

Hepatitis B

Setiembre de 2008



Equipo de revisión

J. Heathcote (Presidente, Canadá),
Z. Abbas (Pakistán), A. Alberti (Italia), Y. Benhamou (Francia),
C. Chen (Taiwan), A. Elewaut (Bélgica), P. Ferenci (Austria),
C. Hui (Hong Kong), V. Isakov (Rusia), H. Janssen (Holanda),
G. Lau (Hong Kong), S. Lim (Singapur), T. Okanoue (Japón),
S. Ono-Nita (Brasil), T. Piratvisuth (Tailandia), M. Rizzetto (Italia),
I. Sollano (Filipinas), W. Spearman (Sudáfrica), C-T. Yeh (Taiwan),
M. Yuen (Hong Kong), J. Krabshuis (Francia)

Contenido

- 1 Introducción
- 2 Epidemiología y transmisión de la hepatitis B
- 3 Patogenia e historia natural
- 4 Diagnóstico de laboratorio de la hepatitis B
- 5 Control a largo plazo y tamizaje de la hepatitis B crónica
- 6 Tratamiento de la hepatitis B crónica
- 7 Vacunación contra hepatitis B
- 8 Búsquedas automáticas, guías, otras lecturas y sitios web
- 9 Consultas y opiniones

1 Introducción

La hepatitis B es una enfermedad provocada por el virus de hepatitis B (VHB). El virus, endémico en todo el mundo, se eliminado en todos los líquidos corporales de los individuos portadores de una infección aguda o crónica. Cuando la transmisión es vertical (de madre a hijo) u horizontal (entre niños pequeños durante el juego) la infección casi siempre se hace crónica. Por el contrario, cuando la transmisión ocurre en adolescentes/adultos—habitualmente mediante el contacto sexual, agujas contaminadas (“objetos punzantes”), y menos a menudo por transfusión de productos sanguíneos—la infección habitualmente se resuelve, a no ser que el individuo tenga alteraciones de su sistema inmunitario (por ejemplo, por infección con el virus de inmunodeficiencia humana). La educación sobre cómo evitar los comportamientos riesgosos puede jugar un importante papel en la prevención.

El riesgo de lesión por pinchazo con aguja hace que los trabajadores de la salud sean un grupo de riesgo, y por lo tanto todos deberían vacunarse antes de comenzar su empleo.

Los individuos infectados crónicamente con VHB tienen un mayor riesgo de presentar cirrosis que lleve a una descompensación hepática y a carcinoma hepatocelular (CHC). Si bien la mayoría de los pacientes con infección a VHB no presentan complicaciones hepáticas, existe la posibilidad de que evolucionen hacia una enfermedad grave en el curso de su vida, siendo más probable que eso ocurra en hombres.

Cada individuo con infección crónica con VHB constituye una oportunidad para evitar otros casos. Es importante tomarse el tiempo necesario para instruir a los pacientes y explicar los riesgos que plantea la infección para ellos mismos y para otros.

La vacunación contra hepatitis B es altamente efectiva, siendo deseable hacer la vacunación universal a una edad temprana. Por lo menos, la vacunación debería ofrecerse a todos los individuos en riesgo. Debe hacerse la búsqueda sistemática (screening) del virus de hepatitis B en las mujeres embarazadas antes del parto, ya que eso permite evitar otra generación de individuos portadores de una infección crónica.

Las guías deben tener en cuenta los recursos disponibles, por lo que ésta presenta seis cascadas, dando opciones alternativas que tengan en cuenta los recursos disponibles para la prevención y el tratamiento de hepatitis B.

2 Epidemiología y transmisión de la hepatitis B

Dos mil millones de personas a nivel mundial tienen evidencia serológica de infección pasada o presente con VHB, y 350 millones tienen una infección crónica y corren el riesgo de desarrollar hepatopatía relacionada con VHB. Entre 15 y 40% de los pacientes con infección crónica han de presentar cirrosis, evolucionando a la insuficiencia hepática y/o CHC. La infección por VHB es responsable de 500.000–1.200.000 muertes por año.

La prevalencia de VHB varía marcadamente entre las diferentes regiones del mundo (Fig. 1). En la literatura habitualmente se establece una distinción entre las áreas de endemicidad alta, mediana, y baja; recientemente también se ha agregado el concepto de “endemicidad muy baja”. La prevalencia de la infección crónica varía desde más de 10% de la población en el Sudeste Asiático, China, el área Amazónica, y África Subsahariana, a menos de 1% en Europa Occidental y América del Norte. En términos generales, aproximadamente 45% de la población mundial vive en áreas de alta endemicidad. Dados los procesos de globalización, es fácil que los individuos con hepatitis B que migran hacia áreas donde la tasa de infección crónica con VHB es baja pasen desapercibidos los primeros tiempos.



Fig. 1 Tasas de portadores de hepatitis B en las diferentes regiones del mundo (cortesía de Dawson AJ, Lancet Inf Dis 2005;5;120–5).

Las grandes variaciones en la prevalencia de la infección crónica de VHB están en gran medida relacionadas con las diferencias de edad en el momento de la infección. La probabilidad de que la infección aguda se haga crónica es 70–90% para la infección perinatal (vertical) y 20–50% para las infecciones (horizontales) adquiridas durante la infancia temprana (antes de los 5 años). La probabilidad de presentar VHB crónica varía de 1% a 3% en las infecciones de VHB adquiridas en la edad adulta (a no ser que el individuo tenga una inmunosupresión). Se han identificado siete genotipos de virus de hepatitis B, y ya se han establecido sus distribuciones geográficas (Tabla 1).

Tabla 1 Infección producida por el virus de hepatitis B por genotipo

Genotipo	Áreas geográficas	Modo principal de transmisión	Infección crónica (%)	Mediana de edad de la conversión HB _e
A	Europa Occidental	Sexual, uso de drogas intravenosas	< 1	20

Genotipo	Áreas geográficas	Modo principal de transmisión	Infección crónica (%)	Mediana de edad de la conversión HB _e
B	América del Norte	Vertical	1–12	40
	Sudáfrica			
C	Lejano Oriente	Vertical	1–10	30
	Sudeste Asiático			
D	India	Vertical/"objetos punzantes" sexual, nosocomial	< 1–5	20
	Europa Meridional			
E	África	Horizontal, nosocomial	3–25	< 10
F	Sudamérica	Sexual, vertical?	1	?
	Polinesia			

Adaptado de Allain JP. Epidemiology of Hepatitis B virus and genotype. *J Clin Virol* 2006;36 Suppl 1:S12–7.

Hay un número cada vez mayor de pacientes con infección crónica que presentan variantes de VHB (provocadas por mutaciones en el gen core – o nucleocápside) que no expresan el antígeno de hepatitis B (HB_eAg) o lo expresan muy poco; esta hepatitis B HB_eAg-negativa puede requerir un tratamiento más prolongado para reducir la probabilidad de progresión de la hepatopatía, presentando recidivas cuando el paciente esté sin tratamiento. Se hace una distinción entre la mutación precore y la mutación del promotor del gen core. La prevalencia de las mutaciones precore es más alta en los países mediterráneos y predomina en el genotipo D, mientras que las mutaciones de promotor del core se encuentran en general en el genotipo C (en el Lejano Oriente y el Sudeste Asiático). No obstante ello, las manifestaciones clínicas son las mismas.

La combinación de prevalencia, vía de transmisión, y factores virales tiene implicaciones para la estrategia de vacunación—vacunación de grupos en alto riesgo, vacunación de lactantes, o vacunación en adolescentes. Los estudios sugieren que la vacunación universal al nacimiento resulta conveniente en los países con una prevalencia alta y moderada, mientras que en Europa y América del Norte, con muy bajas incidencias, lo que se ha aplicado es la vacunación rutinaria del lactante o la vacunación de los recién nacidos de madres con serología positiva para el antígeno de superficie de hepatitis B (HB_sAg). En algunos países se recomienda vacunar de rutina a los adolescentes a los 10 años de edad y la vacunación de puesta al día de los

adultos en riesgo (es difícil identificar y/o llegar a aquellos que están “en riesgo”), pero esta estrategia tiene poco efecto sobre la tasa de infección crónica.

3 Patogenia e historia natural

Patogenia

La lesión hepática vinculada a VHB es provocada fundamentalmente por mecanismos inmunitarios, mediados por la lisis de los hepatocitos infectados por los linfocitos T citotóxicos. Recientemente se han identificado los mecanismos patogénicos precisos reponsables de la hepatopatía necroinflamatoria crónica y aguda vinculada a VHB y los factores virales y/o del huésped que determinan la gravedad de la enfermedad. La respuesta inmunitaria del huésped a los antígenos relacionados con VHB es importante para determinar la evolución de la infección aguda por VHB. La intensidad de la respuesta inmunitaria del huésped es crucial para eliminar el virus, pero esto a la vez provoca daño hepático (es decir, una forma de “hepatitis” manifestada por una elevación de las transaminasas que ocurre antes de haberse alcanzado la desaparición del virus). Los sujetos que contraen la infección crónica son incapaces de sostener una respuesta inmune contra VHB y por lo tanto sufren episodios intermitentes de destrucción hepatocítica (hepatitis).

La mayoría de los estudios de la infección aguda por VHB recién se inician una vez que aparecen síntomas, por lo que los primeros eventos críticos que siguen a la infección por VHB pasan desapercibidos. Un estudio reciente hizo un perfil seriado de las alteraciones genómicas durante el ingreso del virus, su diseminación, y su eliminación y mostró que en la primera etapa de la infección el VHB no induce ningún gen que sea regulado por interferón. Además, en la fase de latencia de la infección o durante la fase de la diseminación viral no se activa ni se inhibe (up-regulate o down-regulate) ningún gen. Esto sugiere que VHB tal vez no induzca una respuesta inmune innata intrahepática. Por lo tanto, VHB puede ser un virus “sigiloso” al principio de la infección.

