

Consenso argentino de hepatitis B

Hugo Fainboim, Sebastián Marciano, Nicolás Di Benedetto, Adrián Gadano

Asociación Argentina para el Estudio de Enfermedades del Hígado (AAEEH).

Acta Gastroenterol Latinoam 2013;43:59-74

Colaboradores

Raúl Adrover, Analía Alessio, Beatriz Ameigeiras, Margarita Anders, Juan C Bandi, Rodolfo Barbero, Karla Bendezú, Fernando Bessone, Silvia Borzi, Gustavo Botto, María Belén Bouzas, Gustavo Braslavsky, Carlos Brodersen, Andrés Bruno, María Celina Bruzzzone, Fernando Cairo, Rodolfo Campos, M Cristina Cañero Velasco, Paola Casciato, Rodolfo Cattaneo, Nora Cejas, Mirta Ciocca, Daniel Cocozzella, Luis Colombato, Alejandro Costaguta, Miriam Cuarterolo, José Curciarello, Ana Czarnowski, Daniel D'Agostino, Claudia D'Amico, Jorge Daruich, Valeria Descalzi, Claudio Estepo, Eduardo Fassio, Fabián Fay, Claudia Fernández, Silvina Fernández Giuliano, José Luis Fernández, Nora Fernández, Sebastián Ferretti, Diego Flichman, Bernardo Frider, María José Frontera Vaca, Omar Galdame, M Cristina Galoppo, María Eugenia Garay, Daniel García, Esteban González Ballerga, Jorge González, Carlos Guma, Carlos Rogelio Isla Rodríguez, Diana Krasniansky, Graciela Landeira, Diana Levi, Beatriz Livellara, Oscar Mandó, Estela Manero, Alfredo Martínez, Ricardo Mastai, Guillermo Mazzolini, Viviana Mbayed, Manuel Mendizábal, Silvia Mengarelli, María Silvina Munné, Alberto Muñoz, Graciela Nardi, Silvia Nucifora, Federico Orozco Ganem, Silvia Paz, Alejandra Pedreira, Mirta Peralta, Carolina Pinchuk, Federico Piñero, Daniel Poncino, Jorge Quarleri, María Pía Raffá, Margarita Ramonet, M Virginia Reggiardo, Ezequiel Ridruejo, Beatriz Ríos, Andrés Ruf, Teresa Schroder, Marcelo Silva, Astrid Smud, Joaquín Solari, Juan A Sordá, Federico Tanno, Hugo Tanno, Mario Tanno, Marilín Tauterys, Guillermo Tsariktsián, Alejandra Villamil, Federico Villamil, Sara Vladimírsky, Claudia Vujacich.

A.A.E.E.H.: Comisión Directiva 2011, Presidente Fernando Bessone.

Abreviaturas

ADV: Adefovir.

AFP: Alfa fetoproteína.

ALT: Alanino aminotransferasa.

Correspondencia: Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado - San Martín 617, 1° A (1004). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
E-mail: info@aaeeh.org.ar

Anti-HBs: Anti-antígeno de superficie de HBV.

Anti-HBe: Anti-antígeno e de HBV.

Anti-HBc IgM: Anti-core IgM.

Anti-HBc total: Anti-core total.

AST: Aspartato aminotransferasa.

ccc-DNA: DNA circular covalentemente cerrado.

ETV: Entecavir.

FTC: Emtricitabina.

HAV: Virus de hepatitis A.

HAART: Tratamiento antirretroviral de alta eficacia.

HBeAg: Antígeno e de HBV.

HBIG: Gamaglobulina anti-HBV.

HBsAg: Antígeno de superficie de HBV.

HBV: Virus de hepatitis B.

HBV-DNA: Carga viral HBV.

HCC: Carcinoma hepatocelular.

HCV: Virus de hepatitis C.

HDV: Virus de hepatitis D.

HEV: Virus de hepatitis E.

HIV: Virus de inmunodeficiencia humana.

IFN: Interferón estándar.

LAM: Lamivudine.

LdT: Telbivudine.

NUCs: Análogos nucleós(t)idos.

PAN: Panarteritis nodosa.

PEG IFN: Interferón pegilado.

pg-RNA: RNA pregenómico.

RP: Relación de positividad.

TDF: Tenofovir.

TH: Trasplante hepático.

xVN: Veces por sobre el valor normal.

