

# 53 Hepatitis B

Luis Cortés\*, Manuel Domínguez\*, Miguel Ángel Simón\*\*

\* Unidad de Gastroenterología y Hepatología. Hospital San Jorge. Huesca

\*\* Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

\*\* Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología. Universidad de Zaragoza.

## Introducción

La identificación del antígeno Australia llevada a cabo por Blumberg en 1965<sup>1</sup> y su asociación posterior a la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B (VHB), inició una carrera en el área de la hepatología y virología que ha permitido numerosos avances en el conocimiento de la historia natural de la infección, el diagnóstico, la prevención y el tratamiento del VHB.

La infección por el VHB continúa siendo un problema de salud pública mundial a pesar de todos los avances realizados hasta la fecha, de tal manera que, según cálculos de la *Organización Mundial de la Salud*<sup>2</sup>, un tercio de la población mundial (dos billones de personas) ha sido infectado a lo largo de su vida por el VHB, existiendo más de 350 millones de portadores crónicos.

La implantación de los programas de vacunación ha producido una disminución importante de la infección crónica, pero todavía hoy es responsable de una morbimortalidad elevada, que puede llegar a ser de hasta 5 veces superior a la de la población general en países europeos<sup>3</sup>.

El conocimiento de la historia natural de la infección por el VHB es fundamental para poder establecer estrategias de prevención y tratamiento eficaces. En los últimos años se han incorporado nuevos fármacos antivirales orales con una mayor potencia y una menor tasa de resistencias que, junto con el interferón en determinadas situaciones, constituyen el tratamiento de elección de la hepatitis crónica VHB.

## Epidemiología

La hepatitis B es una de las enfermedades infecciosas más frecuentes en el mundo y con una mayor distribución geográfica. La repercusión de esta enfermedad va a tener por lo tanto una gran rele-

## OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- » Conocer las principales características del VHB y su historia natural.
- » Interpretar los patrones serológicos más habituales de VHB y las complicaciones clínicas de la infección crónica por el VHB.
- » Actualización del tratamiento de la hepatitis crónica B según las guías clínicas actuales.

## REFERENCIAS CLAVE

1. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39(Suppl 1):S50-8.
2. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-42.
3. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50: 661-2.
4. Ayoub WS, Keeffe EB. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:1145-58.

vancia, máxime si tenemos en cuenta que un 25% de los portadores pueden desarrollar una hepatopatía significativa, de tal manera que el VHB será responsable de la muerte de un millón de personas al año<sup>4</sup>, bien sea por infección aguda (hepatitis fulminante) o crónica (cirrosis o hepatocarcinoma). Por otro lado, el 5-10% de los trasplantes hepáticos son indicados con motivo de esta infección y está relacionada con el 75% de los hepatocarcinomas<sup>5-7</sup>.

La distribución de la infección por el VHB es universal, pero la prevalencia y mecanismos de trans-

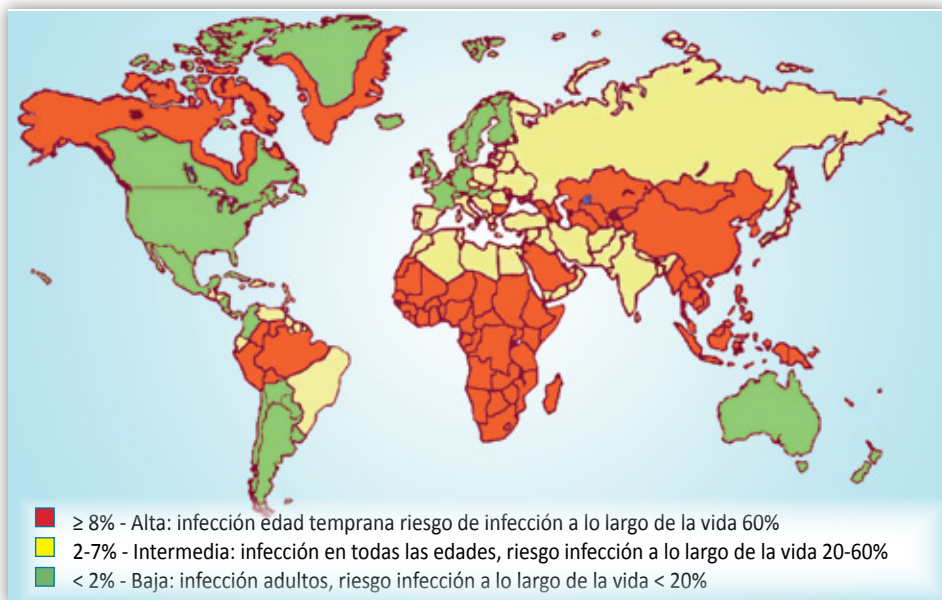


Figura 1. Prevalencia mundial de HBsAg<sup>2</sup>.

misión son variables en dependencia de las áreas geográficas. Las áreas de mayor endemidad son Asia, África y determinadas áreas de Europa del Este donde la prevalencia de infección crónica es superior al 8%, siendo las principales vías de transmisión la perinatal u horizontal en la infancia. En el norte de Europa, Norteamérica y Australia, la prevalencia es inferior al 2% siendo la transmisión sexual y el uso de drogas intravenosas las vías más frecuentemente implicadas. Finalmente, los países del área mediterránea, suroeste asiático, países de la extinta Unión Soviética y Sudamérica son áreas de endemidad intermedia, con una prevalencia entre el 2% y el 8%, siendo las fuentes de contagio más habituales la sexual, perinatal y el contacto doméstico<sup>8</sup> (figura 1).

En los últimos años la prevalencia de la infección por VHB ha variado en algunas áreas geográficas, apreciando una disminución en los países desarrollados. Las causas principales son la vacunación universal y el establecimiento de medidas preventivas sanitarias. Así, en el caso de España se ha pasado de una prevalencia intermedia en la década de los 90 y primeros años del siglo XXI, a una prevalencia baja según datos del 2005. Otros cambios se producen por los movimientos migratorios provenientes de países en vías de desarrollo, confirmándose la mayor prevalencia del VHB entre la población in-

migrante<sup>9</sup>. Estos cambios, producidos por los movimientos migratorios se han comprobado por el estudio de los distintos genotipos (habitualmente ligados a áreas geográficas específicas), modificándose las prevalencias de los mismos.

### Mecanismos de transmisión

El reservorio del VHB es el hombre, siendo además el único con capacidad infectiva. La vía de transmisión es por contacto percutáneo o permucoso. La mayor concentración del virus en el organismo se encuentra en la sangre, aunque su presencia en otros líquidos biológicos como saliva, semen, secreciones vaginales y orina puede explicar ciertos contagios. El conocimiento de las principales formas de transmisión del VHB es crucial para desarrollar medidas de profilaxis primaria, de tal manera que los principales mecanismos de transmisión del VHB van a ser:

- **Vía parenteral:** ocurre a través de agujas, productos sanguíneos contaminados, tatuajes o acupuntura. Actualmente esta vía está disminuyendo debido a una mejoría en los hábitos higiénicos, incluyendo el menor intercambio de jeringuillas entre adictos a estupefacientes por vía parenteral y la generalización de técnicas de esterilización de material sanitario.

- **Vía sexual:** se trata de la vía de transmisión más frecuente en países desarrollados, siendo mayor el riesgo entre homosexuales y heterosexuales con conductas de riesgo. Las campañas de vacunación y medidas como el uso del preservativo disminuyen las posibilidades de contagio.
- **Transmisión vertical:** este término se aplica a la transmisión de madre a hijo durante el parto y constituye el mecanismo principal en zonas de alta prevalencia. El riesgo aumenta en caso de que la madre sea positiva para HBsAg, HBeAg y DNA. En países en los que se realiza el cribado sistemático a la madre, la vacunación del recién nacido y el tratamiento con gammaglobulina anti-HBs pueden evitar la transmisión.
- **Transmisión horizontal por contacto no sexual:** se produce a partir de objetos en los que el virus puede permanecer estable hasta 7 días. Tal es el caso del uso compartido de cepillos de dientes, material sanitario, etc.<sup>11</sup>

## Características del virus de la hepatitis B

El VHB pertenece a la familia *Hepadnaviridae*. Tiene la capacidad de infectar a seres humanos, siendo el hombre el único reservorio con capacidad de infección a otros. Dentro del VHB se distinguen ocho genotipos, designados con las letras de la A a la H. Estos se encuentran distribuidos geográficamente, siendo los más frecuentes en nuestro medio el A y el D, mientras que en el Extremo Oriente son el B y el C. Estos diferentes genotipos tendrán además distintas características en su expresión clínica y respuesta al tratamiento<sup>10</sup>.