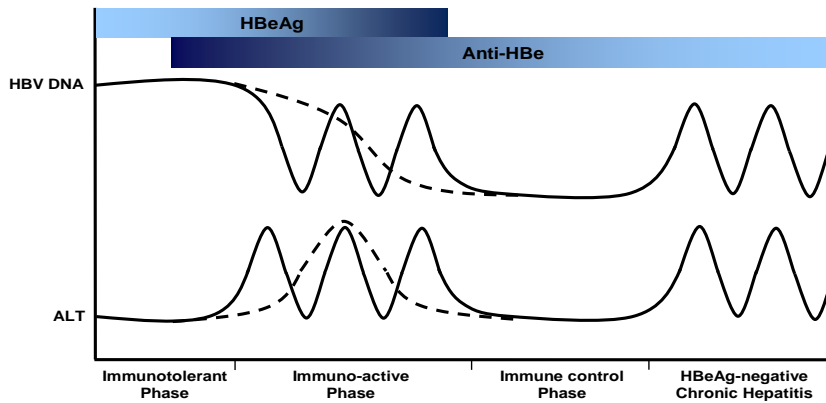
Cuando un recién nacido se infecta durante el parto si la madre tiene serología positiva para HB_eAg, se va induciendo una tolerancia inmunitaria a medida que el feto se hace tolerante al antígeno e (una proteína viral soluble que atraviesa la placenta in utero. Esta fase de inmunotolerancia se mantiene durante años a décadas. Los niños que nacen de madres con serología negativa para HB_eAg pero que tienen una replicación viral persistente en general presentan una hepatitis aguda en el período neonatal, que se resuelve sola. Sin embargo, la infectividad de muchas mujeres que tienen serología negativa para HB_eAg a menudo es muy baja, por lo que solo alrededor de 20% transmiten hepatitis B a su descendencia.

En resumen, la evolución de la infección por VHB depende en gran medida de la interacción huésped-virus, mediada por una respuesta de inmunidad adquirida. La respuesta de las células T específicas para los virus es uno de los factores clave en la patogenia de la infección por VHB. Las variantes virales pueden influir sobre el curso y el resultado de la enfermedad. En general se subestima el efecto de los factores del huésped en la progresión de la enfermedad. El virus de hepatitis B se hace directamente citopático solo muy rara vez (cuando hay una inmunosupresión profunda).

Historia natural (Tabla 2)

Tabla 2 Infección aguda por hepatitis B: el riesgo de cronicidad está relacionado con la edad de la primoinfección

Resultado	Neonatos	Niños	Adultos
Infección crónica	90%	30%	1%
Recuperación	10%	70%	99%



Buster, Neth J Med 2006

Fig. 2 Infección crónica por hepatitis B: fases de la infección (de Buster EH, Janssen HL, Antiviral treatment for chronic hepatitis B virus infection—immune modulation or viral suppression? Neth J Med 2006;64:175–85).

La mayoría de los casos de hepatitis B crónica en la fase de reactivación son HBeAg negativos, pero unos pocos pacientes pueden ser HBeAg positivos (Fig. 2). En la Fig. 3 se muestran las tasas de progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular y las tasas de mortalidad correspondientes.

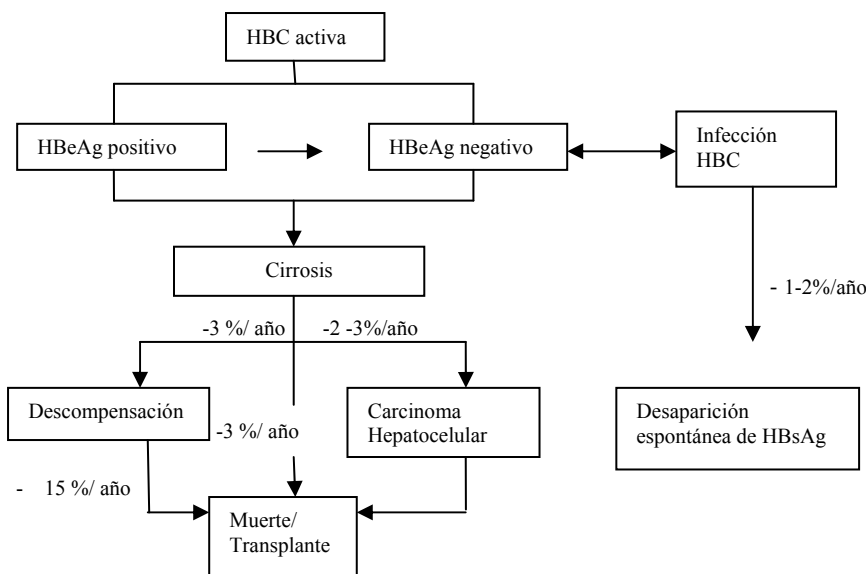


Fig. 3 Progresión a la cirrosis y carcinoma hepatocelular, con tasas de mortalidad (adaptado de Franchis y al., EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13–14 September, 2002, Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version), J Hepatol 2003;39(Suppl 1):S3–25).

4 Diagnóstico de laboratorio de hepatitis B

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la *hepatitis B aguda* se basa en la detección de HB_sAg y anti-HB_c (IgM). Durante la fase inicial de la infección, también se encuentran marcadores de replicación de VHB—HB_eAg y ADN del VHB. La recuperación se acompaña de la desaparición del ADN del VHB, seroconversión de HB_eAg a anti-HB_e, y posteriormente desaparición de HB_sAg con seroconversión a anti-HB_s con anti-HB_c (IgG). Todo esto debería ocurrir dentro de los 3 meses del diagnóstico.

Son muy pocas las veces que los pacientes se presentan durante el período de ventana, cuando ya se ha negativizado el HB_sAg pero todavía no es positivo anti-HB_s. En esta situación, que es más común en los pacientes con hepatitis B fulminante, en quienes la desaparición viral tiende a ser más rápida, IgM anti-HB_c es el único marcador de infección aguda de VHB.

Cascada 1 Diagnóstico de laboratorio de hepatitis B aguda

Nivel 1	HB _s Ag, anti-HB _c (IgM) y anti-HB _s ALT, bilirrubina, e INR
Nivel 2	HB _s Ag, anti-HB _s , ALT
Nivel 3	HB _s Ag, ALT

ALT, alanino aminotransferasa; HB_c, hepatitis B core (antígeno); HB_sAg, antígeno de superficie de hepatitis B; IgM, inmunoglobulina M; INR, cociente normalizado internacional.

El diagnóstico diferencial de hepatitis aguda HB_sAg-positiva incluye exacerbaciones de hepatitis B crónica, que pueden ocurrir en cualquier momento en cualquier individuo que esté infectado crónicamente (en ese momento, puede darse una nueva reversión a anti-HB_c IgM). La hepatitis aguda puede ocurrir luego de retirar la terapia inmunosupresora o por sobreinfección de una persona con infección crónica de hepatitis B, ya sea con el virus de hepatitis C y/o D. La hepatitis aguda sobregregada debida a medicamentos y otras toxinas administradas a alguien que tiene una infección a hepatitis B crónica “silente” también puede presentarse como una hepatitis aguda. Algunas veces no se identifica ningún factor precipitante.

Infección pasada con VHB. La infección antigua con VHB se caracteriza por la presencia de anti-HB_s e IgG anti-HB_c (anti-HB_s algunas veces se torna indetectable después de muchos años). Cuando el sujeto ha recibido la vacuna, la inmunidad a la infección por VHB se caracteriza por la presencia solo de anti-HB_s.

Infeción crónica por VHB. El diagnóstico de la infección crónica por VHB se define como la persistencia de HB_sAg durante más de 6 meses. Debe establecerse si el individuo está en la fase HB_eAg-positiva o HB_eAg-negativa de la infección (Tabla 3). Debe hacerse análisis adicionales buscando marcadores de replicación de VHB— a saber, HB_eAg y mediciones seriadas del ADN del VHB sérico, además de alanina aminotransferasa (ALT). Esto ayuda a determinar si se debe considerar al paciente para tratamiento de VHB. Todos los pacientes - HB_eAg-positivos y HB_eAg-negativos - aún teniendo niveles séricos normales de ALT (mujeres < 20 UI/L y hombres < 30 UI/L) y/o ADN del VHB indetectable, deben ser controlados de por vida, ya que la condición puede cambiar con el tiempo, aún manteniéndose asintomáticos. Entre los individuos con infección crónica con HB_sAg, debe seguirse más de cerca a aquellos que tengan concentraciones séricas de ALT elevadas, preferentemente con mediciones seriadas del ADN del VHB. Es importante conocer los límites de detección del método utilizado para medir el ADN del VHB, ya que los valores que sean persistentemente $\geq 10^3$ UI/mL deben llevar a considerar la terapia antiviral. La decisión de iniciar la terapia depende de múltiples factores (es decir, no solo del nivel de ADN del VHB y/o ALT). Si la enfermedad hepática parece estar progresando (según la biopsia hepática o marcadores no invasivos de inflamación y fibrosis), debe considerarse el tratamiento. También hay que realizar análisis adicionales en búsqueda de hepatitis C y hepatitis D para descartar sobreinfección con otros virus de hepatitis, particularmente en pacientes con ALT elevada pero ADN del VHB no detectable.

