

En el análisis global del estudio se observó que el 37% de los encuestados nunca o sólo a veces indagaba sobre los factores de riesgo del VHB y el 35% nunca o sólo a veces solicitaba el AgHBs antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor (un 11% entre gastroenterólogos y un 85% entre Oncólogos).

En una segunda fase, se desarrolló el proyecto HEBRA-2, donde se elaboró y validó una escala de valoración del riesgo de reactivación viral en pacientes inmunosuprimidos, que permitía catalogar a los pacientes y decidir el manejo a seguir. Esta escala organiza a los pacientes en riesgo alto (pacientes con AgHBs positivo, con o sin CV positiva), riesgo medio (pacientes AgHBs negativo con antiHBc positivo y tratamiento de riesgo alto, que incluiría anticuerpos monoclonales, como el rituximab, TMO, y asociación de corticoides a quimioterapia) y riesgo bajo (antiHBc positivo con fármacos de riesgo medio, que incluiría el resto de inmunosupresores, como los antiTNF-alfa).

Con estos antecedentes, iniciamos el proyecto **PRESCRIB** que es la base de esta tesis doctoral; de forma, prácticamente simultánea, pero teniendo muy presentes los resultados que íbamos comunicando del proyecto PRESCRIB, se pusieron en marcha los estudios REBIB y PREBLIN.

El **proyecto REBIB-I** (201) que es un estudio multicéntrico transversal observacional realizado en nuestro país en 2013, en el que se pretendía conocer las prácticas de cribado del AgHBs y antiHBc entre pacientes con enfermedades reumatológicas en 5 hospitales y la prevalencia del AgHBs y antiHBc en estos pacientes. Se incluyeron un total de 748 pacientes y se realizó el cribado del AgHBs y antiHBc en el 75% y en el 63% de ellos, respectivamente. En total, el 84% de los pacientes cribados para AgHBs lo fueron también para antiHBc. Las tasas de AgHBs positivo fueron un 0,5% (3/558) y AgHBs negativo con antiHBc positivo un 7,7% (36/470). Sólo el 12,8% de los pacientes con serología positiva (AgHBs y/o antiHBc) fue remitido al servicio de Gastroenterología. De los 3 pacientes AgHBs positivo sólo 2 fueron evaluado por el Servicio de Gastroenterología, recibiendo tratamiento antiviral ambos, uno de ellos tras presentar una reactivación viral, que fue controlada con tenofovir DF. Ningún paciente AgHBs negativo con antiHBc positivo recibió tratamiento antiviral.

El estudio **PREBLIN** (202) pendiente de publicación definitiva, es un ensayo clínico fase IV, multicéntrico, en el que participan 17 hospitales españoles, que pretende evaluar la eficacia de tenofovir (TDF) frente a observación en pacientes con antiHBc positivo y neoplasias hematológicas tratados con rituximab. En el congreso de la AEEH en 2016, se presentaron los resultados de un análisis intermedio a 18 meses de seguimiento. En este estudio, los pacientes antiHBc positivo con CV negativa fueron aleatorizados al inicio y antes del tratamiento con rituximab a un grupo de tratamiento con TDF 300mg/día o a un grupo de observación. Los pacientes con CV positiva recibieron TDF 300mg/día. Se realizaron controles cada 2 meses y la reactivación se definió como la elevación de la CV > 1 log UI/ml la CV basal y/o la reaparición del AgHBs. En total se incluyeron 55 pacientes, 32 tratados con TDF (4 de ellos por presentar CV positiva al inicio del estudio) y 23 controlados con observación. El 8,7% de los pacientes no tratados presentó una reactivación viral, frente a ninguno de los pacientes tratados con tenofovir. Todos los pacientes que presentaron una reactivación viral fueron rescatados con tenofovir, sin presentar ningún episodio de hepatitis. El tenofovir parece prevenir, por tanto, la reactivación viral. Están aún pendientes de publicación los resultados definitivos de este estudio.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

La reactivación de las infecciones por virus hepatotropos en los pacientes sometidos a tratamiento biológico pueden ocasionar un cuadro de hepatitis aguda grave, que puede, incluso, ser fatal. Nuestro objetivo principal es demostrar la utilidad de un programa de cribado hospitalario de las infecciones por los virus de la hepatitis B y C en la prevención de la reactivación viral de los pacientes sometidos a tratamiento biológico.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1 Objetivo Principal

- Demostrar la utilidad de un programa de cribado hospitalario de las infecciones por los virus de la hepatitis B y C en la prevención de la reactivación viral de los pacientes sometidos a tratamiento biológico.

2.2.2 Objetivos Secundarios

- Diagnóstico y tratamiento precoz, si procede, de las infecciones / reactivaciones virales detectadas.
- Respecto a la infección por el VHB:
 - Determinar la prevalencia de HBsAg y anti-HBc en una población adulta no seleccionada antes de iniciar un tratamiento biológico.
 - Analizar la prevalencia de infección oculta por VHB.
- Respecto a la infección por el VHC:
 - Determinar la prevalencia de anti-VHC y PCR-VHC en una población adulta no seleccionada antes de iniciar un tratamiento biológico.
- Crear una herramienta sencilla y útil para facilitar el cribado de todos los pacientes que van a recibir tratamientos con fármacos biológicos en diferentes especialidades médicas.
- Mejorar la comunicación interdepartamental para detectar precozmente los pacientes con riesgo de reactivación viral.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

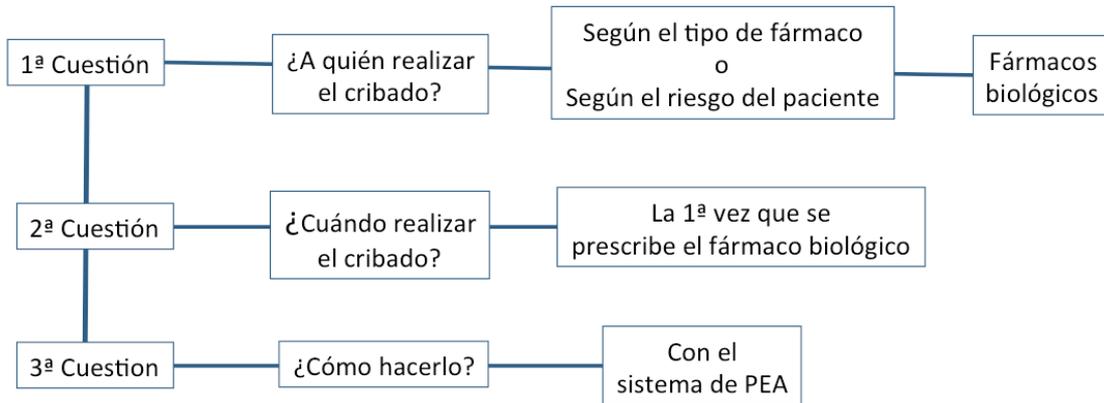
Estudio prospectivo observacional cuya finalidad fue evaluar la utilidad del sistema de prescripción electrónica (PEA) del HUMV para identificar a pacientes que recibían tratamiento con fármacos biológicos y detectar a aquéllos con riesgo de reactivación viral antes del inicio del tratamiento con estos fármacos.

Una nueva aplicación fue introducida en el sistema PEA previamente existente en nuestro centro. Este sistema nos permitió introducir una alerta del riesgo de reactivación viral asociado a los fármacos biológicos, al mismo tiempo que se prescribía el fármaco. El ordenador solicitaba al médico que notificara el perfil serológico del paciente. Como alternativa, el propio sistema podía generar un volante de serología, que incluía AgHBs, antiHBc, antiHBs y antiVHC.

Previamente, se diseñó un algoritmo de toma de decisiones (Fig. 2), para establecer el proceso:

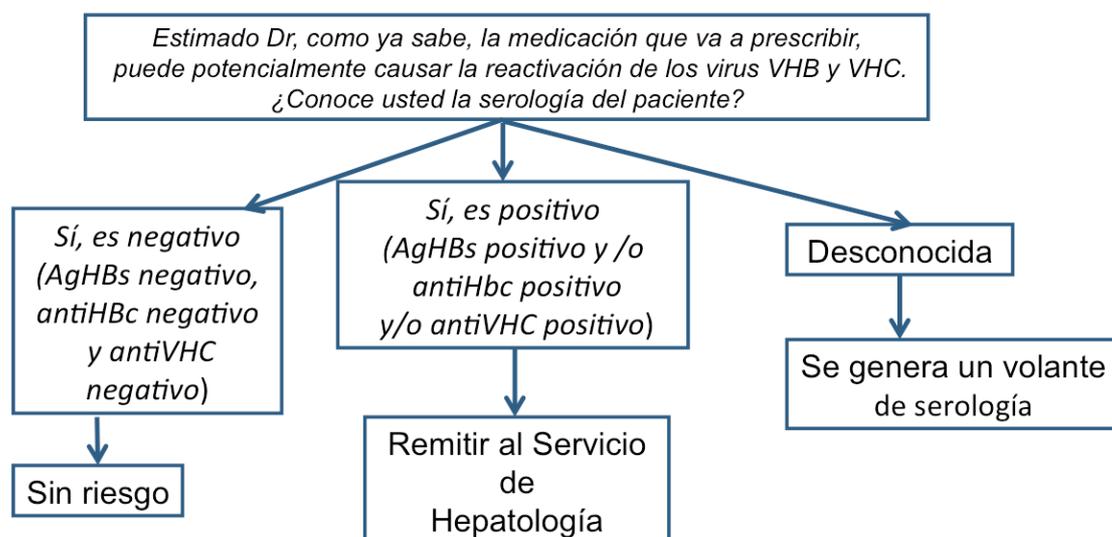
- 1) Identificación de los pacientes con riesgo de reactivación viral que iban a ser incluidos en el estudio, decidiendo si realizar el cribado por el tipo de fármaco o la población en riesgo. Dado que la aplicación utilizada era un sistema de prescripción electrónica, se decidió que se cribarían todos los pacientes que iban a recibir un tipo de fármacos, concretamente, los fármacos biológicos.
- 2) Determinación del mejor momento para realizar el cribado. Como se trataba de un estudio prospectivo, se realizaría cuando se prescribiera el fármaco por primera vez. Esto permitiría, además, determinar la prevalencia de pacientes con serología positiva que iniciaban tratamiento con anticuerpos monoclonales e instaurar una profilaxis desde el inicio del fármaco inmunomodulador, si bien es cierto, que los pacientes podían haber recibido previamente otros fármacos inmunosupresores.
- 3) Definir la manera de conseguir un cribado de los pacientes que iban a recibir un fármaco biológico: utilizar el sistema PEA.

Fig. 2. Algoritmo de toma de decisiones desarrollado antes de la implantación de la aplicación en el sistema PEA.



Posteriormente, se introdujo la siguiente alerta en el sistema PEA, que incluía un recordatorio del riesgo de reactivación viral y una pregunta sobre la serología del paciente: “ *Estimado Dr., como ya sabe, la medicación que va a prescribir, puede potencialmente causar la reactivación de los virus VHB y VHC. ¿Conoce usted la serología del paciente?* A esta pregunta se podían dar 3 posibles respuestas (Fig. 3): 1) *Sí, es positivo (AgHBs positivo y /o antiHBc positivo y/o antiVHC positivo)*; 2) *Sí, es negativo (AgHBs negativo, antiHBc negativo y antiVHC negativo)* 3) *No*. Si la serología del paciente era desconocida, la propia aplicación generaba un volante de serología automáticamente, que incluía AgHBs, antiHBc y antiVHC.

Fig. 3. Algoritmo de toma de decisiones introducido en la PEA, tras la prescripción de un fármaco biológico.



El departamento de Hepatología supervisaba y evaluaba todos los pacientes que recibían fármacos biológicos, considerando una de las siguientes opciones: 1) decide que el paciente no presenta riesgo (AgHBs, Anti-HBc y antiVHC negativos); 2) verifica si se ha efectuado una petición electrónica en caso de no disponer de marcadores víricos, ó 3) remite al paciente a la consulta con el equipo médico del departamento de Hepatología para su seguimiento o tratamiento si la serología para VHB o VHC es positiva.

Todos los pacientes remitidos al Servicio de Hepatología eran valorados de manera preferente, indicando el inicio de tratamiento antiviral profiláctico o no en los pacientes con serología positiva para el VHB, según las guías existentes y, posteriormente, se realizaba un seguimiento en todos los pacientes con controles con transaminasas y CV VHB. El seguimiento del VHC se realizó conforme al grado de hepatopatía que presentaba el paciente. El tratamiento del VHC se realizó a criterio del médico que evaluó al paciente.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Cantabria y llevado a cabo de acuerdo a las normas de Buena Práctica Clínica, con la plena aceptación de las normas éticas vigentes en aquel momento (La 6ª Revisión de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en la 59ª Asamblea General, Seúl, 2008). Se informó del estudio y se ofreció un consentimiento informado detallado a todos los pacientes. Los datos han sido tratados de modo confidencial, con arreglo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y a su reglamento de desarrollo, aprobado por Real Decreto 1720/2007 de 21 de diciembre.

3.2. FASES DEL PROYECTO

Tras el análisis de los resultados del proyecto HEBRA, nuestro proyecto se sustentó en 3 objetivos:

1. Aumentar el conocimiento sobre reactivación viral VHB/VHC de los médicos implicados en la prescripción de fármacos asociados a la reactivación viral, a través de cursos de formación.
2. Evaluar la eficacia de nuestra aplicación y de los cursos de formación realizados.
3. Realizar un cribado universal para conocer la prevalencia de las infecciones VHB y VHC.

Conforme a estos tres puntos, el proyecto se desarrolló en 3 fases. Una primera, previa a la implantación del sistema, que se realizó en 2 tiempos, el primero para realizar la formación

en reactivación viral VHB y VHC y el segundo para informar sobre el proyecto. Y dos fases distintas una vez se implantó el sistema, una primera fase de implementación y una segunda fase de universalización.

1) Fase de formación / información- La primera fase de este proyecto fue el desarrollo de un **curso de capacitación** de aquellas especialidades que mayoritariamente prescriben fármacos biológicos. Se llevó a cabo a lo largo del segundo semestre de 2011.

El ámbito de aplicación del programa fue el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) y estuvo dedicado a los médicos involucrados preferentemente en el tratamiento de pacientes que precisan fármacos inmunosupresores y/o biológicos. A través de correos electrónicos enviados a todos los integrantes del servicio y una notificación explícita a los jefes de cada servicio, se consensuaron fechas y se organizaron charlas de formación en cada uno de los servicios implicados, según la disponibilidad de los mismos.

Los objetivos de estos cursos de formación incluían:

- 1) Asegurar un conocimiento profundo y específico de los riesgos de reactivación viral, tanto en pacientes con infección crónica VHB (AgHBs positivo) y VHC (antiVHC positivo), como infección oculta por VHB (antiHBc positivo).
- 2) Realizar una revisión de las guías de cribado existentes en aquel momento, incidiendo en la necesidad de cribado, no sólo de AgHBs, sino también antiHBc (las guías de la AEEH y la EASL de 2012 no se encontraban todavía disponibles, pero se estaban realizando y fueron sus recomendaciones las indicadas en estas sesiones) y antiVHC.
- 3) Analizar los fármacos con potencial riesgo de reactivación viral, incluyendo el riesgo de fármacos inmunosupresores potentes y la contribución de las asociaciones de fármacos (asociación de corticoides o rituximab a la quimioterapia convencional).
- 4) Asegurar el conocimiento del manejo de los pacientes en riesgo de reactivación viral y la necesidad de su derivación al servicio de Hepatología.

El contenido del curso se organizó de manera específica según 2 criterios: 1) grado de conocimiento sobre las infecciones por VHB/VHC y 2) el servicio específico al que se iba a impartir la charla. Según el primer criterio, se dividieron los servicios en: *aquéllos con menor conocimiento de la infección por VHB y VHC* (Oncología, Hematología, Reumatología y Dermatología) y *aquéllos con un mayor conocimiento* (Gastroenterología). Esta información se extrajo del proyecto HEBRA. Se realizaron presentaciones específicas en cada uno de ellos, en el primero incidiendo en los factores de riesgo y la evolución de la infección VHB, recalando

de manera específica la importancia de la infección oculta VHB y VHC y el riesgo de reactivación específico de cada perfil serológico. En el segundo grupo, se realizó un análisis menos exhaustivo, asumiendo el conocimiento de los mismos. En ambos grupos se remarcó la necesidad de realizar una CV en aquéllos pacientes con serología positiva, ya que en algunas publicaciones se había observado que era muy bajo, incluso entre especialistas de Gastroenterología. Según el segundo criterio, se realizaron charlas específicas en cada uno de los servicios realizando un análisis global del riesgo de reactivación, pero incidiendo de manera específica sobre los fármacos utilizados en cada uno de ellos. En todas ellas se hizo especial hincapié en fármacos con mayor riesgo de reactivación viral, como es el rituximab y el uso de corticoides asociados a otros fármacos.

El material utilizado para estas charlas incluyó presentaciones en PowerPoint y bibliografía en PDF aportada el día de la charla. Los ponentes de las charlas fueron Hepatólogos expertos con más de 20 años de experiencia en práctica clínica e investigación. Se puso a disposición de todos los asistentes un correo electrónico para la resolución de dudas, tras la finalización de los cursos.

Posteriormente, en los primeros meses de 2012, previa a la implantación del programa PRESCRIB en el sistema de prescripción aplicada (PEA) del HUMV, se realizó un **segundo curso de información**, realizado por los mismos ponentes y destinado a los mismos médicos que recibieron los cursos de formación en la primera etapa.

Los objetivos de este nuevo curso eran:

- 1) Realizar un nuevo recordatorio sobre el riesgo de reactivación viral (grupos en riesgo – infección crónica VHB/VHC y OBI- y fármacos con riesgo de reactivación viral).
- 2) Insistir en la necesidad de realizar una CV en aquéllos pacientes en riesgo de reactivación viral.
- 3) Explicar el funcionamiento de la nueva aplicación implementada.
- 4) Explicar los fármacos en que se iba a implementar y el momento en que aparecerían las alertas.
- 5) Indicar el manejo de los pacientes en riesgo de reactivación viral.

En esta ocasión se realizó la misma formación en todos los especialistas. El contenido incluyó una revisión general sobre el riesgo de reactivación viral y una explicación exhaustiva de la nueva aplicación y su funcionamiento (desarrollado en el apartado anterior). El material utilizado fueron nuevamente presentaciones en PowerPoint y un PDF que incluía el algoritmo

de toma de decisiones que aparecería al realizar la prescripción de un fármaco biológico, todo ello aportado el día del curso.

Tras las fases de formación e información y con la implantación de la nueva aplicación en el sistema PEA, se iniciaron los periodos de recogida de datos, que se dividieron en dos fases:

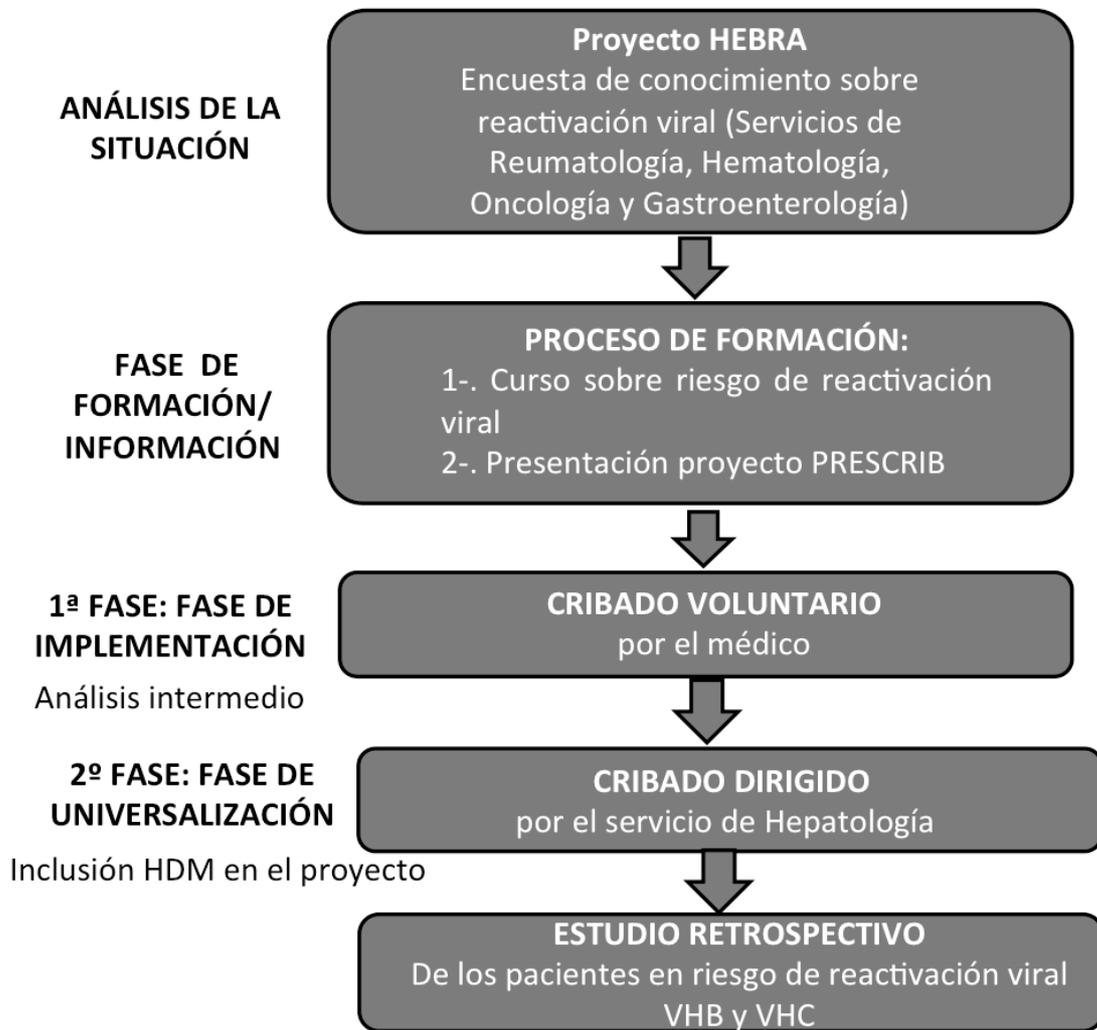
2) Primera fase: Fase de Implementación-. De mayo a noviembre de 2012, se puso en marcha el proyecto con la implantación de las alertas en el sistema de prescripción. Los médicos eran los únicos encargados de realizar el estudio serológico. La participación en esta fase era **voluntaria**, al acudir el paciente a consulta, el médico debía responder las preguntas planteadas en el algoritmo de toma de decisión y si la serología era desconocida debía entregar el volante generado al paciente, y, éste, debía realizarse la analítica solicitada. Si la serología era positiva, el paciente era remitido al Especialista de Hepatología. Si la serología era negativa, el paciente era considerado sin riesgo de reactivación viral.

3) Segunda fase: Fase de Universalización-. En esta segunda fase, para asegurar un cribado universal de la población en riesgo, se integró en el proyecto al Hospital de Día Médico (HDM), servicio encargado de infundir las medicaciones prescritas. En esta fase, el cribado fue dirigido por Especialistas del Servicio de Hepatología, que, semanalmente, chequeaban las medicaciones prescritas y solicitaban la serología en aquellos pacientes en los que se desconocía. La extracción de la analítica se realizaba en el HDM, donde, la enfermera de este servicio explicaba el estudio y, si el paciente aceptaba, se realizaba la extracción de la serología, haciéndola coincidir con el inicio del tratamiento. En el caso de que el paciente hubiera iniciado el tratamiento en la fase de implementación, pero no se dispusiera de serología, también se le explicaba el estudio y se extraía la analítica, si así lo aceptaba.

Posteriormente, también semanalmente, se chequeaban los resultados de estas serologías para avisar a su médico si el resultado era positivo, citándolo en la consulta de Hepatología de manera preferente, para iniciar el seguimiento o tratamiento, según estuviera indicado.