El VHB tiene forma de esfera con una cubierta lipoproteínica formada por diversas proteínas, entre las que la mayoritaria es el antígeno de superficie S (HBsAg). Esta cubierta rodea la cápside formada por el antígeno del *core* (HBcAg) y una serie de proteínas parecidas al HBcAg que se excretan de forma soluble, formadas por el antígeno e (HBeAg). La cápside engloba al genoma del virus, la ADN polimerasa y otras proteínas involucradas en la replicación. Es importante destacar que el VHB posee un ADN de cadena doble que se replica de forma asimétrica mediante la enzima transcriptasa inversa; caracterizándose por provocar un elevado número de mutaciones responsables de que pueda existir una respuesta clínica mayor (mutaciones del *precore* y el *core*), una respuesta inmune deficiente (mutación del gen S) o una alteración en la respuesta a fármacos (mutación del gen de la polimerasa)<sup>12-14</sup>.

Una de las características del ciclo replicativo del VHB es que no produce muerte celular *per se* sino que se replica en el interior de las células infectadas durante mucho tiempo, produciéndose citólisis por la respuesta inmune. El VHB entra en el hepatocito por la unión de las proteínas de la superficie a receptores de la propia célula, liberándose posteriormente la cápside en el citoplasma. En el citoplasma se descapsida el virus y su DNA es transportado al núcleo. Inicialmente se convierte en DNA circular de cadena doble cerrada por enlaces covalentes (DNAccc) debido a la acción de polimerasas del virus y del huésped. Esta forma presenta una alta vida media dentro de los hepatocitos infectados, siendo fuente de nuevos viriones infectivos en caso de interrupción del tratamiento o inmunodepresión del paciente, así como la principal dificultad para la erradicación del VHB con los tratamientos actuales. En una segunda fase se producirá la transcripción del RNA desde el DNAccc.

## Mutantes *precore*

Son VHB que presentan una mutación en la región *precore* del genoma que interrumpe la producción de HBeAg. Las mutaciones más frecuentes son las producidas por la sustitución de guanina por adenina en el nucleótido 1896 (G1896A) y tiene una amplia distribución en los países mediterráneos<sup>15</sup>. Estas variantes coexisten habitualmente con la cepa dominante, que expresa HBeAg, y en caso de seroconversión las cepas mutantes escapan al control inmunológico progresando el daño hepático. Su diagnóstico puede resultar complicado puesto que se presenta con HBsAg positivo, HBeAg negativo y anti-HBe positivo al igual que los portadores inactivos. Su diferenciación requiere, por tanto, monitorizar los niveles séricos del ADN viral y de las transaminasas (a veces de forma prolongada), ya que en el caso de los mutantes *precore* suelen existir niveles elevados de ADN y de ALT.

## Virus de la hepatitis D (VHD)

El VHD es un virus satélite con genoma ARN, que precisa del VHB para la producción de sus proteínas de envoltura<sup>16</sup>. Se estima que infecta a alrededor de 15 millones de personas en el mundo, encontrándose principalmente en el área mediterránea y Sudamérica. Las medidas adoptadas para evitar la infección por el VHB han provocado una disminución en la prevalencia del VHD en los últimos años. Existen dos modos de infección:

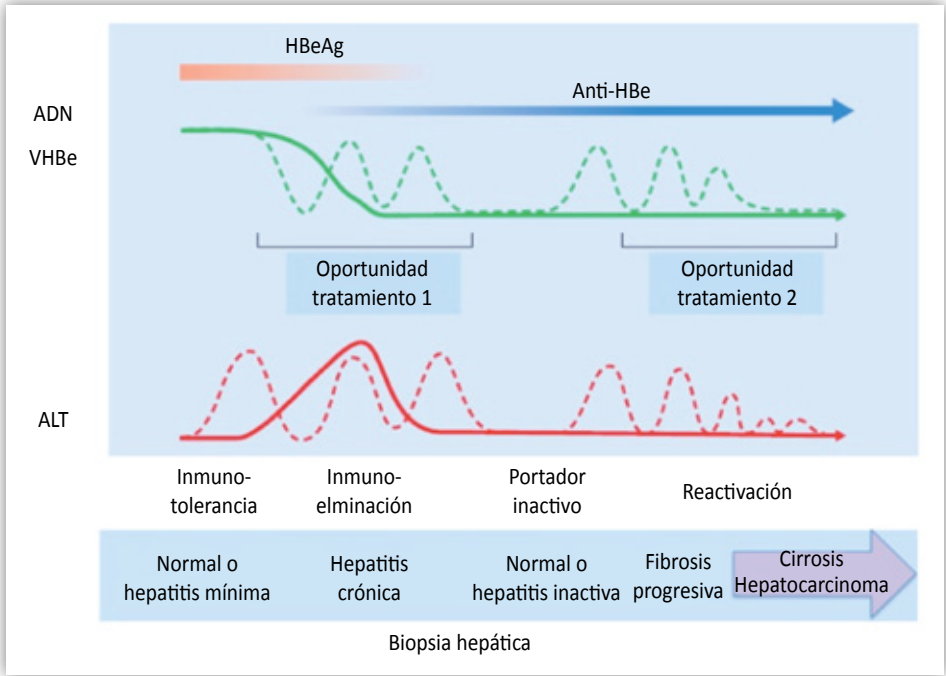


Figura 2. Fases de la infección por VHB.

### Coinfección con el VHB

Suele producir una hepatitis aguda más grave y con mayor mortalidad que la producida por el VHB aunque con escaso porcentaje de cronicación<sup>17</sup>.

### Sobreinfección en un portador de VHB

Generalmente conduce a una hepatitis aguda grave sobre un portador asintomático o bien a la reagudización de una hepatopatía crónica. En estos casos es habitual la cronicación, desarrollando cirrosis, descompensación y hepatocarcinoma en mayor proporción que en la infección única por el VHB<sup>18</sup>.

El diagnóstico de la infección por el VHD debe confirmarse mediante la detección de IgM anti-VHD, la determinación de RNA del VHD o por inmunohistoquímica. Únicamente el tratamiento con interferón (estándar o pegilado) ha demostrado su efectividad para suprimir la replicación del VHD<sup>19,20</sup>.

### Fases de la infección por el virus de la hepatitis B

Las diferentes etapas de la infección por el VHB son un proceso dinámico condicionado por la inte-

racción entre la replicación del VHB y la respuesta inmune del huésped. Consta de 5 fases evolutivas que pueden no ser consecutivas: inmunotolerancia, inmunoeeliminación, no replicativa, reactivación y pérdida de HBsAg<sup>21,22</sup> (figura 2).

La **fase de inmunotolerancia** se caracteriza por niveles elevados de ADN VHB en suero (igual o mayor de 20.000 UI/ml), HBeAg positivo, valores normales o casi normales de ALT y mínima actividad histológica hepática. Esta fase es de muy corta duración en personas infectadas durante la adolescencia, pero suele durar 2-3 décadas en las personas que han adquirido la infección por transmisión vertical.

Los intentos del sistema inmune por eliminar los hepatocitos infectados dan paso a la **fase de inmuoactividad o inmunoeeliminación**, caracterizada por un descenso de la concentración de ADN del VHB, aumento de ALT y de la actividad histológica. La seroconversión a anti-HBe, que ocurre en esta fase, representa el punto crucial en la historia natural del VHB. La probabilidad de seroconversión espontánea es mayor cuando la infección ha sido adquirida en el adulto (90-99%) y muy baja en la infancia<sup>6</sup>.

Tras la seroconversión, los niveles de ADN VHB son bajos, inferiores a 2.000 UI/ml, se normaliza la ALT y remite la inflamación hepática, entrando en la **fase no replicativa**, es el llamado portador inactivo. El pronóstico de estos pacientes es bueno.

Una parte de estos pacientes HBeAg negativo pueden desarrollar niveles elevados de ADN viral y progresar a hepatitis crónica (HC) HBeAg negativo, debido a la selección de cepas del VHB con mutaciones en la región del *core*. Esta **fase de reactivación** (HC HBeAg negativo) se caracteriza por anti-HBe positivo, ADN VHB positivo, más de 20.000 UI/ml, y afectación necroinflamatoria. Se trata de pacientes de mayor edad, con lesión histológica más grave y representan una fase avanzada de la infección crónica VHB.

Finalmente, la **fase de HBsAg negativo**, se caracteriza por la ausencia de replicación viral en suero, normalidad en ALT y presencia de anti-HBs, y se asocia a un buen pronóstico clínico. En algunos casos persiste una discreta actividad replicativa del VHB pudiendo detectarse ADN del VHB en el hígado. El significado clínico de esta infección oculta por el VHB es objeto de preocupación, hoy en día, dado que se han descrito casos de reactivación de la enfermedad en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, por diferentes motivos<sup>23</sup>.