Tabla 3 Diferenciación de la infección crónica por hepatitis B

HB _s Ag (≥ 6 meses)	ALT (rango normal < 20 UI/L en mujeres, < 30 UI/L en hombres)	HB _e Ag	Anti-HB _e	ADN de VHB LID < 6–12 UI/mL
HB _e Ag-positivo, Fase de inmunotolerancia	Normal	Positivo	Negativo	> 10 ⁸ c/mL > 10 ⁷ UI/mL
HB _e Ag-positivo Hepatitis B crónica	Aumentado	Positivo	Negativo	> 10 ⁵ c/mL > 10 ⁴ UI/mL
Hepatitis B crónica, fase de control inmunitario	Normal	Negativo	Positivo	< 10 ⁴ c/mL < 10 ³ UI/mL
Anti-HB _e -positivo hepatitis B crónica	Aumentado (sostenido o intermitente)	Negativo	Positivo	> 10 ⁴ c/mL > 10 ³ UI/mL
Hepatitis D	Aumentado	+/-	+/-	Negativo/bajo
Coinfección con hepatitis C	Aumentado	+/-	+/-	Negativo/bajo (positivo para ARN de VHC)

ALT, alanino aminotransferasa; c/mL, copias por mililitro; HB_e, HB_eAg, antígeno de hepatitis e; HB_sAg, antígeno de superficie de hepatitis B; LID, límite inferior de detección.

Declaración: 1 UI/mL \approx 5 copias/mL. Sin embargo, el error en la prueba de carga viral \approx 3 veces, o 0.51 g. Para simplificar, a los efectos de las guías, consideramos 1 UI/mL \approx 10 copias/mL.

VHB oculto y reactivación de VHB

La infección oculta por VHB puede definirse como la persistencia de ADN del VHB en el tejido hepático (y en algunos casos en sangre) de individuos en los que no se detecta el antígeno de superficie de hepatitis B (HB_sAg) en la sangre, con o sin anti-HB_c.

La infección VHB oculta es prevalente a nivel mundial, pero su frecuencia está relacionada con la prevalencia de la infección manifiesta de VHB en un área geográfica específica. VHB se transmite a través de transfusiones sanguíneas y trasplante de órganos.

- Debe hacerse un control riguroso de los productos sanguíneos, descartando la presencia de HB_sAg, anti-HB_c, y en condiciones ideales, del ADN del VHB.
- Los órganos de donantes con anti-HB_c y/o anti-HB_s deberían destinarse preferentemente a los receptores que tengan pruebas positivas para anti-HB_s o HB_sAg.

Es probable que la infección VHB oculta sea un factor de riesgo adicional para CHC en pacientes anti-VHC positivos. También se puede acompañar de progresión de la enfermedad hepática crónica debido a otras causas que no sean VHB.

Reactivación de VHB. La infección crónica con VHB frecuentemente se reactiva por la quimioterapia oncológica y otros tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores (por ejemplo, inmunoterapia selectiva) y puede llevar a hepatitis subclínica, icterica, o inclusive fatal - aguda a crónica.

El tratamiento preventivo con análogos de nucleósido/nucleótido está recomendado en los pacientes HB_sAg-positivos que van a recibir medicación anticancerosa o inmunosupresora.

La infección VHB oculta puede reactivarse durante la quimioterapia oncológica y el tratamiento inmunosupresor prolongados, convirtiéndose en una infección crónica manifiesta de VHB. No es necesario hacer un tratamiento previo, pero estos pacientes tienen que ser controlados vigilando su ALT y HB_sAg durante la terapia inmunosupresora. En resumen:

- En la actualidad los beneficios del tratamiento preventivo de la reactivación oculta de VHB siguen sin quedar muy claros.
- Antes de comenzar la quimioterapia o el tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador, debe hacerse una búsqueda sistemática de HB_sAg y anti-HB_c.
- En el caso de pacientes con evidencia de infección con VHB, confirmado por anti-HB_c positivo con o sin anti-HB_s, se recomienda hacer una evaluación general regular buscando marcadores vinculados a VHB durante y después de la quimioterapia y del tratamiento inmunosupresor.

Los pacientes que reciben quimioterapia o inmunosupresión deben seguir las guías de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) y las guías de la Asociación Asia-Pacífico para el Estudio del Hígado (APASL) (Fig. 4).

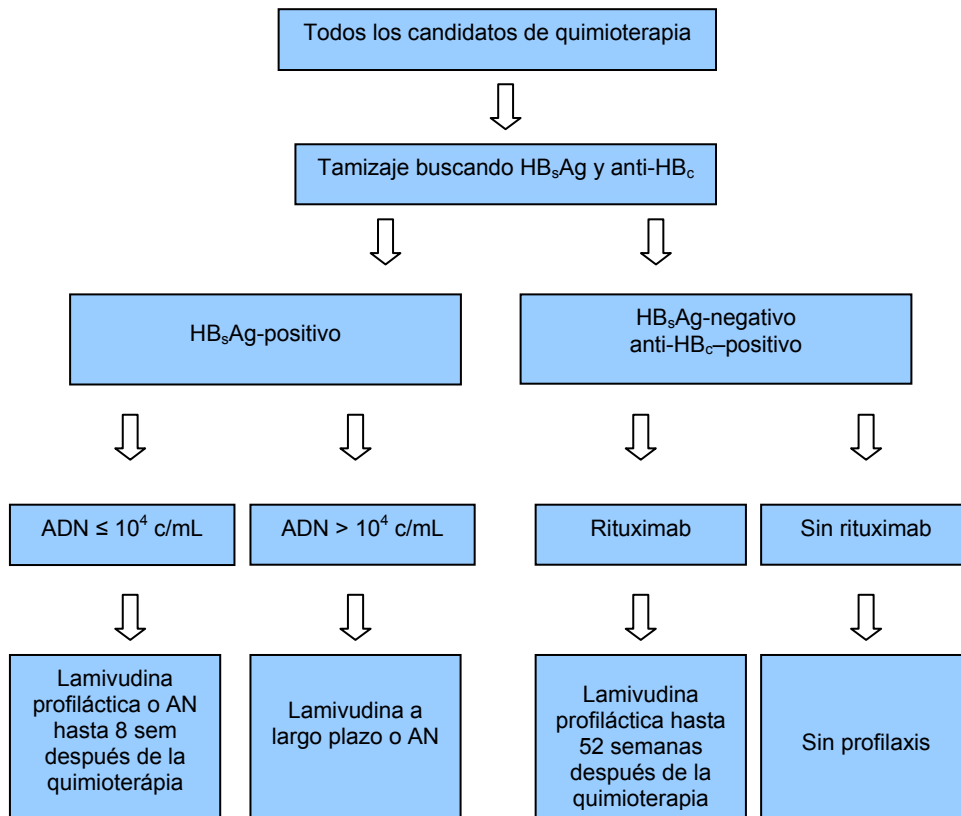


Fig. 4 Algoritmo de la Asociación Asia-Pacífico para el Estudio del Hígado en todos los candidatos a quimioterapia; c/mL, copias/mL; AN, análogo de nucleótidos.

5 Controles a largo plazo y tamizaje de la hepatitis B crónica

Controles después de interrumpir el tratamiento (Tabla 4)

Evaluación inicial de los pacientes con infección VHB crónica. Los individuos con infección VHB crónica recién detectados deben comprender que es necesario hacer un seguimiento a largo plazo para descartar la aparición de hepatitis crónica, cirrosis, y CHC mediante una serie de exámenes clínicos y pruebas de laboratorio - aún cuando no presenten síntomas. Es importante verificar el estadio de la hepatitis B crónica (HBC) y decidir la frecuencia con que se necesita hacer los exámenes de control. La valoración inicial debe incluir:

- Anamnesis y examen físico, especialmente examen de piel y abdomen.
- Marcadores de la infección por VHB, incluyendo HB_eAg/anti-HB_e y ADN del VHB para clasificar la fase de la infección VHB crónica, así como el genotipo de VHB si se contempla hacer un tratamiento antiviral con interferón.
- Examen completo de la función hepática (ALT/AST para identificar inflamación activa, y bilirubina, tiempo de protrombina, y albúmina para vigilar la función de síntesis hepática para determinar si existe insuficiencia hepática).
- Hemograma completo, especialmente recuento de plaquetas como marcador sustituto de la hipertensión portal.

- Ecografía abdominal como tamizaje de las condiciones de inicio para CHC.
- Otros marcadores de infección viral, incluyendo VHC y VHD, particularmente si ALT se encuentra elevada pero el ADN del VHB es bajo o indetectable.
- Antes de introducir el tratamiento antiviral oral, debe hacerse la búsqueda del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en todos los pacientes
- Biopsia hepática si es necesario.

Tabla 4 Factores de riesgo asociados con la progresión de la hepatitis B crónica

Sexo masculino
Mayor edad
Hepatitis con seropositividad HBeAg que no cede
Elevación sostenida del ADN de VHB en suero
Elevación sostenida de ALT sérica
Coinfección con VIH
Genotipos C y D de VHB
Coinfección con VHC y VHD
Tabaquismo
Exceso de ingesta alcohólica
Antecedentes familiares de CHC
Polimorfismos genéticos en el huésped
Exposición a aflatoxina

ALT, alanina aminotransferasa; HBeAg, hepatitis B con antígeno e; VHB, virus de hepatitis B; CHC, carcinoma hepatocelular; VHC, virus de C; VHD, virus de hepatitis D; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

Control de seguimiento a largo plazo de los pacientes HBC. La finalidad del control de HBC es evaluar la progresión de la hepatopatía y aclarar la indicación de tratamiento. Al evaluar la respuesta al tratamiento, la frecuencia de los controles y el tipo de exámenes de laboratorio a realizar dependerán de la fase de la HBC, la severidad de la enfermedad, y el protocolo de tratamiento.

Tamizaje de CHC

La finalidad es detectar tumores menores a 3 cm de diámetro, y preferentemente menores a 2 cm, para ofrecer un tratamiento potencialmente curativo. Se recomienda hacer despistaje de CHC en todos los pacientes cirróticos, ya que hay un mayor riesgo de que presenten CHC. Sin embargo, en África y en el Sudeste Asiático, donde la infección VHB se adquiere temprano en la vida, el CHC puede aparecer en un hígado no cirrótico.