4) Análisis retrospectivo de los pacientes con riesgo de reactivación viral VHB/VHC. Finalmente, se desarrolló una última fase, realizada los últimos meses de 2016 y primeros meses de 2017, en la que se ha realizado una revisión retrospectiva de todos los pacientes que entre mayo 2012 y mayo 2013 habían iniciado seguimiento por parte del servicio de Hepatología por presentar riesgo de reactivación viral VHB y VHC tras el inicio de tratamiento con un fármaco biológico.

Figura 4. Desarrollo del proyecto.



3.3. SELECCIÓN DE PACIENTES

3.3.1 Población en la que se realizó el estudio

Cohorte prospectiva de pacientes que iniciaron tratamiento con fármacos biológicos, solos o combinados con otros tratamientos (quimioterápicos, inmunosupresores o corticoides), en el Hospital Universitario Maqués de Valdecilla (HUMV) desde mayo 2012 hasta mayo 2013. Se incluyeron todos los pacientes que cumplían todos los **criterios de inclusión**. Todos los pacientes aceptaron participar en el estudio, no siendo necesario retirar a ningún paciente. Se incluyeron un total de 1076 pacientes.

El HUMV es un hospital de tercer nivel en la comunidad de Cantabria, cuya población de referencia estimada son cerca de 350000 habitantes. Aunque, probablemente, esta población subestime la población atendida en nuestro centro, ya que al tratarse del único centro de tercer nivel en esta comunidad, recibe pacientes también de las otras áreas (la población cántabra supera los 585000 habitantes). Además, es centro de referencia para el trasplante de pulmón, trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en niños, ataxias y paraplejías familiares y patología vascular raquimedular y en determinadas patologías existen conciertos con otras comunidades autónomas, a las que se presta servicio también en este centro (como por ejemplo el TOH de los pacientes de La Rioja), por lo que es difícil estimar la población real de este centro.

3.3.2 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión:

- 1) Recibir un tratamiento biológico durante el periodo del estudio (mayo 2012 a mayo 2013).
- 2) Aceptar ser incluidos en el estudio (ya fuera tras la solicitud del médico en la consulta o de la enfermera en el HDM). En los pacientes menores de edad, debía firmar el consentimiento la persona responsable del menor.
- 3) Tener disponible una historia clínica y un examen físico para su consulta.

Criterios de Exclusión:

- 1) No haber firmado el consentimiento informado.
- 2) No cumplir alguno de los criterios de inclusión.
- 3) Haber fallecido en las primeras 24 horas desde la infusión del fármaco.

3.4. RECOGIDA DE DATOS

3.4.1 Datos de la cohorte del proyecto PRESCRIB

Se realizó una recogida de datos prospectiva de todos los pacientes para la realización del proyecto PRESCRIB. Se recogieron **datos serológicos** de todos los pacientes incluidos en el estudio: AgHBs, antiHBc, antiHBs y antiVHC (HBsAg: ARCHI-TECT HBsAg QT; anti-HBs: ARCHITECT Anti-HBs; anti-HBc: ARCHITECT Anti-HBc, Abbott Laboratories, Wiesbaden, Germany) VHC (Abbott HCV EIA 2.0). En los pacientes con serología positiva para AgHBs, antiHBc y antiVHC, se solicitó la carga viral mediante una PCR para VHB (COBAS TaqMan HBV Test 2.0 equipment, con una sensibilidad 15 IU/mL) o VHC (HCV AmpliCor, Roche Pharmaceuticals, Basel Switzerland). Además, se recogieron los **datos clínicos** de los pacientes: el tratamiento biológico recibido, la enfermedad de base y el servicio de procedencia del médico especialista. También se recogieron los **datos generales** de los pacientes, que incluyeron su fecha de nacimiento, género y etnia.

En las fases de implementación y universalización, se recogió la información de todos los pacientes a los que se prescribió un fármaco biológico, independientemente de que se dispusiera de su serología vírica, lo que ha permitido conocer la adherencia de los médicos en la fase de implementación. La serología se recogió en el momento del inicio del tratamiento, a excepción de aquellos pacientes que habían iniciado el tratamiento en la fase de implementación, de los que no se disponía de serología y seguían recibiendo tratamiento en la fase de universalización, en los que se obtuvo durante la terapia.

3.3.2 Revisión retrospectiva de la cohorte del proyecto PRESCRIB

Entre 2016 y 2017, se ha realizado una revisión retrospectiva de los pacientes incluidos en el estudio PRESCRIB que presentaban riesgo de reactivación viral (4 pacientes AgHBs positivo, 69 pacientes antiHBc positivo y 16 pacientes antiVHC positivo), para valorar su evolución y eventos acontecidos desde la prescripción de los fármacos biológicos (de mayo 2012 a mayo 2013) hasta enero 2017. Se han recogido todos los datos incluidos en el estudio PRESCRIB, junto con la evolución clínica de los pacientes, las CV y las pruebas de función hepática (transaminasas y bilirrubina) de todos los controles realizados durante el seguimiento y los eventos sufridos (fallecimiento, reactivación y otros eventos relacionados o no con la enfermedad de base).

Los pacientes con riesgo de reactivación VHB eran controlados cada 2-3 meses con analíticas generales, que incluían PFH y bilirrubina y CV VHB. Se inició tratamiento en todos aquellos pacientes con AgHBs positivo y antiHBc positivo con CV positiva. El resto dependía de la valoración del hepatólogo correspondiente. Todos los pacientes fueron tratados con tenofovir DF y controlados trimestralmente, también con analíticas generales y PFH, bilirrubina, fósforo y un elemental y sedimento.

El seguimiento de los pacientes VHC con CV positiva se realizó cada 6-12 meses con analítica general y CV en algunos de ellos. Aquellos que fueron tratados durante el seguimiento y presentaron una RVS, sin datos de hepatopatía avanzada, fueron dados de alta. Los pacientes con CV negativa sin datos de hepatopatía avanzada fueron considerados curados.

3.5. RECOGIDA DE MUESTRAS

La recogida de muestras se realizó en el servicio de extracciones del Ambulatorio o del HUMV en aquéllos pacientes en los que lo solicitaba el médico y en el HDM del HUMV en la fase de universalización en aquéllos en los que el cribado fue dirigido por el Servicio de Hepatología. En el HDM se realizaba la extracción, haciéndola coincidir con la venoclisis para realizar la infusión del fármaco.

Durante ambas fases, los volantes entregados tanto en las consultas de los especialistas, como los extraídos en el HDM tenían una codificación específica, habiendo consensuado con el Servicio de Microbiología la realización de las serologías (AgHBs, antiHBc, antiVHC) en las siguientes 24-48 horas y la realización de la CV en los siguientes 5 días hábiles.

3.6. DEFINICIONES UTILIZADAS

- **Portador asintomático:** Paciente con infección crónica VHB que se caracteriza por presentar un AgHBe negativo y anti-HBe positivo, niveles bajos de DNA-VHB (generalmente inferiores a 2.000 UI/ml) y valores de ALT persistentemente normales. (4).
- **Infección crónica VHB:** Persistencia del AgHBs en sangre más allá de 6 meses desde la primoinfección (4).

- **Hepatitis crónica AgHBe negativo:** Infección crónica VHB que se caracteriza por presentar un AgHBe negativo, antiHBe positivo, DNA-VHB fluctuante elevado (10^4 - 10^6 UI/mL o superior) y ALT elevada fluctuante, normal en algunos periodos (4).
- **Infección oculta por VHB (OBI):** se define como la presencia de DNA-VHB en el tejido hepático y/o en la circulación a títulos muy bajos (normalmente <200 UI/mL) o indetectables en un paciente con AgHBs negativo (203).
- **Reactivación VHB:** Un ascenso brusco en la CV (> 1 log) y de los niveles de GPT en un paciente con hepatitis crónica AgHBe positivo/negativo o en un portador asintomático (86). Aparición o ascenso > 1 log de CV-VHB y reaparición del AgHBs en pacientes con AgHBs negativo (OBI).
- **Infección crónica VHC:** Persistencia de CV-VHC positiva más allá de 6 meses de la primoinfección (204).
- **Infección previa VHC:** Pacientes con antiVHC positivo y CV-VHC indetectable por métodos serológicos con una sensibilidad < 15 UI/mL (204).
- **Reactivación VHC:** incremento de la carga viral (> 1 log), asociado al incremento al menos 3 veces el valor basal de las transaminasas, en pacientes que no han recibido drogas hepatotóxicas, transfusiones sanguíneas u otras infecciones ni han presentado infiltración hepática por el tumor (101).

3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó SPSS 20. Se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas, expresado en frecuencias y medianas con rango. Las variables cuantitativas analizadas se expresaron en medias con desviaciones estándar y las comparaciones con el test de la Chi-cuadrado. Se consideró estadísticamente significativo todo valor de p menor de 0,05. Se realizó un estudio intermedio, al final de la fase de implementación. Al finalizar la recogida de todos los pacientes se realizó un estudio global y un estudio comparativo de las fases de implementación y universalización.

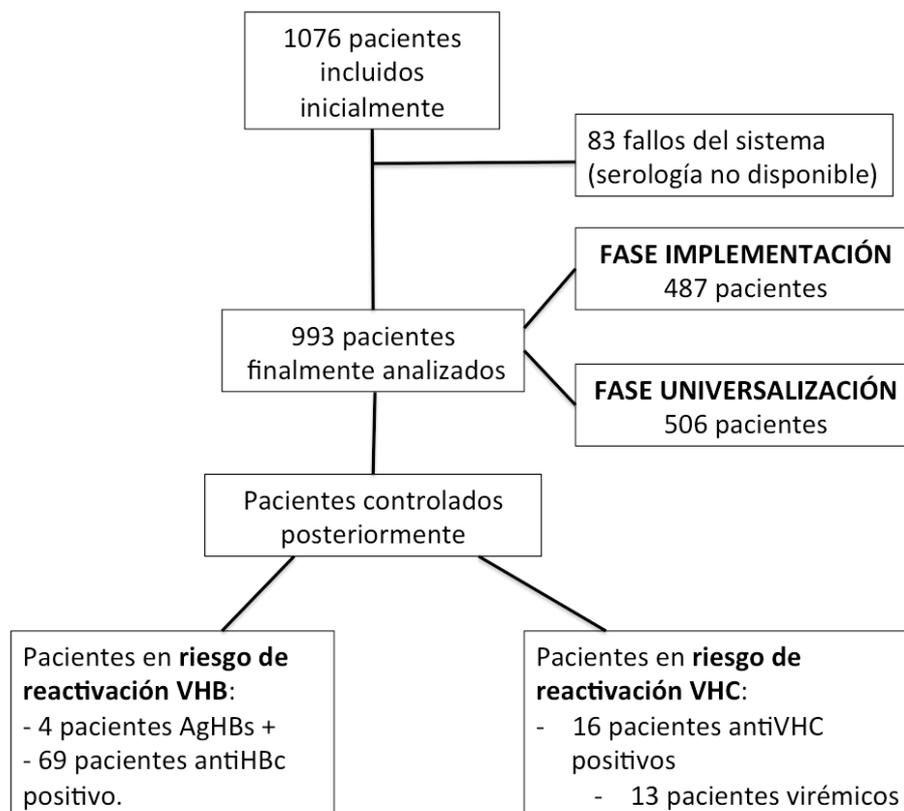
4. RESULTADOS

4. RESULTADOS DEL ESTUDIO

4.1. PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

Se recogieron un total de 1076 pacientes que recibieron fármacos biológicos (Fig. 5), de los cuales, 83 fueron excluidos del estudio final por no poder confirmar el perfil serológico de dichos pacientes (era notificado como serología negativa, pero no se logró confirmar, ya que la serología fue realizada fuera del centro, en su mayoría se trataba de pacientes incluidos en ensayos clínicos o pacientes controlados en su centro de referencia que aportaban analíticas que no fueron escaneadas) y, por lo tanto, fueron considerados fallos del sistema. De los restantes 993 pacientes analizados, 487 fueron incluidos en la fase de implementación y 506 en la fase de universalización. Posteriormente, se han controlado los pacientes con riesgo de reactivación VHB (4 pacientes AgHBs positivo y 69 pacientes antiHBc positivo) y VHC (16 pacientes antiVHC positivo, 13 de ellos virémicos).

Fig. 5. Flujograma de los pacientes



4.2. ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN GENERAL

4.2.1 Características generales de la población

Se incluyeron un total de 993 pacientes, con un 57% de mujeres y un 43% de varones. Las medianas de edad fueron de 56 (2-92) y 54 (6-89) años, respectivamente. El 97% de los pacientes procedían de Europa occidental. En la tabla 3, se muestran los datos sociodemográficos de los pacientes, el fármaco recibido y el servicio de procedencia del médico.

El 75% de los pacientes fueron tratados por los servicios de Reumatología, Oncología y Hematología y el 70% de los pacientes recibieron tratamiento con rituximab, adalimumab, infliximab, bevacizumab o trastuzumab. El fármaco más prescrito fue el rituximab con un 18% de las prescripciones, seguido de adalimumab (17%) y de infliximab (16%). El resto de los fármacos se prescribieron en <10% de las ocasiones. En total, ocho especialidades diferentes estuvieron implicadas en la prescripción de un total de 19 fármacos biológicos, con más de 10 dianas moleculares distintas, algunos de ellos en el contexto de ensayos clínicos.

En la fase de **implementación**, se recogieron un total de 487 pacientes, distribuidos en 55.5% de mujeres y 44.5% de varones, con unas medianas de edad de 58 (2-85) y 56 (11-89) años, respectivamente. El 97,7 % de los pacientes eran de etnia caucásica. En la tabla 4, se muestran los datos sociodemográficos de los pacientes, el fármaco recibido y el servicio de procedencia del médico.

En la fase de **Universalización** se recogieron un total de 568 pacientes, distribuidos en 58.5% de mujeres y un 41.5% de varones, con unas medianas de edad de 54 (4-92) y 53 (17-88) años respectivamente. El 97.6 % de los pacientes eran de etnia caucásica. En la tabla 4, se muestran los datos sociodemográficos de los pacientes, el fármaco recibido y el servicio de procedencia del médico.

Tabla 3. Características generales de los pacientes.	
Sexo	N(%)
Mujer/Hombre	568(57,2)/425(42,8)
Edad	Mediana (rango)
Mujer/Hombre	56(2-92)/54(6-89)
Etnia	970/13/5/2/3
Europa occidental/ Europa oriental/ África/ Asia/otros	
Servicio Prescriptor	N(%)
Reumatología	361(36,3)
Oncología	244(24,5)
Hematología	141(14,1)
Dermatología	96(9,6)
Gastroenterología	83 (8,6)
Otros (Cardiología, Neumología, MI)	68(6,8)
Fármaco recibido	N(%)
AntiCD20	
Rituximab	182 (18,3)
AntiTNF-alfa	
Adalimumab	170 (17,1)
Infliximab	162 (16,3)
Etanercept	61 (6,1)
Golimumab	21 (2,1)
AntiVEGF	
Bevacizumab	94 (9,5)
AntiHER-2	
Trastuzumab	74(7,5)
Anti IL-6	
Tocilizumab	57 (5,7)
AntiEGFR	
Cetuximab	55 (5,5)
Panitumumab	11 (1,1)
Anti integrina	
Natalizumab	26 (2,6)
AntiCD25	
Basiliximab	25 (2,5)
Anti CTLA-4	
Abatacept	14 (1,4)
Ipilimumab	1 (0,1)
Anti IL-12/IL-23	
Usteinumab	21 (2,1)
Otros (Alemtuzumab, burkimab, belimumab, onartuzumab)	19 (1,9)

Tabla 4. Comparativa de las características generales de los pacientes entre las fases de Implementación y Universalización.		
	FASE IMPLEMENTACIÓN	FASE UNIVERSALIZACIÓN
Sexo	N(%)	(N%)
Mujer/Hombre	271/216 (55,5/44,5)	296/210 (58,5/41,5)
Edad	Mediana (rango)	Mediana (rango)
Mujer/Hombre	58 (2-85)/56 (11-89)	54 (4-92)/ 53(17-88)
Etnia	476/6/4/1/0	494/7/1/1/3
Europa occidental/ Europa oriental/ África/ Asia/otros		
Servicio Prescriptor	N(%)	N (%)
Reumatología	148 (30,4)	213 (42,1)
Oncología	132 (27,1)	112 (22,1)
Hematología	77 (15,8)	64 (12,6)
Dermatología	48 (9,8)	48(9,5)
Gastroenterología	42 (8,6)	41(8,1)
Otros (Cardiología, Neumología, MI)	40 (8,2)	28(5,5)
Fármaco recibido	N (%)	N (%)
AntiCD20		
Rituximab	91 (18,6)	91 (18)
AntiTNF-alfa		
Infliximab	80 (16,4)	82 (16,2)
Adalimumab	77 (15,8)	93 (18,4)
Etanercept	32 (6,6)	29 (6)
Golimumab	12 (2,5)	9 (1,7)
AntiVEGF		
Bevacizumab	43 (8,8)	51 (10)
Anti IL-6		
Tocilizumab	31 (6,1)	26 (5,1)
AntiHER-2		
Trastuzumab	30 (6,4)	44 (8,7)
AntiEGFR		
Cetuximab	30 (6,2)	25 (4,9)
Panitumumab	6 (1,2)	5 (0,9)
Anti integrina		
Natalizumab	17 (3,4)	9 (1,8)
AntiCD25		
Basiliximab	15 (3,1)	10 (1,9)
Anti CTLA-4		
Abatacept	8 (1,6)	6 (1,1)
Ipilimumab	1 (0,2)	-
Anti IL-12/IL-23		
Usteinumab	6 (1,2)	15 (2,9)
Otros (Alemtuzumab, burkimab, belimumab, onartuzumab)	8 (1,6)	11 (2,1)

4.2.2 Resultados obtenidos del programa de cribado

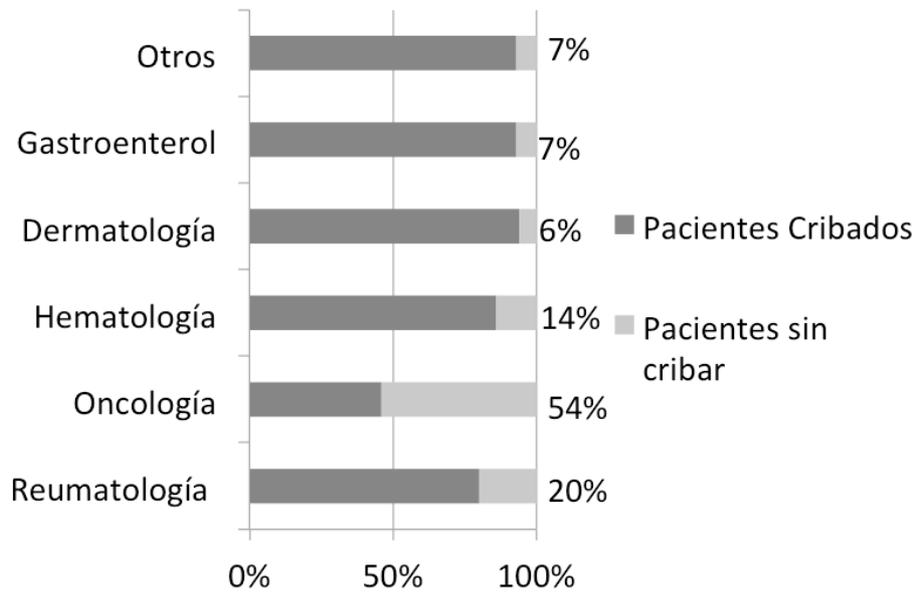
A) Fase de implementación

En esta fase, se lograron unas tasas globales de cribado de AgHBs y antiVHC en torno al 75%, siendo claramente inferiores las tasas de cribado de antiHBc que sólo alcanzaron el 48%. Las tasas de cribado distribuidas por servicios se muestran en la figura 6.1. En general, el servicio con menores tasas de cribado fue Oncología, que no alcanzaba el 50% y los que tenían tasas mayores fueron Gastroenterología y Dermatología, que superaron el 90% de pacientes cribados para AgHBs, y el primero superó también el 90% de cribado VHC. El cribado antiHBc fue menor y sólo superó el 70% en Gastroenterología.

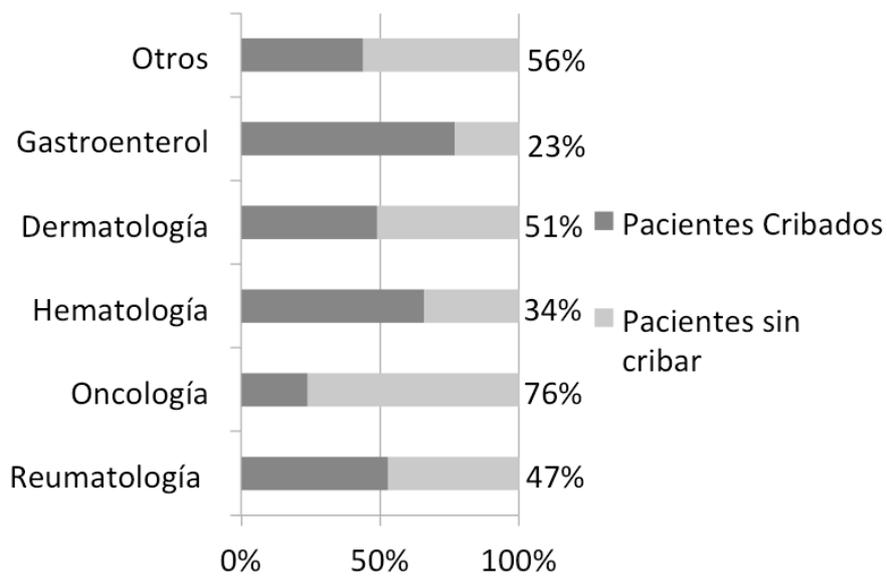
B) Fase de Universalización

En esta fase, se alcanzaron unas tasas globales de cribado de AgHBs del 94%, antiVHC del 93,5% y antiHBc del 85%. Las tasas de cribado distribuidas por servicios se muestran en la figura 6.2. Todos los servicios superaron el 90% de cribado de AgHBs y antiVHC, salvo Oncología cuyo cribado fue del 89% y 88%, respectivamente. Los resultados fueron algo inferiores en el cribado de antiHBc, donde el servicio de Dermatología alcanzó sólo un 72% de cribado, superando el 80% en el resto de servicios.