## Historia natural de la infección por virus de la hepatitis B

### Infección aguda VHB

La infección primaria se puede adquirir por cualquiera de las vías de transmisión: sexual, perinatal o parenteral ya comentadas anteriormente. El diagnóstico se realiza por la historia clínica junto con la presencia de valores elevados de ALT y la positividad de HBsAg e IgM-anti-HBc. En pacientes adultos cursa con ictericia en el 30-50% de los casos y raramente produce hepatitis fulminante (0,1-0,5%). Por el contrario en niños y jóvenes es frecuentemente asintomática.

Tras el episodio agudo, la mayoría de los pacientes adultos curan la infección eliminando el HBsAg y desarrollando anti-HBs. Algunos pacientes, sin embargo, desarrollan una infección crónica cuya frecuencia varía en función de la edad del paciente, siendo superior al 90% en casos de infección perinatal, e inferior al 5% si la primoinfección ha ocurrido en la edad adulta.

### INFECCIÓN CRÓNICA

En la infección crónica VHB podemos definir tres cursos evolutivos: 1) hepatitis crónica (HC) HBeAg positivo producida por la cepa salvaje del VHB, 2) HC HBeAg negativo debido a virus mutantes de la región del *precore* y 3) portador inactivo VHB.

### HEPATITIS CRÓNICA VHB HBeAg+

Es más frecuente en los pacientes que adquieren la infección en la adolescencia o en la época adulta y se caracteriza por presentar valores de ALT elevados, una alta carga viral con niveles de ADN entre 200.000 y 2 billones UI/ml, y daños histológicos con hallazgos de hepatitis crónica en grado variable: en un 20-40% es leve, moderado-grave en un 40-60% y un 10-25% tienen cirrosis. Los niños suelen presentar lesiones más leves.

La seroconversión de HBeAg a anti-HBe es un hecho clave en la evolución de estos pacientes<sup>24</sup>. Usualmente viene precedida por un aumento de los niveles de ALT, descenso de la replicación viral y aumento de los fenómenos inflamatorios intra-hepáticos<sup>25</sup>. Clínicamente puede ser asintomática, desarrollar síntomas de hepatitis aguda y ocasionalmente insuficiencia hepatocelular. En pacientes adultos hasta un 70% logra eliminar el HBeAg en un periodo de 10 años, con una media anual del 5-16%. En niños, sin embargo, la seroconversión es poco frecuente, situándose en alrededor de un 2-5%/año. Factores predictivos de seroconversión son la edad adulta, el ser mujer y la presencia de valores de ALT 5 veces o más por encima del límite superior de la normalidad (LSN). En nuestro país se ha asociado a la presencia de genotipo A<sup>25</sup>. Tras la seroconversión, la mayoría de los pacientes (70-85%) mantienen un nivel de replicación viral bajo (menos de 2.000 UI/ml), con normalidad bioquímica y ausencia de lesiones necroinflamatorias hepáticas. En esta situación, la mayoría de los pacientes no tiene progresión clínica ni histológica<sup>24</sup>. Por el contrario, algunos pacientes tienen repetidos episodios de daño necroinflamatorio sin pérdida de HBeAg. Estos casos de “seroconversión frustrada” se asocian a un riesgo mayor de cirrosis.

### HEPATITIS CRÓNICA VHB HBeAg - (AntiHBe +)

A pesar de la pérdida de HBeAg, hasta un 33% de los pacientes mantienen niveles elevados de ADN VHB (igual o superior a 2.000 UI/ml) y ALT con actividad inflamatoria en la biopsia. Estos pacientes

tienen una HC HBeAg negativo, quedan en fase inmunoactiva y su pronóstico es peor comparado con los portadores inactivos<sup>24,26</sup>. La selección de los mutantes es más frecuente en pacientes con genotipo D (40%) que en los infectados por el genotipo A (15%)<sup>25</sup>.

Aunque este subtipo presenta una distribución mundial, es más frecuente en el área mediterránea<sup>26</sup>, afecta más a varones de entre 40 y 50 años y la lesión histológica es más grave que en la formas HC HBeAg positivo. De hecho, hasta un tercio de ellos tienen cirrosis en el momento del diagnóstico.

La evolución de las hepatitis crónicas con HBeAg (-) y anti-HBe (+) se caracteriza por reactivaciones que alternan con periodos de nula replicación viral. Estos episodios producen a lo largo de los años un empeoramiento del daño hepático conduciendo a la fibrosis progresiva y a la cirrosis. Clínicamente produce síntomas inespecíficos, aunque a veces desarrollan cuadros similares a los de una hepatitis aguda.

La remisión de la infección por VHB en este tipo de hepatitis es muy poco frecuente, documentándose una tasa de pérdida anual de HBsAg del 0,5%. Típicamente se asocia a la presencia de genotipo A<sup>25</sup>.

### PORTADOR INACTIVO VHB

El diagnóstico de portador inactivo del VHB se caracteriza por la presencia de HBeAg negativo, HBe positivo, ADN VHB por debajo de 2.000 UI/ml, ALT repetidamente normal y biopsia hepática normal, o con fibrosis o inflamación mínimas.

Identificar esta fase requiere realizar más de una determinación virológica o analítica ya que hasta un 20-30% de HC HBeAg negativo tienen fluctuaciones de ALT y del ADN VHB. Por ello en el diagnóstico diferencial de un portador inactivo vs HC HBeAg negativo se deben incluir determinaciones periódicas de estos parámetros a lo largo de 1 año.

El portador inactivo tiene un pronóstico favorable<sup>27</sup>. Sin embargo un 20-30% de los portadores inactivos HBsAg positivo experimentan reactivación espontánea del VHB con elevación de ALT, DNAVHB por encima o igual a 20.000 UI/ml con o sin reversión a HBeAg. Estos episodios son habitualmente asintomáticos aunque algunos casos presentan ictericia y en pacientes cirróticos puede conducir a descompensación hepática<sup>23</sup>. Otros pacientes experimentan la exacerbación tras tratamientos con

quimioterapia o inmunosupresión. En estos casos el tratamiento antiviral previo evita la posible reactivación<sup>23</sup>.

Finalmente, un 1-2% anual de los portadores inactivos presentan resolución de la infección por el VHB desarrollando anti-HBs. Esta situación tiene un pronóstico excelente en lo que se refiere a la progresión de la enfermedad hepática, en ausencia de cirrosis hepática o sobreinfección por VHC o VHD.

### CIRROSIS HEPÁTICA

La incidencia de cirrosis es más frecuente en HC HBeAg negativo: 8-10%/año frente al 2-6%/año de los pacientes con HC HBeAg positivo. La cirrosis compensada tiene un pronóstico relativamente bueno con tasas de supervivencia del 84% a los 5 años y del 68% a los 10 años de seguimiento. La aparición de descompensaciones empeora el pronóstico: un 55-70% sobreviven en el primer año y solo un 14-28% lo hacen a los 5 años<sup>28</sup>. El tratamiento antiviral puede evitar la progresión en los pacientes con HC VHB<sup>22</sup>.

### CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)

La infección por el VHB es el factor etiológico más frecuente asociado a CHC. El riesgo varía en función de factores geográficos, duración de la infección, gravedad de la lesión hepática y niveles del ADN del VHB<sup>28</sup>. Otros factores asociados al desarrollo de CHC son la coinfección con VHC y VHD, el consumo de alcohol y la infección por el genotipo C.

### FACTORES PRONÓSTICOS DE PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD

Diversos factores ligados al virus o al huésped se han asociado a la progresión de la enfermedad hepática. Una replicación viral elevada (superior a 20.000 UI/ml) se asocia a un riesgo más elevado de desarrollar cirrosis (15-20%), y CHC<sup>29</sup>, así como una mayor mortalidad por causa hepática<sup>28,30</sup>.

El sexo masculino, una edad superior a 50 años en el momento del diagnóstico y el consumo de alcohol aumentan el riesgo de cirrosis y CHC<sup>28</sup>. Otros factores como el tabaco y la exposición a aflatoxina también aumentan el riesgo de CHC.

### MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS

Aproximadamente un 10-20% de los pacientes con infección crónica por el VHB presentan manifestaciones extrahepáticas. Su mecanismo no se conoce

con profundidad pero se cree que son debidas a inmunocomplejos circulantes.

Hasta un 50% de los pacientes con poliarteritis nodosa (PAN) son portadores del VHB. La afectación vascular se localiza a nivel cardiovascular, renal, gastrointestinal, músculo-esquelético, sistema nervioso central y periférico y dermatológico. No existe relación entre la gravedad de la PAN y la gravedad del daño hepático.

La glomerulonefritis membranosa asociada al VHB es más frecuente en niños siendo el síndrome nefrótico la forma de presentación habitual. La mayoría de ellos regresa espontáneamente.