AASLD recomienda vigilancia de CHC usando ecografía en el siguiente tipo de pacientes con hepatitis B crónica:

- Hombres asiáticos mayores de 40 años y mujeres asiáticas mayores de 50 años
- Todos los pacientes con cirrosis, independientemente de la edad
- Pacientes con antecedentes familiares de CHC; de cualquier edad

- Africanos mayores de 20 años
- Cualquier individuo con coinfección con VHB/VIH

Para los portadores de hepatitis B no incluidos en esta lista, el riesgo de presentar CHC varía dependiendo de la severidad de la hepatopatía subyacente y de la actividad inflamatoria hepática actual y pasada. Los que tienen concentraciones elevadas de ADN del VHB y que presentan actividad inflamatoria hepática continua (evidenciada por valores elevados de ALT) tienen un mayor riesgo de CHC.

6 Tratamiento de la hepatitis B crónica

Introducción

Antes de comenzar cualquier forma de tratamiento contra VHB, y preferentemente en el momento de la presentación inicial, se debe dar al paciente información sobre la historia natural de la infección crónica de hepatitis B, manifestándole que la mayoría de las infecciones se mantienen totalmente asintomáticas aún en sujetos con enfermedad grave, por lo que es necesario hacer un control regular de por vida - y esta información debe ser analizada junto con el paciente. Hay que explicar la posible transmisión a los contactos, el mejor momento para iniciar el tratamiento, y la necesidad de cumplir cabalmente con los exámenes de control, esté o no el paciente recibiendo tratamiento. En las mujeres en edad de procrear solo se debe utilizar medicamentos que se consideren seguros en el embarazo, ya que una vez que se ha indicado un nucleósido o nucleótido no se lo puede interrumpir abruptamente en los sujetos que se mantengan HB_eAg-positivos. El paciente debe comprender que la cesación del tratamiento puede precipitar una insuficiencia hepática aguda aún en ausencia de cirrosis.

Patrones oro y cascadas

En las Figs. 5 y 6 a continuación se muestran los actuales patrones oro. La Tabla 5 brinda una reseña general de los regímenes de tratamiento aprobados actualmente para la hepatitis B crónica, y la Tabla 6 enumera los tratamientos recomendados. Se incluyen cascadas que reflejan las opciones alternativas según los recursos disponibles.

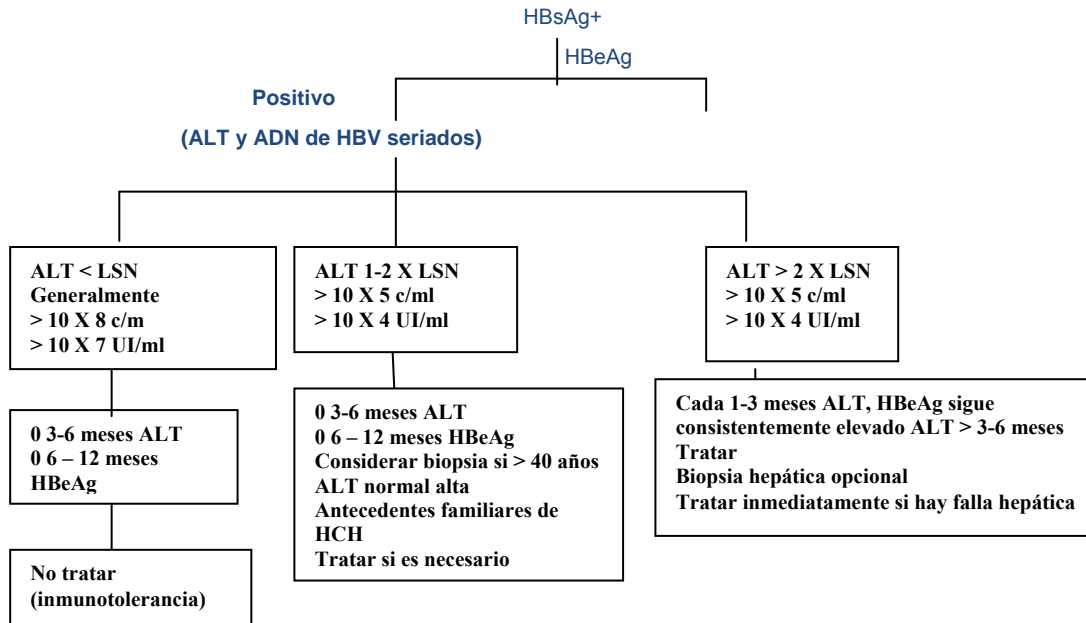


Fig. 5 Manejo de la infección crónica con serología positiva para HBeAg. De estar indicada, debe hacerse la vigilancia para carcinoma hepatocelular (dependiendo de edad, sexo, gravedad de la enfermedad hepática, y antecedentes familiares). (Adaptado de Lok AS, McMahon BJ, Chronic hepatitis B, Hepatology 2007;45:507–39.) ALT, alanino aminotransferasa; HBeAg, antígeno e de hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; VHB, virus de hepatitis B; HCH, carcinoma hepatocelular; LSN, límite superior normal.

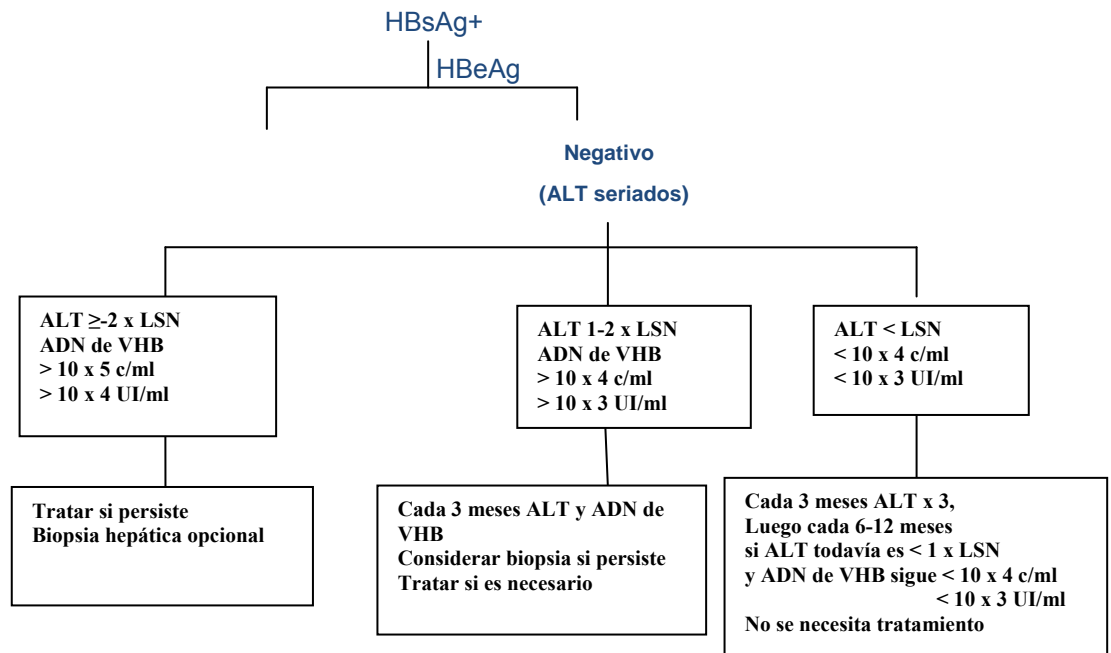


Fig. 6 Manejo de la infección crónica HBeAg-negativa. De estar indicada, debe hacerse la vigilancia del carcinoma hepatocelular (dependiendo de edad, sexo, gravedad de la enfermedad hepática, y antecedentes familiares). (Adaptado de Lok AS, McMahon BJ, Chronic hepatitis B, Hepatology 2007;45:507–39.). ALT, alanino aminotransferasa; HBeAg, antígeno de hepatitis b e; HBsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; VHB, virus de hepatitis B; LSN, límite superior normal.

Nota. El límite superior normal para alaninoaminotransferasa (ALT) es 19 UI/L en mujeres y 30 U/L en hombres. El control del ADN del VHB cada 3 meses en pacientes con ALT una a dos veces el límite superior normal es caro y no es práctico cuando los recursos económicos son limitados; ver en las cascadas a continuación las otras soluciones posibles.

Cascada 2a Fase de inmunotolerancia (sin tratamiento)

Nivel 1	ADN de HVB y HB _e Ag anual ALT cada 6 meses
Nivel 2	HB _e Ag anual ALT cada 6 meses
Nivel 3	ALT cada 6 meses

Cascada 2b Control de la fase inmunoactiva (sin tratamiento)

Nivel 1	ALT cada 3 meses y ADN del VHB HB _e Ag y hemograma completo cada 6 meses Antes de cualquier tratamiento, hacer prueba de VIH
Nivel 2	ALT cada 3 meses HB _e Ag, ADN del VHB, y hemograma completo cada 6 meses Antes de cualquier tratamiento, hacer prueba de VIH
Nivel 3	ALT cada 3 meses Volver a controlar HB _e Ag y hemograma completo cada 6 meses Antes de cualquier tratamiento, hacer la prueba de VIH

Cascada 2c Control de la fase de control inmunitario (sin tratamiento)

Nivel 1	HB _s Ag y anti-HB _e Ag anual ALT, ADN del VHB y hemograma completo cada 6 meses
Nivel 2	ALT, ADN del VHB y hemograma completo cada 6 meses
Nivel 3	ALT y hemograma completo cada 6 meses
Nivel 4	ALT y hemograma completo anual

Cascada 2d Fase de reactivación, HB_eAg-negativo (sin tratamiento)

Nivel 1	ALT y ADN del VHB cada 3 meses Hemograma completo cada 6 meses Antes del tratamiento, hacer prueba de VIH
Nivel 2	ALT y ADN del VHB cada 6 meses Hemograma completo cada 6 meses Antes del tratamiento, hacer prueba de VIH
Nivel 3	ALT cada 6 meses Hemograma completo cada 6 meses Antes del tratamiento, hacer prueba de VIH