Prefacio

A pesar de la disponibilidad de una vacuna segura y efectiva, la hepatitis B continúa siendo un problema de salud en todo el mundo. En los últimos años se ha avanzado en forma considerable en varios tópicos de esta infección, lo que condujo a la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AAEEH) a actualizar el Consenso Argentino de Hepatitis B.

Las novedades más importantes están referidas, entre otras, al diagnóstico molecular de la infección por el virus

de la hepatitis B (HBV) (mayor sensibilidad de las diferentes técnicas de detección del HBV), el mayor conocimiento de la historia natural y su correlación con las indicaciones de tratamiento, el valor de la cuantificación del antígeno de superficie del HBV (HBsAg) y su utilidad en la historia natural y en el manejo del tratamiento, nuevos datos de resistencia a antivirales, manejo de las reactivaciones con el uso de inmunosupresores y manejo en situaciones especiales como el embarazo y la cirrosis descompensada, entre otras. A pesar de los avances en el control de la replicación con los potentes antivirales, obtener la "curación" de esta infección es un hecho muy poco frecuente y uno de los grandes desafíos a futuro. Agradecemos a la comisión directiva de la AAEEH la confianza depositada en nosotros para llevar adelante esta atractiva tarea.

Hugo Fainboim
Adrián Gadano

Virología: Replicación del virus de la hepatitis B

- El DNA del HBV, luego de ingresar al núcleo, se transforma en DNA circular covalentemente cerrado (cccDNA).
- El ccc-DNA produce el RNA pregenómico (pg-RNA). A partir del pg-RNA se sintetizan las proteínas para formar nuevos viriones. Este pg-RNA es el molde para la nueva síntesis de HBV-DNA que formará nuevos viriones o alimentará el *pool* de cccDNA usando la polimerasa viral.
- La polimerasa viral es el sitio de acción de los antivirales análogos de nucleós(t)idos (NUCs).
- Las mutaciones de resistencia a los NUCs se acumulan en el cccDNA en el núcleo del hepatocito.
- Los mecanismos involucrados en la respuesta al IFN son a través de respuestas celulares y mediadores de la respuesta inmune, pero no por acción directa sobre el virus.

Diagnóstico

1. Métodos serológicos

La Tabla 1 muestra los perfiles serológicos más comunes y la Tabla 2 los otros perfiles serológicos.

- La coexistencia de HBeAg y anti-HBe es otro patrón que puede observarse en el contexto del seguimiento de los pacientes con hepatitis aguda y crónica B.
- La relación de positividad (RP) no es una medida cuantitativa aunque indirectamente brinda información al respecto. Indica cómo se comporta la muestra en referencia al nivel de corte (*cut-off*) del ensayo. Tanto el punto de corte como el rango de RP es inherente a cada ensayo comercial.

- RP cercanas al nivel de corte pueden estar asociadas a resultados falsos positivos siendo recomendable, en estos casos, repetir los estudios en nueva muestra y/o realizar una técnica alternativa. En todos los casos deben analizarse en el contexto clínico del paciente e incluir el resto de los marcadores serológicos y virológicos.
- En la elaboración del informe es importante aclarar la técnica empleada, el resultado obtenido, la RP de la muestra y el rango posible de RP.
- Las dificultades diagnósticas para la detección de HBsAg en presencia de mutantes de HBsAg dependen del diseño de los ensayos, fundamentalmente del uso de anticuerpos policlonales, monoclonales, o mezclas de ambos.

2. Ensayos cuantitativos de HBsAg

Son ensayos comerciales (*Abbott, Roche*) diseñados y controlados para la cuantificación del HBsAg contra un estándar internacional. Su uso no reemplaza al ensayo cualitativo.

3. Detección de HBV-DNA

- Es el marcador más sensible y específico de replicación viral.
- Puede hallarse tanto en suero como en tejido hepático, médula ósea y células mononucleares de sangre periférica.
- Su detección puede realizarse en forma cualitativa o en forma cuantitativa (carga viral de HBV).
- Los métodos cualitativos comerciales tienen aplicación exclusiva en el testeo de ácidos nucleicos en sangre y hemoderivados y no tienen aplicación clínica, salvo en algunos casos ante la sospecha de HBV oculta.
- No se recomienda el uso de *test* cualitativos caseros (*in house*) en función de no tener un límite de detección estandarizado con unidades internacionales/mililitro (UI/ml).
- Los métodos cuantitativos (carga viral de HBV) disponibles en la Argentina se detallan en la Tabla 3.