## Diagnóstico serológico del VHB

En todo paciente con infección por el VHB debe determinarse la fase en la que se encuentra la infección, su gravedad y la necesidad de tratamiento. Ello implica la necesidad de realizar una historia clínica completa buscando factores de riesgo asociados, y una exploración física para valorar la presencia de signos de hepatopatía. La evaluación inicial debe incluir una ecografía abdominal, la determinación de ADN viral y serologías de VHD, VHC y VIH. La batería de pruebas analíticas debe incluir un hemograma completo, perfil hepático y el estudio de otras posibles causas de hepatopatía (anticuerpos, metabolismo del hierro, cobre, ceruloplasmina, etc.)<sup>22</sup>.

El ADN VHB es el el primer y principal indicador de infección, apareciendo entre dos y cuatro semanas antes que el HBsAg. Además se correlaciona con la concentración del virus tanto en sangre como en el hígado, siendo el mejor indicador de replicación. Actualmente es imprescindible para evaluar el pronóstico de la enfermedad, la necesidad de tratamiento y la respuesta al mismo. En la actualidad los métodos de PCR en tiempo real proporcionan información rápida, sensible y con rangos de linealidad muy amplios que permiten la medición de valores extremos.

La infección por el VHB presenta unos patrones serológicos determinados según la fase de infección en la que se encuentre. Los marcadores serológicos utilizados de forma rutinaria se determinan mediante enzimoimmunoensayo (EIA) e incluyen: HBsAg, anti-HBs, anti-HBc (total e IgM), HBeAg y anti-HBe. La tabla 1 y la figura 3 muestran los diferentes patrones serológicos de la infección.

## Antígeno de superficie del VHB (HBsAg)

Aparece entre 3 y 6 semanas antes de los síntomas. Su presencia es un hallazgo inequívoco de infección y resulta de gran utilidad para el diagnóstico e identificación de portadores. Desaparece uno o dos meses después de los síntomas en caso de infección aguda resuelta. Su persistencia durante más de 6 meses establece la existencia de una hepatitis crónica por VHB.

## Anticuerpo frente al antígeno de superficie (anti-HBs)

Aparece semanas después de la negativización del HBsAg indicando curación y proporcionando inmunoprotección.

## Anticuerpos frente al antígeno de la cápsida (anti-HBc)

Son los primeros en detectarse en la infección, habitualmente al tiempo en que aparecen los síntomas. Inicialmente aparecen los IgM, que constituyen el principal indicador de infección reciente puesto que desaparecen tras varios meses. Poco después aparecen los IgG que se mantienen por tiempo indefinido. Si la infección se resuelve, se detectan en suero junto con los anti-HBs. Por el contrario, la persistencia de la infección condiciona la coexistencia de este marcador con los HBsAg.

## Antígeno e (HBeAg)

Aparece en la fase de incubación, tras el HBsAg y antes del anti-HBc, e indica infección activa y asociada a alta replicación. En caso de persistencia tras 10 semanas desde el inicio de los síntomas probablemente la infección cronicifique. En caso de resolución espontánea desaparece precozmente.

## Anticuerpos frente al antígeno e (anti-HBe)

La seroconversión a anti-HBe en caso de infección aguda indica resolución espontánea. En el caso de la infección crónica la seroconversión puede indicar remisión de la actividad replicativa, con normalización analítica e histológica. En algunos pacientes, la replicación del virus persiste activa a pesar de la seroconversión, manteniéndose la actividad histológica, la alteración analítica y la progresión de la enfermedad (ver más arriba).

TABLA 1. Patrones serológicos del VHB

	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	ADN-VHB	ALT
Hepatitis aguda	+	-	+ (IgM)	+	-	++	+++
Hepatitis crónica HBeAg+	+	-	+	+	-	++/+++	+/++
Hepatitis crónica HBeAg-	+	-	+	-	+	+/++	+/++
Portador inactivo	+	-	+	-	+	-/+	-
Contacto pasado	-	-/+	+	-	-/+	-	-
Inmunizado	-	+	-	-	-	-	-

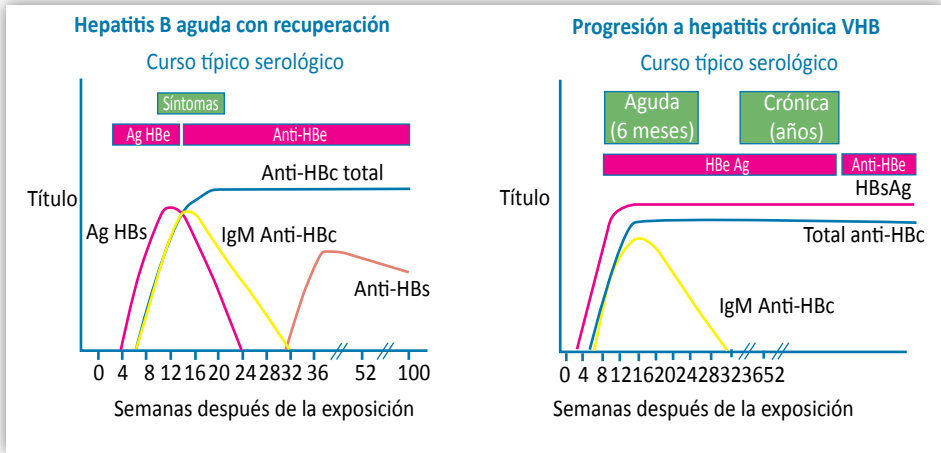


Figura 3. Evolución de la serología de hepatitis B aguda hacia la curación y cronicidad.

Hoy en día, las técnicas de diagnóstico molecular permiten la identificación de los 8 genotipos (A-H). En la práctica, únicamente se investigan si el paciente va a ser tratado con interferón<sup>31</sup>.

**Tratamiento**

El principal objetivo de todo tratamiento de una enfermedad infecciosa es la erradicación del agente infeccioso para prevenir el daño y las complicaciones que éste produce en el organismo. En el caso del VHB, la desaparición del HBsAg y la seroconversión a anti-HBs serían el objetivo ideal de todo tratamiento antiviral. Desafortunadamente dicho objetivo se alcanza en una pequeña proporción de pacientes con los tratamientos actuales<sup>32</sup> debido a las características virológicas del VHB, dado que una de las peculiaridades del ciclo replicativo del VHB es la integración de su ADN en el genoma del hepatocito

(ADNccc), lo cual dificulta su erradicación completa y por lo tanto la curación del paciente.

Debido a esta situación se ha establecido como objetivo fundamental la mejoría de la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes infectados por el VHB, es decir, evitar la progresión a cirrosis y/o hepatocarcinoma o bien, en el caso de que la cirrosis estuviera ya establecida, prevenir la aparición de descompensaciones, insuficiencia hepática avanzada o muerte<sup>22,33</sup>. Este objetivo puede ser alcanzado si se consigue la supresión de la replicación viral y la disminución de los niveles de ADN hasta ser indetectables con las técnicas actuales de amplificación de PCR en tiempo real (límite de detección de 10-200 UI/ml en función de las técnicas utilizadas)<sup>34</sup>. La interrupción de la replicación viral va asociada a otros objetivos adicionales, como son la respuesta bioquímica (normalización de transaminasas), la respuesta serológica (pérdida del HBeAg



y seroconversión en pacientes HBeAg positivos) y la mejoría histológica (disminución de la actividad necroinflamatoria)<sup>22,35</sup>.

### INDICACIONES DE TRATAMIENTO

Ante todo paciente diagnosticado de hepatitis crónica VHB debemos plantear la necesidad o no de instaurar un tratamiento antiviral, lo que obliga a llevar a cabo una adecuada evaluación del paciente. En todos los casos, se hace necesaria una serología completa del VHB con marcadores de replicación y cuantificación de su carga viral, así como un cribado del hepatocarcinoma y la exclusión de otras infecciones virales asociadas al VHB, tales como el VHC, el VHD y el VIH<sup>35</sup>.

Las indicaciones generales de tratamiento se establecen fundamentalmente en función de tres variables: el nivel de replicación viral del VHB

(cuantificación de ADN), el nivel de alteración de las transaminasas (ALT) y el daño histológico objetivado en la biopsia hepática. Las principales guías de práctica clínica proponen iniciar el tratamiento en aquellos pacientes que muestren una replicación viral activa junto con inflamación o fibrosis hepática significativa<sup>36</sup>. En la tabla 2 se exponen las indicaciones de tratamiento propuestas por las principales asociaciones científicas (EASL, AASLD y APASL). Existen ciertos subgrupos de poblaciones en los que no está indicado el tratamiento antiviral<sup>38,39</sup>:

» En aquellos pacientes que estén en fase de inmunotolerancia, caracterizada por niveles elevados de ADN viral y transaminasas normales. Con toda probabilidad la biopsia hepática no mostraría un daño histológico significativo en estos casos, motivo por el que no está indicada.