ALT, alanino aminotransferasa; HC, hemograma completo; HB_eAg, antígeno e de hepatitis B; HB_sAg, antígeno de superficie de hepatitis B; VHB, virus de hepatitis B; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

Tabla 5 Comparación de los tratamientos aprobados para la hepatitis B crónica

	IFN o PEGinterferón alfa	Lamivudina (LAM)	Adefovir (ADF)	Entecavir (ETV)	Telbivudina (LdT)	Tenofovir (TDF)
HB _e Ag+, ALT normal	Sin tratamiento	Sin tratamiento	Sin tratamiento	Sin tratamiento	Sin tratamiento	Sin tratamiento
Hepatitis crónica HB _e Ag-positivo	Indicado	Indicado *	Indicado	Indicado	Indicado *	Indicado
Hepatitis crónica HB _e Ag-negativo	Indicado	Indicado *	Indicado	Indicado	Indicado *	Indicado
<i>Duración del tratamiento</i>						
Hepatitis crónica HB _e Ag-positiva	4–12 meses †	Hasta que HB _e Ab sea positivo ‡	Hasta que HB _e Ab sea positivo ‡	Hasta que HB _e Ab sea positivo ‡	Hasta que HB _e Ab sea positivo ‡	Hasta que HB _e Ab sea positivo ‡
Hepatitis crónica HB _e Ag-negativa	1–2 años	No se sabe; ? hasta pérdida de HB _s Ag	No se sabe; ? hasta pérdida de HB _s Ag	No se sabe; ? hasta pérdida de HB _s Ag	No se sabe; ? hasta pérdida de HB _s Ag	No se sabe; ? hasta pérdida de HB _s Ag
Via	Subcutánea	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Efectos colaterales	Muchos	Despreciable	Posible nefrotoxicidad	Despreciable	Despreciable	Despreciable
Resistencia medicamentosa	Ninguna	≈ 20%, año 1 ≈ 70%, año 5	Ninguna, año 1 29%, año 5	< 1% a 1 año ? 30% si el LAM-R	2–5% en año 1; 8–22% año 2; nunca dar para LAM-R	Ninguno a 1
Costo	Inicialmente alto (pero duración finita)	Más bajo	Intermedio alto en particular porque se necesita tratamiento a largo plazo	Muy alto, en particular porque se necesita tratamiento a largo plazo	Intermedio alto en particular porque se necesita tratamiento a largo plazo	Intermedio alto en particular porque se necesita tratamiento a largo plazo

ALT, alanino aminotransferasa; HB_eAb, anticuerpo HB_e; HB_eAg, antígeno e de hepatitis B; HB_sAg, antígeno de superficie de hepatitis B; IFN, interferón; LAM-R, resistencia a lamivudina/resistencia.

* Existe una alta tasa de resistencia, particularmente en los pacientes con una carga viral basal $\geq 10^4$ UI/mL, $\geq 10^5$ c/mL.

† PEGinterferón aprobado para 12 meses.

‡ Tratamiento durante todo el tiempo que el paciente se mantenga HB_eAg-positivo y durante por lo menos 6 meses después de la seroconversión anti-HBe.

Tabla 6 Recomendaciones sobre cuándo tratar la hepatitis B crónica

	ADN del VHB (PCR)	ALT	Estrategia de tratamiento
HB _e Ag-positivo	≥ 10 ⁴ UI/mL ≥ 10 ⁵ c/mL	≤ 2 × LSN	Baja eficacia con los tratamientos actuales —Observar; considerar tratamiento cuando se eleve más ALT —Considerar biopsia en personas > 40 años, con ALT persistentemente a alta normal a 2 × LSN, o antecedentes familiares de CHC —Tratamiento si ADN del VHB ≥ 10 ⁴ ul/mL, ≥ 10 ⁵ c/mL y la biopsia muestra inflamación moderada/severa o fibrosis importante
	≥ 10 ⁴ UI/mL ≥ 10 ⁵ c/mL	> 2 × LSN	—Observar durante 3–6 meses y tratar si no ocurre pérdida espontánea de HB _e Ag. Considerar biopsia hepática antes del tratamiento si no hay insuficiencia hepática —Tratamiento inmediato de la ictericia o de la descompensación clínica —IFN-α/PEG-IFN-α, LAM, ADV, ETC, LdT, o TDF pueden utilizarse como terapia inicial (<i>no</i> usar IFN en la enfermedad descompensada) —No se prefiere LAM y LdT debido a la alta tasa de resistencia medicamentosa —Punto final del tratamiento: seroconversión de HB _e Ag a anti-HB _e —Duración del tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> • IFN-α: 16–24 semanas; si no hay respuesta antiviral, interrumpir; si el ADN del VHB se hace indetectable, suficiente • PEG-IFN-α: 24–48 semanas; si no hay respuesta antiviral, interrumpir; si ADN del VHB se hace indetectable, suficiente • LAM/ADV/ETV/LdT/TDF: mínimo 1 año, continuar durante por lo menos 6 meses después de la seroconversión HB_eAg; <i>no se puede</i> interrumpir a no ser que haya seroconversión (n.b., TDF no está autorizado para la mono infección de hepatitis B en todo el mundo)
HB _e Ag-negativo	≥ 10 ⁴ UI/mL ≥ 10 ⁵ c/mL	> 2 × LSN	—Punto final del tratamiento no definido —Se prefiere hacer biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento para evaluar la gravedad de la fibrosis Duración del tratamiento:* <ul style="list-style-type: none"> • IFN-α/PEG-IFN-α: 1 año o más • LAM/ADV/ETV/LdT/TDF: hasta la pérdida de HB_eAg
HB _e Ag-negativo	≥ 10 ³ UI/mL ≥ 10 ⁴ c/mL	1–2 × LSN	Considerar biopsia hepática y tratar si ésta muestra necroinflamación moderada/severa
HB _e Ag-negativo	≥ 10 ³ UI/mL ≥ 10 ⁴ c/mL	≤ LSN	Observar; tratar si aparece elevación de ALT o del ADN del VHB
	Detectable < 10 ³ UI/mL < 10 ⁴ c/mL	≤ LSN	<i>Cirrosis compensada</i> : no se trata si ALT < LSN
HB _e Ag-negativo	< 10 ³ UI/mL < 10 ⁴ c/mL	≤ LSN	<i>Cirrosis descompensada</i> : combinar tratamiento con centro de trasplante. A este nivel de ADN del VHB, cualquier nucleósido/nucleótido es aceptable (controlar la función renal cuidadosamente)
HB _e Ag-negativo	No detectable	≤ LSN	<i>Cirrosis compensada</i> : observar

ADN del VHB (PCR)	ALT	Estrategia de tratamiento
No detectable	≤ LSN	<i>Cirrosis descompensada: derivar para trasplante hepático</i>

ADV adefovir; ALT, alanino aminotransferasa; ETV, entecavir; HBeAg, antígeno e de hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; VHB, hepatitis B; CHC, carcinoma hepatocelular; IFN- α , interferón alfa; LAM, lamivudina LdT, telbivudina; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PEG-IFN- α , PEGinterferón alfa; TDF, tenofovir (todavía no está autorizado su uso para la mono infección con hepatitis B); LSN, límite superior normal.

* Nota: actualmente existe una fuerte evidencia a favor del uso de los niveles de ADN del VHB en el tratamiento como una regla para interrumpir la terapia de interferón o PEGinterferón.

Cascada 3a Fase inmunoactiva: HB_eAg-positivo—controlar al paciente en tratamiento

Nivel 1	ALT y ADN del VHB a los 3 y 6 meses De ahí en adelante cada 6 meses (a no ser que presente cirrosis; luego ADN del VHB cada 3 meses) HB _e Ag cada 6 meses Hemograma completo y creatinina anualmente
Nivel 2	ALT cada 3 meses ADN del VHB a los 3 y 6 meses de comenzar el tratamiento Luego cada 6 meses HB _e Ag anualmente Hemograma completo y creatinina anualmente
Nivel 3	ALT cada 3 meses HB _e Ag anualmente Hemograma completo y creatinina anualmente

Cascada 3b Fase de reactivación: Hepatitis HB_eAg-negativa —monitoreo cuando el paciente está en tratamiento

Nivel 1	ALT y ADN del VHB a los 3 meses De ahí en adelante cada 6 meses (a no ser que haya cirrosis; luego cada 3 meses) HB _s Ag anualmente Hemograma completo y creatinina anualmente
Nivel 2	ALT y ADN del VHB a los 3 meses Luego ALT cada 6 meses ADN del VHB anualmente HB _s Ag, Hemograma completo y creatinina anualmente
Nivel 3	ALT cada 3 meses HB _s Ag, hemograma completo y creatinina anualmente

ALT, alanino aminotransferasa; HB_eAg, antígeno e de hepatitis B; HB_sAg, antígeno de superficie de hepatitis B; VHB, virus de hepatitis B.

Hepatitis HB_eAg-positivo (Tablas 7, 8)

Recomendaciones. Como regla general, debería considerarse el tratamiento de los pacientes HB_eAg-positivos con ALT persistente $\geq 2 \times$ límite superior del normal y con ADN del VHB $\geq 10^4$ UI/mL o $\geq 10^5$ c/mL.