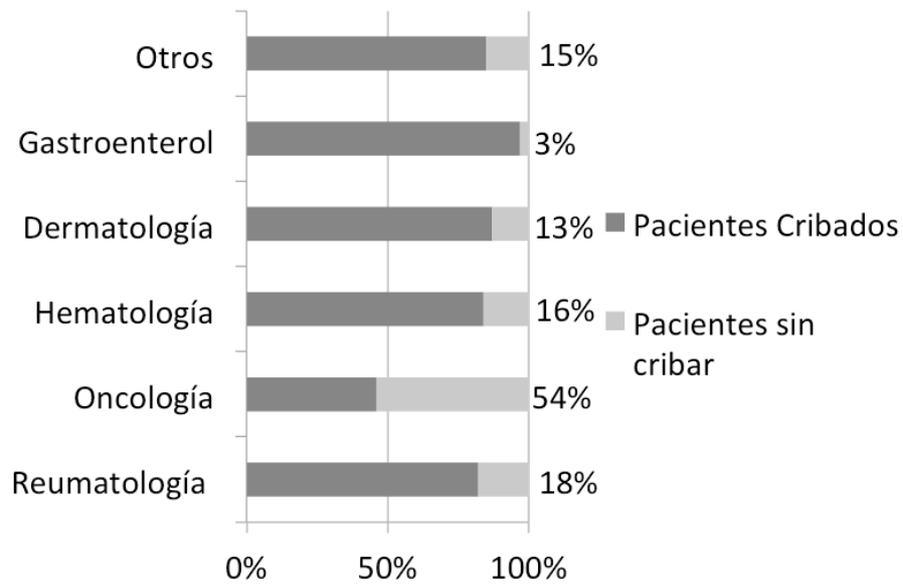
Fig. 6.1. Cribado por servicios durante la fase de implementación



Cribado AgHBs durante la fase de implementación

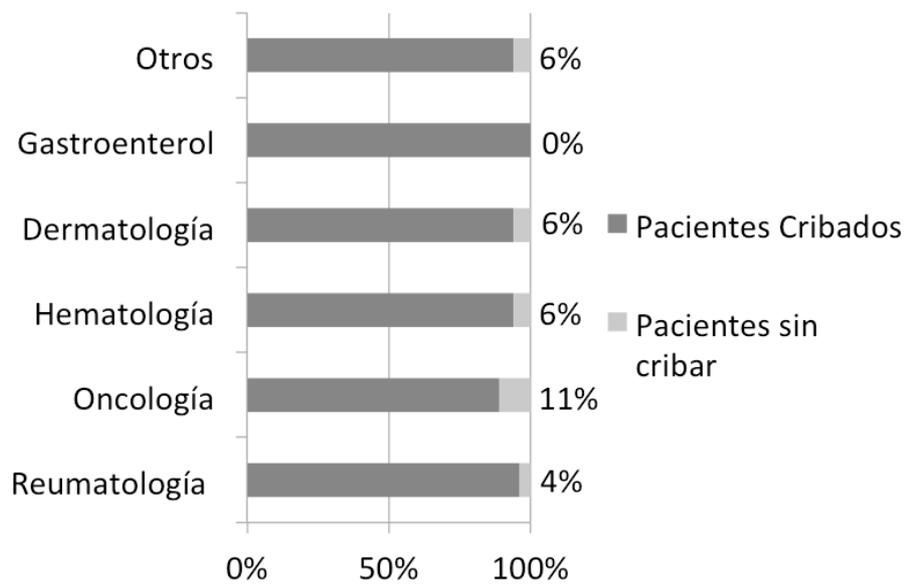


Cribado AntiHBc durante la fase de implementación

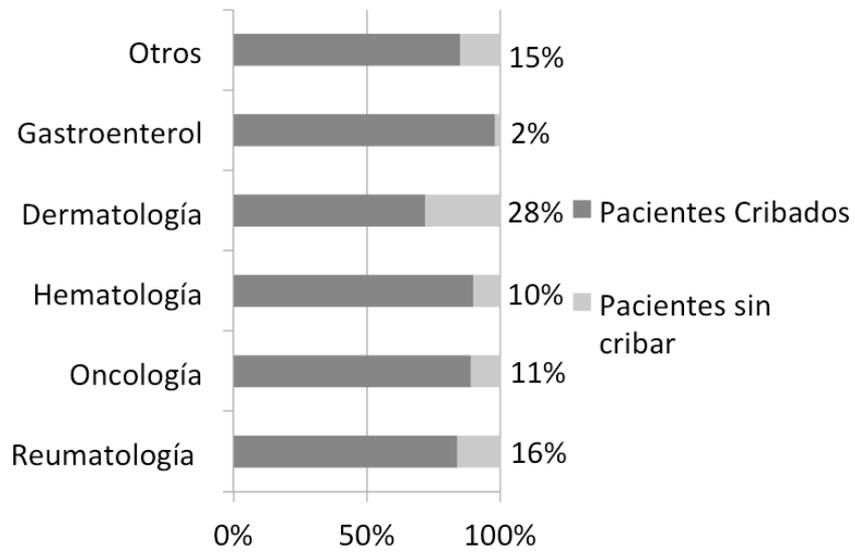


Cribado antiVHC durante la fase de implementación

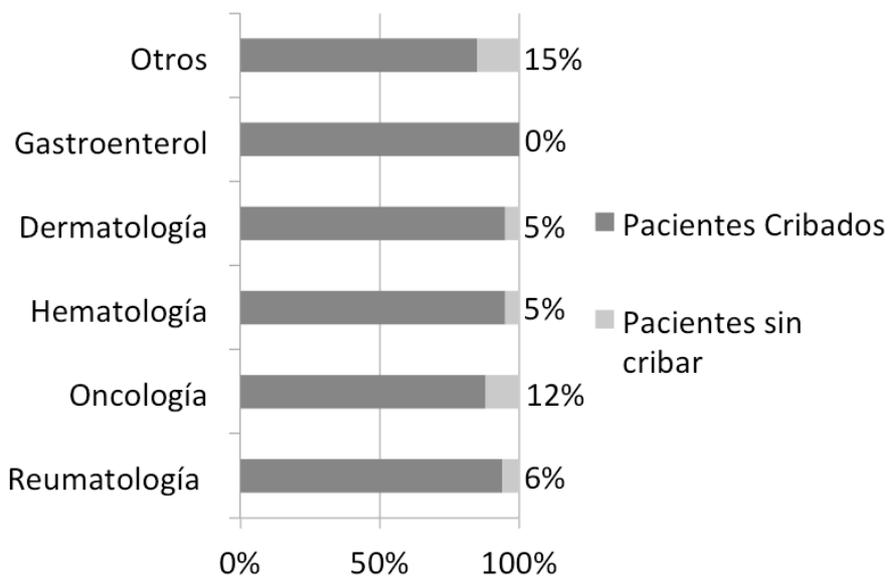
Fig. 6.2. Cribado por servicios durante la fase de universalización.



Cribado AgHBs durante la fase de Universalización



Cribado AntiHBc durante la fase de Universalización



Cribado antiVHC durante la fase de Universalización

C) Comparación del cribado entre las fases de implementación y universalización.

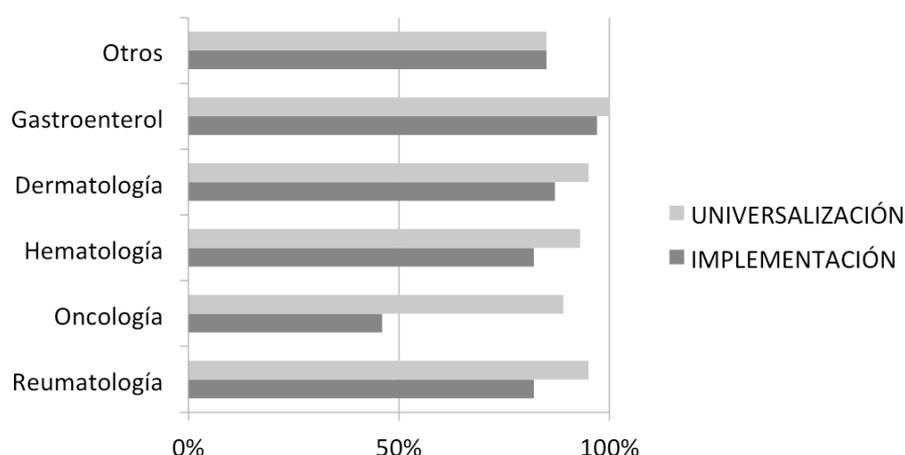
La instauración del Programa PRESCRIB en la PEA logró un ascenso de las tasas de cribado del 45% (dato obtenido de la encuesta del proyecto HEBRA) al 75%, con unas tasas de cribado por encima del 80% en todos los servicios, a excepción del servicio de Oncología, donde sólo se alcanzó un cribado del 46%.

Posteriormente, en la fase de universalización, se logró un nuevo incremento del 25% de la tasa de cribado global (del 75% al 94%), con un ascenso en el servicio de Oncología de un 200% (del 46% al 89%). En los demás servicios, se logró un incremento variable entre el 10-15%, salvo en el Servicio de Gastroenterología, que con un incremento del 3% logró unas tasas de cribado del 100%.

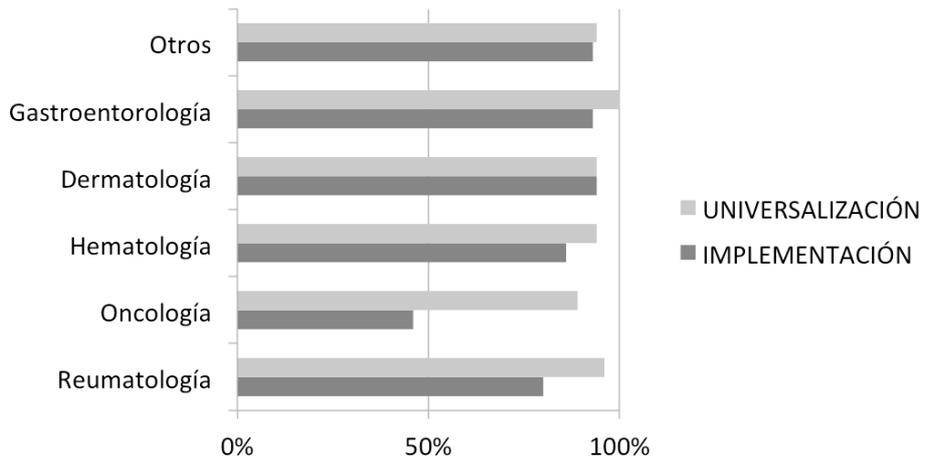
La mayor rentabilidad de la implicación del HDM en el proyecto se obtuvo en el incremento del cribado de antiHbC, con un aumento global prácticamente del 50%, ascendiendo de un cribado del 47% en la fase de implementación al 85% en la de universalización y, concretamente, en el servicio de Oncología, el incremento fue del 270%. El resto de servicios presentaron incrementos variables entre el 27% de Gastroenterología, al 58% de Reumatología.

Estos datos se pueden observar más claramente en las gráficas de la figura 6.3.

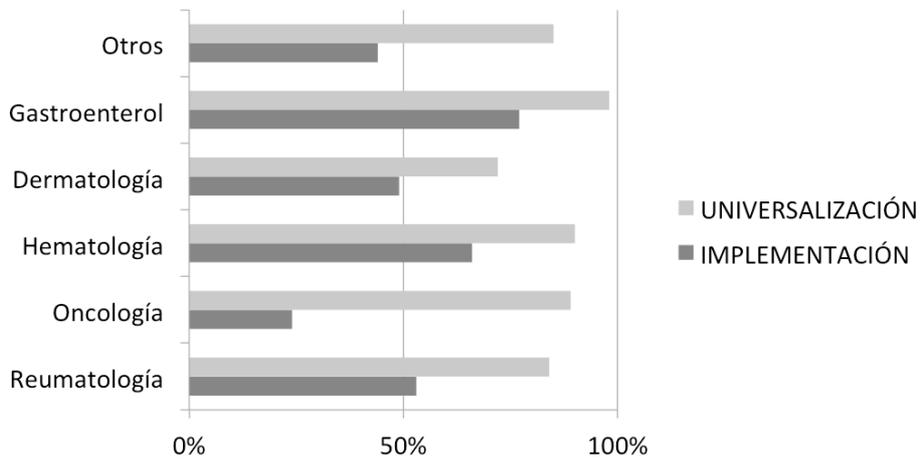
Figura 6.3 Comparativa de cribado entre las fases de implementación y universalización.



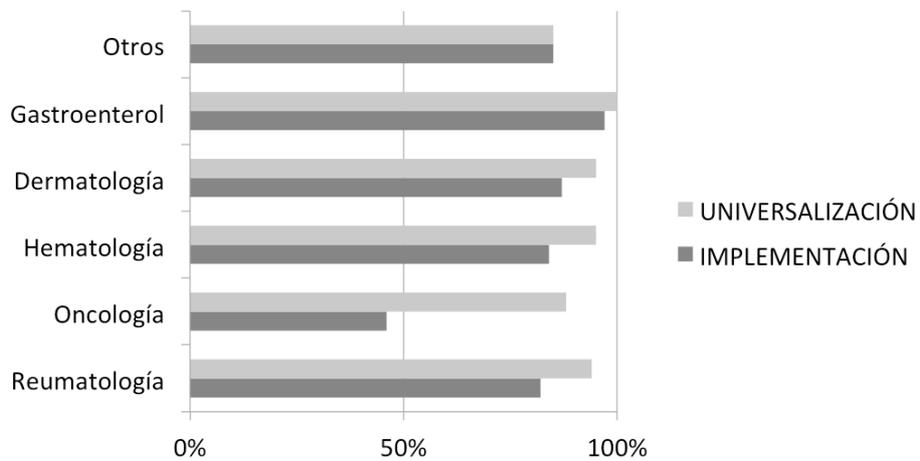
Comparación del cribado (AgHBs y/o antiHbC y/o antiVHC) entre las fases de Implementación y Universalización.



Comparación del cribado AgHBs entre las fases de Implementación y Universalización.



Comparación del cribado antiHBc entre las fases de Implementación y Universalización.



Comparación del cribado antiVHC entre las fases de Implementación y Universalización.

4.3. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS SEROLÓGICOS OBTENIDOS

En el 94% de los pacientes se consiguió determinar el AgHBs, observando una tasa de 0.4% de pacientes con AgHBs positivo. El cribado de pacientes para antiVHC alcanzó un 93,5%, con una prevalencia de 1,6% de pacientes con antiVHC positivos. Cuando usamos como marcador de la tasa de cribado el antiHBc, los resultados son algo menos alentadores, alcanzando el 85.1% de los pacientes. La prevalencia de pacientes con antiHBc positivo fue del 8,2%, con un total de 73 pacientes con antiHBc positivo (Tabla 5).

Tabla 5. Prevalencia VHB y VHC en la población general				
Perfil Serológico	Serología conocida		Serología desconocida	Tasa de cribado
	Positivo	Negativo		
AgHBs +	4	929	60	93,9%
AntiHBc +	73	773	147	85,1%
-Portador asintomático	4			
-OBI	69			
AntiVHC +	16	913	64	93,5%

4.3.1. Análisis de los pacientes AgHBs positivo

Cuatro pacientes presentaban un AgHBs positivo, dos de ellos en tratamiento con rituximab, otro con etanercept y otro con trastuzumab. Los especialistas que trataron a estos pacientes fueron todos de distintas especialidades: Hematología, Nefrología, Oncología y Reumatología. Todos ellos fueron referidos al servicio de Hepatología para control y seguimiento, iniciando tratamiento antiviral desde su detección. Los cuatro pacientes han seguido controles trimestrales por parte del Servicio de Hepatología, sin presentar ningún episodio de reactivación. Un paciente presentó un episodio de alteración de las PFH, de origen tóxico, con una CV negativa durante el episodio. Otro paciente presentó una CV 1040 en una única determinación, en relación con mal cumplimiento terapéutico, y se negativizó en el siguiente control.

4.3.2 Análisis de los pacientes AgHBs negativo con antiHBc positivo

Se detectaron 69 pacientes que presentaban un antiHBc positivos. La mediana de edad de los pacientes fue 58 años (41-88) en los varones y de 60 (29-90) en las mujeres. El 16% (11 pacientes) presentaban una serología antiHBc aislada y el 84% (58) eran antiHBc positivo con antiHBs positivo. Se detectó una infección simultánea VHC en 8 pacientes, lo que constituye el 11,5% de esta muestra.

De estos 69 pacientes, el tratamiento biológico más utilizado fue el rituximab y el infliximab; el resto de los tratamientos prescritos están descritos en la tabla 6. El 78% de los pacientes fueron tratados por especialistas de Reumatología, Oncología y Hematología.

Todos fueron valorados por el servicio de Hepatología, decidiendo en función del riesgo individualizado de reactivación del paciente, el inicio o no del tratamiento antiviral.

Se determinó la presencia de DNA-VHB mediante PCR en todos estos pacientes, detectando 2 pacientes con AgHBs negativo y antiHBc positivo, tratados con rituximab por una neoplasia hematológica, que presentaban una CV para VHB positiva, previa al inicio del tratamiento. Estas cargas fueron de 22 UI/mL en uno de los pacientes (con antiHBs positivo > 1000) y 127 UI/mL (antiHBc aislado) en el otro. Ambas pacientes recibieron profilaxis antiviral con antivirales de alta barrera genética (TDF) y siguieron controles sin ningún episodio de reactivación ni reaparición de una CV positiva. En los restantes 67 pacientes, el DNA-VHB fue indetectable por PCR.

Entre estos pacientes se incluían 6 pacientes trasplantados (4 de riñón, 1 de hígado y otro de corazón). En este caso y, siguiendo las recomendaciones establecidas, también se inició profilaxis con TDF sin objetivar ninguna reactivación. Sólo ha fallecido un paciente trasplantado hepático por una mala evolución postrasplante, que falleció por una sepsis y un fallo multiorgánico secundarios. Los otros 5 pacientes continúan en tratamiento con antivirales de alta barrera genética y no han presentado ningún episodio de reactivación. Tres de ellos son controlados, actualmente, en su centro de referencia.

Además de los 2 pacientes sometidos a tratamiento con rituximab y DNA-VHB positivo que ya hemos comentado con anterioridad, se decidió la instauración de tratamiento antiviral en otros 4 pacientes tratados con rituximab antiHBc positivo, DNA-VHB negativo, debido a que el hepatólogo encargado de la evaluación individualizada del riesgo de reactivación, consideró que éste era alto. Estos resultados se comentan más detalladamente en el apartado siguiente.

Por lo tanto, de los 69 pacientes antiHBc positivo, se inició profilaxis antiviral en 12 sujetos, no observando ningún episodio de reactivación viral en ninguno de ellos, ni a corto ni a largo plazo.

Tabla 6. Características generales de los pacientes antiHBc positivos con AgHBs negativo	
Sexo (N)	
Hombre/mujer	26/43
Edad Mediana (rango)	
Hombre/Mujer	58 (41-88)/60 (29-90)
Serología	
AntiHBc + antiHBs positivo	58 (84%)
Nivel antiHBs (media \pm DS)	363,68 \pm 52,12)
AntiHBc aislado	11 (16%)
AntiVHC positivo	8
Fármaco recibido	
Rituximab	25
Infliximab	9
Adalimumab	6
Trastuzumab	6
Bevacizumab	6
Cetuximab	4
Etanercept	3
Abatacept	3
Ustekinumab	2
Basiliximab	2
Panitumumab	2
Tocilizumab	1
Médico prescriptor	
Reumatología	22
Oncología	17
Hematología	15
Gastroenterología	5
Nefrología	4
Dermatología	4
Otros	2

La mayoría de los pacientes antiHBc positivo, presentaron un ascenso de las PFH tras el tratamiento biológico (tabla 7), que resultó estadísticamente significativo, pero sin relevancia clínica en la mayoría de los casos, es decir, no sobrepasó 2 veces el valor de las cifras basales, en el 74% de los pacientes (51/69). Se excluyó del análisis una paciente que recibió un

trasplante hepático y presentó una importante alteración de las PFH en este contexto, lo que habría alterado los resultados de modo significativo. Sólo 7 pacientes presentaron un aumento generalizado de sus PFH (tanto enzimas de citolisis como de colestasis), todos ellos con CV-VHB negativa y siendo achacado a una causa tóxica. Nueve pacientes presentaron una elevación de las enzimas de colestasis, no asociadas a un ascenso importante de las enzimas de citolisis, uno de ellos coincidiendo con una intervención quirúrgica, otro está en estudio para descartar una CBP y los otros 7 ha sido achacados a toxicidad (4) o progresión de su enfermedad de base con afectación hepática (3).

PFH	Valores		p
	PRETRATAMIENTO	POSTRATAMIENTO	
GOT/AST	28,61 + 13,71	36,67 + 27,3	0,012
GPT/ALT	27,76 + 16,54	43,61 + 43,84	0,002
GGT	46,86 + 68,17	124,03 + 196,67	0,001
FA	85,86 + 52,87	124,73 + 112,64	0,003
Bilirrubina	0,56 + 1,08	0,58 + 0,86	PNS

Durante el seguimiento, ningún paciente ha presentado datos de reactivación viral. Se han realizado controles trimestrales en todos ellos desde el inicio del fármaco biológico hasta un año después de haber finalizado el tratamiento en aquellos en que se ha suspendido o de manera indefinida en los que continuaban al finalizar este estudio. La mediana de seguimiento de los pacientes ha sido 48 meses (1-58).

Diecinueve pacientes han fallecido durante el seguimiento, 1 en relación con la aparición de una neoplasia de novo (linfoma), 2 en relación con una sepsis, otro paciente a consecuencia de un ictus y otro por un TEP y los restantes 14 fallecieron por progresión de su enfermedad de base. Tres pacientes se perdieron durante el seguimiento. Como cabe esperar, el Servicio con mayor porcentaje de fallecimientos fue Oncología, con un 76% de los pacientes fallecidos, pero con una mediana de supervivencia de 16 meses (3-53), superando el 70% (12/17) el primer año de seguimiento.

4.3.3 Análisis de los acientes AgHBs positivo y AgHBs negativo con AntiHBc positivo tratados con rituximab.

Se ha considerado este grupo a parte, dado el alto riesgo de reactivación viral que presentan estos pacientes. En la tabla 8, se describen las características generales de estos pacientes.

Tabla 8. Características generales de los pacientes tratados con Rituximab	
Sexo (N)	
Mujer/Hombre	12/15
Edad	Mediana (rango)
Mujer/Hombre	70 (39-90)/60 (44-88)
Serología	
AgHBs positivo	2
AgHBs negativo con antiHBc positivo	25
CV positiva	2
Coinfección VHC	2
Médico prescriptor N (%)	
Hematología	16 (59,3)
Reumatología	6 (22,2)
Nefrología	4 (14,8)
Cardiología	1 (3,7)

Un total de 27 pacientes recibieron tratamiento con rituximab (2 AgHBs positivo y 25 AgHBs negativo con antiHBc positivo), de los cuales 4 presentaban una CV positiva (2 AgHBs positivo, y 2 AgHBs negativo con antiHBc positivo). La prevalencia de CV positiva entre pacientes con AgHBs negativo y antiHBc positivo fue del 8%. Dos pacientes estaban coinfectados por el VHC (7.4%).

Todos los pacientes con CV positiva y/o AgHBs positivo iniciaron tratamiento antiviral con fármacos de alta barrera genética (TDF), con buena evolución y descenso progresivo de la CV en los 2 pacientes con AgHBs positivo y negativización en el siguiente control en los 2 pacientes con AgHBs negativo y antiHBc positivo. Las características generales de estos pacientes están reflejadas en la tabla 8. Un total de 12 hombres y 15 mujeres, con una mediana de edad de 60 (44-88), y de 70 (39-90) años, respectivamente. La mediana de seguimiento fue de 46 meses (1-57). Durante el seguimiento fallecieron 8 pacientes, 4 por progresión de la enfermedad, 2 fallecidos por una sepsis, otro por un TEP bilateral y otro por aparición de otro tumor con rápida progresión. Se perdió un paciente durante el seguimiento. Recibieron profilaxis antiviral, además de los 4 pacientes que presentaban una CV positiva, otros 6 pacientes (4 pacientes con enfermedades hematológicas y 2 trasplantados, uno renal y

otro cardíaco). Todos ellos continuaron controles trimestrales con analítica, que incluía las pruebas de función hepática, función renal, fósforo, CV y elemental y sedimento.

Los restantes 17, se controlaron con CV y analítica general, incluidas las transaminasas y la bilirrubina cada 2-3 meses por el servicio de Hepatología. Ninguno de ellos presentó una reactivación viral. Las causas de no recibir tratamiento antiviral fueron en 6 pacientes, porque sólo iban a recibir de 1 a 3 ciclos de rituximab y en 4 por presentar un importante deterioro clínico relacionado con la enfermedad de base (supervivencia < 6 meses), por lo que en estos 10 se decidió control analítico. Los 7 restantes, el hepatólogo consensuó con el paciente la actitud a seguir, decidiendo realizar controles analíticos sin pautar tratamiento antiviral. Los controles se hicieron de la misma manera.

En un paciente con antiHBc aislado durante el seguimiento se detectó la negativización del antiHBc.

4.3.4. Análisis de los pacientes antiVHC positivo

Se trataron un total de 16 pacientes con antiVHC positivo, 10 hombres y 6 mujeres, con unas medianas de edad de 51 (35-63) y 59 (31-79) años, respectivamente. Las características generales de los pacientes están descritas en la tabla 9. Fueron tratados preferentemente con rituximab (6 pacientes), basiliximab (3 pacientes) y trastuzumab (2 pacientes). Los restantes recibieron cetuximab, adalimumab, etanercept y natalizumab. La patología de base está descrita en la tabla 9, con prácticamente la mitad de los pacientes (7) tratados por causas oncológicas (4 tumores hematológicos y 3 tumores sólidos). Un 25% de los pacientes presentaban un tumor hematológico.