**TABLA 2.** Indicaciones de tratamiento en la hepatitis crónica VHB. Adaptado de Ayoub WS<sup>46</sup>.

	Hepatitis crónica HBeAg +	Hepatitis crónica HBeAg -
EASL <sup>22</sup> (2009)	ADN VHB > 2.000 UI/ml y/o ALT > LSN. Considerar BH y tratar si: inflamación moderada/grave o fibrosis significativa (>A2,F2 METAVIR score)	ADN VHB > 2.000 UI/ml y/o ALT > LSN. Considerar BH y tratar si: inflamación moderada/grave o fibrosis significativa (>A2,F2 METAVIR score)
AASLD <sup>35</sup> (2009)	ADN VHB >20.000 UI/ml + si ALT >x2 LSN (3 o 6 meses de observación si ausencia de pérdida de HBeAg). Considerar BH previa al tratamiento o tratar si descompensación clínica o ictericia  si ALT ≤ x2 LSN: observación. Considerar BH si edad > 40 años, historia familiar de HCC o alteración persistente de ALT y tratar si inflamación moderada/grave o fibrosis significativa	ADN VHB >20.000 UI/ml + ALT >x2 LSN  si ADN VHB: 2.000-20.000 UI/mL y ALT>LSN: Considerar BH y tratar si inflamación moderada/grave o fibrosis significativa
APASL <sup>47</sup> (2008)	ADN VHB >20.000UI/ml + si ALT >x5 LSN, si ALT >x2-5 LSN (persistente tras 3-6 meses o preocupación por descompensación hepática), si ALT <x2 LSN: monitorizar ADN y BH si edad > 40 años (tratar si inflamación/fibrosis moderada/grave)	ADN VHB >2.000 UI/ml + si ALT >x2 LSN (persistente tras 3-6 meses o preocupación por descompensación hepática), si ALT <x2 LSN: BH (tratar si inflamación/fibrosis moderada/grave)

ALT: alanino aminotransferasa; LSN: Límite superior de la normalidad; BH: biopsia hepática; HCC: hepatocarcinoma; EASL: *European Association for the Study of the Liver*; AASLD: *American Association for the Study of Liver Diseases*; APASL: *Asian Pacific Association for the Study of the Liver*.

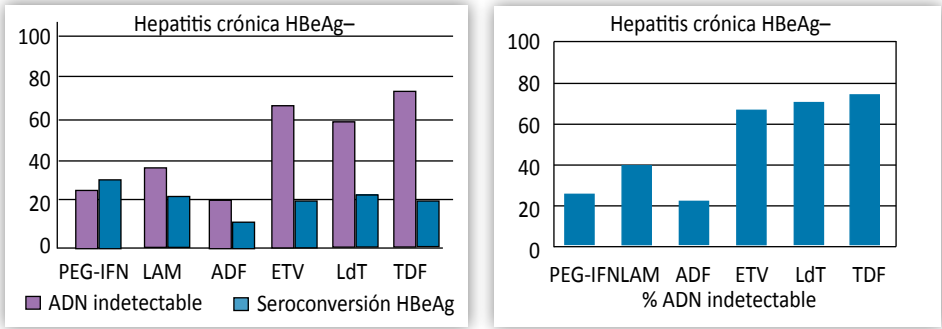


Figura 4. Resultados al finalizar el primer año de tratamiento en pacientes con hepatitis crónica HBeAg+ y HBeAg<sup>-</sup>. (PEG-IFN: interferón pegilado  $\alpha$ -2<sup>a</sup>, LAM: lamivudina, ADF: adefovir, ETV: entecavir, LdT: telbivudine y TDF: tenofovir).

Se trata de pacientes jóvenes, menores de 30 años, que requerirán un seguimiento posterior.

- Tampoco existe indicación de tratamiento en los pacientes con hepatitis B oculta (HBsAg negativo con ADN detectable) o en los portadores inactivos de VHB que presentan niveles bajos de ADN viral (menor de 2.000 UI/ml) y transaminasas normales. Es importante distinguir a los portadores inactivos de los pacientes HBeAg negativos, en los que también pueden existir niveles bajos de DNA y periodos prolongados sin alteración de las transaminasas, siendo necesario un seguimiento a largo plazo con determinación de DNA y ALT periódicos para poder caracterizarlos y tratarlos en el caso de que reúnan los criterios oportunos.
- En aquellos pacientes con hepatitis crónica VHB en los que la adherencia al tratamiento o al seguimiento clínico sea dudosa o errática no debería iniciarse un tratamiento antiviral dada la ausencia de respuesta al mismo, el riesgo de resistencias y el coste económico<sup>40,41</sup>.

**FÁRMACOS DISPONIBLES Y ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO**

Una vez establecida la indicación de iniciar un tratamiento antiviral debemos valorar diferentes factores para elegir el fármaco a utilizar, así como la estrategia terapéutica más adecuada. Se hace necesario individualizar estas decisiones con cada paciente, teniendo en cuenta diversos factores tales como la edad, las comorbilidades asociadas o la posibilidad de un futuro embarazo. Debemos instruir al paciente en cuanto a las ventajas y posibles inconvenientes de cada fármaco y hacerles partícipes del tratamiento de su enfermedad, ya que en

la mayoría de ocasiones va a ser un tratamiento prolongado, con frecuencia indefinido, con el consiguiente riesgo de resistencias y/o efectos secundarios. Requiriendo adherencia e implicación por parte del paciente.

Actualmente existen 7 fármacos aprobados para el tratamiento de la HC VHB: el interferón (estándar y su forma pegilada) cuya utilización implica una estrategia de tratamiento limitada a 48 semanas; y los análogos de nucleós(t)idos que incluyen lamivudina, adefovir, telbivudina, entecavir y tenofovir, y que habitualmente van a implicar un tratamiento prolongado, si no indefinido. En la figura 4 se muestran los resultados al finalizar el primer año de tratamiento con los diferentes fármacos disponibles.

**Interferón**

El interferón estándar (IFN $\alpha$ ) fue el primer fármaco empleado en el tratamiento de la HC VHB. Hoy en día, suele utilizarse la forma pegilada (PEG-IFN $\alpha$ ), durante 48 semanas. Su lenta liberación permite una administración semanal y una mayor eficacia<sup>39</sup>.

Su mecanismo de acción se basa en la activación de mecanismos celulares de defensa intracelular del paciente estimulando la respuesta inmune adaptativa al activar los linfocitos T CD8. Hasta en un 4-6% de los pacientes tratados con interferón se logra la eliminación del virus con pérdida sostenida y duradera del HBsAg y aparición consiguiente de anti-HBs<sup>42</sup>. Además, dado que no actúa directamente sobre el VHB, no existe riesgo de resistencias adaptativas que pudieran condicionar futuros tratamientos, tal y como puede suceder con los antivirales orales.

Antes de optar por este fármaco debemos tener en cuenta diversos factores tales como la disposición del paciente a recibir un tratamiento subcutáneo con frecuentes efectos secundarios, así como la presencia o no de una serie de contraindicaciones formales a su administración: el embarazo, la hepatitis aguda o la presencia de cirrosis descompensada. En el caso de los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis establecida compensada, no existe una contraindicación al tratamiento con PEG-IFN- $\alpha$ 2b siendo generalmente bien tolerado y efectivo<sup>43</sup>. Estos casos, sin embargo, pueden presentar en el curso del tratamiento episodios recortados de daño necroinflamatorio mediados por el estímulo inmune que pueden precipitar una descompensación<sup>35</sup>, exigiendo por lo tanto un mayor control y cuidado en su utilización.

Se ha descrito una serie de factores predictores de respuesta al tratamiento con interferón en los pacientes HBeAg+, tales como la presencia de genotipos A y B<sup>37</sup>, la existencia de niveles bajos de ADN (inferiores a  $7 \log_{10}$  IU/ml) y niveles de ALT elevadas (con un valor de  $\times 3$  LSN o superior). Estos factores junto con la edad y el sexo conforman un índice de respuesta para este subgrupo de pacientes disponible en <http://www.liver-gi.nl/peg-ifn><sup>44</sup>, que puede hacer considerar la utilización de PEG-IFN como una buena alternativa de tratamiento. En el caso de los pacientes HBeAg- el nivel de evidencia de los factores predictores mencionados es menor<sup>45</sup>.

La cuantificación del HBsAg ha adquirido un especial interés en los últimos años debido a su asociación con la presencia de ADNccc del VHB en el hepatocito infectado. Aunque este parámetro no puede sustituir, en ningún caso, a la determinación de ADNvHB en suero, la disminución de los títulos de HBsAg permite identificar en algún modo a los pacientes que podrían aclarar el HBsAg a largo plazo<sup>46</sup>. Por consiguiente, su monitorización durante el tratamiento puede ser de utilidad en este contexto. No obstante, su incorporación a la práctica clínica habitual precisa de más estudios<sup>22</sup>.