Aspectos importantes a tener en cuenta en la carga viral de HBV

- La alta sensibilidad de los ensayos cuantitativos permite su uso en todas las instancias donde es necesario detectar la presencia de HBV-DNA.
- La comparación de resultados entre métodos presenta discrepancias, por lo cual, se sugiere utilizar siempre el mismo tipo de ensayo cuando se aplica al monitoreo intra-tratamiento de un individuo en particular.
- Se recomienda que el médico solicitante del estudio indique la metodología a utilizar y el motivo de su solicitud

Tabla 1. Perfiles serológicos más comunes.

HBsAg	Anti Hbc total	Anti Hbc IgM	Anti HBs	Interpretación
NEG	NEG	NEG	NEG	Sin contacto con HBV.
POS	POS	POS	NEG	Hepatitis B aguda; reactivación aguda de infección crónica.
NEG	POS	POS	POS/NEG	Infección aguda en resolución.
NEG	POS	NEG	POS	Hepatitis B resuelta.
POS	POS	NEG	NEG	Hepatitis B crónica.
NEG	NEG	NEG	POS	Respuesta a vacuna o transferencia pasiva por administración de gammaglobulina.
NEG	POS	NEG	NEG	Hepatitis B resuelta, falso positivo, hepatitis B crónica (en orden de frecuencia).

Tabla 2. Otros perfiles serológicos.

HBsAg	Anti Hbc total	Anti Hbc IgM	Anti HBs	Interpretación
POS	POS	NEG	POS	Hepatitis B crónica.
POS	NEG	NEG	NEG	Hepatitis B aguda temprana; antigenemia fugaz post vacunación, tolerancia inmune, mutantes defectivos e inmunosuprimidos (evaluar HBeAg y HBV-DNA cuantitativo).

Tabla 3. Métodos cuantitativos (carga viral HBV) disponibles en Argentina.

Kit Comercial	Método	Rango cuantitativo	Sensibilidad	Detección genotipo
<i>Cobas TaqMan HBV test</i>	Amplificación del DNA PCR real time con primers específicos.	29 a 1,1 108 U/ml (1 UI = 5,82 copias)	4–10 UI/ml	A–G y mutaciones pre-core
<i>Versant HBV DNA 3,0</i>	Metodología de hibridación con ADN ramificado (bDNA).	2 x 10 ³ a 1 x 10 ⁸ genoma copias/ml	2.000 copias/ml	A–G
<i>Abbott real time PCR</i>	PCR real time, target segmento del gene S (superficie).	10 a 1 x 10 ⁹ UI/ml (1 UI = 6 copias)	10–15 UI/ml	A–G y variantes del gene pol

(cuantificación pre-tratamiento o intra-tratamiento).

- No son válidos resultados mayores al límite máximo de detección, debiendo realizarse diluciones hasta arribar al valor correcto. Esas diluciones deben realizarse respetando la matriz de la muestra.
- Una carga viral con resultado menor del límite de detección no implica necesariamente la ausencia de replicación viral.
- En el informe debe constar: método, rango activo de cuantificación, valor hallado en UI/ml, copias/ml y logs. No deberían informarse valores menores al límite inferior de cuantificación del ensayo.
- Aseguramiento de la calidad: Para los laboratorios que realizan técnicas moleculares se recomienda establecer un sistema integral de gestión de calidad y la suscripción a un programa de acreditación que garantice la reproducibilidad, sensibilidad y especificidad de los ensayos.

4. Detección de resistencia a antivirales

La resistencia a antivirales refleja la susceptibilidad reducida de un virus a los efectos inhibitorios de una droga tras un proceso en el que se pone de manifiesto la presencia de mutaciones de resistencia al iniciarse la terapia.

Mecanismos de resistencia viral

El desarrollo de resistencia se asocia a la presencia de mutaciones que desencadenen cambios en aminoácidos de la polimerasa viral afectando la capacidad de unión de la droga antiviral a la región blanco.