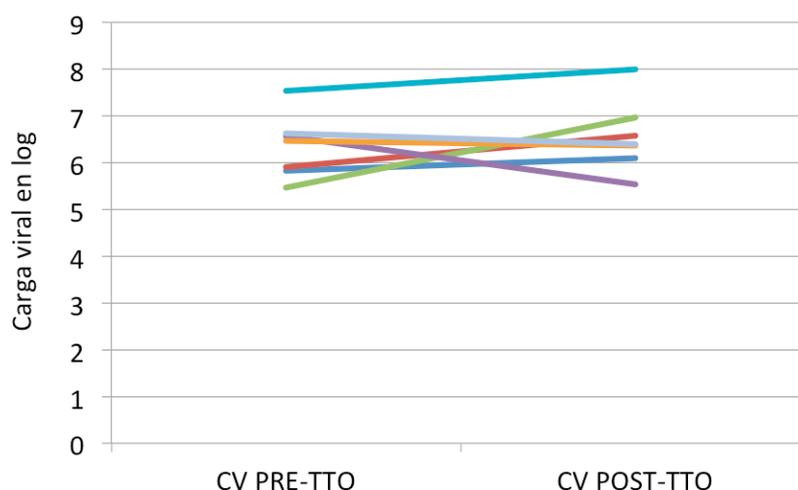
La mitad de los pacientes estaban coinfectados por VHB, de éstos, el 62% (5/8) presentaba un antiHBc positivo aislado. Ningún paciente presentaba un AgHBs positivo o CV VHB positiva. Un paciente estaba coinfectado con el VIH.

Los genotipos más frecuentes fueron el genotipo 1, con un 61,5%, seguido del genotipo 3, con un 23%. En 2 pacientes se desconocía el genotipo. El 81% de los pacientes tenían un a CV positiva. Tres pacientes tenían una CV negativa, uno de ellos tras haber sido tratado para el VHC y alcanzar una RVS.

Tabla 9. Características generales de los pacientes antiVHC positivos	
Sexo (N)	
Hombre/mujer	10/6
Edad	Mediana (rango)
Hombre/mujer	51(35-63)/59(31-79)
Genotipo	
1	8
3	3
Desconocido	2
Serología VHC	
VHC CV positiva	13
VHC CV negativa	3
RVS	1
CV pretratamiento (Media \pm DS)	6.34 \pm 0.598
Coinfección VHB	
AgHBs positivo	0
AntiHBc positivo aislado	5
AntiHBc positivo + antiHBs positivo	3
CV HBV positiva	0
Coinfección VIH	1
Enfermedad de base	
Nefropatía	1
Trasplante hepático	2
Trasplante de órgano sólido, no hepático	2
Tumores hematológicos	4
Tumores no hematológicos	3
Otros (Enfermedad Crohn, espondiloartropatía, esclerosis múltiple)	4
Fármaco administrado	
Rituximab	6
Basiliximab	3
Bevacizumab	2
Natalizumab	1
Cetuximab	1
Etanercept	1
Trastuzumab	1
Adalimumab	1

Los pacientes fueron seguidos durante una mediana de 29 meses (0-54). No se detectó ningún episodio de reactivación. Todos los pacientes con CV positiva fueron controlados por el servicio de Hepatología, salvo uno de ellos que continuó controles en su centro de referencia. La media de la CV de los pacientes pretratamiento fue 6.34 ± 0.598 y postratamiento 6.21 ± 0.801 (PNS). Se dispone de la CV pre y postratamiento en 7 de ellos. En la figura 7, se muestra la evolución de las CV pre y postratamiento. Sólo 3 de los 7 pacientes presentaron un ascenso en la CV (todos ellos inferior a 0.6 log), 2 pacientes trasplantados (un paciente trasplantado cardíaco y otro hepático) y un paciente en tratamiento con etanercept para una espondiloartropatía. De cualquier manera, el ascenso fue inferior a 1 log, por lo que no se consideró una reactivación.

Fig. 7. Evolución de la CV pre y post-tratamiento.



Seis pacientes fueron tratados con rituximab y ninguno de ellos presentó datos de reactivación viral. En tres de los pacientes se dispone de la CV pre y postratamiento y ninguno de ellos presentó un aumento mayor de 0.5 Log respecto a la basal. Los restante 3 pacientes, aunque no se dispone de CV, ninguno de ellos presentó un aumento de las transaminasas por encima de 2 veces su valor normal durante el seguimiento.

Actualmente, 4 de los pacientes han sido tratados con éxito con antivirales de acción directa y otros dos están pendientes de iniciar el tratamiento. Otros 7 pacientes han fallecido, todos ellos por causas relacionadas con su enfermedad de base. Uno de los pacientes dejó de acudir a las consultas de seguimiento.

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

La instauración del programa PRESCRIB en el sistema de prescripción electrónica asistida del HUMV, permitió lograr un cribado de la mayoría de los pacientes tratados con fármacos biológicos, independientemente del fármaco prescrito, el servicio de procedencia o la enfermedad de base. El uso de esta herramienta ha permitido al hospital incrementar la tasa de cribado del 50% antes de la fase de implementación, a más del 90% durante la fase de universalización, tanto para el AgHBs como para la detección del antiVHC. De modo similar, la utilización del antiHBc como marcador de cribado de la infección por el VHB, ascendió desde el 29% al 85%, hecho determinante para el diagnóstico de la infección oculta por VHB.

Con respecto al VHC, el PRESCRIB ha permitido alcanzar unas tasas de cribado mediante la determinación del antiVHC superiores al 90% en todos los servicios, independientemente del fármaco y la patología de base, lo que ha permitido el diagnóstico de una infección previa o actual por VHC en dieciséis casos, de los cuales trece presentaban una infección activa.

Estos resultados probablemente son consecuencia no sólo de la implementación de esta herramienta electrónica, sino del proyecto global que se inició con un curso de formación en varias fases.

Los sistemas de PEA han permitido aumentar la seguridad y reducir errores de prescripción (en posología, dosis...) y los efectos adversos (174), así como mejorar la comunicación médico-farmacéutico, logrando una mejor atención médica. El proyecto PRESCRIB estableció un sistema innovador que desarrolla las capacidades del sistema PEA introducido en nuestro centro unos años antes. Esta aplicación ha permitido incluir unas alertas que sirven como recordatorio a los médicos que prescriben fármacos biológicos sobre el riesgo de reactivación de los virus hepatotropos.

En la actualidad existen otras aplicaciones en los sistemas de PEA en relación al riesgo de reactivación viral. Por ejemplo, en un centro oncológico, se observó un incremento de la tasa de cribado al añadir una opción de solicitud de serología, que aparecía al prescribir rituximab, pasando de un cribado del 3,7% al 68,7% (205). El sistema de PEA también se ha utilizado para crear una alerta que incluía un recordatorio de la necesidad de cribado y de profilaxis en los pacientes tratados con quimioterapia, logrando un aumento de las tasas de cribado, similar a nuestro centro, pasando de un 40 a un 99% y un incremento de la profilaxis del 39% al 95%. Con esta medida lograron reducir al 0% los episodios de reactivación, lo que apoya la utilidad

de los sistemas PEA (206) y la necesidad de implementar este tipo de sistemas, por la rentabilidad limitada de los cursos de formación. No obstante, nosotros creemos que los cursos de formación han resultado claves en las cifras relativamente altas en la primera fase de este proyecto.

En otro estudio se implementó una aplicación en la que un farmacéutico confirmaba si los pacientes en quienes se prescribía una quimioterapia, habían sido previamente cribados para antiHBs/antiHBc y CV de VHB, logrando un aumento de la tasa de cribado del 71% al 84% y del 44 al 69%, respectivamente (207).

Varias publicaciones han demostrado que algunos especialistas están menos concienciados con el riesgo de reactivación viral y, en concreto, los especialistas de Oncología Médica efectúan el cribado en menos del 20% de sus pacientes (208, 209). Nosotros también hemos observado que los especialistas de Oncología de nuestro centro tienen unas menores tasas de cribado, no logrando sobrepasar el 50 % en este grupo en la fase de implementación, mientras el resto de especialidades alcanzaron el 80%. De hecho, en algunas publicaciones se ha observado una tendencia a ignorar las notificaciones de los sistemas PEA en función de la importancia que se da a esta notificación (192). Este problema fue solucionado realizando un cribado dirigido desde la Unidad de Hepatología, demostrando la necesidad de un acercamiento interdisciplinar a este problema.

Nuestra tasa de cribado es discretamente superior a lo publicado anteriormente, probablemente por el elevado porcentaje de especialistas de Reumatología y Hematología en nuestra muestra. Estos especialistas se han mostrado sistemáticamente más concienciados con este problema que los especialistas de Oncología. En nuestro estudio, los especialistas de Oncología sólo representaron el 25% de los médicos.

Un correcto cribado de la infección por el VHB, exige la determinación de AgHBs y antiHBc, dado que el primero, es por definición negativo en las infecciones ocultas por VHB. En este sentido y aunque el riesgo de reactivación es menor en los pacientes con OBI, éste puede ser significativo en determinadas circunstancias, por ejemplo, cuando el paciente recibe simultáneamente rituximab o corticoides asociado a quimioterapia convencional, o en el TMO. Si bien, la tasa de cribado de antiHBc es más baja que la de AgHBs, una cifra del 85%, se puede considerar aceptable para un programa de estas características.

En algún estudio, se ha sugerido que los pacientes con antiHBc aislado presentan un mayor riesgo de reactivación, que aquéllos en los que coexisten los anticuerpos frente al AgHBc y

AgHBs (93). En nuestro estudio sólo el 16% tenía un antiHBc positivo aislado. No obstante, y debido a la ausencia de reactivaciones, no hemos podido evaluar el riesgo diferencial en los pacientes que presentan estos 2 perfiles serológicos. Aunque se puede considerar una anécdota, de los únicos 2 pacientes antiHBc positivo con DNA-VHB detectable, uno de ellos presentó niveles de antiHBs >1000UI/mL, mientras el otro paciente tenía una serología antiHBc positivo aislado.

Más de la mitad de los pacientes de este estudio han sido tratados con fármacos biológicos antiCD20 (Rituximab) y antiTNF-alfa (infliximab, adalimumab, etanercept y golimumab). El rituximab es el fármaco en el que mayor es la evidencia de riesgo de reactivación VHB y sobre el que más publicaciones existen. Aun así, no se efectúa de forma rutinaria un cribado correcto (210), como lo demuestra el hecho de que cerca de un 30% de los pacientes AgHBs positivo no recibieron tratamiento antiviral, a pesar de tener una clara indicación para el mismo. Con nuestra aplicación hemos logrado el cribado de la inmensa mayoría de los pacientes tratados con rituximab y el inicio de un tratamiento profiláctico en aquéllos en que se consideró indicado.

El uso de fármacos biológicos antiTNF-alfa para el tratamiento de la EII o de otras enfermedades reumatológicas, presenta un discreto incremento del riesgo de reactivación del VHB. No existen datos suficientes en la literatura que avalen que este incremento es superior con unos fármacos antiTNF-alfa frente a otros. De modo análogo a lo que hemos expuesto con el rituximab, el riesgo de reactivación parece mayor en los pacientes antiHBs negativo (211).

Cualquier sistema destinado a evitar reactivaciones de los virus VHB y/o VHC, (sea electrónico o de otro tipo) será tanto más crítico, cuanto mayor sea la prevalencia de la infección a cribar. En España la prevalencia de AgHBs tienen unas cifras de prevalencia bajas de 0,7% de AgHBs, 6.7% de antiHBc y 1,19% antiVHC (5). En la población que hemos analizado, la prevalencia AgHBs es discretamente más baja que los datos de nuestra población general, lo que probablemente se debe a un sesgo de selección de la población. Sin embargo, las cifras de antiVHC y antiHBc son muy similares a las del mismo rango de edad.

Como hemos comentado, la prevalencia VHC es similar a la descrita en la población general, aunque el porcentaje de pacientes virémicos (81%) es algo mayor que los últimos datos publicados, probablemente también por un sesgo de selección. La población estudiada (pacientes con enfermedades hematológicas, trasplantados y pacientes con nefropatía) presenta una prevalencia mayor de pacientes virémicos. Además, el estudio está realizado antes de la introducción de los nuevos AADs.

Aplicando tasas de reactivación tan conservadoras como un 25% de los pacientes con AgHBs positivo y un 5% de los pacientes AgHBs negativo con antiHBc positivo, la introducción del programa PRESCRIB, nos permitió evitar al menos 4 episodios de reactivación viral VHB. Es más, dado que, cerca del 35% de los pacientes AgHBs negativo antiHBc positivo recibieron tratamiento con rituximab, que como ya hemos expuesto, presenta tasas de reactivación de hasta el 20%, es probable que el número de episodios de reactivación evitados sea mayor (212).

Además de los pacientes AgHBs positivo (4 pacientes) y AgHBs negativo y antiHBc positivo con CV positiva (2 pacientes), recibieron tratamiento profiláctico otros 10 pacientes. El resto de pacientes fue valorado individualmente en función del riesgo de reactivación y de la comorbilidad, decidiendo iniciar tratamiento antiviral o realizar controles serológicos trimestrales, como indican las guías. No se ha observado ningún episodio de reactivación VHB. En la actualidad, no disponemos de ningún factor que nos permita decidir la mejor actitud a seguir en los pacientes con OBI y, de hecho, en un estudio, incluso, se vio que la CV positiva pretratamiento no permitía diferenciar los pacientes en riesgo de reactivación de los que no lo tienen (144), aunque las guías recomiendan una profilaxis antiviral en este subgrupo de pacientes. Este estudio fue realizado entre 2012 y 2013, cuando todavía la actitud de control trimestral con CV en pacientes con rituximab era considerada adecuada; actualmente, aunque las guías de práctica clínica no lo recomiendan específicamente, cada vez existen más publicaciones a favor de una profilaxis en los pacientes tratados con rituximab y, probablemente, actualmente, al menos los 7 pacientes que recibieron más de 3 dosis y no tenían un mal pronóstico vital, habrían recibido una profilaxis. Por los resultados de nuestro estudio parece que una correcta selección de los pacientes en riesgo (pacientes tratados con quimioterapia o corticoides asociados, más de 6 dosis de rituximab) podría permitir realizar un tratamiento profiláctico sólo en algunos pacientes, aunque son necesarios estudios prospectivos y, probablemente, la aparición de nuevas técnicas diagnósticas, como la medición del cccDNA intrahepatocitario, nos permitirán afinar qué pacientes con OBI deben y no deben recibir tratamiento.

El PRESCRIB ha logrado prácticamente equiparar el cribado AgHBs y antiHBc (94% vs 85%). Aunque en las encuestas realizadas, los médicos prescriptores refieren un cribado similar de ambos (166), en la práctica clínica, como hemos observado en nuestro estudio, el cribado antiHBc es menor que el AgHBs, probablemente por la falta de conocimiento de la infección oculta VHB por muchos de ellos. La diferencia entre el cribado antiHBc y AgHBs en nuestro

estudio derivó de los pacientes en que el médico consideró que la serología era negativa tras confirmar el AgHBs negativo, sin reparar en la falta de datos sobre antiHBc, a pesar de que el programa pregunta específicamente por ambos. Es de resaltar, que el cribado antiHBc entre los gastroenterólogos en la fase de implementación fue sólo del 77%, lo que sugiere, que incluso entre este grupo de especialistas, existe un deficiente conocimiento del riesgo de reactivación VHB en pacientes con OBI.

En el caso de los pacientes con antiVHC positiva, la intención inicial del estudio era realizar un cribado para conocer la prevalencia VHC en este grupo de pacientes y realizar un seguimiento y tratamiento posterior de los mismos. Por esta razón, probablemente, el seguimiento para descartar un episodio de reactivación viral no haya sido totalmente correcto. De cualquier manera, ningún paciente ha presentado un episodio de reactivación clínica, ya que se dispone de PFH de todos los pacientes pre y postratamiento. Si bien es cierto, que sería necesario conocer las CV de todos, tanto pre como postratamiento, para asegurar que no ha existido ningún episodio de reactivación serológica.

De todos modos, es probable que dado que el riesgo de reactivación VHC en estos pacientes es menor que en los pacientes VHB positivo y, que la prevalencia VHC es menor que VHB (incluyendo AgHBs positivo y antiHBc positivo), es más complicado lograr determinar el verdadero riesgo de estos pacientes. Además, en este caso, la reactivación parece estar relacionada principalmente con pacientes TMO o tratados con rituximab, que en nuestra corte son sólo 6 de los pacientes. Se trata de un número reducido de pacientes y sería necesario realizar un seguimiento protocolizado de un mayor número para valorar el riesgo real de reactivación VHC en pacientes tratados con inmunosupresores. De cualquier manera, el PRESCRIB representa una herramienta claramente idónea para poder detectar estos pacientes, ya que se ha obtenido una tasa de cribado superior al 90%.

Una limitación de este estudio, ha sido el análisis retrospectivo de los pacientes, lo que también limita, en parte el análisis de los resultados.

5.2. ¿EXISTE JUSTIFICACIÓN PARA UN CRIBADO DEL VHB Y VHC EN PACIENTES SOMETIDOS A TRATAMIENTO BIOLÓGICO?

El punto de partida de este estudio es la necesidad o no de realizar un cribado del VHB y VHC en pacientes sometidos a tratamiento biológico. Partiendo de esta hipótesis, analizaremos la oportunidad de dicho cribado. No comentaremos tan profundamente la indicación o no del cribado del VHC, porque, aunque en nuestro centro se está realizando, aún no existen recomendaciones para ello.

Según la Organización Mundial de la Salud, el **cribado o screening** consiste en la *identificación presuntiva, con la ayuda de pruebas, exámenes u otras técnicas susceptibles de aplicación rápida, de los sujetos afectados por una enfermedad o por una anomalía que hasta entonces había pasado desapercibida*. Es una medida de prevención secundaria, cuya finalidad básica es disminuir la incidencia de complicaciones derivadas de una patología. El cribado de una determinada patología se define por una serie de criterios generales entre los que se encuentran: La patología objeto del cribado debe ser frecuente; debe ser lo suficientemente grave como para ser objeto de una atención preferente; su curso clínico debe ser conocido y puede ser diagnosticado antes de la aparición de los síntomas; los test de diagnóstico deben ser sencillos, mínimamente invasivos, reproducibles, y tener alto valor predictivo positivo (alta sensibilidad); la enfermedad o alteración diagnóstica debe ser una enfermedad tratable y el tratamiento en el estadio presintomático debe reducir la mortalidad o las complicaciones graves de manera más marcada que el tratamiento tras la aparición de los síntomas y, finalmente; el cribado debe ser coste-efectivo. Vamos a revisarlos uno a uno:

La patología objeto del cribado debe ser frecuente. Como ya hemos comentado anteriormente, la prevalencia en España de AgHBs ha descendido en los últimos años, debido a las estrategias de vacunación principalmente, pasando de una zona de endemicidad media a una zona de endemicidad baja, menor del 1%, pero la prevalencia de antiHBc se mantiene por encima del 5 % de la población. Dado que el riesgo de reactivación no está circunscrito sólo a los pacientes AgHBs positivo, aunque sea superior en este grupo, los pacientes en potencial riesgo de reactivación serán cercanos al 6-8% de los tratados con inmunosupresores. Aunque existe una gradación en el riesgo de reactivación viral de los pacientes, no es en absoluto desdeñable, alcanzando unas tasas máximas con prácticamente un 100% de reactivación en pacientes con TMO con AgHBs positivo y mínimas en pacientes con OBI que reciben dosis bajas de

corticoides (< 10mg), como se describe en la tabla 1. Es importante tener en cuenta que la asociación de corticoides a otras QT o el uso de rituximab, sólo o combinado con quimioterapia, así como la asociación de distintos inmunosupresores, aumentan el riesgo basal.

En el HUMV, con un área asistencial de unos 350000 pacientes, se prescribieron unos 1000 fármacos biológicos en un año (mayo 2012 a mayo 2013), lo que supone unos 285/100000 fármacos biológicos/habitantes-año. Es previsible que el número de pacientes que reciban un fármaco biológico se incremente en los próximos años, dada la existencia de múltiples moléculas en estudio con dianas para distintos tipos de enfermedades. A mayor escala, en España, la prevalencia global de pacientes con cáncer es superior a 1.5×10^6 , de los cuales un 20-30% reciben quimioterapia (213). La Sociedad Española de Oncología ha estimado un incremento del 70% de la prevalencia de cáncer en la población española en las próximas décadas, conllevando, por tanto, también a un aumento del uso de fármacos inmunosupresores en este grupo de pacientes, y, por consiguiente, el número de pacientes en riesgo de reactivación viral si no se realiza un cribado adecuado. Con estas prevalencias y sin cribado, sería esperable una incidencia de varios cientos de episodios de reactivación viral cada año. Finalmente, es importante tener en cuenta que el cribado de pacientes según la existencia o no de factores de riesgo para la infección VHB es erróneo, siendo preciso un cribado global de la población en riesgo (214). En efecto, el cribado en función de algunos factores de riesgo, como el país de procedencia, no permitiría detectar a más del 50% de los pacientes (215).

La patología debe ser lo suficientemente grave como para ser objeto de una atención preferente. Una vez se establecida la hepatitis, incluso en aquellos grupos con baja probabilidad de reactivación, la probabilidad de que se presente un episodio de hepatitis aguda severa asciende hasta el 20-25% y, dentro de este grupo, la mortalidad puede ascender hasta un 80% (93, 117). En el caso de que se establezca un fallo hepático agudo, con frecuencia el trasplante hepático estará contraindicado si la patología de base es tumoral.

También a la inversa, el desarrollo de una hepatitis aguda severa obliga a retrasar o suspender el tratamiento inmunosupresor hasta la resolución de la misma y, a veces, de modo indefinido, con un probable empeoramiento de la enfermedad de base o la progresión tumoral.

Su curso clínico debe ser conocido y puede ser diagnosticado antes de la aparición de los síntomas. La reactivación tiene un curso claro y conocido (figuras 1a y 1b), con una elevación inicial de la carga viral, durante el tratamiento inmunosupresor (reactivación viral) y un

periodo posterior de reconstitución inmune, normalmente tras la supresión del fármaco, que lleva al sistema inmune a reconocer los hepatocitos infectados, produciendo una hepatitis, que puede variar desde una hepatitis paucisintomática con una ligera elevación de las transaminasas a una hepatitis severa en un 20-25% de los pacientes e incluso un fallo hepático agudo y la muerte.

Los test de diagnóstico deben ser sencillos, mínimamente invasivos, reproducibles, y tener alto valor predictivo positivo (alta sensibilidad). El cribado se debe realizar en todos los pacientes que van a ser sometidos a tratamientos inmunosupresores o quimioterápicos, previo al inicio del mismo, como recomiendan las sociedades AEEH, EASL o AASLD. Debe realizarse mediante la determinación del AgHBs y antiHBc. En los pacientes en que resulten positivos, además debe realizarse una CV. Todas estas determinaciones tienen una alta sensibilidad y especificidad, de hecho, la CV del VHB permite cuantificar niveles tan bajos como 15 UI/mL y por debajo de este límite permite detectar la existencia o no, aunque no cuantificarla.

La enfermedad o alteración diagnóstica debe ser una enfermedad tratable y el tratamiento en el estadio presintomático debe reducir la mortalidad o las complicaciones graves de manera más marcada que el tratamiento tras la aparición de los síntomas. Diversos estudios y revisiones sistemáticas han demostrado que el tratamiento antiviral con análogos de nucleós(t)idos disminuye el riesgo de reactivación viral en pacientes con AgHBs positivo o CV-VHB positiva y lo recomendable es iniciar el tratamiento al menos una semana antes del comienzo del tratamiento inmunosupresor y continuar al menos 6-12 meses tras la finalización del mismo (216) o continuarlo de modo indefinido, si así se indica por la situación basal de la infección VHB (hepatitis B crónica con alta replicación viral). El tratamiento antiviral preventivo es más eficaz que el tratamiento de la reactivación una vez producida (139). En los pacientes con una carga viral elevada o que requieren una inmunosupresión muy prolongada, estaría indicado el tratamiento con análogos de alta barrera genética, como tenofovir o entecavir, con el objetivo de evitar la aparición de resistencias a lamivudina. En los pacientes con CV baja, el mejor tratamiento no está todavía establecido. Recientemente, se ha sugerido que el riesgo de fracaso con lamivudina es particularmente alto en pacientes con alta carga viral, cirrosis hepática, tratamiento con rituximab y/o metástasis a distancia, en los que el tratamiento con fármacos de elevada barrera genética serían de primera elección (217). De hecho, un estudio demostró la superioridad de entecavir frente a lamivudina en pacientes tratados con R-CHOP para el linfoma (143).