### Nucleós(t)idos

El tratamiento antiviral con análogos de nucleós(t)idos consigue suprimir la replicación viral al inhibir la polimerasa del VHB. No obstante, al no actuar directamente sobre el ADNccc, rara vez consigue eliminar el virus de los hepatocitos infectados<sup>47</sup>. Por tanto, a diferencia del interferón, en la gran mayoría de las ocasiones va a ser un tratamiento de larga duración o indefinido. No obstante po-

dría plantearse un tratamiento de duración finita en pacientes con HC HBeAg+ que seroconvierten (HBeAg -/anti-HBe+) y presentan una carga viral indetectable. En dicha situación se aconseja prolongar el tratamiento antiviral durante un mínimo de 6 meses, si bien es recomendable alcanzar el año de tratamiento de consolidación antes de abandonar la terapia. En estos casos, siempre es prudente una monitorización periódica para reiniciar los fármacos antivirales en caso de reactivación<sup>22,48</sup>.

Dentro de los antivirales orales podemos distinguir varios grupos según su estructura química: los L-nucleósidos (lamivudina y telbivudina), un nucleósido análogo de la deoxiguanosina (entecavir) y los nucleótidos fosfonatos acíclicos (adefovir y tenofovir).

La elección del nucleós(t)ido a utilizar va a depender de la potencia o actividad antiviral del fármaco para poder conseguir una supresión viral intensa, y de la probabilidad de aparición de resistencias a largo plazo. La aparición de dichas resistencias va a depender fundamentalmente de dos factores: de la eficacia antiviral y de la barrera genética del fármaco, definida por el número de mutaciones necesarias para el desarrollo de resistencias farmacológicas. Así, podemos diferenciar entre fármacos con una alta barrera genética como el entecavir (ETV) o tenofovir (TDF) y fármacos con una baja barrera genética como la lamivudina (LAM) (figura 5). El fármaco ideal, por consiguiente, es aquél que demuestra una mayor potencia antiviral y una alta barrera genética. Ambas características son compartidas por el tenofovir y por el entecavir, siendo ambos fármacos de primera elección en el tratamiento con nucleós(t)idos de pacientes HBsAg+ y HBeAg-<sup>22,35</sup>.

Una de las grandes ventajas de estos fármacos es su administración oral y la presencia de escasos efectos secundarios, lo cual favorece un mayor cumplimiento terapéutico a largo plazo. Sin embargo no están carentes de ellos pudiendo producir toxicidad mitocondrial como efecto de clase, dando lugar a miopatías, neuropatías<sup>49</sup>, hepatotoxicidad o acidosis láctica<sup>50</sup>, especialmente en pacientes con hepatopatía avanzada (MELD por encima de 20 puntos). Otros efectos secundarios que han sido comunicados incluyen la presencia de osteomalacia e insuficiencia renal<sup>51</sup>. En todos los casos es necesario considerar la función renal y realizar un ajuste de dosis en caso necesario.

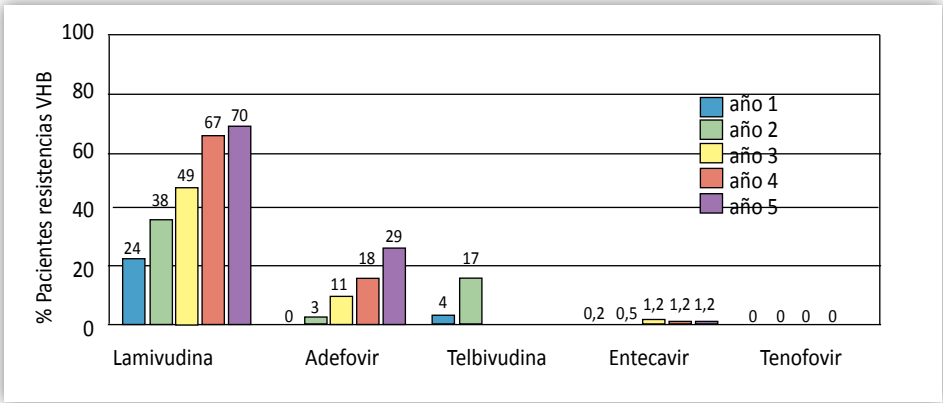


Figura 5. Resistencia a los nucleós(t)idos en paciente *naïve*.

**MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO Y MANEJO DE RESISTENCIAS**

En todo paciente sometido a un tratamiento anti-viral se hace necesaria su correcta monitorización para valorar la eficacia del tratamiento en función de la respuesta virológica (tabla 3), detectar de forma precoz la aparición de resistencias y modificar los regímenes terapéuticos en caso necesario.

En los pacientes en tratamiento con IFN se debe monitorizar el ADN viral en las semanas 12 y 24 de tratamiento. En caso de no existir una respuesta primaria se aconseja suspender el IFN e iniciar un análogo de nucleós(t)idos<sup>22</sup>. A su vez, en los pacientes HBeAg+ es necesario determinar el HBeAg y los anti-HBe a las 24, 48 y 72 semanas después de iniciar el tratamiento para valorar la seroconversión.

- En los pacientes en tratamiento prolongado con nucleós(t)idos se recomienda la cuantificación de ADN del VHB en la semana 12 (EASL) o 24 (AASLD) para valorar la respuesta virológica y posteriormente cada 12-24 semanas para detectar el fracaso del tratamiento y la posible aparición de resistencias, prácticamente inexistentes en el caso de conseguir ADN indetectable por PCR a tiempo real.
- Una vez superado el primer año de tratamiento, la monitorización de ADN en los pacientes con antivirales de tercera generación (ETV o TDF) puede espaciarse cada 6 meses<sup>35,52</sup>, con excepción de los pacientes cirróticos en los que se recomienda su monitorización trimestral dado el alto riesgo de descompensación hepática en el caso de aparecer resistencias<sup>44,53</sup>. Finalmente, la

TABLA 3. Definiciones de respuesta al tratamiento antiviral en la HC VHB

	EASL <sup>41</sup>	AASLD <sup>44</sup>
No respuesta primaria	Descenso del ADN VHB < 1 log <sub>10</sub> UI/ml respecto a la viremia basal en la semana 12 de tratamiento	Descenso del ADN VHB < 2 log <sub>10</sub> UI/ml después de 24 semanas de tratamiento
Respuesta viral parcial	Descenso del ADN VHB ≥ 2 log <sub>10</sub> UI/ml respecto a la viremia basal, pero detectable a la semana 24 (LAM o LdT) o a la 48 (ETV o TDF) de tratamiento	
Breakthrough virológico	Incremento del ADN VHB > 1 log <sub>10</sub> UI/ml respecto a la viremia más baja alcanzada en el tratamiento	Incremento del ADN VHB > 1 log <sub>10</sub> UI/ml respecto a la viremia más baja alcanzada en el tratamiento después de alcanzar respuesta virológica

TABLA 4. Opciones de tratamiento en pacientes VHB con resistencia antiviral<sup>41,44</sup>

Tipo de resistencia	Tratamiento de rescate
Lamivudina o telbivudina	Añadir tenofovir (o adefovir si no disponible tenofovir) Cambiar a tenofovir/emtricitabina
Adefovir	Añadir lamivudina Cambiar a tenofovir + 2.º fármaco sin resistencia cruzada Cambiar a tenofovir/emtricitabina Añadir entecavir
Entecavir	Añadir tenofovir

Variante del VHB	Nivel de sensibilidad				
	Lamivudina	Telbivudina	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
<i>Wild-type</i>	S	S	S	S	S
M204I	R	R	I	S	S
L180M+M204V	R	R	I	S	S
L181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M+M204V/I±1169T±VI73L±M250V	R	R	R	S	S
L180M+M204V/I±T184G±S2021/G	R	R	R	S	S

Figura 6. Perfiles de resistencia cruzada de los diferentes nucleós(t)idos<sup>41</sup>.

medición de HBeAg y anti-HBe debe realizarse a intervalos de 6-12 meses.

- En el caso de detectar una falta de respuesta al tratamiento tras alcanzar una respuesta virológica inicial debe descartarse en primer lugar la falta de adherencia al tratamiento.
- Si este factor se excluye razonablemente, debe plantearse una modificación del esquema terapéutico lo antes posible una vez detectado el *breakthrough* virológico, idealmente con la realización previa de un estudio de resistencias. Dicha modificación del tratamiento puede realizarse añadiendo un segundo fármaco o bien cambiando de fármaco (tabla 4). En ambas situaciones debe considerarse firmemente el perfil de resistencias cruzadas tal como se muestra en la figura 6.

## TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES

### Hepatitis aguda

En los pacientes que presentan una hepatitis aguda por el VHB no está indicado el tratamiento antiviral a no ser que desarrollen criterios de hepatitis grave (o insuficiencia hepática grave), caracterizada por la presencia de coagulopatía significativa. En una situación de este tipo, el riesgo de desarrollar una hepatitis fulminante es elevado<sup>54</sup>. En estos casos el tratamiento con antivirales orales está indicado para evitar la evolución a una insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) que conduzca al fallecimiento del paciente o a la necesidad de realizar un trasplante hepático. Aunque éste fuese finalmente necesario, la administración del tratamiento antiviral

previo comporta un beneficio potencial para el paciente, al reducir la carga viral del VHB, y disminuir el riesgo consiguiente de recidiva de la infección tras el trasplante. Los fármacos recomendados en este escenario son ETV o TDF debido su rapidez de acción y potencia antiviral<sup>22</sup>.

### Paciente con cirrosis hepática

El principal objetivo del tratamiento antiviral en los pacientes con cirrosis hepática por VHB es mejorar la función hepática, disminuir la probabilidad de descompensaciones y aumentar la supervivencia, evitando en lo posible la necesidad de un trasplante hepático. Por todo ello, la presencia de ADN del VHB, independientemente de su nivel, constituye una indicación clara de tratamiento, sea cual fuere el nivel de transaminasas o el estado del HBeAg<sup>22,35</sup>.

Entre los fármacos disponibles, los más recomendables son los antivirales orales debido a que el interferón tiene escasa eficacia y comporta riesgo de producir descompensaciones. Entre los nucleós(t)idos destacan nuevamente los fármacos de tercera generación: el ETV y el TDF. Se han descrito casos fatales de acidosis láctica en pacientes con MELD mayor de 20 asociados al entecavir<sup>50</sup>, lo que hace necesario extremar las precauciones en este subgrupo de pacientes. Pese a ello, la utilización de estos fármacos suele ser bien tolerada en pacientes con cirrosis descompensada<sup>55</sup>.

### Embarazo

En el tratamiento de las pacientes embarazadas hay que tener en cuenta dos factores: los posibles efectos teratógenos de los fármacos antivirales y el riesgo de transmisión del VHB al feto.

El IFN está contraindicado en el embarazo debido a su acción antiproliferativa, por lo que los antivirales orales adquieren un papel relevante en esta situación. De los nucleós(t)idos disponibles únicamente el tenofovir y la telbivudina están considerados categoría B y pueden administrarse durante el embarazo, si bien la experiencia con fármacos como la lamivudina no ha reportado teratogenicidad ni efectos adversos significativos.

Existen diversas situaciones relacionadas con la gestación en las que debe optarse por una determinada estrategia terapéutica, aunque la evidencia científica a este respecto es escasa.

- El primer caso es el de pacientes jóvenes que desearan quedarse embarazadas, tienen indicación de tratamiento y una enfermedad hepática

leve. En tales casos, puede demorarse el inicio del tratamiento o suspenderlo hasta después del embarazo en el caso de que tomaran un fármaco de la categoría C (LAM, ADF y ETV).

- En el mismo caso anterior, pero con signos de hepatopatía avanzada y riesgo de descompensaciones, es razonable plantear un tratamiento con fármacos del grupo B (especialmente tenofovir por su bajo índice de resistencias) o tener en cuenta la existencia de datos que demuestran la seguridad de fármacos del grupo C<sup>56</sup>.

- Otra de las situaciones a tener en cuenta es la prevención de la transmisión de la infección al feto, situación que puede ocurrir en el tercer trimestre del embarazo en gestantes que presentan una alta carga viral, especialmente si son HBeAg+<sup>57</sup>. La estrategia actual de prevención de transmisión se basa en la administración de gammaglobulina anti hepatitis B y la vacunación del recién nacido, si bien existen algunos estudios que demuestran la utilidad del uso de telbivudina<sup>58</sup> o lamivudina<sup>59</sup> como medida de profilaxis de transmisión en el tercer trimestre de gestación. Hoy en día, todavía es prematuro generalizar esta recomendación.

### Prevención de reactivaciones en paciente inmunosuprimido (figura 7)

La reactivación de la HC VHB tras la administración de fármacos inmunosupresores puede ocurrir en portadores inactivos del VHB, en pacientes con una hepatitis B pasada o en pacientes con una hepatitis oculta<sup>60</sup>. Las consecuencias de esta reactivación pueden ser sumamente importantes ya que puede abocar a una hepatitis aguda asociada al desarrollo de IHAG y fallecimiento, o bien provocar la suspensión o demora de un tratamiento quimioterápico que también es determinante en la supervivencia del paciente.

Por dicho motivo, es importante identificar a aquellos pacientes con riesgo de reactivación, por lo que se recomienda la determinación de HBsAg y anti-HBc a todos los pacientes a los que se vaya a administrar un tratamiento de inmunosupresores y actuar en consecuencia<sup>22,61</sup>:

- Los pacientes seronegativos deben ser vacunados.
- En los pacientes que presentan HBsAg (-) y anti-HBc (+) debe investigarse el ADN VHB y en caso positivo (hepatitis oculta), iniciar un trata-

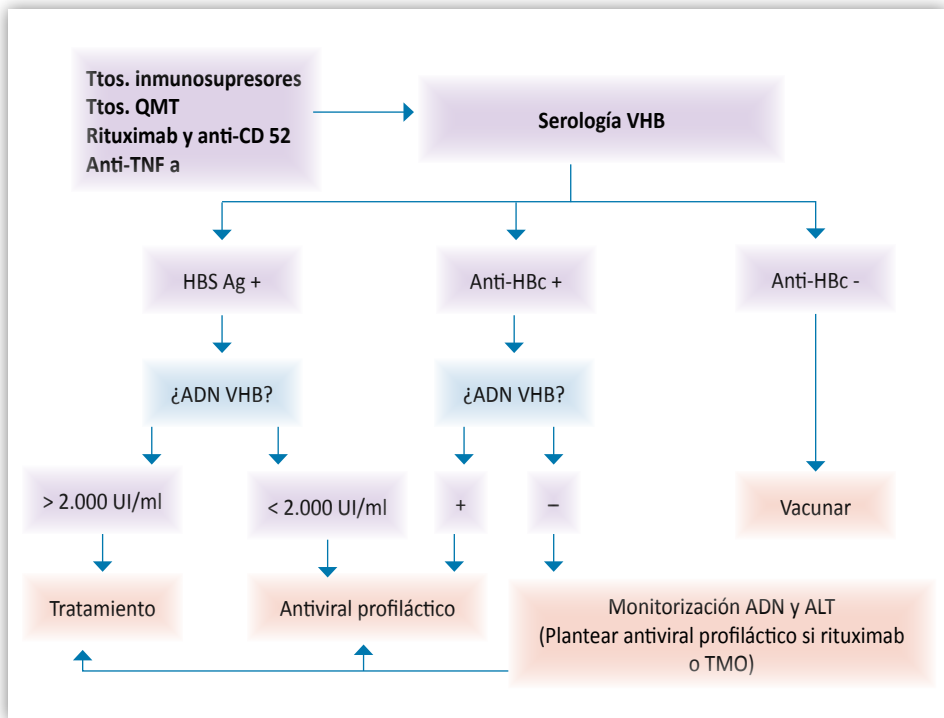


Figura 7. Algoritmo de profilaxis de reactivación VHB <sup>71,72</sup>.

miento antiviral oral con TNF o ETV que debe mantenerse hasta 12 meses después de haber finalizado el tratamiento inmunosupresor<sup>22,35</sup>.

- Si el ADN VHB es negativo es necesaria una monitorización de ADN y ALT para detectar de forma precoz una posible reactivación. No obstante, en el caso de pacientes que vayan a ser sometidos a trasplante de médula ósea o a tratamiento con rituximab, es recomendable iniciar la profilaxis antiviral debido al alto riesgo de reactivación del VHB<sup>22,62,63</sup>.

### Cribado, vacunación y profilaxis postexposición VHB

Actualmente no está indicada la realización de cribado a toda la población, aconsejándose en determinados grupos de riesgo: mujeres embarazadas (en la primera visita al ginecólogo), personas a las que se va a realizar vacunación, nacidos en zonas de alta prevalencia, usuarios de drogas por vía parenteral, pacientes con VHC o VIH, pacientes en hemodiálisis, personas con promiscuidad sexual, pacientes que van a ser sometidos a tratamiento in-

munosupresor o quimioterápico y finalmente, a los familiares, parejas y cuidadores de personas infectadas<sup>64</sup>. En estos casos se debe realizar el cribado mediante la determinación del antígeno de superficie (HBsAg) y el anti-HBs, precisando vacunación aquellos que son seronegativos.