- Debe iniciarse el tratamiento en los pacientes cuya biopsia hepática muestre inflamación moderada a severa o con fibrosis significativa.
- Debe iniciarse tratamiento en aquellos que tengan cirrosis y aquellos que hayan presentado un empuje de hepatitis B.
- Se puede elegir cualquiera de los tratamientos aprobados, y la decisión sobre la elección de tratamiento debe incluir una valoración de la eficacia, seguridad, y barrera genética (baja tasa de resistencia).
- Los pacientes deben controlarse regularmente durante el tratamiento, a intervalos de 3–6 meses, o más frecuentemente si están recibiendo tratamiento basado en interferón para vigilar su eficacia, seguridad, y evidencia temprana de resistencia (solo si están recibiendo análogos de nucleósidos/nucleótidos).
- El ideal es controlar los valores de ALT, HB_eAg, anti-HB_e, y ADN del VHB, pero quizás eso no sea posible en los países que no dispongan de esos exámenes o si son prohibitivamente caros; en cuyo caso tendría que alcanzarse con ALT.
- *Progresión virológica:* un aumento de > 1 logaritmo del ADN del VHB por encima del nadir después de alcanzar una respuesta virológica durante el tratamiento continuo (para análogos de nucleósidos/nucleótidos).
- *Empuje de progresión bioquímica:* se ha alcanzado un aumento de ALT por encima del límite superior del normal después de la normalización durante el tratamiento continuo.
- En los pacientes con resistencia se debe considerar tratamiento de rescate con nucleósidos/nucleótidos que no tengan un perfil de resistencia cruzada (LAM, LdT, ETV mismo perfil).
- Debe continuarse con los agentes orales hasta por lo menos 6 meses después del punto final de seroconversión HB_eAg en la hepatitis HB_eAg-positiva.
- La ventaja de las terapias basadas en interferón es que tienen un ciclo fijo de tratamiento, y no hay que basarse en la aparición de seroconversión de HB_eAg, ya que la seroconversión puede ocurrir hasta 6 meses después de interrumpir el interferón. La ventaja de interferón es que se puede interrumpir abruptamente sin temor a una exacerbación (por ejemplo, en mujeres en edad de procrear, en quienes hay que ser cauteloso con el tratamiento antiviral oral ya que algunos agentes parecen ser más seguros que otros).
- Se recomienda hacer un control de cerca después de interrumpir o retirar el tratamiento oral.
- Es aconsejable verificar coinfección con VIH antes del tratamiento.

Tabla 7 Respuestas a terapias antivirales orales aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en pacientes con hepatitis B crónica HB_eAg-positivos vírgenes de tratamiento

	Lamivudina 100 mg/día 48– 52 semanas	Adefovir dipivoxil 10 mg/día 48 semanas	Entecavir 0.5 mg/día 48 semanas	Telbivudina 600 mg/día 52 semanas	Placebo
Pérdida de ADN del VHB sérico*	44%	21%	67%	60%	0–16%
Reducción del ADN del VHB sérico con respecto al inicio	5 logaritmos	4 logaritmos	7 logaritmos	6 logaritmos	0–0.6 logaritmos
Normalización de ALT sérica	41–75%	48%	68%	77%	7–24%
Mejora histológica	49–56%	53%	72%	65%	25%
Pérdida de HB _e Ag	17–32%	24%	22%	26%	6–11%
Seroconversión de HB _e Ag	16–21%	12%	21%	22%	7%

* Los porcentajes para lamivudina fueron determinados usando un ensayo de hibridación con cadena ramificada, y los de adefovir y telbivudina mediante ensayo de reacción en cadena de la polimerasa.

Tabla 8 Respuesta al final del tratamiento en pacientes HB_eAg-positivos con hepatitis B crónica tratados con PEGinterferón alfa como monoterapia o terapia dual (agregando lamivudina)

	PEGinterferón alfa 2a durante 48 semanas	PEGinterferón alfa 2b durante 52 semanas	PEGinterferón alfa 2b más lamivudina
Pérdida de ADN del VHB en sangre	25%	NA	33%
Reducción sérica de ADN del VHB con respecto al inicio	4 logaritmos	2 logaritmos	5 logaritmos
Normalización de ALT sérica	32–44%	46%/44%*	51%/35%*
Mejoría histológica	38%	53%	33%
Pérdida de HB _e Ag	30%/34%*	40%/49%*	44%/35%*
Seroconversión de HB _e Ag	27%/32%*	30%/39%*	25%/29%*

* Respuestas al final del tratamiento/al final del seguimiento (24 semanas después de interrumpir el tratamiento).

Hepatitis HB_eAg-negativa

La HB_eAg-negativa representa una fase tardía en el curso de la infección crónica con VHB.

Recomendaciones para el tratamiento de VHB

ADN del VHB $\geq 10^4$ UI/mL o $\geq 10^5$ c/mL y ALT sérico $> 2 \times$ LSN

- Considerar biopsia hepática en pacientes con ADN del VHB $\geq 10^4$ UI/mL o $\geq 10^5$ c/mL y ALT sérico $< 2 \times$ LSN o ADN del VHB $\geq 10^3$ UI/mL o $\geq 10^4$ c/mL y ALT sérico $>$ LSN; tratar si la biopsia hepática muestra necro inflamación moderada/severa o fibrosis significativa
 - ADN del VHB $\geq 10^3$ UI/mL o $\geq 10^4$ c/mL en pacientes con cirrosis compensada
 - ADN del VHB detectable en pacientes con cirrosis descompensada
- 1 El régimen de tratamiento puede ser interferón convencional (no en presencia de insuficiencia hepática), PEGinterferón alfa, o análogos de nucleósido/nucleótido.
 - 2 En pacientes con contraindicaciones al interferón, cirrosis descompensada o enfermedad autoinmune, se recomienda hacer análogos de nucleósido/nucleótido orales.
 - 3 La terapia con interferón o PEGinterferón debe mantenerse durante 1 año.
 - 4 Para la terapia antiviral, se prefiere utilizar agentes con una baja tasa de resistencia como adefovir, entecavir, o tenofovir, particularmente en pacientes con cirrosis. Sin embargo, cuando existen importantes limitaciones económicas, se puede iniciar el tratamiento con lamivudina (o telbivudina), agregando adefovir cuando se detecta resistencia a la droga o cuando el ADN del VHB se mantiene a $\geq 10^4$ UI/mL o $\geq 10^5$ c/mL en la semana 24 de tratamiento.
 - 5 No se conoce la duración óptima de tratamiento antiviral para la HBC HB_eAg-negativa, pero si se sabe que se necesita un tratamiento a largo plazo por más de 1 año —posiblemente por toda la vida o hasta que se pierda HB_sAg.
 - 6 Se recomienda controlar la bioquímica y el ADN del VHB cada 3–6 meses para evaluar la respuesta al tratamiento y para una detección temprana de la resistencia a la droga.
 - 7 Cuando se detecte resistencia a una droga debe cambiarse la droga o agregar una droga para la que no haya resistencia. Es preferible agregar tratamiento, particularmente en pacientes con fibrosis avanzada o con ADN del VHB $\geq 10^5$ UI/mL o $\geq 10^6$ c/mL.
 - 8 Antes de iniciar el tratamiento con análogos de nucleósido/nucleótido, hay que hacer pruebas para detectar VIH.

Resistencia a la droga

Se pueden utilizar las siguientes estrategias para evitar la resistencia:

- Para la terapia de primera línea, elegir medicamentos antivirales potentes y/o uno con una baja incidencia de resistencia (alta barrera genética) con el tiempo.
- Debe hacerse un control frecuente de la carga viral (cada 3–6 meses) durante el tratamiento, y hacer pruebas de resistencia (genotipo) en caso de progresión viral o supresión viral subóptima, para poder detectar la resistencia genotípica antes de que aparezcan consecuencias clínicas.

- Si el ADN del VHB es $> 10^5$ UI/mL o $\geq 10^6$ c/mL y/o ALT se ha elevado en el momento de detectar inicialmente la resistencia, es preferible agregar otro agente antiviral que cambiar a otro antiviral. (No se ha descrito ninguna resistencia medicamentosa a interferón, si bien algunos individuos no muestran reducción del ADN del VHB, en cuyo caso debe interrumpirse el tratamiento.)

Coinfección

VHB–VHD. El virus de hepatitis D (VHD) es un virus defectuoso con un genoma de ARN circular y una proteína con una única estructura, el antígeno delta de hepatitis. El virus necesita al antígeno de superficie VHB para envolver su antígeno delta. Esta función de ayuda al VHB es importante para el ensamblaje y la propagación de VHD. Hasta 5% de la población mundial está infectada con VHB, y probablemente 5% de los que están infectados crónicamente con VHB estén también infectados con VHD. Sin embargo, algunas áreas endémicas en el mundo en desarrollo pueden tener tasas mucho más altas. El virus produce coinfección simultáneamente con VHB, o sobreinfección en sujetos ya crónicamente infectados con VHB. La coinfección evoluciona a la cronicidad solo en 2%, mientras que la sobreinfección lleva a una enfermedad progresiva y cirrosis en más de 80% de los casos. Aparece cirrosis a una edad más temprana que en los pacientes con monoinfección crónica de VHB.

Recomendaciones

- Debe instrumentarse la vacunación universal contra VHB para evitar la infección de VHD en la comunidad y por lo tanto disminuir su prevalencia.
- Debe evaluarse a los pacientes HB_sAg-positivos para descartar la infección con VHD, particularmente si la hepatitis muestra poca o ninguna replicación viral VHB (es decir, una baja carga viral de VHB).
- Se puede diagnosticar la infección con VHD mediante la detección del ARN de VHD en suero mediante PCR, o indirectamente, detectando anticuerpos contra el antígeno contra hepatitis D (anti-HD) de las clases IgG e IgM.
- Debe tratarse la hepatitis D crónica con interferón (preferentemente interferón pegilado) durante por lo menos 12 meses.

VHB–VHC. Puede ocurrir infección con los virus de VHB y hepatitis C (VHC), ya que ambos comparten similares factores de riesgo y modos de transmisión. Como consecuencia, la coinfección con los dos agentes ocurre bastante frecuentemente, particularmente en áreas geográficas donde ambos agentes tienen gran endemicidad. Por las mismas razones, en las poblaciones de alto riesgo puede observarse coinfección con VHB y VHC e inclusive la triple infección con VHB, VHC y VIH y potencialmente cuádruple (VHD además).