En los pacientes con AgHBs negativo anti-HBc positivo, la profilaxis de la reactivación del VHB no está bien establecida y, probablemente, sea apropiado adecuarla al grado teórico de riesgo individual, como varios estudios han sugerido. Si el DNA-VHB es positivo, se debe administrar tratamiento antiviral profiláctico. Otro grupo en el que se ha recomendado la profilaxis antiviral, son los pacientes tratados con rituximab. En los demás casos, se recomienda controlar estrechamente la evolución del paciente, preferentemente mediante la monitorización del DNA-VHB en el suero, con el fin de detectar precozmente la reactivación del VHB, en cuyo caso se debe proceder a la administración inmediata de tratamiento antiviral. De forma prospectiva, en Italia se observó que el cribado de pacientes con tumores sólidos antes de recibir quimioterapia fue muy eficaz. De los 478 pacientes incluidos en el ensayo se observó al menos un marcador del VHB en 96 casos (20%), de los cuales 21 fueron AgHBs positivo, 17 anti-HBc positivo aislado y 58 anti-HBc/anti-HBs positivo. Se efectuó profilaxis en todos los pacientes AgHBs y tratamiento precoz en las 5 seroreversiones detectadas, con desaparición completa de la viremia en todos los casos (218). En los pacientes que reciben un tratamiento inmunosupresor por trasplante de órgano sólido también debe efectuarse un cribado adecuado de la infección por VHB. La profilaxis con lamivudina ha demostrado su eficacia, aunque los últimos trabajos sugieren que, debido a su alta tasa de resistencias y a la duración prolongada del tratamiento inmunosupresor, sea recomendable el uso de antivirales con menor tasa de resistencias (entecavir o tenofovir). Finalmente, el tratamiento con biológicos de portadores del VHB con psoriasis, es seguro si se efectúa un cribado y una profilaxis adecuadas (219, 220). La profilaxis con lamivudina también se ha mostrado eficaz en pacientes con artritis reumatoide tratada con fármacos anti-TNF-alfa, incluso en zonas de alta endemicidad del VHB (221). En nuestro estudio, tras la valoración de cada uno de los pacientes, se inició profilaxis con tenofovir en aquellos con mayor riesgo: pacientes AgHBs positivo, con DNA-VHB positivo, trasplantados y algunos pacientes que recibieron rituximab, sin haber observado durante el seguimiento ningún episodio de reactivación, pero como ya se ha comentado, probablemente, actualmente, la mayoría de los pacientes que recibieron rituximab habrían recibido profilaxis.

El cribado debe ser coste-efectivo. Un estudio en tumores sólidos demostró que el cribado de la reactivación VHB no era coste-efectivo en pacientes con enfermedad metastásica, muy probablemente por la mortalidad asociada. Sin embargo, la realización del AgHBs en el resto de pacientes oncológicos, sí que fue coste-efectiva (222). En nuestro estudio la mediana de supervivencia de los pacientes oncológicos fue de 16 meses, superando el 70% (12/17) el

primer año de seguimiento, por lo que, probablemente, el programa habrá resultado coste-efectivo, aunque no se ha hecho un cálculo en este sentido.

Más clara fue la relación de coste-efectividad en el contexto de los linfomas; el cribado del VHB mediante el AgHBs en los pacientes con linfoma que van a recibir R-CHOP resultaría coste-efectivo en cualquier territorio con una prevalencia del AgHBs > 0,2%, lo que incluye países como Estados Unidos, Canadá, Australia y la mayoría de países europeos (223). Como nuestro estudio tiene una prevalencia AgHBs positivo superior, podemos asumir que es coste-eficaz. En otro tipo de poblaciones, un reciente estudio de coste-efectividad en pacientes con una enfermedad inflamatoria intestinal demostró un claro coste-beneficio en pacientes del Sur de Europa (224). Está pendiente de aclaración, si la inclusión del marcador anti-HBc también resulta una práctica coste-efectiva en esta situación.

La determinación de la serología también nos permite conocer aquellos pacientes con serología negativa, en los que es recomendable indicar la vacunación. La vacunación evitaría la posibilidad de una primoinfección durante el periodo de inmunosupresión, que podría favorecer el desarrollo de una hepatitis severa o la progresión a una hepatopatía crónica, precisamente por ese defecto del sistema inmune, necesario para la eliminación, al menos parcial (OBI), del virus. Las tasas de respuesta de estos pacientes tras 3 dosis de la vacuna, debido a la inmunosupresión farmacológica y derivada de la enfermedad de base (sobre todo en pacientes con enfermedades oncohematológicas), son mucho menores a la población general, en torno al 50% (225). Tras la vacunación es recomendable confirmar el estado de antiHBs. Para lograr un aumento de la tasa de inmunización existen varios mecanismos, como son dar hasta 3 nuevas dosis de la vacuna, doblar la dosis de la vacuna o utilizar vacunas nuevas más inmunogénicas (216).

En cuanto a los pacientes VHC, en la actualidad no existen guías clínicas que recomienden el cribado de modo sistemático en pacientes tratados con fármacos biológicos, como hemos comentado en la introducción. Aunque el riesgo de reactivación parece menor, cuando se produce, existe riesgo de desarrollar una hepatitis aguda grave. Es recomendable conocer el estado serológico de estos pacientes, para, además, poder diferenciar entre un episodio de hepatitis aguda VHC (no olvidemos que en la actualidad una de las principales causas de infección aguda es la nosocomial y estos pacientes que precisan tratamientos parenterales están más expuestos) frente a una reactivación, que supondría un manejo diferente. Además, existen en la actualidad múltiples tratamientos antivirales con tasas de respuesta cercanas al 100% (226-229) con una duración corta de tratamiento de unas 12 semanas o incluso 8, en

pacientes seleccionados, por lo que es recomendable realizar el cribado y consensuar con el Hepatólogo el manejo de estos pacientes y el tratamiento, valorando, en función del pronóstico y de la urgencia del tratamiento inmunosupresor, la recomendación de realizar previamente un tratamiento antiviral o no. Un tercio de los pacientes desconoce su enfermedad y en algunas ocasiones incluso puede tener alguna relación etiológica, como es el caso de pacientes con un linfoma o con insuficiencia renal en estadio V que hayan necesitado un trasplante renal.

5.3. PROBLEMAS DEL PROGRAMA PRESCRIB Y POTENCIALES MEJORAS.

Como se ha comentado anteriormente, el conocimiento sobre el riesgo de reactivación viral es muy escaso en una proporción nada despreciable de los médicos que prescriben fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores. De hecho, incluso en aquéllos que conocen esta posibilidad, la percepción del riesgo que puede implicar es escasa, como se vio en el estudio publicado por Lee et cols, ya comentado (208). La utilización de sesiones formativas es un punto inicial para lograr un incremento de las tasas de cribado, pero como se ha demostrado en nuestro estudio, sólo consigue una mejoría parcial, que resulta insuficiente. El cribado fue especialmente bajo entre los médicos oncólogos, que no alcanzaron el 50% en la fase de implementación. En el resto de grupos, aunque las tasas de cribado resultaron buenas, por encima del 80% en la fase de implementación, aún así fueron insuficientes, dado que lo que se buscaba con este proyecto era un cribado universal de la población de riesgo. Para lograr un cribado óptimo, cercano al 100%, probablemente, será necesario un trabajo conjunto de las distintas sociedades, que permita ampliar los conocimientos de los médicos y permita alcanzar una postura unificada entre las distintas sociedades de Hepatología, pero también con sociedades de otras especialidades implicadas, como las de Oncología, Hematología o Reumatología, entre otras.

Un primer problema en la fase de implementación fue, que el cribado se realizó de un modo voluntario, tanto por parte del médico, que debía entregar el volante, como, por parte del paciente que debían realizarse la extracción sanguínea. Estos paciente, con controles frecuentes y múltiples extracciones, no es raro que prefieran evitar alguna de ellas. Por esta razón, para incrementar el cribado inicial, fue necesario realizar un cribado dirigido desde el Servicio de Hepatología y la implicación del Hospital de Día Médico en el proyecto. El servicio de Hepatología, se ocupaba de comprobar la existencia o no de la serología. Si ésta se

desconocía previamente a la dispensación del fármaco, en el momento de la venoclisis, se realizaba la extracción. El Servicio de Hepatología tenía que encargarse de entregar los volantes en el Hospital de Día Médico. Para automatizar el sistema, el programa podría preguntar al médico si la medicación se dispensará en el HDM, y si es así, generar el volante el día que se indique que se va a administrar la medicación en el propio HDM. Si la medicación es ambulatoria, el programa podría generar el volante en la propia consulta y se le entregaría al paciente en ese momento, como se viene haciendo. Con estos pacientes, sería necesario diseñar otro punto de control. En una publicación, se implementó otra aplicación en el sistema de prescripción, en la que era el farmacéutico el que confirmaba si se había realizado el cribado en pacientes que iban a recibir quimioterapia y si no se disponía de serología avisaba a su médico responsable, esto permitiría asegurar el control de los pacientes que no acuden a HDM (207).

Un segundo problema que se ha observado, es, que algunos médicos, al realizar una pregunta unificada de todas las serologías, tras determinar que el AgHBs es negativo, no se percatan de la falta de antiHBc, lo que ha llevado a un menor cribado antiHBc frente a AgHBs y antiVHC. Probablemente, disociar en tres apartados diferentes (AgHBs, AntiHBc y antiVHC) con tres opciones cada uno (positivo, negativo y desconocido), que obliguen a contestar a cada uno de ellos por separado, podría permitir solucionar este problema.

Otra posible mejora del programa, para no duplicar las consultas, podría ser la de recordar, cada vez que se confirma el tratamiento al acudir a una revisión, la necesidad de realizar un control de la CV-VHB en aquéllos pacientes en que la serología para antiHBc es positiva. Esto permitiría, realizar un primer control por parte de los médicos de Hepatología, cuando el sistema registra que el paciente tiene un resultado positivo, pero tras analizar los riesgos del paciente (enfermedad de base y tratamientos concomitantes), de una manera presencial o través del propio sistema, en aquéllos que no precisen un tratamiento antiviral, se podría derivar de nuevo a su médico con una recomendación de cribado con CV trimestral. Al prescribir de nuevo el fármaco, el programa se ocuparía de recordar la necesidad de cribado.

En los pacientes con serologías negativas es muy recomendable la vacunación para el VHB. Este recordatorio también podría incluirse en aquéllos con serología negativa (*No existe riesgo de reactivación viral, valorar la vacunación del paciente si el antiHBs es negativo*).

Por último, el próximo paso de este proyecto es ampliar la alerta a todos aquellos fármacos que presentan un riesgo aumentado de reactivación viral. Al realizar esta ampliación, sería recomendable, probablemente, estratificar el riesgo, indicando al médico si el riesgo es elevado, moderado o bajo, remarcando que en los pacientes con riesgo elevado o moderado es recomendable no iniciar el tratamiento hasta disponer de los resultados serológicos. Además, con la aceptación de varios fármacos nuevos cada año con potencial riesgo de reactivación, será necesario que esta herramienta sea muy dinámica, permitiendo incorporar en la menor brevedad todos los nuevos fármacos en los que surja esta alerta, independientemente de la familia a la que pertenezcan (fármacos biológicos, inmunomoduladores, quimioterápicos, AAD o cualquier otro tipo).

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La implantación de la nueva aplicación en el sistema PEA ha permitido cribar el AgHBs y antiVHC en más del 90% de los pacientes que han recibido tratamientos biológicos en nuestro centro. También ha permitido alcanzar unas tasas de cribado de antiHBc del 85% en estos pacientes.
2. Este programa ha permitido detectar a 73 pacientes (4 AgHBs y 69 antiHBc) en riesgo de reactivación del VHB. El tratamiento profiláctico de algunos pacientes y el seguimiento con DNA-VHB y pruebas de función hepática en otros, ha permitido evitar potenciales episodios de reactivación VHB. De hecho, en esta serie no se ha detectado ninguna reactivación del VHB.
3. El programa ha permitido detectar 16 pacientes con antiVHC positivo, un 81% de los cuales era virémico. No se ha detectado ningún episodio de reactivación viral en estos pacientes.
4. El PRESCRIB ha demostrado ser eficaz en la prevención de la reactivación viral VHB y VHC.
5. Ningún paciente precisó suspender el tratamiento biológico a causa de una reactivación viral VHB ni VHC.
6. La prevalencia de marcadores virales en los pacientes sometidos a tratamiento biológico ha sido del 0,4% para el HBsAg, del 8,2% para el antiHBc y del 1,6% para el antiVHC. La prevalencia de infección oculta VHB en los pacientes con antiHBc en nuestro centro es, al menos, del 2,9 %.
7. La implantación del sistema PRESCRIB ha facilitado la comunicación entre los especialistas encargados de la prescripción de los fármacos biológicos y los especialistas de Hepatología, permitiendo una rápida derivación de estos pacientes, que ha evitado demoras en el inicio de estos tratamientos.
8. Hemos demostrado la eficacia de un programa de cribado hospitalario de las infecciones por los virus de la hepatitis B y C en la prevención de la reactivación viral de los pacientes sometidos a tratamiento biológico.

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *The New England journal of medicine*. 2004;350(11):1118-29.
2. European Association For The Study Of The L. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2012;57(1):167-85.
3. Salleras L, Dominguez A, Bruguera M, Plans P, Costa J, Cardenosa N, et al. Declining prevalence of hepatitis B virus infection in Catalonia (Spain) 12 years after the introduction of universal vaccination. *Vaccine*. 2007;25(52):8726-31.
4. Buti M, Garcia-Samaniego J, Prieto M, Rodriguez M, Sanchez-Tapias JM, Suarez E, et al. [Consensus document of the Spanish Association for the Study of the Liver on the treatment of hepatitis B infection (2012)]. *Gastroenterología y hepatología*. 2012;35(7):512-28.
5. A cuadrado Cp, s Llerena, M Gomez, M Desaparados, L Rodriguez, A Estebanez, B Gamez, V Garcia, L puchades, MT Arias, J Cabezas, MA Serra, JL Calleja, J Crespo. Estudio de la prevalencia de la hepatitis c en la población española. Estudio PREVHEP/cohorte ETHON. *Gastroenterología y hepatología*. Febrero 2017 Volumen 40, Especial Congreso 1.
6. Echevarría JM, Ortiz, M., del Amo, J., Moreno, S., . IV Encuesta de serovigilancia de la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad. Dirección General de Atención Primaria. Documento Técnico de Salud Pública xxx, Madrid 2015.
7. Hepatitis B surveillance in Europe-2013. European Centre for Disease Prevention and Control. . Stockholm: ECDC. 2015.
8. Zanetti AR, Van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview. *Vaccine*. 2008;26(49):6266-73.
9. Norder H, Courouce AM, Coursaget P, Echevarria JM, Lee SD, Mushahwar IK, et al. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. *Intervirology*. 2004;47(6):289-309.
10. Echevarria JM, Avellon A, Magnius LO. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Spain: identification of viral genotypes and prediction of antigenic subtypes by limited sequencing. *Journal of medical virology*. 2005;76(2):176-84.
11. de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Annals of internal medicine*. 1993;118(3):191-4.
12. Moses SE, Lim Z, Zuckerman MA. Hepatitis B virus infection: pathogenesis, reactivation and management in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Expert review of anti-infective therapy*. 2011;9(10):891-9.
13. Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annual review of immunology*. 1995;13:29-60.
14. Wright TL, Lau JY. Clinical aspects of hepatitis B virus infection. *Lancet*. 1993;342(8883):1340-4.
15. Chang ML, Liaw YF. Overt acute hepatitis B is more severe in female patients. *Hepatology*. 2017.
16. Prince AM, Lee DH, Brotman B. Infectivity of blood from PCR-positive, HBsAg-negative, anti-HBs-positive cases of resolved hepatitis B infection. *Transfusion*. 2001;41(3):329-32.
17. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Seminars in liver disease*. 2003;23(1):47-58.

18. Marion PL. Use of animal models to study hepatitis B virus. *Progress in medical virology Fortschritte der medizinischen Virusforschung Progres en virologie medicale*. 1988;35:43-75.
19. Korba BE, Gowans EJ, Wells FV, Tennant BC, Clarke R, Gerin JL. Systemic distribution of woodchuck hepatitis virus in the tissues of experimentally infected woodchucks. *Virology*. 1988;165(1):172-81.
20. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2008;49(4):652-7.
21. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *The Lancet Infectious diseases*. 2002;2(8):479-86.
22. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *Journal of viral hepatitis*. 2002;9(4):243-57.
23. Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *Journal of viral hepatitis*. 2002;9(1):52-61.
24. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;52(3):886-93.
25. Tseng TC, Kao JH. Elimination of Hepatitis B: Is It a Mission Possible? *BMC medicine*. 2017;15(1):53.
26. Pol S, Lampertico P. First-line treatment of chronic hepatitis B with entecavir or tenofovir in 'real-life' settings: from clinical trials to clinical practice. *Journal of viral hepatitis*. 2012;19(6):377-86.
27. Riveiro-Barciela M, Tabernero D, Calleja JL, Lens S, Manzano ML, Rodriguez FG, et al. Effectiveness and Safety of Entecavir or Tenofovir in a Spanish Cohort of Chronic Hepatitis B Patients: Validation of the Page-B Score to Predict Hepatocellular Carcinoma. *Digestive diseases and sciences*. 2017;62(3):784-93.
28. E Suárez MSn, M Buti, M Prieto, JM Pascasio, M Rodríguez, T Casanovas, J Crespo, J Arenas, R Gómez, B Figueruela, M Diago, RM Morillas, JM Zozaya, JL Calleja, M Casado, E Molina, J Fuentes. La suspensión del tratamiento tras la pérdida del HBsAg es segura en pacientes con hepatitis crónica B (HCB) tratados con análogos de nucleósidos (AN): un estudio multicéntrico retrospectivo (HEBESAS). *Gastroenterología y hepatología*. 2016;39.
29. Rodriguez-Novoa S, Garcia-Samaniego J, Prieto M, Calleja JL, Pascasio JM, Delgado Blanco M, et al. Altered Underlying Renal Tubular Function in Patients With Chronic Hepatitis B Receiving Nucleos(t)ide Analogs in a Real-World Setting: The MENTE Study. *Journal of clinical gastroenterology*. 2016;50(9):779-89.
30. Henry L Y Chan SF, Wai Kay Seto, Wan-Long Chuang, Chi-Yi Chen, Hyung Joon Kim, Aric Josun Hui, Harry L A Janssen, Abhijit Chowdhury, Tak Yin Owen Tsang, Rajiv Mehta, Edward Gane, John F Flaherty, Benedetta Massetto, Anuj Gaggar, Kathryn M Kitrinis, Lanjia Lin, G Mani Subramanian JGM, Young-Suk Lim, Subrat K Acharya, Kosh Agarwal, and the GS-US-320-0110 Investigators*. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate

for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B

virus infection: a randomised, double-blind, phase 3,

non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1: 185-95.

31. Maria Buti EG, Wai Kay Seto, Henry L Y Chan, Wan-Long Chuang, Tatjana Stepanova, Aric-Josun Hui, Young-Suk Lim, Rajiv Mehta, Harry L A Janssen SKA, John F Flaherty, Benedetta Massetto, Andrea L Cathcart, Kyungpil Kim, Anuj Gaggar, G Mani Subramanian, John G McHutchison CQP, Maurizia Brunetto, Namiki Izumi, Patrick Marcellin,

and the GS-US-320-0108 Investigators*. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate

for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic

hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind,

phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:196-206.

32. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359-62.

33. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*. 1989;244(4902):362-4.

34. Muhlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC public health*. 2009;9:34.

35. Sola R, Cruz De Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jordi R, et al. [Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different counties of Catalonia, Spain: cross-sectional study]. *Medicina clinica*. 2002;119(3):90-5.

36. Forns MByX. Hepatitis C en España. *Medicina clinica*. 2006;127(3):113-7

37. Martinez-Bauer E, Forns X, Armelles M, Planas R, Sola R, Vergara M, et al. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain. *Journal of hepatology*. 2008;48(1):20-7.

38. Anon C, del Olmo JA, Llovet F, Serra MA, Gilabert S, Rodriguez F, et al. [The hepatitis C virus among the prison population of Valencia]. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. 1995;87(7):505-8.

39. Alonso Lopez S, Agudo Fernandez S, Garcia Del Val A, Martinez Abad M, Lopez Hermosa Sesena P, Izquierdo MJ, et al. Hepatitis C seroprevalence in an at-risk population in the southwest Madrid region of Spain. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2016;39(10):656-62.

40. Irshad M, Mankotia DS, Irshad K. An insight into the diagnosis and pathogenesis of hepatitis C virus infection. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2013;19(44):7896-909.

41. Irshad M, Ansari MA, Singh A, Nag P, Raghvendra L, Singh S, et al. HCV-genotypes: a review on their origin, global status, assay system, pathogenecity and response to treatment. *Hepato-gastroenterology*. 2010;57(104):1529-38.

42. Echevarria JM, Leon P, Pozo F, Avellon A. Follow-up of the prevalence of hepatitis C virus genotypes in Spain during a nine-year period (1996-2004). *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*. 2006;24(1):20-5.

43. Niederau C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschkamp M, Hurter D, et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology*. 1998;28(6):1687-95.

44. Bonkovsky HL, Mehta S. Hepatitis C: a review and update. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;44(2):159-82.

45. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349(9055):825-32.

46. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Croce LS, Mazzoran L, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut*. 1999;44(6):874-80.

47. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology*. 1999;29(4):1215-9.
48. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *Journal of hepatology*. 2001;34(5):730-9.
49. Hu KQ, Tong MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology*. 1999;29(4):1311-6.
50. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2009;136(1):138-48.
51. Saito T, Gale M, Jr. Regulation of innate immunity against hepatitis C virus infection. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2008;38(2):115-22.
52. Schoggins JW, Rice CM. Innate immune responses to hepatitis C virus. *Current topics in microbiology and immunology*. 2013;369:219-42.
53. Nicot F, Kamar N, Mariame B, Rostaing L, Pasquier C, Izopet J. No evidence of occult hepatitis C virus (HCV) infection in serum of HCV antibody-positive HCV RNA-negative kidney-transplant patients. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2010;23(6):594-601.
54. Quiroga JA, Avellon A, Bartolome J, Andreu M, Flores E, Gonzalez MI, et al. Detection of hepatitis C virus (HCV) core-specific antibody suggests occult HCV infection among blood donors. *Transfusion*. 2016;56(7):1883-90.
55. Arrese M, Riquelme A, Soza A. Insulin resistance, hepatic steatosis and hepatitis C: a complex relationship with relevant clinical implications. *Annals of hepatology*. 2010;9 Suppl:112-8.
56. Pathak RK, Yokode M, Hammer RE, Hofmann SL, Brown MS, Goldstein JL, et al. Tissue-specific sorting of the human LDL receptor in polarized epithelia of transgenic mice. *The Journal of cell biology*. 1990;111(2):347-59.
57. Adinolfi LE, Restivo L, Marrone A. The predictive value of steatosis in hepatitis C virus infection. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2013;7(3):205-13.
58. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Therapeutic advances in infectious disease*. 2016;3(1):3-14.
59. Domont F, Cacoub P. Chronic hepatitis C virus infection, a new cardiovascular risk factor? *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2016;36(5):621-7.
60. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1723-32.
61. Mele A, Pulsoni A, Bianco E, Musto P, Szklo A, Sanpaolo MG, et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case-control study. *Blood*. 2003;102(3):996-9.
62. Locasciulli A, Testa M, Valsecchi MG, Bacigalupo A, Solinas S, Tomas JF, et al. The role of hepatitis C and B virus infections as risk factors for severe liver complications following allogeneic BMT: a prospective study by the Infectious Disease Working Party of the

European Blood and Marrow Transplantation Group. Transplantation. 1999;68(10):1486-91.