En España comenzó la vacunación universal a personas con alto riesgo de contagio en el año 1983, aumentando progresivamente el número de indicaciones y generalizándose a todos los recién nacidos a partir del año 2003. Con estas medidas se han conseguido una importante reducción de la prevalencia, principalmente entre los menores de 24 años. Existen varias vacunas disponibles en España con distintas dosis indicadas según el tipo y la edad del paciente (5-10 µg en menos de 15 años y 10-20 µg en más de 15 años). La pauta convencional es la administración de tres dosis, en los meses 0, 1 y 6, aunque puede variarse hasta aceptarse su administración en los días 0, 7 y 21 a adultos en situación de alta necesidad<sup>65</sup>. Otra variante es la necesidad de altas dosis (40 µg) en situación de inmunodefi-

ciencia (VIH, tratamiento inmunosupresor o en hemodiálisis).

Respecto a la profilaxis postexposición, la utilización de la inmunoglobulina humana hiperinmune anti-VHB ha demostrado ser eficaz en la reducción del riesgo de infección tras una exposición al VHB, inyectándose por vía *i.m.* y asociándose a la administración de la vacuna VHB. La principal indicación es la de recién nacidos de madres con AgHBs positivo, aunque también está indicada tras relaciones sexuales de riesgo (en los 14 días posteriores) y tras una exposición accidental<sup>66</sup>.

### Bibliografía

1. Blumberg BS, Gerstley BJ, Hungerford DA, London WT, Sutnick AI. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia, and hepatitis. *Ann Intern Med* 1967;66:924-31.
2. Hepatitis B. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html>
3. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39(Suppl 1):S50-8.
4. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:395-403.
5. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-29.
6. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45:1056-75.
7. Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:40-7.
8. Custer B, Sullivan SH, Hazlet *et al.* Global epidemiology of Hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:S158-S68.
9. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97-107.
10. Funk Sk, Lok A. Hepatitis B viral genotypes. Do they play a role in the outcome of HBV infection? *Hepatology* 2004;40:790-2.
11. Alter MJ. Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23:39-46.
12. Robinson WS. Hepatitis B virus and Hepatitis D virus. En: Mandell FL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of infectious Diseases, 2.ª edición. Churchill Livingstone. Philadelphia, 2000;1652-84.
13. Zuckerman AJ, Harrison TJ. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. En: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR, eds. Principles and practice of Clinical Virology, 2.ª edición. John Wiley & Sons Ltd. Oxford, 1990;153-72.
14. Carrasco L, Almendral del Río JM, coordinadores. Virus patógenos. Edición Hélice. Madrid, 2006.
15. Lindh M, Andersson AS, Gusdal A. Genotypes, nt 1858 variants, and geographic origin of hepatitis B virus-large-scale analysis using a new genotyping method. *J Infect Dis* 1997;175:1285-93.
16. Hadziyannis SJ. Hepatitis D. *Clin Liver Dis* 1999;309-25.
17. Caredda F, Rossi E, d'Arminio Monforte A, Zampini L, Re T, Meroni B *et al.* Hepatitis B virus associated coinfection and superinfection with delta agent: Indistinguishable disease with different outcome. *J Infect Dis* 1985;151:925-8.
18. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G *et al.* Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut* 2000;46:420-426.
19. Farci P, Mandas A, Coiana A, Lai ME, Desmet V, Van Eyken P *et al.* Treatment of chronic hepatitis D with interferon  $\alpha$ -2a. *N Engl J Med* 1994;330:88-94.
20. Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A *et al.* Pegylated interferon  $\alpha$ -2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2006;44:713-20.
21. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: What we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006;43(2 Suppl 1):S173-81.
22. European Association For The Study Of The L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-42.
23. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009;49(5 Suppl):S156-65.
24. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM *et al.* Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35:1522-7.
25. Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodes J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002;123:1848-56.



26. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34(4 Pt 1):617-24.
27. Manno MC. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: Morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004;127:756-63.
28. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2886-95.
29. Chen CF, Lee WC, Yang HI, Chang HC, Jen CL, Iloeje UH *et al.* Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;141:1240-48.
30. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-86.
31. Norder H, Couroucé 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;47:289-309.
32. Yuen MF, Lai CL. Treatment of chronic hepatitis B: Evolution over two decades. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(Suppl 1):138-43.
33. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H *et al.* Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-31.
34. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 2002;122:1554-68.
35. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-2.
36. Choi MS, Yoo BC. Management of chronic hepatitis B with nucleoside or nucleotide analogues: a review of current guidelines. *Gut Liver* 2010;4:15-24.
37. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH *et al.* Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008;2:263-283.
38. Ayoub WS, Keeffe EB. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1145-58.
39. Fuentes Olmo J, Uribarrena Amézaga R. Tratamiento actual de la hepatitis B: ¿dónde encajan los nuevos análogos de nucleos(t)idos? *Gastroenterol Hepatol* 2011;34:492-503.
40. Chotiayaputta W, Peterson C, Ditah FA, Goodwin D, Lok AS. Persistence and adherence to nucleos(t)ide analogue treatment for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2011;54:12-8.
41. Ha NB, Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, Chung KT, Nguyen HA *et al.* Medication nonadherence with long-term management of patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2011;56:2423-31.
42. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G *et al.* Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-95.
43. Buster EH, Hansen BE, Buti M, Delwaide J, Niederau C. Peginterferon  $\alpha$ -2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology* 2007;46:388-94.
44. Buster EH, Hansen BE, Lau GK, Piratvisuth T, Zeuzem S, Steyerberg EW *et al.* Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. *Gastroenterology* 2009;137:2002-2009.
45. Bonino F, Marcellin P, Lau GK, Hadziyannis S, Jin R, Piratvisuth T *et al.* Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2007;56:699-705.
46. Chan HL, Thompson A, Martinot-Peignoux M, Piratvisuth T, Cornberg M, Brunetto MR *et al.* Hepatitis B surface antigen quantification: Why and how to use it in 2011. *J Hepatol* 2011;55:1121-31.
47. Lee M, Keeffe EB. Hepatitis B: modern end points of treatment and the specter of viral resistance. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40:495-505.
48. Lau GK. Current treatments for patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a comparison focusing on HBeAg seroconversion. *Liver Int* 2010;30:512-20.
49. Fleischer RD, Lok AS. Myopathy and neuropathy associated with nucleos(t)ide analog therapy for hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51:787-91.
50. Cohen SM, Levy RM, Jovanovich JF, Ahn J. Fatal lactic acidosis associated with the use of combination oral medications to treat reactivation of hepatitis B. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:1008-10.
51. Woodward CL, Hall AM, Williams IG, Madge S, Copas A, Nair D *et al.* Tenofovir-associated renal and bone toxicity. *HIV Med* 2009;10:482-7.
52. Hongthanakorn C, Chotiayaputta W, Oberhelman K, Fontana RJ, Marrero JA, Licari T, *et al.* Virological breakthrough and resistance

- in patients with chronic hepatitis B receiving nucleos(t)ide analogues in clinical practice. *Hepatology* 2011;53:1854-63.
53. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER *et al.* A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 6:1315-41.
  54. Bernauu J, Durand F. Early prediction of encephalopathy in hospitalized patients with severe acute liver disease: the narrow window of opportunity for transplant-free survival. *J Hepatol* 2009;51:977-80.
  55. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011;53:62-72.
  56. Terrault NA, Jacobson IM. Treating chronic hepatitis B infection in patients who are pregnant or are undergoing immunosuppressive chemotherapy. *Semin Liver Dis* 2007;27(Suppl. 1): 18-24.
  57. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, Glass A, Kidson BL, Heron LG *et al.* Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust* 2009;190:489-92.
  58. Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF *et al.* A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* (2011), doi:10.1016/j.jhep.2011.02.032
  59. Shi Z, Yang Y, Ma L, Li X, Schreiber A. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:147-59.
  60. Wursthorn K, Wedemeyer H, Manns MP. Managing HBV in patients with impaired immunity. *Gut* 2010;59:1430-45.
  61. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Hematol* 2007;136:699-712.
  62. Álvarez Suárez B, De la Revilla Negro J, Ruiz Antorán B, Calleja Panero JL. Hepatitis B reactivation and current clinical impact. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:542-52.
  63. Mastroianni CM, Lichtner M, Citton R, Borgo CD, Rago A, Martini H *et al.* Current trends in management of hepatitis B virus reactivation in the biologic therapy era. *World J Gastroenterol* 2011;17:3881-7.
  64. 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(RR-8): 1-20.
  65. Torres Salinas M. Hepatitis B en situaciones especiales. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29(Supl.2):76-81.
  66. Poland GA, Jacobson RM. Prevention of Hepatitis B with the Hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 2004;351:2832-38.