Los interferones (e interferones pegilados) son agentes terapéuticos bien establecidos tanto para VHB como VHC y representan el tratamiento de elección de los pacientes coinfectados (en ausencia de VIH). Cuando predomina VHC (ARN de VHC detectable y ADN del VHB bajo o indetectable) se recomienda hacer tratamiento con PEGinterferón y ribavirina. Cuando predomina VHB (niveles altos de ADN del VHB), a menudo se ha despejado la hepatitis C (es decir, ARN de VHC indetectable). Puede preferirse monoterapia con PEGinterferón. En el caso de contraindicaciones al tratamiento basado en interferón, puede utilizarse

nucleósidos/nucleótidos orales activos contra VHB, cuando es este último el que se está replicando activamente. Se requiere un control regular de ALT y del ARN del VHC y el ADN del VHB durante y después del tratamiento, ya que la supresión del virus dominante gracias a la terapia antiviral puede llevar a reactivación de virus previamente suprimidos.

VHB–VIH. Se estima que hay 40 millones de personas en el mundo infectadas con VIH. La infección crónica con VHB puede aparecer debido a los modos comunes de transmisión de los virus—parenteral, vertical, y sexual.

La prevalencia de infección con HBC entre las personas infectadas con VIH puede ser más de diez veces mayor que la de la población general. En términos generales la infección crónica con VHB ocurre en 6–14% de las personas infectadas con VIH en Europa Occidental y en Estados Unidos. En los grupos de riesgo, las tasas de infección son 4–6% entre heterosexuales, 9–17% de los hombres que tienen sexo con hombres, y 7–10% de los usuarios de drogas inyectables.

La ausencia de ensayos controlados y la actividad doble de algunos agentes complica el manejo de la infección por HBC en pacientes con coinfección con VIH. Los regímenes de tratamiento dependen de la situación clínica de VIH y VHB, pero debe evitarse la monoterapia con un agente eficaz contra VIH y VHB, ya que de no hacerlo podría aparecer rápidamente resistencia a ambos (VIH y VHB). Por lo tanto, todos los pacientes con HBC deberían siempre descartar la presencia de coinfección con VIH antes de iniciar el tratamiento antiviral.

Los principales objetivos del tratamiento anti-VHB (Figs. 7, 8) son detener o disminuir el avance de la enfermedad hepática, y evitar la cirrosis y el CHC. La seroconversión a anti-HB_e no es una meta realista en los pacientes coinfectados con VIH. La supresión prolongada de la replicación de VHB lleva a mejora histológica, una disminución importante o una normalización de las aminotransferasas, y a evitar la progresión hacia la cirrosis y la enfermedad hepática terminal.

El control viral sostenido requiere una terapia de mantenimiento a largo plazo. La interrupción del tratamiento en particular puede acompañarse de una reactivación con VHB y empujes de ALT. La desventaja de un tratamiento largo es el riesgo de resistencia de VHB. Para reducir la resistencia medicamentosa, la mayoría de los pacientes coinfectados necesitan una terapia de combinación contra el VHB.

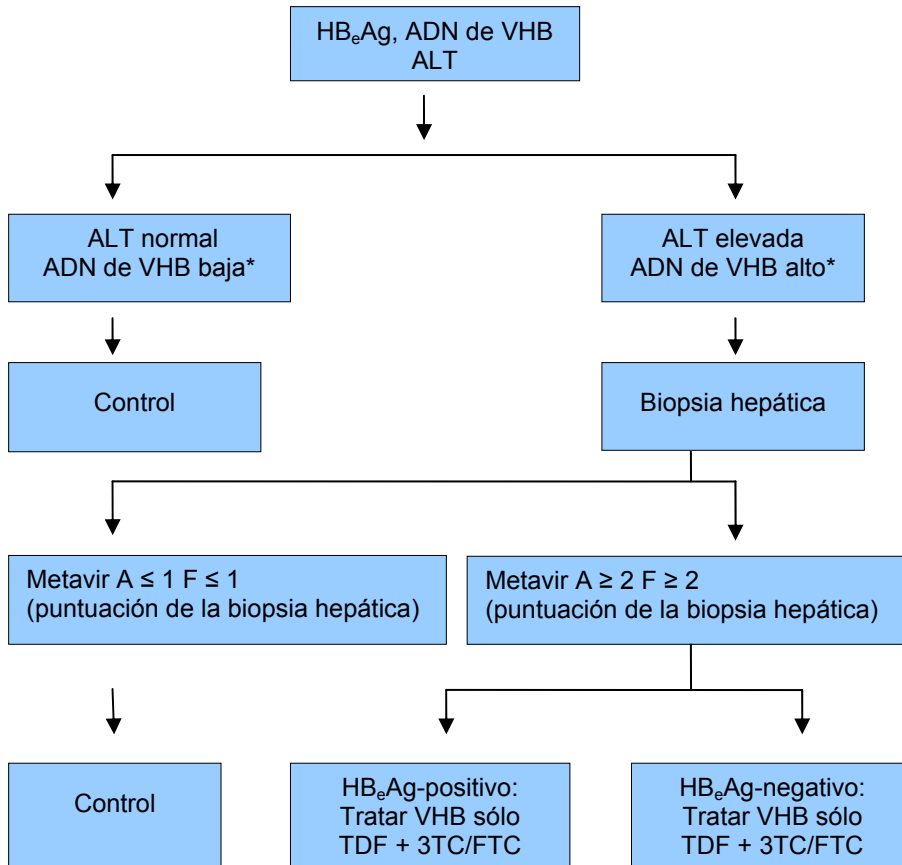


Fig. 7 Algoritmo de tratamiento resumido para hepatitis B crónica en pacientes coinfectados con virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Pacientes *sin* indicación de terapia anti-VIH. ALT, alanino aminotransferasa; FTC, emtricitabina; HB_eAg, antígeno e de hepatitis B; VHB, virus de hepatitis B; 3TC, lamivudina; TDF, tenofovir.

* ADN del VHB: $\geq 10^4$ UI/mL (o $> 10^5$ c/mL) en pacientes HB_eAg-positivos o HB_eAg-negativos.

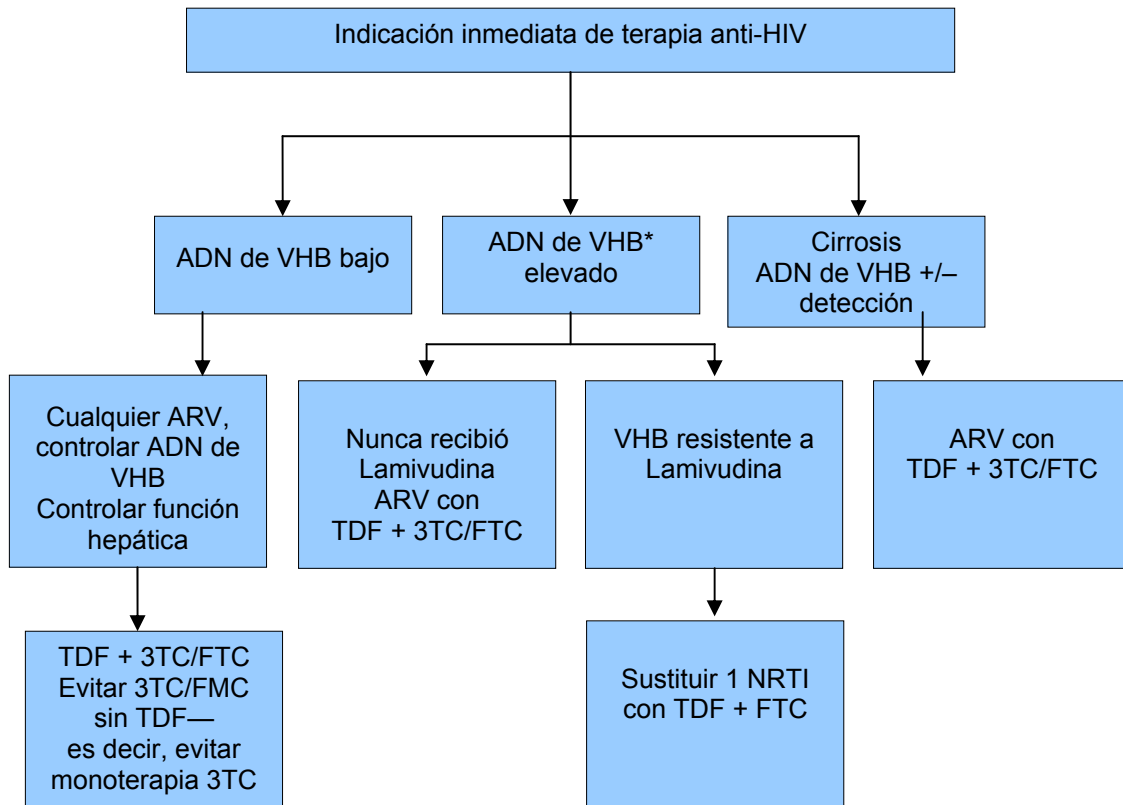


Fig. 8 Indicación inmediata para terapia anti-VIH. ARV, agente antiretroviral; FTC, emtricitabina; VHB, virus de hepatitis B; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; 3TC, lamivudina; TDF, tenofovir.

* ADN del VHB: $\geq 10^4$ UI/mL (o $> 10^5$ c/mL) en pacientes HB_eAg-positivos o HB_eAg-negativos.

7 Vacunación contra hepatitis B

Introducción

Un programa para vacunación universal de todos los recién nacidos es un paso clave hacia un control efectivo de la infección por el VHB a nivel mundial. La vacunación contra hepatitis B tiene una muy buena relación costo-efectividad, ya que evita la infección con VHB, y por lo tanto reduce la incidencia de hepatitis crónica, cirrosis, y CHC en la población vacunada.