63. Peffault de Latour R, Levy V, Asselah T, Marcellin P, Scieux C, Ades L, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after bone marrow transplantation. *Blood*. 2004;103(5):1618-24.

64. Firpi RJ, Nelson DR. Management of viral hepatitis in hematologic malignancies. *Blood reviews*. 2008;22(3):117-26.

65. Calleja JL, Crespo J, Rincon D, Ruiz-Antoran B, Fernandez I, Perello C, et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *Journal of hepatology*. 2017.

66. Crespo J, Calleja JL, Fernandez I, Sacristan B, Ruiz-Antoran B, Ampuero J, et al. Real-World Effectiveness and Safety of Oral Combination Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Genotype 4 Infection. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2017.

67. Reig M, Marino Z, Perello C, Inarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *Journal of hepatology*. 2016;65(4):719-26.

68. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *Journal of hepatology*. 2016;65(4):727-33.

69. Kozbial K, Moser S, Schwarzer R, Laferl H, Al-Zoairy R, Stauber R, et al. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with sustained virologic response following interferon-free direct-acting antiviral treatment. *Journal of hepatology*. 2016;65(4):856-8.

70. stanislas.pol@aphp.fr AcsgohcEa. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *Journal of hepatology*. 2016;65(4):734-40.

71. Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, McLauchlan J, Mutimer DJ, et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2016;65(4):741-7.

72. M Mila PS, LG Cavallaró, M Baso, S Panese, D Tempestta, S Piiovesan, A M Cattttellan, D Campagnollo, P Burrrrra, FP. Russo, A Carrllotto, P Angelli, A Varrriio, P Fabris, T Bertin, M Carrara, L Chemello, P Rovere, F Capra, G Carolo, S Lobello, S Adami, G Scrocaro, A Alberti on behalf of the NAVIIGATORE GROUP . Efficacy and safety of DAA-based oral therapy in a large cohort of HCV patients

treated in clinical practice in Italy and monitored by the NAVIIGATORE web-platform. AASLD Nov 11-15 Boston, MA

. 2016

73. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Annals of internal medicine*. 2013;158(5 Pt 1):329-37.

74. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008;23(4):512-20.

75. Crespo J, Lozano JL, de la Cruz F, Rodrigo L, Rodriguez M, San Miguel G, et al. Prevalence and significance of hepatitis C viremia

- in chronic active hepatitis B. The American journal of gastroenterology. 1994;89(8):1147-51.
76. Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. *Annals of gastroenterology*. 2015;28(2):221-8.
77. Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF, Lobello S, Chiaramonte M, Stroffolini T, et al. Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicenter Italian study. *Journal of hepatology*. 2003;39(6):1036-41.
78. Bini EJ, Perumalswami PV. Hepatitis B virus infection among American patients with chronic hepatitis C virus infection: prevalence, racial/ethnic differences, and viral interactions. *Hepatology*. 2010;51(3):759-66.
79. Kannangai R, Vivekanandan P, Netski D, Mehta S, Kirk GD, Thomas DL, et al. Liver enzyme flares and occult hepatitis B in persons with chronic hepatitis C infection. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2007;39(2):101-5.
80. Georgiadou SP, Zachou K, Rigopoulou E, Liaskos C, Mina P, Gerovasilis F, et al. Occult hepatitis B virus infection in Greek patients with chronic hepatitis C and in patients with diverse nonviral hepatic diseases. *Journal of viral hepatitis*. 2004;11(4):358-65.
81. Chen SY, Kao CF, Chen CM, Shih CM, Hsu MJ, Chao CH, et al. Mechanisms for inhibition of hepatitis B virus gene expression and replication by hepatitis C virus core protein. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(1):591-607.
82. Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, Smedile A, Maina AM, Saitta C, et al. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus-coinfected patients. *Hepatology*. 2006;43(1):100-7.
83. Wu JC, Chen CL, Hou MC, Chen TZ, Lee SD, Lo KJ. Multiple viral infection as the most common cause of fulminant and subfulminant viral hepatitis in an area endemic for hepatitis B: application and limitations of the polymerase chain reaction. *Hepatology*. 1994;19(4):836-40.
84. Chiaramonte M, Stroffolini T, Vian A, Stazi MA, Floreani A, Lorenzoni U, et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. *Cancer*. 1999;85(10):2132-7.
85. Wands JR, Chura CM, Roll FJ, Maddrey WC. Serial studies of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology*. 1975;68(1):105-12.
86. Yeo W, Chan PK, Ho WM, Zee B, Lam KC, Lei KI, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(5):927-34.
87. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *British journal of haematology*. 2007;136(5):699-712.
88. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology*. 2006;43(2):209-20.
89. Shouval D, Shibolet O. Immunosuppression and HBV reactivation. *Seminars in liver disease*. 2013;33(2):167-77.
90. Yeo W, Chan PK, Hui P, Ho WM, Lam KC, Kwan WH, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic

- chemotherapy: a prospective study. *Journal of medical virology*. 2003;70(4):553-61.
91. Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, Hwang WS, Wang MC, Lin SF, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology*. 2008;47(3):844-53.
92. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Au WY, Yueng YH, Leung AY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology*. 2006;131(1):59-68.
93. Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(4):605-11.
94. Yeo W, Zee B, Zhong S, Chan PK, Wong WL, Ho WM, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *British journal of cancer*. 2004;90(7):1306-11.
95. Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, Chen PJ, Chang MC, Tsao CJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology*. 2003;37(6):1320-8.
96. Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology*. 2001;120(4):1009-22.
97. 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(1):182-8.
98. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1742-9.
99. Ko WJ, Chou NK, Hsu RB, Chen YS, Wang SS, Chu SH, et al. Hepatitis B virus infection in heart transplant recipients in a hepatitis B endemic area. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2001;20(8):865-75.
100. Shin HS, Cho HJ, Jeon ES, Hwang HY, Kim JJ, Kim KB, et al. The impact of hepatitis B on heart transplantation: 19 years of national experience in Korea. *Annals of transplantation*. 2014;19:182-7.
101. Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nature reviews Clinical oncology*. 2012;9(3):156-66.
102. Kawsar HI, Shahnewaz J, Gopalakrishna KV, Spiro TP, Daw HA. Hepatitis B reactivation in cancer patients: role of prechemotherapy screening and antiviral prophylaxis. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O*. 2012;10(6):370-8.
103. Sagnelli E, Manzillo G, Maio G, Pasquale G, Felaco FM, Filippini P, et al. Serum levels of hepatitis B surface and core antigens during immunosuppressive treatment of HBsAg-positive chronic active hepatitis. *Lancet*. 1980;2(8191):395-7.
104. Lam KC, Lai CL, Trepo C, Wu PC. Deleterious effect of prednisolone in HBsAg-positive chronic active hepatitis. *The New England journal of medicine*. 1981;304(7):380-6.
105. Hoofnagle JH, Davis GL, Pappas SC, Hanson RG, Peters M, Avigan MI, et al. A short course of prednisolone in chronic type B hepatitis. Report of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1986;104(1):12-7.

106. Hanson RG, Peters MG, Hoofnagle JH. Effects of immunosuppressive therapy with prednisolone on B and T lymphocyte function in patients with chronic type B hepatitis. *Hepatology*. 1986;6(2):173-9.
107. Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, Shafritz DA. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1986;83(6):1627-31.
108. Gold R, Scheifele D, Fast M, Contreras G, Gagnon A, Sidorowicz E, et al. Evaluation of poliovirus-related cases occurring in Canada in 1989. *Canada diseases weekly report = Rapport hebdomadaire des maladies au Canada*. 1991;17(15):75-8.
109. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(1):221-44 e3.
110. Garcia Merino A. Monoclonal antibodies. Basic features. *Neurologia*. 2011;26(5):301-6.
111. Yamada T. Therapeutic monoclonal antibodies. *The Keio journal of medicine*. 2011;60(2):37-46.
112. Yazici O, Sendur MA, Aksoy S. Hepatitis C virus reactivation in cancer patients in the era of targeted therapies. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2014;20(22):6716-24.
113. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2011;22(5):1170-80.
114. Mimura N, Tsujimura H, Ise M, Sakai C, Kojima H, Fukai K, et al. [Hepatitis B virus reactivation after cessation of prophylactic lamivudine therapy in B-cell lymphoma patients treated with rituximab combined CHOP therapy]. [Rinsho ketsueki] *The Japanese journal of clinical hematology*. 2009;50(12):1715-9.
115. Dai MS, Chao TY, Kao WY, Shyu RY, Liu TM. Delayed hepatitis B virus reactivation after cessation of preemptive lamivudine in lymphoma patients treated with rituximab plus CHOP. *Annals of hematology*. 2004;83(12):769-74.
116. Kusumoto S, Tanaka Y, Ueda R, Mizokami M. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-plus-steroid combination chemotherapy. *Journal of gastroenterology*. 2011;46(1):9-16.
117. Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C, Garcia-Hernandez F, Lopez-Roses L, Brito-Zeron P, Perez-de-Lis M, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine*. 2011;90(6):359-71.
118. Ikeda K, Shiga Y, Takahashi A, Kai T, Kimura H, Takeyama K, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation in a chronic myeloid leukemia patient during imatinib mesylate treatment. *Leukemia & lymphoma*. 2006;47(1):155-7.
119. Kang BW, Lee SJ, Moon JH, Kim SN, Chae YS, Kim JG, et al. Chronic myeloid leukemia patient manifesting fatal hepatitis B virus reactivation during treatment with imatinib rescued by liver transplantation: case report and literature review. *International journal of hematology*. 2009;90(3):383-7.
120. Kim PS, Ho GY, Prete PE, Furst DE. Safety and efficacy of abatacept in eight rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B. *Arthritis care & research*. 2012;64(8):1265-8.
121. Chiu HY, Chen CH, Wu MS, Cheng YP, Tsai TF. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *The British journal of dermatology*. 2013;169(6):1295-303.

122. Kim MK, Ahn JH, Kim SB, Im YS, Lee SI, Ahn SH, et al. Hepatitis B reactivation during adjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients with breast cancer: a single institution's experience. *The Korean journal of internal medicine*. 2007;22(4):237-43.
123. Perrillo RP. HBV Reactivation During DAA Treatment of Chronic Hepatitis C: A Hidden Danger of an Otherwise Major Success Story. *Hepatology*. 2017.
124. M.C. Londoño SL, Z. Mariño, S. Rodríguez-Tajes, L.P. Llovet, M. Bonacci, X. Ariza, T. Broquetas, A. Pla, C. Bartres, J.A. Carrión, S. Pérez del Pulgar y X. Forn. Reactivación AAD: Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) durante el tratamiento frente a la hepatitis c en pacientes tratados con regímenes sin interferón. *Gastroenterología y hepatología*. 2017 Volumen 40, Especial Congreso 1.
125. Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA, Backus LI. Evaluation of Hepatitis B Reactivation among 62,920 Veterans treated with Oral Hepatitis C Antivirals. *Hepatology*. 2017.
126. De Monte A, Courjon J, Anty R, Cua E, Naqvi A, Mondain V, et al. Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2016;78:27-30.
127. Locasciulli A, Bruno B, Alessandrino EP, Meloni G, Arcese W, Bandini G, et al. Hepatitis reactivation and liver failure in haemopoietic stem cell transplants for hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) positive recipients: a retrospective study by the Italian group for blood and marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2003;31(4):295-300.
128. Markovic S, Drozina G, Vovk M, Fidler-Jenko M. Reactivation of hepatitis B but not hepatitis C in patients with malignant lymphoma and immunosuppressive therapy. A prospective study in 305 patients. *Hepato-gastroenterology*. 1999;46(29):2925-30.
129. 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. *Journal of medical virology*. 2000;62(3):299-307.
130. Ozguroglu M, Bilici A, Turna H, Serdengeçti S. Reactivation of hepatitis B virus infection with cytotoxic therapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Medical oncology*. 2004;21(1):67-72.
131. Roach T, Na CS. LHCSR3 affects de-coupling and re-coupling of LHCI to PSII during state transitions in *Chlamydomonas reinhardtii*. *Scientific reports*. 2017;7:43145.
132. Paul S, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, Wong JB. Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2016;164(1):30-40.
133. Lao XM, Luo G, Ye LT, Luo C, Shi M, Wang D, et al. Effects of antiviral therapy on hepatitis B virus reactivation and liver function after resection or chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2013;33(4):595-604.
134. Jang JW, Kwon JH, You CR, Kim JD, Woo HY, Bae SH, et al. Risk of HBV reactivation according to viral status and treatment intensity in patients with hepatocellular carcinoma. *Antiviral therapy*. 2011;16(7):969-77.
135. Yeo W, Lam KC, Zee B, Chan PS, Mo FK, Ho WM, et al. Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing

- systemic chemotherapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2004;15(11):1661-6.
136. Tan J, Zhou J, Zhao P, Wei J. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Clinical rheumatology*. 2012;31(8):1169-75.
137. Tamori A, Koike T, Goto H, Wakitani S, Tada M, Morikawa H, et al. Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts. *Journal of gastroenterology*. 2011;46(4):556-64.
138. Lau GK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. *Hepatology international*. 2008;2(2):152-62.
139. Lau GK, He ML, Fong DY, Bartholomeusz A, Au WY, Lie AK, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology*. 2002;36(3):702-9.
140. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, Suarez F, Forne M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut*. 2004;53(9):1363-5.
141. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Annals of internal medicine*. 2008;148(7):519-28.
142. Long M, Jia W, Li S, Jin L, Wu J, Rao N, et al. A single-center, prospective and randomized controlled study: Can the prophylactic use of lamivudine prevent hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive breast cancer patients during chemotherapy? *Breast cancer research and treatment*. 2011;127(3):705-12.
143. Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312(23):2521-30.
144. Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, Chiou TJ, Yu YB, Gau JP, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(22):2765-72.
145. M. Buti MLM, R.M. Morillas, M. García-Retortillo, L. Martínez, M. Prieto, M.L. Gutiérrez, E. Suárez, F. Gil-Ares, J. López, P. Castillo, M. Rodríguez, M. Zozaya, M.A. Simón,, L.E. Morano JLCyRE. Tenofovir para prevenir la reactivación Del VHB en pacientes aghbs negativo y anti-HBc Positivo con neoplasias hematológicas tratados Con rituximab. Resultados a los 18 meses del estudio PREBLIN. *Gastroenterología y hepatología*. 2016;39, Especial Congreso 1.
146. Beran J. Safety and immunogenicity of a new hepatitis B vaccine for the protection of patients with renal insufficiency including pre-haemodialysis and haemodialysis patients. *Expert opinion on biological therapy*. 2008;8(2):235-47.
147. Lo CM, Lau GK, Chan SC, Fan ST, Wong J. Efficacy of a pre-S containing vaccine in patients receiving lamivudine prophylaxis after liver transplantation for chronic hepatitis B. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007;7(2):434-9.

148. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. *Lancet*. 2000;355(9203):561-5.
149. McGovern BH, Birch CE, Bowen MJ, Reyor LL, Nagami EH, Chung RT, et al. Improving the diagnosis of acute hepatitis C virus infection with expanded viral load criteria. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;49(7):1051-60.
150. Kawatani T, Suou T, Tajima F, Ishiga K, Omura H, Endo A, et al. Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. *European journal of haematology*. 2001;67(1):45-50.
151. Watanabe T, Tanaka Y. Reactivation of hepatitis viruses following immunomodulating systemic chemotherapy. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2013;43(2):113-21.
152. Peffault de Latour R, Ribaud P, Robin M, Valla D, Marcellin P, Socie G, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant in HCV-infected patients. *Journal of hepatology*. 2008;48(6):1008-17.
153. Ennishi D, Terui Y, Yokoyama M, Mishima Y, Takahashi S, Takeuchi K, et al. Monitoring serum hepatitis C virus (HCV) RNA in patients with HCV-infected CD20-positive B-cell lymphoma undergoing rituximab combination chemotherapy. *American journal of hematology*. 2008;83(1):59-62.
154. Ennishi D, Maeda Y, Niitsu N, Kojima M, Izutsu K, Takizawa J, et al. Hepatic toxicity and prognosis in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis. *Blood*. 2010;116(24):5119-25.
155. Besson C, Canioni D, Lepage E, Pol S, Morel P, Lederlin P, et al. Characteristics and outcome of diffuse large B-cell lymphoma in hepatitis C virus-positive patients in LNH 93 and LNH 98 Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte programs. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(6):953-60.
156. Arcaini L, Merli M, Passamonti F, Bruno R, Brusamolino E, Sacchi P, et al. Impact of treatment-related liver toxicity on the outcome of HCV-positive non-Hodgkin's lymphomas. *American journal of hematology*. 2010;85(1):46-50.
157. Aksoy S, Abali H, Kilickap S, Erman M, Kars A. Accelerated hepatitis C virus replication with rituximab treatment in a non-Hodgkin's lymphoma patient. *Clinical and laboratory haematology*. 2006;28(3):211-4.
158. Visco C, Arcaini L, Brusamolino E, Burcheri S, Ambrosetti A, Merli M, et al. Distinctive natural history in hepatitis C virus positive diffuse large B-cell lymphoma: analysis of 156 patients from northern Italy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2006;17(9):1434-40.
159. Nosotti L, D'Andrea M, Pitidis A, Pimpinelli F, Dessanti ML, Pisani F, et al. Hepatitis C virus infection prevalence and liver dysfunction in a cohort of B-cell non-Hodgkin's lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2012;44(1):70-3.
160. Mahale P, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, Jiang Y, Hwang JP, Davila M, et al. Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients. *Journal of hepatology*. 2012;57(6):1177-85.
161. Fong TL, Valinluck B, Govindarajan S, Charboneau F, Adkins RH, Redeker AG. Short-term prednisone therapy affects aminotransferase activity and hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 1994;107(1):196-9.

162. Henry SD, Metselaar HJ, Van Dijck J, Tilanus HW, Van Der Laan LJ. Impact of steroids on hepatitis C virus replication in vivo and in vitro. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1110:439-47.
163. Dizdar O, Tapan U, Aksoy S, Harputluoglu H, Kilickap S, Barista I. Liver dysfunction after chemotherapy in lymphoma patients infected with hepatitis C. *European journal of haematology*. 2008;80(5):381-5.
164. Artz AS, Somerfield MR, Feld JJ, Giusti AF, Kramer BS, Sabichi AL, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: chronic hepatitis B virus infection screening in patients receiving cytotoxic chemotherapy for treatment of malignant diseases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(19):3199-202.
165. Lee RS, Bell CM, Singh JM, Hicks LK. Hepatitis B screening before chemotherapy: a survey of practitioners' knowledge, beliefs, and screening practices. *Journal of oncology practice*. 2012;8(6):325-8, 1 p following 8.
166. Garcia-Bengoechea M, Hernandez-Lopez C, Crespo J, Gea F, en representacion del grupo H. [Screening practices for hepatitis B virus prior to viral reactivation risk therapies among different medical specialties. HEBRA Project]. *Medicina clinica*. 2012;139(11):498-501.
167. Hwang JP, Fisch MJ, Zhang H, Kallen MA, Routbort MJ, Lal LS, et al. Low rates of hepatitis B virus screening at the onset of chemotherapy. *Journal of oncology practice*. 2012;8(4):e32-9.
168. Liu CY, Chandrasekar PH, Masood A, Schiffer CA. Adherence to hepatitis B screening and prophylactic lamivudine for prevention of rituximab-associated hepatitis B reactivation. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2013;19(1):18-23.
169. Oh MJ, Lee HJ. A study of hepatitis B virus reactivation associated with rituximab therapy in real-world clinical practice: a single-center experience. *Clinical and molecular hepatology*. 2013;19(1):51-9.
170. Stine JG, Khokhar OS, Charalambopoulos J, Shanmugam VK, Lewis JH. Rheumatologists' awareness of and screening practices for hepatitis B virus infection prior to initiating immunomodulatory therapy. *Arthritis care & research*. 2010;62(5):704-11.
171. Poupardin C, Nahon S, Pariente A, Cadranel JF, Renou C, Angh. Hepatitis B reactivation in patients with inflammatory bowel disease: A prospective survey on screening and prevention practices at general hospitals in France. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(2):669-70.
172. Kaushal R, Shojanika KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review. *Archives of internal medicine*. 2003;163(12):1409-16.
173. Samadbeik M, Ahmadi M, Sadoughi F, Garavand A. A Copmarative Review of Electronic Prescription Systems: Lessons Learned from Developed Countries. *Journal of research in pharmacy practice*. 2017;6(1):3-11.
174. Ammenwerth E, Schnell-Inderst P, Machan C, Siebert U. The effect of electronic prescribing on medication errors and adverse drug events: a systematic review. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA*. 2008;15(5):585-600.
175. de Dios B, Borges M, Smith TD, Del Castillo A, Socias A, Gutierrez L, et al. [Computerised sepsis protocol management. Description of an early warning system]. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*. 2017.
176. Eslami S, de Keizer NF, Abu-Hanna A. The impact of computerized physician medication order entry in hospitalized patients--a

- systematic review. *International journal of medical informatics*. 2008;77(6):365-76.
177. Tierney WM, Miller ME, Overhage JM, McDonald CJ. Physician inpatient order writing on microcomputer workstations. Effects on resource utilization. *Jama*. 1993;269(3):379-83.
178. Niazkhani Z, Pirnejad H, Berg M, Aarts J. The impact of computerized provider order entry systems on inpatient clinical workflow: a literature review. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA*. 2009;16(4):539-49.
179. Taylor R, Manzo J, Sinnett M. Quantifying value for physician order-entry systems: a balance of cost and quality. *Healthcare financial management : journal of the Healthcare Financial Management Association*. 2002;56(7):44-8.
180. Ostbye T, Moen A, Erikssen G, Hurlen P. Introducing a module for laboratory test order entry and reporting of results at a hospital ward: an evaluation study using a multi-method approach. *Journal of medical systems*. 1997;21(2):107-17.
181. Shu K, Boyle D, Spurr C, Horsky J, Heiman H, O'Connor P, et al. Comparison of time spent writing orders on paper with computerized physician order entry. *Studies in health technology and informatics*. 2001;84(Pt 2):1207-11.
182. Evans KD, Benham SW, Garrard CS. A comparison of handwritten and computer-assisted prescriptions in an intensive care unit. *Critical care*. 1998;2(2):73-8.
183. Georgiou A, Prgomet M, Paoloni R, Creswick N, Hordern A, Walter S, et al. The effect of computerized provider order entry systems on clinical care and work processes in emergency departments: a systematic review of the quantitative literature. *Annals of emergency medicine*. 2013;61(6):644-53 e16.
184. Aarts J, Berg M. Same systems, different outcomes--comparing the implementation of computerized physician order entry in two Dutch hospitals. *Methods of information in medicine*. 2006;45(1):53-61.
185. Georgiou A, Westbrook J, Braithwaite J, Iedema R, Ray S, Forsyth R, et al. When requests become orders--a formative investigation into the impact of a computerized physician order entry system on a pathology laboratory service. *International journal of medical informatics*. 2007;76(8):583-91.
186. Davidson EJ CW. Examining the organizational implications of IT use in hospital-based health care: A case study of computerized order entry. *The 32nd Hawaii international Conference on System Sciences*. Maui-Hawaii. 1999.
187. Amato MG, Salazar A, Hickman TT, Quist AJ, Volk LA, Wright A, et al. Computerized prescriber order entry-related patient safety reports: analysis of 2522 medication errors. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA*. 2017;24(2):316-22.
188. Koutkias V, Bouaud J. Computerized Clinical Decision Support: Contributions from 2015. *Yearbook of medical informatics*. 2016(1):170-7.
189. Avansino J, Leu MG. Effects of CPOE on provider cognitive workload: a randomized crossover trial. *Pediatrics*. 2012;130(3):e547-52.
190. Magrabi F, Li SY, Day RO, Coiera E. Errors and electronic prescribing: a controlled laboratory study to examine task complexity and interruption effects. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA*. 2010;17(5):575-83.
191. Lin CP, Payne TH, Nichol WP, Hoey PJ, Anderson CL, Gennari JH. Evaluating clinical decision support systems: monitoring CPOE order check override rates in the Department of Veterans Affairs' Computerized Patient Record System. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA*. 2008;15(5):620-6.

192. Horsky J, Aarts J, Verheul L, Seger DL, van der Sijs H, Bates DW. Clinical reasoning in the context of active decision support during medication prescribing. *International journal of medical informatics*. 2017;97:1-11.
193. Terrell KM, Perkins AJ, Hui SL, Callahan CM, Dexter PR, Miller DK. Computerized decision support for medication dosing in renal insufficiency: a randomized, controlled trial. *Annals of emergency medicine*. 2010;56(6):623-9.
194. Schnipper JL, Liang CL, Ndumele CD, Pendergrass ML. Effects of a computerized order set on the inpatient management of hyperglycemia: a cluster-randomized controlled trial. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2010;16(2):209-18.
195. Iankowitz N, Dowden M, Palomino S, Uzokwe H, Worrall P. The effectiveness of computer system tools on potentially inappropriate medications ordered at discharge for adults older than 65 years of age: a systematic review. *JBIC library of systematic reviews*. 2012;10(13):798-831.
196. van der Linden CM, Jansen PA, Grouls RJ, van Marum RJ, Verberne MA, Aussems LM, et al. Systems that prevent unwanted represcription of drugs withdrawn because of adverse drug events: a systematic review. *Therapeutic advances in drug safety*. 2013;4(2):73-90.
197. Khanna R, Yen T. Computerized physician order entry: promise, perils, and experience. *The Neurohospitalist*. 2014;4(1):26-33.
198. Nault V, Pepin J, Beaudoin M, Perron J, Moutquin JM, Valiquette L. Sustained impact of a computer-assisted antimicrobial stewardship intervention on antimicrobial use and length of stay. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2017;72(3):933-40.
199. Placido R, Calcaterra D, Canitano S, Capodieci G, Di Modica G, Marino MA, et al. COLLABORADI: a rule-based diagnostic imaging prescription system to help the general practitioner to choose the most appropriate radiological imaging procedures. *La Radiologia medica*. 2017;122(3):186-93.
200. B. Álvarez JDlr, B. Ruiz-antorán y j. L. Calleja Reactivación de la hepatitis B y su impacto clínico actual. *Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*. 2010;102(9):542-52.
201. M García-Retortillo JV, B Sampedro, J Cabezas, A Pardo, R Fontova, T Salman, MP Lisbona, J Maymó, E Graell, B Dalmau, J Inciarte, R Sanmartí, J Crespo, R Solá. Cross-sectional study to evaluate hepatitis B virus (HBV) infection screening practices and outcomes in patients with inflammatory rehumatic diseases (REBIB-I Study)(EASL 2014, poster 31. 2014.
202. Butí M MM, Esteban R et cols. Tenofovir para prevenir la reactivación del VHB en pacientes AgHBs negativo y anti-hbc positivo con neoplasias hematológicas tratados con rituximab. Resultados a los 18 meses del estudio PREBLIN. . *AEEH* 2016;p-101.
203. Liang RH, Lok AS, Lai CL, Chan TK, Todd D, Chiu EK. Hepatitis B infection in patients with lymphomas. *Hematological oncology*. 1990;8(5):261-70.
204. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016*. *Journal of hepatology*. 2017;66(1):153-94.
205. Ramirez J, Duddempudi AT, Sana MM, Hasan SS, de Los Santos M, Song J, et al. Screening for hepatitis B in patients with lymphoma. *Proceedings*. 2015;28(4):438-42.
206. Hsu PI, Lai KH, Cheng JS, Kao SS, Li YR, Sun WC, et al. Prevention of acute exacerbation of chronic hepatitis B infection in cancer patients receiving chemotherapy in a hepatitis B virus endemic area. *Hepatology*. 2015;62(2):387-96.

207. Sanagawa A, Kuroda J, Shiota A, Kito N, Takemoto M, Kawade Y, et al. Outcomes of the implementation of the computer-assisted HBView system for the prevention of hepatitis B virus reactivation in chemotherapy patients: a retrospective analysis. *Journal of pharmaceutical health care and sciences*. 2015;1:29.
208. Lee R, Vu K, Bell CM, Hicks LK. Screening for hepatitis B surface antigen before chemotherapy: current practice and opportunities for improvement. *Current oncology*. 2010;17(6):32-8.
209. Wang Y, Luo XM, Yang D, Zhang J, Zhuo HY, Zhang J, et al. Testing for hepatitis B infection in prospective chemotherapy patients: a retrospective study. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2013;19(6):923-30.
210. Junus K, Aguilar M, Patel P, Irwin D, Yee S, Liu B, et al. Improvements in hepatitis B virus screening before rituximab therapy: A community-based, safety-net hospital experience. *Cancer*. 2017;123(4):650-6.
211. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Koskinas J, et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(7):1352-5.
212. Droz N, Gilardin L, Cacoub P, Berenbaum F, Wendling D, Godeau B, et al. Kinetic profiles and management of hepatitis B virus reactivation in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Arthritis care & research*. 2013;65(9):1504-14.
213. Cabanes Doménech A P-GB, Aragonés N, Pollán N, López-Abente G. . La situación del cáncer en España. 1975-2006. ISCIII. Madrid 2009. 2009.
214. Visram A, Chan KK, McGee P, Boro J, Hicks LK, Feld JJ. Poor recognition of risk factors for hepatitis B by physicians prescribing immunosuppressive therapy: a call for universal rather than risk-based screening. *PloS one*. 2015;10(4):e0120749.
215. Ludwig E MR, Taur Y, et al. . Prevalence of hepatitis B surface antigen and hepatitis B core antibody in a population initiating immunosuppressive therapy. . *Proc Soc Am Clin Oncol* 2010;28. :9009.
216. Lalazar G RD, Shouval D Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. . *B J Haematol* 2007;136:699-712.
217. Kim IK, Kim BG, Kim W, Kim D, Kim YJ, Yoon JH, et al. Clinical prediction of failure of Lamivudine prophylaxis for hepatitis B virus-infected patients undergoing cytotoxic chemotherapy for malignancy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(11):5511-9.
218. Francisci D, Falcinelli F, Schiaroli E, Capponi M, Belfiori B, Cecchini E, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication due to cytotoxic therapy: a five-year prospective study. *Tumori*. 2012;98(2):220-4.
219. Navarro R, Vilarrasa E, Herranz P, Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, et al. Safety and effectiveness of ustekinumab and antitumour necrosis factor therapy in patients with psoriasis and chronic viral hepatitis B or C: a retrospective, multicentre study in a clinical setting. *The British journal of dermatology*. 2013;168(3):609-16.
220. Warren RB, Al-Rifai A. Treatment of severe psoriasis with biological therapies in patients with viral hepatitis B and C. *The British journal of dermatology*. 2013;168(3):461-2.
221. Giardina AR, Ferraro D, Ciccica F, Ferrante A, Di Stefano R, Craxi A, et al. No detection of occult HBV-DNA in patients with various rheumatic diseases treated with anti-TNF agents: a two-year prospective study. *Clinical and experimental rheumatology*. 2013;31(1):25-30.

222. Day FL, Karnon J, Rischin D. Cost-effectiveness of universal hepatitis B virus screening in patients beginning chemotherapy for solid tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(24):3270-7.
223. Zurawska U, Hicks LK, Woo G, Bell CM, Krahn M, Chan KK, et al. Hepatitis B virus screening before chemotherapy for lymphoma: a cost-effectiveness analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(26):3167-73.
224. Metz A ET, Hull B, Duncan J, Sastrillo M, Smith M, Sanderson JD, Irving PM. . Cost analysis of screening according to ECCO guidelines for prevention of opportunistic infections in infliximab-treated ibd patients. . *Gut*. 2011;60: A142. .
225. Yu AS, Cheung RC, Keeffe EB. Hepatitis B vaccines. *Infectious disease clinics of North America*. 2006;20(1):27-45.
226. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine*. 2014;370(20):1889-98.
227. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *The New England journal of medicine*. 2014;370(17):1594-603.
228. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *The New England journal of medicine*. 2014;370(21):1983-92.
229. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Annals of internal medicine*. 2015;163(1):1-13.
- .

8. ANEXO

8. ANEXO: Publicaciones derivadas de este trabajo de tesis

Artículo I

Sampedro B, Hernández-López C, Ferrandiz JR, Illaro A, Fábrega E, Cuadrado A, Iruzubieta P, Menéndez S, Cabezas J, Crespo J. Computerized physician order entry-based system to prevent HBV reactivation in patients treated with biologic agents: the PRESCRIB project. *Hepatology*. 2014 Jul;60(1):106-13. doi: 10.1002/hep.27103. Epub 2014 May 28. PMID: 24585503

Artículo II

Cabezas J, Sampedro B, Hernández C, Crespo J. Computerized Physician Order Entry-Based System Improves Hepatitis B Virus Screening in Patients Undergoing Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2016 Jan 20;34(3):290. doi: 10.1200/JCO.2015.63.6779. Epub 2015 Dec 7. PubMed PMID: 26644539.

Computerized Physician Order Entry-Based System to Prevent HBV Reactivation in Patients Treated With Biologic Agents: The PRESCRIB Project

Blanca Sampedro,^{1,2} Cándido Hernández-López,^{3,4} José Ramón Ferrandiz,⁵ Aitziber Illaro,⁵ Emilio Fábrega,^{1,6} Antonio Cuadrado,^{1,6} Paula Iruzubieta,^{1,6} Susana Menéndez,^{1,6} Joaquín Cabezas,^{1,6} and Javier Crespo^{1,6,7}

Computerized physician order entry (CPOE) applications are widely used to prevent medical errors. In our center, a CPOE system has been in use since 2009 on both the inpatient and outpatient levels. A new and simple alert was introduced in the CPOE system to notify healthcare providers of the potential risk of viral reactivation when prescribing biological therapies, thereby facilitating the request for a serological profile (hepatitis B surface antigen [HBsAg], anti-HBc, and anti-HBs) in patients who have not had these tests. Between May 2012 and May 2013, a total of 1,076 patients undergoing biological treatment were included in the implementation of the CPOE in our hospital, resulting in the identification of 4 HBsAg-positive and 69 anti-HBc-positive/HBsAg-negative patients, two of them with positive viral loads. Since the implementation of this alert system, over 90% of patients who were prescribed a biological drug (BD) have undergone serological screening to detect hepatitis B virus (HBV) infection. The use of the alert system has increased the screening rate from less than 50% to 94% for HBsAg and from less than 30% to 85% for anti-HBc in patients for whom a BD is prescribed. Six patients received prophylactic antiviral therapy. No patient had HBV reactivation. **Conclusion:** This study demonstrates the feasibility of implementing a CPOE system that has allowed our hospital to increase the rate of HBV screening. Its use has facilitated the identification of patients at high risk for HBV reactivation and permitted physicians to prescribe prophylactic measures according to current guidelines. (HEPATOLOGY 2014;60:106-113)

Hepatitis B virus reactivation (HBVr) is well documented in patients with resolved infection and inactive HBV carriers receiving immunosuppressive therapy and/or antineoplastic chemotherapy, especially the drug rituximab.^{1,2} The clinical presentation of HBV reactivation is highly variable and may progress asymptotically without liver function abnormalities but eventually leading to fulminating hepatitis and even death.³

HBVr has become especially important in recent years with the advent of more potent chemotherapeu-

tic agents for cancer, the use of biological medical products in multiple autoimmune diseases, and the possibility of prevention when appropriate therapy is instituted at the right time. The risk of reactivation is not uniform in all patients; it depends primarily on the time course of HBV infection, the type of disease, and the type of immunosuppressive therapy used, and it is particularly high in hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive patients receiving rituximab.^{3,4}

Because of this increased risk, various recommendations and guidelines have been proposed. Some

Abbreviations: AASLD, American Association for the Study of the Liver Diseases; AEEH, Spanish Association for the Study of the Liver; BD, biological drug; CPOE, computerized physician order entry; EASL, European Association for the Study of the Liver; HBVr, hepatitis B virus reactivation; LFT, liver function test.

From the ¹Gastroenterology and Hepatology Unit, Marqués de Valdecilla University Hospital, Spain; ²Gastroenterology Department, Galdakao Hospital, Bizkaia, Spain; ³Department of Pharmacology, Therapeutics and Toxicology, Taulí Parc Unit, Autonomous University of Barcelona, Sabadell, Barcelona, Spain; ⁴Medical Department, Gilead Sciences, Madrid, Spain; ⁵Hospital Pharmacy Service, Marqués de Valdecilla University Hospital, Spain; ⁶Marqués de Valdecilla Research Institute (IDIVAL), Santander, Spain; ⁷Department of Medicine and Psychiatry, School of Medicine, University of Cantabria, Cantabria, Spain.

Received September 8, 2013; accepted February 23, 2014.

The PRESCRIB Project received an unrestricted financial grant from the Medical Affairs Department of Gilead Sciences Spain. This financial support consisted of the subroutine programming within the electronic prescription system of the hospital which allows the generation of alerts, requests for analysis, etc.

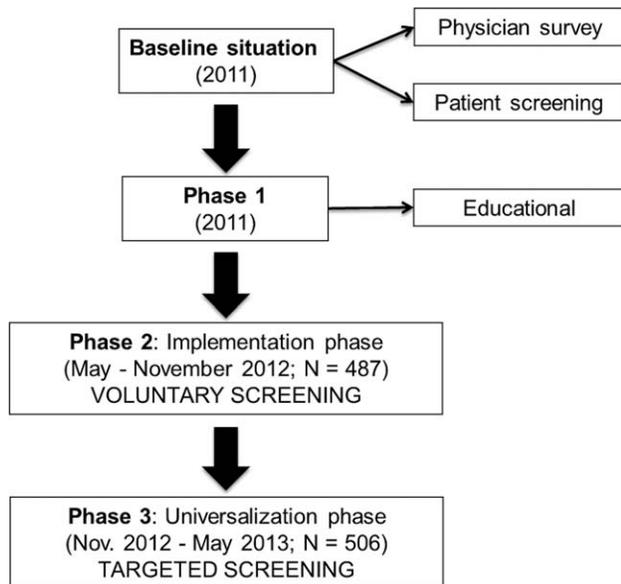


Fig. 1. Phases of the PRESCRIB Project.

guidelines advise screening for HBV serological markers in all patients about to receive immunosuppressive therapy,⁵ while others recommend screening of only those subjects who are considered to be at high risk for reactivation.^{6,7} The most recent guidelines by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), the European Association for the Study of the Liver (EASL), and the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH) recommend screening for HBV (HBsAg and anti-HBc) in all patients about to start chemotherapy and immunosuppression. All three guidelines agree that HBV or HBV DNA viral loads should be determined in patients with positive HBsAg or anti-HBc.⁸⁻¹⁰

The PRESCRIB Project was prepared after reviewing our center's global screening results in the last quarter of 2011. The aim of the PRESCRIB project was to create a simple and useful tool to facilitate the screening of all patients who were to be treated with biological drugs (BDs) by medical specialists, to improve interdepartmental communication for the early detection of patients at risk for viral reactivation, and to facilitate early treatment of such cases. The PRESCRIB tool is based on an electronic prescription

system (computerized physician order entry [CPOE]). To the authors' knowledge, this is the first published study to explore implementation of a CPOE system in the field of prevention of HBV reactivation.

Patients and Methods

Phases of the PRESCRIB Project. Before starting the study, a preliminary analysis was undertaken to establish our center's baseline screening rates. This analysis was divided into two parts: the purpose of the first part was to characterize the healthcare providers' actual knowledge and routine practices with a survey among 46 physicians; the purpose of the second part was to characterize the screening data in the major specialties prescribing BDs (Rheumatology, Hematology, Oncology, and Gastroenterology) based on the patients' records.

After this preliminary analysis, the project was structured into three phases (Fig. 1). The first phase included seminars on the importance of the risk of HBVr in the context of immunosuppressive therapies as well as the creation of the new CPOE application. After that, there were two sequential phases: an implementation phase and a universalization phase for the new application. In the implementation phase, which took place from May 2012 to November 2012, participation was voluntary. In the universalization phase the participants were recruited with targeted screening conducted by the Hepatology Unit. Subsequently, all BD prescriptions issued between November 2012 and May 2013 were included in the PRESCRIB project. During the implementation and universalization phases of the program, information was collected from all patients who were prescribed a BD in the hospital, in order to evaluate the degree of adherence to the program.

Study Design. This was a prospective, observational study to evaluate the usefulness of the CPOE system in identifying patients undergoing biological therapies in our hospital and those at risk for viral reactivation before initiation of treatment with a BD.

A new electronic alert application was implemented as part of the CPOE system previously established in our hospital. This system allows for the introduction

Address reprint requests to: Dr. Javier Crespo, Gastroenterology and Hepatology Unit, Marqués de Valdecilla University Hospital, Avda. Valdecilla s/n, E-39008 Spain. E-mail: javiercrespo1991@gmail.com; fax: +34 942 202544.

Copyright © 2014 by the American Association for the Study of Liver Diseases.

View this article online at wileyonlinelibrary.com.

DOI 10.1002/hep.27103

Potential conflict of interest: Dr. Crespo has received consultancy and speaker fees from Bristol-Myers Squibb, Gilead, Roche, MSD, and Janssen. Dr. Hernández-López is currently an employee at the Medical Affairs Department of Gilead Sciences in Spain and owns stock in Gilead.

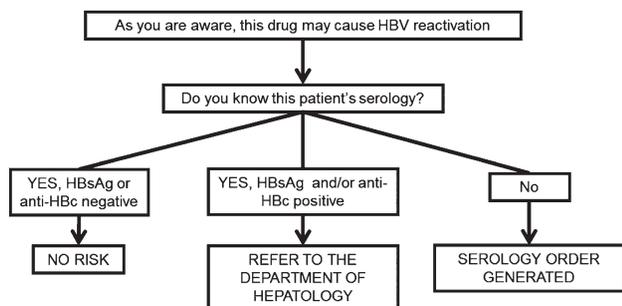


Fig. 2. Algorithm followed by the CPOE application for HBV screening.

of an alert of the risk for viral reactivation associated with a BD at the time the drug is prescribed. At the same time, the prescriber is prompted to enter the patient's serological status. Alternatively, the program itself generates a test order for the patient's serological profile (HBsAg, anti-HBc, and anti-HBs).

A decision-making algorithm was previously established, including: 1) identification of patients at risk for viral reactivation who were to be included in the study (this group included all patients who were initiating treatment with BDs); 2) determination of the best time to introduce the new application alerts on the risk of viral reactivation at baseline; and 3) use of the following alert, which included a reminder of the risk of viral reactivation and a question about the patient's serology: "Dear Dr. — As you already know, the drug that you are about to prescribe can potentially cause the reactivation of HBV. Do you know this patient's serology?" Three possible answers could be given to this question (Fig. 2): 1) *Yes, it is positive (HBsAg positive or/and anti-HBc positive)*; 2) *Yes, it is negative (HBsAg negative, anti-HBc negative)*; and 3) *No*. If the response was that the patient's serology was unknown, the application itself automatically generated a patient serology order (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs).

The patients' serological data were collected by the Hepatology Unit staff, who decided whether patients required follow-up by the Hepatology Unit. These staff members were responsible for confirming adherence to the program.

Patients positive for HBsAg and/or anti-HBc were followed by the Hepatology Unit by determination of serum HBV DNA every 3 months. In these patients, antiviral treatment was prescribed following the recommendations of the AASLD and EASL guidelines.^{8,9} In cases where completeness of serologic information could not be verified, the patients were excluded from the final statistical analyses.

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Cantabria and was conducted

according to Good Clinical Practice guidelines and the Declaration of Helsinki.

Patient Selection and Inclusion Criteria. Between May 2012 and May 2013, we evaluated 1,076 patients. Patients were included in the study if they met the following criteria: 1) treatment with BDs during the study period; 2) agreement to participate in the study; 3) available medical history and physical examination; and 4) available HBV infections markers.

Data Collection. Serological data for HBV were collected, including tests for the presence of HBsAg, anti-HBs, and anti-HBc antibodies (HBsAg: ARCHITECT HBsAg QT; anti-HBs: ARCHITECT Anti-HBs; anti-HBc: ARCHITECT Anti-HBc, Abbott Laboratories, Wiesbaden, Germany). Data were collected from all patients enrolled in the study and included information regarding gender, age, ethnicity, underlying disease, referring department at the Marqués de Valdecilla University Hospital, hepatic viral serology (see above), and liver function test (LFT) results (transaminases and bilirubin). In patients who were positive for HBsAg or anti-HBc with or without anti-HBs, HBV DNA blood levels were measured using real-time polymerase chain reaction (PCR). HBV DNA levels were quantified using the automatic COBAS TaqMan HBV Test 2.0 equipment, with 15 IU/mL sensitivity.

Definitions Used in This Study. HBV reactivation was defined as an abrupt increase in viral load ($\geq 1 \log_{10}$ IU/mL) and alanine aminotransferase levels¹¹ in a patient with inactive or occult HBV infection. HBV occult infection¹² was defined as the presence of persistent viral DNA in liver tissue and/or circulation at very low (generally < 200 IU/mL) or undetectable levels in an HBsAg-negative patient. In cases of occult infection, anti-HBc with or without anti-HBs is usually present, although in exceptional cases all serological markers can be negative.¹² The definitions of inactive chronic carrier and chronic hepatitis B were those universally accepted.⁸

Statistical Analysis. The descriptive analysis of qualitative variables included frequencies. Means and standard deviations were analyzed as quantitative variables. Qualitative variables were measured as medians and ranges.

Results

Patient Characteristics. From May 2012 to May 2013, a total of 1,076 patients undergoing treatment with BDs were reviewed using the PRESCRIB application. Of these patients, 83 were excluded because the serological status could not be confirmed in the

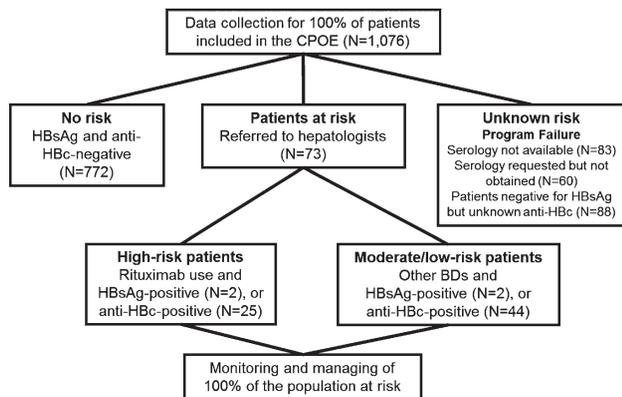


Fig. 3. Patient disposition during the CPOE application and according to the risk of HBV reactivation.

hospital records; 993 patients were included in the final analysis; in 60 of them the serology was requested by the program but never obtained. There were 425 males and 568 females, with median ages of 54 (6-89 years) and 56 (2-92 years), respectively. Only 2% of the population came from countries with high prevalence rates of HBV infection. The implementation phase included 487 patients, whereas 506 patients were included in the universalization phase. Figure 3 shows the flow of patients. The patients' demographic and clinical characteristics are shown in Table 1.

The type of BD and the prescribing department are shown in Table 1. Many of the patients in the study were referred from the Rheumatology (36.3%) and Medical Oncology (24.5%) departments, and a relatively large percentage of the patients had oncohematologic diseases (14.2%). The most common BDs reported were rituximab, adalimumab, and infliximab.

HBV Screening at Baseline. The physician survey was carried out as part of a national survey that included 19 hospitals in our country.^{13,14} In our hospital, 70% of the participants were from the Gastroenterology, Rheumatology, or Hematology departments, overall reporting 69% and 63% screening rates for HBsAg and anti-HBc, respectively, prior to starting immunosuppressive treatments. The screening rate among Oncology specialists, around 20%, was the lowest (Table 2).