Vacunación activa con la vacuna contra hepatitis B

El HB_sAg es el antígeno usado en la formulación de la vacuna de hepatitis B. Se produce a partir de una levadura, utilizando tecnología ADN recombinante. Se encuentra disponible como preparado con un agente único o en combinación fija con otras vacunas.

Vacunación pasiva con inmunoglobulina contra hepatitis B (HBIG)

HBIG se prepara a partir del plasma de individuos que tienen altas concentraciones de anti-HB_s. La dosis estándar de HBIG en adultos es 0.06 mL/kg para todas las

aplicaciones. En dosis estándar, otorga protección transitoria (es decir, durante aproximadamente 3–6 meses) contra la infección con VHB. HBIg se administra mediante inyección intramuscular, preferentemente en el deltoides o en el músculo glúteo. Si se administra con la vacuna contra hepatitis B, la vacuna HBIg debe administrarse en un sitio diferente.

Profilaxis preexposición

Una estrategia integral para eliminar la transmisión de VHB debe comenzar con un programa de vacunación antes de la exposición. Este debería incluir la vacunación universal de:

- Todos los recién nacidos en el momento del nacimiento, particularmente aquellos hijos de mujeres embarazadas que tuvieron pruebas positivas para el antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg).
- Inmunoprofilaxis post exposición en niños nacidos de madres cuyo estado HBsAg se desconoce.
- Puesta al día de la vacunación para todos los niños y adolescentes que no hayan sido vacunados previamente.
- Vacunación de adultos no vacunados expuestos a riesgos de infección VHB (sin embargo, habitualmente los individuos de “alto riesgo” suelen no tener acceso o información de las dependencias de salud; por lo tanto se necesita vacunación infantil universal).

Esquemas de vacunación

- La vacunación primaria consiste en tres o más dosis intramusculares de vacuna contra hepatitis B administrada a 0, 1, y 6 meses; con esto se logran respuesta de anticuerpos positivas en 30–55% de los adultos con edades ≤ 40 años después de la primera dosis, 75% después de la segunda dosis, y $> 90\%$ después de la tercera dosis. Estas tasas de respuesta disminuyen cuando la vacuna se administra a individuos mayores (por ejemplo, $< 90\%$ en personas > 40 años, 75% en los mayores de 60 años).
- Otros esquemas de vacunación innovadores (por ejemplo, 0, 1, y 4 meses o 0, 2, y 4 meses) alcanzan tasas de protección específicas para las dosis y finales similares a las obtenidas con el esquema 0, 1, 6 meses, y pueden ser más prácticas para los recién nacidos.
- Se sabe que hay factores vinculados al huésped (como, tabaquismo, obesidad, cirrosis, factores genéticos, inmunosupresión, insuficiencia renal, etc.) que reducen la respuesta a la vacuna.
- Para los sujetos ≥ 18 años de edad que no vivan en un área donde la hepatitis A sea endémica, tanto hepatitis A y B, se encuentra disponible una vacuna combinada contra hepatitis A–hepatitis B (Twinrix).

Profilaxis postexposición

En aquellos individuos que hayan tenido una exposición reciente a sangre u otros líquidos corporales (ya sea parenteral o sexual), debe considerarse la profilaxis posterior a la exposición, si se la puede realizar de una manera oportuna. Antes de

administrar la vacuna debe evaluarse el estado del antígeno de superficie de hepatitis B de la fuente infectante y el estado anti-HB_s de la persona expuesta. Los individuos sin vacunación previa deberían recibir tanto HBIg como la vacuna contra hepatitis B inmediatamente después de la exposición (preferentemente dentro de las 24 horas). Cuando se administra la vacuna contra hepatitis B simultáneamente con HBIg, debe utilizarse un sitio de inyección diferente. La serie de vacunas contra hepatitis B se completa también a los 0, 1, y 6 meses.

Las personas que están en proceso de vacunación (pero que todavía no han completado la serie de vacunas) deben recibir la dosis correspondiente de HBIg y se les debe recomendar que completen la serie de vacunaciones contra hepatitis B.

Los respondedores a la vacuna tienden a mantener niveles protectores de anti-HB_s durante un tiempo prolongado. Los individuos que responden a la vacunación contra hepatitis B están protegidos durante por lo menos 20 años (tal vez de por vida), aún aquellos vacunados que no presenten niveles detectables de anti-HB_s en el momento de una exposición reciente.

Por lo tanto, las personas inmunocompetentes que se sabe que han respondido a la vacunación contra hepatitis B con concentraciones anti-HB_s de ≥ 10 mIU/mL (preferentemente más alto que ese valor) no necesitan inmunización adicional pasiva ni activa después de una exposición a HBV. Tampoco necesitan exámenes periódicos para evaluar las concentraciones anti-HB_s.

En el caso de individuos inmunocompetentes, no se recomienda hacer *dosis de refuerzo* de rutina, hayan recibido la vacunación como lactantes, adolescentes, o adultos. Del mismo modo, no se recomienda hacer pruebas serológicas para valorar las concentraciones de anticuerpos en ningún grupo de edad, excepto quizás en ciertas circunstancias—por ejemplo, debe darse una dosis de refuerzo cuando el nivel de anti-HB_s es < 10 mIU/mL. Es prudente recomendar dosis de refuerzo a individuos con un riesgo claro de infección por VHB en curso (por ejemplo, cuando la pareja sexual presenta serología positiva para HB_sAg, o entre el personal de la salud).

Embarazo

La administración de la vacuna contra hepatitis B a mujeres embarazadas no entraña riesgos teratogénicos o de otro tipo para el feto. No existen contraindicaciones para vacunación contra hepatitis B o administración HBIg en madres embarazadas o que amamantan.)

8 Búsquedas automáticas, guías, lecturas adicionales, y sitios web

Introducción y búsquedas automáticas para PubMed

Esta sección brinda las mejores opciones para obtener más información y ayuda sobre la hepatitis B.

PubMed/Medline (www.pubmed.org) es la mejor fuente para mantenernos actualizados con las nuevas evidencias sobre la hepatitis B. Los dos vínculos a continuación son búsquedas automáticas preprogramadas en PubMed para buscar

literatura sobre hepatitis B basada en la evidencia de los últimos 3 años (vínculo #1) y de los últimos 3 meses (vínculo #2). Simplemente pulse el vínculo.

- Link 1: [Hepatitis B en los últimos 3 años](#)
- Link 2: [Hepatitis B en los últimos 3 meses](#)

Guías y declaraciones de consenso

Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palù G, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in VIH co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42:615–24 (PMID: 15916745).

Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208–36 (PMID: 16250051).

de Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13–14 September, 2002, Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *J Hepatol* 2003;39 Suppl 1:S3–25 (PMID: 14708673).

Liaw YF. 2008 APASL [Asian-Pacific Association for the Study of the Liver] guidelines for VHB management [provisional] (available at: <http://www.apasl.info/pdf/GuidelinesVHB.pdf>, accessed 30 August 2008).

Lok AS, McMahon BJ, Chronic hepatitis B, *Hepatology* 2007;45:507–39 (available at: <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Practice%20Guidelines/chronichepBcorrectio.n.pdf>, accessed 30 August 2008).

Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005;54(RR-16):1–31 (available at http://www.ngc.org/summary/summary.aspx?doc_id=8526, accessed 30 August 2008).

Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-16):1–33; quiz CE1–4 (available at: http://www.ngc.org/summary/summary.aspx?doc_id=10245, accessed 30 August 2008).

World Gastroenterology Organisation. World Digestive Health Day 29 May 2007. Vade mecum: hepatitis B (available at <http://www.worldgastroenterology.org/videmecum/>, accessed 30 August 2008).

Otras lecturas

Gish RG, Gadano AC. Chronic hepatitis B: current epidemiology in the Americas and implications for management. *J Viral Hepat* 2006;13:787–98 (PMID: 17109678).

Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005;34:1329–39 (PMID: 16259217).

Lavanchy D. Worldwide epidemiology of VHB infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* 2005;34 Suppl 1:1–3 (PMID: 16461208).

Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, Keeffe EB, Liang TJ, Mutimer D, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2004;9:679–93 (PMID: 15535405).

Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507–39 (PMID: 17256718).

Marcellin P, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, Boyer N. Natural history of hepatitis B. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005;51:63–75 (PMID: 15756147).

Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* 2006;28:112–25(PMID: 16754644).

Sitios Web

- American Association for the Study of Liver Diseases
www.aasld.org/
- International Association for the Study of the Liver
<http://www.iaslonline.com/>
- Viral Hepatitis Prevention Board
www.vhpb.org
- American Liver Foundation
www.liverfoundation.org
- Hepatitis Foundation International
www.hepfi.org/
- American Hepato-Pancreato-Biliary Association
www.ahpba.org
- European Association for the Study of the Liver
www.easl.ch
- International Liver Transplantation Society
www.ilts.org
- Safe Injection Global Network (SIGN)
www.injectionsafety.org
- World Health Organization hepatitis B information
http://www.who.int/immunization/topics/hepatitis_b/en/index1.html
- Centers for Disease Control and Prevention
<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/b/>
- Hepatitis B Foundation
<http://www.hepb.org/>
- Advanced Immunization Management (AIM)/ Program for Appropriate Technology in Health(PATH): hepatitis B-specific resources
<http://aim.path.org/en/vaccines/hepb/resources/hepb/index.html>

9 Consultas y opiniones

El Comité de Guías Prácticas agradece los comentarios y consultas de los lectores. ¿Siente que hemos descuidado algún aspecto de este tema? ¿Piensa que algún procedimiento entrañe algún riesgo adicional? Cuéntenos su propia experiencia. Pulse el enlace a continuación y envíe su opinión.