The actual HBsAg and anti-HBc screening rates for the same period as determined from the patients' records showed a significantly lower rate of HBV screening (47% for HBsAg), mainly for anti-HBc (29%) and Oncologists (2%) (Table 2).

HBV Screening During the Universalization Phase of CPOE. As shown in Table 3, HBsAg status was known at BD initiation for 94% (933/993) of the

study patients; 85.1% (845/993) had anti-HBc serology and 84.8% (842/993) had anti-HBs serology (all of them had been tested for HBsAg). The prevalence of positive HBsAg, anti-HBc, and anti-HBs was 0.4%, 8.6%, and 16%, respectively. In all four HBsAg-positive patients, HBV DNA was detected. All four of these patients were treated with an antiviral high genetic barrier drug, which resulted in the steady decline and clearance of the viral load. No reactivation of HBV infection in these patients was documented during follow-up. In 69 HBsAg-negative patients (8.2%), the presence of positive anti-HBc was documented. The characteristics of these patients are shown in Table 4. Notably, 62.3% did not show LFT abnormalities. Fifty-eight were also anti-HBs-positive, with an average titer of 268.32 (\pm 361.65) IU/mL. Eleven patients had an isolated anti-HBc-positive result. The median follow-up of HBsAg-positive patients was 11 (9-15 months), 13 (6-21 months) for the anti-HBs and anti-HBc-positive patients, and 11 (6-16 months) for occult HBV-infected patients. Only two anti-HBc-positive patients had a positive viral load under 200 IU/mL; both were HBsAg-negative, and one had anti-HBs >1,000 IU/mL. Both of these patients received high genetic barrier antiviral therapy (tenofovir DF) and were negative for viral load at the next test. No reactivation of HBV infection in these patients was documented during follow-up.

Table 1. General Patient Characteristics

Gender (male/female)	425/568
Age in years, median (range)	
Males	54 (6-89)
Females	56 (2-92)
Patients by origin	
Western Europe	970
Eastern Europe	13
Africa	5
Asia	2
Other	3
Patients by specialty involved (%)	
Rheumatology	361 (36.3)
Medical Oncology	244 (24.5)
Hematology	141 (14.1)
Dermatology	96 (9.6)
Gastroenterology (No hepatologists)	83 (8.6)
Other (Neurologists, Internal Medicine, etc)	68 (6.8)
Biological drug used (patients)	
Rituximab	182
Adalimumab	170
Infliximab	162
Cetuximab	138
Bevacizumab	94
Trastuzumab	74
Etanercept	61
Tocilizumab	57
Other	55

Table 2. Screening (HBsAg and Anti-HBc) Rates According to the Phase of the PRESCRIB Project and the Medical Specialty Involved

Phase	Baseline		CPOE	
	Physician Survey	Patient Screening	Implementation Phase	Universal-Screening Phase
Specialty	% Physicians HBsAg-anti-HBc (n)		% Patients HBsAg-anti-HBc (n)	
Rheumatology	50-25 (4)	57-29 (328)	80-53 (148)	96-84 (361)
Oncology	10-20 (10)	10-2 (233)	46-24 (132)	89-86 (244)
Hematology	100-89 (10)	63-48 (139)	86-66 (77)	94-90 (141)
Dermatology	NA	NA	94-49 (48)	94-72 (96)
Gastroenterology	89-83 (19)	85-80 (80)	93-77 (42)	100-98 (83)
Other	67-67 (3)	NA	93-44 (40)	88-79 (68)
TOTAL	69-64 (46)	47-29 (780)	75-48 (487)	94-85 (993)*

CPOE: Computerized physician order entry; NA: No data available.

*Patients during implementation phase are also included in the universalization phase; screening failures not included; when included, the overall rate of HBsAg and anti-HBc screening was 87% and 78%, respectively (see text and Fig. 3).

A subgroup of great significance, given the high risk of viral reactivation, includes rituximab-treated patients. In these patients the screening rates were 93% (170/182) for HBsAg and 87% (159/182) for anti-HBc; 129 were oncohematologic patients, 45 had inflammatory diseases, and eight were renal transplant recipients. The patients within this group who were at increased risk for viral reactivation included two HBsAg-positive patients and 25 with positive anti-HBc.

CPOE Impact: Evolution of the HBV Screening Rates in Patients. The evolution of the HBV screening rates in our hospital is shown in Table 2. Regarding HBsAg screening, the baseline rate was below 50% and there was an increase to 75% during the implementation phase, eventually reaching 94% in the universalization phase. The baseline rate for the anti-HBc parameter was lower (29%), increasing to 48% during the implementation phase and achieving 85% at the end of the phase. The increase in the screening rate was achieved in all the departments involved for any type of prescription and under all conditions tested.

There were 231 patient screening failures in this study (Fig. 3): 21% of all 1,076 patients included in the CPOE project. The majority of these program fail-

ures (127) occurred during the implementation phase. Counting all screening failures, a more conservative estimate of overall screening rates would be 87% and 78% for HBsAg and anti-HBc, respectively.

Discussion

The adoption of the CPOE system in our hospital resulted in the screening of almost all patients treated with BDs, regardless of the BD type, the department responsible for the patient, and the type of underlying disease. The use of this tool allowed the hospital to increase its HBsAg screening rate from below 50% before the implementation of the program to 94% during the universalization phase.

Table 4. Characteristics of Anti-HBc-Positive Patients With Negative HBsAg (n = 69)

Males/Females (n)	26 / 43
Age, years (mean ± SD)	
Males	62.9 ± 15.6
Females	61.4 ± 13.1
Underlying disease (n)	
Rheumatology	22
Oncology	18
Hematology	15
Gastroenterology	5
Dermatology	4
Other	5
Serology (n)	
Isolated anti-HBc (+)	11
Anti-HBc (+) and anti-HBs (+)	58
HBV DNA-positive	2
LFT abnormalities (n)	
None	43
< 2 × ULN	14
> 2 × ULN	12
LFT parameters (mean ± SD)	
AST (U/L)	33.82 ± 45.68
ALT (U/L)	34.4 ± 34.70
Bilirubin (mg/dL)	0.83 ± 1.96

LFT: liver function test; ULN: upper limit of normal.

Table 3. Serological Parameters of the Patients

n = 993	Known		Unknown
	Positive	Negative	
HBsAg	4 (0.4)	929 (99.6)	60 (6.04)
Anti-HBc**	73 (8.6)	772 (91.4)	148 (14.9)
-Inactive carriers	4 (0.4)		
-Occult HBV infection*	69 (8.2)		
Anti-HBs**	136 (16.1)	706 (83.9)	151 (15.2)

Results expressed as number of patients (%).

*Negative HBsAg.

**All patients screened for anti-HBc and anti-HBs had also been screened for HBsAg.

The anti-HBc screening rate increased from 29% to 85%. It is important to emphasize that the rates of screening in the implementation phase probably were aided by educational efforts. However, we believe that the final remarkable result was achieved by combining an educational effort, which is insufficient by itself, with the development of a technology such as the CPOE.

Historically, CPOE use has improved patient safety, prevented medical errors,^{15,16} and facilitated communication between physicians and pharmacists.¹⁷ The PRESCRIB Project established an innovative strategy that further develops the CPOE capabilities introduced some years ago by our hospital pharmacy. This strategy involves a protocol of alerts for doctors who prescribe BDs, alerting them about the possibility of reactivation of hepatotropic viruses.

Some potential advantages of CPOE-like systems applied to the HBV screening have been suggested previously. Liu et al. noted that the implementation of CPOE in HBV screening for cancer patients who are to receive rituximab allowed the dispensing pharmacist to confirm this screening and to notify the treating physician if screening had not been performed. However, as suggested herein, the implementation of the CPOE requires staff and adequate training, which we aim to achieve; however, perhaps not all centers may be able to meet this requirement.¹⁸ Furthermore, as some authors have pointed out, the adoption of CPOE has been demonstrated to be slower and more problematic than anticipated, with adoption rates around 20% or less.¹⁹ Nevertheless, the advantages of CPOE remain compelling, as the PRESCRIB Project has demonstrated.

Previous studies have noted that some specialties, such as Oncology, tend to have lower overall rates of HBV screening.^{14,20} The results reported here for the PRESCRIB Project also show differences in screening rates by specialty. Indeed, Gastroenterology and Hematology have screening rates of over 80%, whereas in our hospital the initial screening rates at the Oncology Unit were below 50%. Although this problem was overcome by performing a targeted screening by the Hepatology Unit, it would likely be appropriate to pursue greater awareness in this group of specialists so as to encourage their involvement and ultimately achieve universal screening.^{5,14}

Compared to other publications,²¹⁻²³ prior to initiation of our project there was a high prevalence of HBsAg and anti-HBc screening, probably due to the higher percentage of prescriptions by Rheumatology and Hematology specialists in our center compared

to other specialties including mainly Oncology specialists. This specialty has shown clearly lower screening rates.

The most frequently used BDs in our study were the tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors infliximab and adalimumab and the anti-CD20 antibody rituximab. With these BDs, the risk of HBVr is variable and described elsewhere.²⁴⁻³² What is significant to note is that HBV reactivation may occur in patients with positive HBsAg, negative HBsAg, and positive anti-HBc, and even with the presence of anti-HBs.³³⁻³⁵

Anti-HBs antibody titers have been reported to have a protective effect in HBVr.^{36,37} Our data do not confirm these findings, as no reactivation has been detected at this time. Remarkably, one of the patients with positive anti-HBc antibody and positive DNA had an anti-HBs level of over 1,000 IU/mL.

CPOE has enabled our hospital to identify 73 patients with markers of HBV infection (HBsAg and anti-HBc). The 0.4% prevalence rate of positive HBsAg found in this study is slightly lower than the 0.7% rate that was previously documented in Spain.^{38,39} This probably reflects a decreasing trend, from the 1.2% rates reported in the 1980s to 0.7% in 2002³⁹ and 0.4% nowadays. Regarding the presence of positive anti-HBc with negative HBsAg, CPOE reported a prevalence of 8.2% (69 patients), which is lower than the value of 8.7% reported in 2002.^{38,39} The implementation in our country since 1992 of universal vaccination campaigns in children and newborns may be the reason for this downward trend, especially because immigration is very low in our hospital area.

If reactivation rates as generic and conservative as 25% for HBsAg-positive patients and 5% for positive anti-HBc and negative HBsAg are applied,^{24,31,32,39,40} the use of CPOE would have avoided at least four HBVr cases in our hospital. In fact, in a recent publication on patients with rheumatic diseases it was demonstrated that knowing the patients' serology at the beginning of BD treatment could theoretically prevent up to 78% of reactivation episodes.⁴¹

It is reasonable to wonder whether universal HBV screening by CPOE is cost-effective, especially under the current conditions of economic hardship. Only two studies have analyzed the cost-effectiveness of screening for HBV infection in patients who are about to receive chemotherapy or immunosuppression. A study of patients with solid tumors showed that such screening was not cost-effective in patients with metastatic disease, a result that was most likely associated

with mortality. However, the use of the HBsAg tests in other cancer patients was indeed cost-effective.⁴² The cost-effectiveness of universal screening is clearer in the context of lymphomas, in which HBV screening by HBsAg in patients who are about to receive regimens including rituximab was shown to be cost-effective in any area, with a prevalence rate of HBsAg $\geq 0.2\%$; this includes the USA, Canada, Australia, and most European countries.⁴³ However, it remains unclear whether inclusion of the anti-HBc marker is also a cost-effective practice in this situation. A future target of the CPOE use in HBV reactivation should be to achieve equal rates of HBsAg and anti-HBc screening (preferably 100% for both), because the rate of HBsAg screening is currently higher than anti-HBc screening, as shown in our study.

During development of the PRESCRIB Project, six patients received antiviral prophylaxis; four of them were HBsAg-positive, and two had positive anti-HBc and negative HBsAg but detectable viral load. The authors agree with the latest recommendations and guidelines on the management of this infection.⁸⁻¹⁰

In conclusion, the PRESCRIB Project has shown that it is feasible to use CPOE in our hospital to increase HBV screening for patients who are about to receive immunosuppressive drugs. The use of the PRESCRIB system has allowed physicians to identify patients at a higher risk for HBV reactivation and to provide prophylactic measures according to current guidelines. If it is accepted as a paradigm that HBV reactivation can be prevented with prophylactic oral antivirals, it is obvious that preventive screening should be a part of that strategy. Because a tool such as the CPOE can facilitate this preventive screening, it would be interesting to determine whether this experience can be extrapolated to other centers with CPOE systems and whether this is cost-effective for hospitals.

Acknowledgment: The authors thank Dr José Mora-Maciá who helped prepare the article.

References

1. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. HEPATOLOGY 2009;49:S156-165.
2. 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;100:182-188.
3. Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. Nat Rev Clin Oncol 2012;9:156-166.
4. Watanabe T, Tanaka Y. Reactivation of hepatitis viruses following immunomodulating systemic chemotherapy. Hepatol Res 2013;43:113-121.
5. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. MMWR Recomm Rep 2008;57:1-20.
6. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. HEPATOLOGY 2007;45:507-539.
7. Lubel JS, Testro AG, Angus PW. Hepatitis B virus reactivation following immunosuppressive therapy: guidelines for prevention and management. Intern Med J 2007;37:705-712.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012;57:167-185.
9. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. HEPATOLOGY 2009;50:661-662.
10. Buti M, Garcia-Samaniego J, Prieto M, Rodriguez M, Sanchez-Tapias JM, Suarez E, et al. [Consensus document of the Spanish Association for the Study of the Liver on the treatment of hepatitis B infection (2012).] Gastroenterol Hepatol 2012;35:512-528.
11. Yeo W, Chan PK, Ho WM, Zee B, Lam KC, Lei KI, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. J Clin Oncol 2004;22:927-934.
12. Liang RH, Lok AS, Lai CL, Chan TK, Todd D, Chiu EK. Hepatitis B infection in patients with lymphomas. Hematol Oncol 1990;8:261-270.
13. Sampedro B, Cabezas J, Menendez S, Ferrandiz JR, Hernandez C, Crespo J. Use of the computer physician order entry (CPOE) system to reduce the risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients prior to starting immunosuppressive system [Abstract]. HEPATOLOGY 2012;56(Suppl):641A.
14. García-Bengochea M, Crespo J, Gea F, Zozaya JM, Pons JA, Simón MA, Gómez R, et al. Pre-immunosuppressant hepatitis B virus screening practices among various medical specialties (HEBRA Project): results of a survey from 19 Spanish hospitals [Abstract]. HEPATOLOGY 2012;56(Suppl):635A.
15. Eslami S, de Keizer NF, Abu-Hanna A. The impact of computerized physician medication order entry in hospitalized patients—a systematic review. Int J Med Inform 2008;77:365-376.
16. Ammenwerth E, Schnell-Inderst P, Machan C, Siebert U. The effect of electronic prescribing on medication errors and adverse drug events: a systematic review. J Am Med Assoc 2008;15:585-580.
17. Zaai RJ, Jansen MM, Duisenberg-van Essen M, Tijssen CC, Roukema JA, van den Bemt PM. Identification of drug-related problems by a clinical pharmacist in addition to computerized alerts. Int J Clin Pharm 2013;35:753-762.
18. Liu CY, Chandrasekar PH, Masood A, Schiffer CA. Adherence to hepatitis B screening and prophylactic lamivudine for prevention of rituximab-associated hepatitis B reactivation. J Oncol Pharm Pract 2013;19:18-23.
19. Aarts J, Koppel R. Implementation of computerized physician order entry in seven countries. Health Aff (Millwood) 2009;28:404-414.
20. Lee R, Vu K, Bell CM, Hicks LK. Screening for hepatitis B surface antigen before chemotherapy: current practice and opportunities for improvement. Curr Oncol 2010;17:32-38.
21. Hwang JP, Fisch MJ, Zhang H, Kallen MA, Routbort MJ, Lal LS, et al. Low rates of hepatitis B virus screening at the onset of chemotherapy. J Oncol Pract 2012;8:e32-39.
22. Mendez-Navarro J, Corey KE, Zheng H, Barlow LL, Jang JY, Lin W, et al. Hepatitis B screening, prophylaxis and re-activation in the era of rituximab-based chemotherapy. Liver Int 2011;31:330-339.
23. Wang Y, Luo XM, Yang D, Zhang J, Zhuo HY, Jiang Y. Testing for hepatitis B infection in prospective chemotherapy patients: a retrospective study. World J Gastroenterol 2013;19:923-930.
24. Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C, Garcia-Hernandez F, Lopez-Roses L, Brito-Zeron P, Perez-de-Lis M, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. Medicine 2011;90:359-371.
25. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers)

- undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:118-121.
26. Park SH, Yang SK, Lim YS, Shim JH, Yang DH, Jung KW, et al. Clinical courses of chronic hepatitis B virus infection and inflammatory bowel disease in patients with both diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2004-2010.
 27. Nakamura Y, Motokura T, Fujita A, Yamashita T, Ogata E. Severe hepatitis related to chemotherapy in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies. Survey in Japan, 1987-1991. *Cancer* 1996;78:2210-2215.
 28. Kumagai K, Takagi T, Nakamura S, Sawada U, Kura Y, Kodama F, et al. Hepatitis B virus carriers in the treatment of malignant lymphoma: an epidemiological study in Japan. *Ann Oncol* 1997;8:S107-109.
 29. 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.
 30. Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, Kumada H, Japan de novo Hepatitis BRG. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin Infect Dis* 2008;47:e52-56.
 31. Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009;27:605-611.
 32. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011;22:1170-1180.
 33. Tsutsumi Y, Ogasawara R, Kamihara Y, Ito S, Yamamoto Y, Tanaka J, et al. Rituximab administration and reactivation of HBV. *Hepat Res Treat* 2010;2010:182067.
 34. Westhoff TH, Jochimsen F, Schmittl A, Stoffler-Meilicke M, Schafer JH, Zidek W, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood*. 2003;102:1930.
 35. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Au WY, Yueng YH, Leung AY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006;131:59-68.
 36. Pei SN, Ma MC, Wang MC, Kuo CY, Rau KM, Su CY, et al. Analysis of hepatitis B surface antibody titers in B cell lymphoma patients after rituximab therapy. *Ann Hematol* 2012;91:1007-1012.
 37. Seto W-K CT, Hwang Y, Choi O, Wong D, Fung J, Lie A, Lai C, et al. Interim analysis of hepatitis B reactivation in patients with prior HBV exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy: a prospective study [Abstract]. *HEPATOLOGY* 2013;58(Suppl):224A.
 38. European Center for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: ECDC. 2010.
 39. Alvarez-Suarez B, de la Revilla-Negro J, Ruiz-Antoran B, Calleja-Panero JL. Hepatitis B reactivation and current clinical impact. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:542-552.
 40. Kusumoto S, Tanaka Y, Ueda R, Mizokami M. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-plus-steroid combination chemotherapy. *J Gastroenterol* 2011;46:9-16.
 41. Droz N, Gilardin L, Cacoub P, Berenbaum F, Wendling D, Godeau B, et al. Kinetic profiles and management of hepatitis B virus reactivation in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1504-1514.
 42. Day FL, Karnon J, Rischin D. Cost-effectiveness of universal hepatitis B virus screening in patients beginning chemotherapy for solid tumors. *J Clin Oncology* 2011;29:3270-3277.
 43. Zurawska U, Hicks LK, Woo G, Bell CM, Krahn M, Chan KK, et al. Hepatitis B virus screening before chemotherapy for lymphoma: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:3167-3173.

Computerized Physician Order Entry–Based System Improves Hepatitis B Virus Screening in Patients Undergoing Chemotherapy

TO THE EDITOR: In the clinical opinion update by Hwang et al,¹ the authors reviewed the most important issues related to hepatitis B virus (HBV) screening in patients who are about to receive cytotoxic chemotherapy for the treatment of malignant diseases. This update notes the importance of screening all patients who are going to be treated with anti-CD20 therapy. The authors also point out that this screening should be extended to patients with high risk factors for HBV infection. Then, when a patient who is hepatitis B surface antigen (HBsAg) positive/hepatitis B core antibody (anti-HBc) positive is identified, antiviral treatment should be started just before or at the same time as chemotherapy. In contrast, patients who are HBsAg negative/anti-HBc positive could be carefully observed with ALT and HBV-DNA levels.

In the article by Hwang et al,¹ Spain is included as a country with HBV prevalence greater than 2%. We believe this statement is currently obsolete and should be corrected. Because of the universal vaccination program started circa 1992, the HBV prevalence in Spain is now approximately 0.7% (HBsAg positive).²

However, this 0.7% prevalence in HBsAg does not disqualify, in our opinion, a universal HBsAg screening for all patients scheduled to receive systemic cancer therapy. As Hwang et al¹ succinctly mentioned, previous studies have shown that universal screening for HBsAg is not only cost effective but actually cost saving when compared with no screening or screening only high-risk individuals before starting chemotherapy, particularly when the prevalence of HBsAg in the low-risk population is greater than 0.20%.^{3,4}

Finally, one aspect that we miss in this special article is the mention of currently available innovative strategies to facilitate this HBV screening in the hospital setting, where the majority of immunosuppressive therapies are prescribed. We are referring specifically to the use of the computerized physician order entry–based (CPOE) systems that apply to this subject. As we previously have demonstrated, the use of this CPOE system in

our hospital increased the HBV screening rate from less than 50% to 94% for HBsAg and from less than 30% to 85% for anti-HBc in patients for whom a biologic drug was prescribed.⁵

In conclusion, we consider it reasonable to recommend universal HBsAg (and anti-HBc) screening for all patients scheduled to receive systemic cancer therapies or other immunosuppressive therapies, adding when available or feasible the potential benefits of new tools such as CPOE systems together with educational efforts to improve the HBV screening rates.

Joaquín Cabezas and Blanca Sampedro

University Hospital Marqués de Valdecilla and Instituto de Investigación Valdecilla, Santander, Spain

Cándido Hernández

Autonomous University of Barcelona, Sabadell, Barcelona, and Gilead Sciences, Madrid, Spain

Javier Crespo

University Hospital Marqués de Valdecilla and Instituto de Investigación Valdecilla, Santander, Spain

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

Disclosures provided by the authors are available with this article at www.jco.org

REFERENCES

- Hwang JP, Somerfield MR, Alston-Johnson DE, et al: Hepatitis B virus screening for patients with cancer before therapy: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion update. *J Clin Oncol* 33:2212-2220, 2015
- Salleras L, Domínguez A, Bruguera M, et al: Declining prevalence of hepatitis B virus infection in Catalonia (Spain) 12 years after the introduction of universal vaccination. *Vaccine* 25:8726-8731, 2007
- Zurawska U, Hicks LK, Woo G, et al: Hepatitis B virus screening before chemotherapy for lymphoma: A cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 30:3167-3173, 2012
- Visram A, Chan KK, McGee P, et al: Poor recognition of risk factors for hepatitis B by physicians prescribing immunosuppressive therapy: A call for universal rather than risk-based screening. *PLoS One* 10:e0120749, 2015
- Sampedro B, Hernández-López C, Ferrandiz JR, et al: Computerized physician order entry-based system to prevent HBV reactivation in patients treated with biologic agents: The PRESCRIB project. *Hepatology* 60:106-113, 2014

DOI: 10.1200/JCO.2015.63.6779; published online ahead of print at www.jco.org on December 7, 2015

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

Computerized Physician Order Entry–Based System Improves Hepatitis B Virus Screening in Patients Undergoing Chemotherapy

The following represents disclosure information provided by authors of this manuscript. All relationships are considered compensated. Relationships are self-held unless noted. I = Immediate Family Member, Inst = My Institution. Relationships may not relate to the subject matter of this manuscript. For more information about ASCO's conflict of interest policy, please refer to www.asco.org/rwc or jco.ascopubs.org/site/ifc.

Joaquín Cabezas

No relationship to disclose

Blanca Sampedro

No relationship to disclose

Cándido Hernández

Employment: Gilead Sciences

Stock or Other Ownership: Gilead Sciences

Javier Crespo

No relationship to disclose