Diagnóstico de resistencia

Existen *tests* para determinar la resistencia genotípica y fenotípica. En nuestro medio no hay *tests* disponibles para determinar la resistencia fenotípica, sin embargo, sí los hay

para resistencia genotípica (implica determinar las mutaciones asociadas a la generación de resistencia a los antivirales). Se puede realizar mediante:

- Secuenciación directa de productos de amplificación del dominio RT de la región de la polimerasa (rt160-rt260). No existen métodos comerciales disponibles y son utilizados métodos *in house* para realizarlo.
- *Test* de hibridación reversa (Lipa) que consiste en hibridar el HBV-DNA amplificado con sondas de oligonucleótidos inmovilizadas en tiras de nitrocelulosa. Tienen la desventaja de no detectar todas las mutaciones actuales vinculadas al fallo terapéutico.

Epidemiología

- La República Argentina está considerada como un país de baja prevalencia para la infección por HBV ya que la detección del HBsAg es menor al 2% en los donantes de sangre.
- Lamentablemente no existe hasta la actualidad un estudio de buen diseño epidemiológico que demuestre la prevalencia real de esta infección crónica. Se estima entre 1% y 2%.
- El HBV presenta al menos ocho genotipos descriptos (A-H) y numerosos sub-genotipos. En Argentina el genotipo F parecería ser el más prevalente, seguido por los genotipos A y D.

Historia natural

1. Historia natural en adultos inmunocompetentes

La infección aguda cursa de forma asintomática en un 70% de los casos, desarrollan hepatitis aguda severa del 1% al 4% de los casos y hepatitis fulminante del 0,1% al 0,5%. El 95% de las formas agudas son autolimitadas y solo del 1% al 5% desarrollan infección crónica.

En la infección crónica se reconocen cuatro fases:

- Inmunotolerancia.
- Inmunoeliminación (hepatitis crónica HBeAg positiva).
- Inmunocontrol (portador crónico inactivo).
- Inmunescape (hepatitis crónica HBeAg negativa).

La tasa de seroconversión espontánea del HBsAg en infección crónica es del 0,5% al 0,8% por año. Aproximadamente un tercio de los pacientes con hepatitis crónica B desarrollan a largo plazo cirrosis o carcinoma hepatocelular (HCC), siendo la incidencia anual del 2,1% y 3% al 6%, respectivamente.

2. Historia natural en pediatría

La infección por el HBV en los niños sigue un curso evo-

lutivo diferente según el momento en el que ocurre el contagio. Adquirida en forma perinatal progresa a la cronicidad en el 90% de los casos, cifra que disminuye del 20% al 30% si se produce en los primeros años de vida. La infección por el HBV en los niños raramente se manifiesta como una hepatitis aguda sintomática. Esta forma de presentación puede observarse en niños mayores y adolescentes.

Una vez establecida la infección crónica, el *clearance* del HBsAg es infrecuente (menor al 2% durante los primeros tres años de la vida), pero aumenta posteriormente. Durante la adolescencia más del 80% de los pacientes seroconvierten a anti-HBe.

3. Historia natural en inmunocomprometidos

La reactivación en sus formas aguda y subclínica, propias de los pacientes inmunocomprometidos, modifica la historia natural de la hepatitis B y es la responsable de que la misma sea diferente a la de los pacientes inmunocompetentes.

- Trasplante de médula ósea: La reactivación se produce en todos los pacientes con HBsAg positivos y en el 50% de aquellos con infección resuelta.
- Hemodiálisis: La hepatitis crónica es de lenta evolución y cursa con aminotransferasas normales o levemente aumentadas, pese a lo cual los pacientes pueden desarrollar lesión hepática progresiva.
- Trasplante de órganos sólidos: La reactivación en estos pacientes puede evolucionar a la cirrosis y producir la muerte por sus complicaciones [ver sección específica de trasplante hepático (TH)].
- Co-infección con virus de la inmunodeficiencia humana (HIV): Los pacientes co-infectados con niveles reducidos de linfocitos B CD4+ presentan progresión más rápida a la cirrosis, mayor descompensación y muerte de causa hepática que los pacientes mono-infectados.

Carcinoma hepatocelular

- El HCC es el quinto tumor más frecuente y asciende al tercer lugar como causa de muerte por cáncer.
- La incidencia del HCC se encuentra en aumento en los últimos años, no es uniforme a través del mundo y depende de la prevalencia de los principales factores etiológicos en cada región.
- En Argentina la tasa de incidencia cruda fue de 4,7/100.000 habitantes en el año 2008, pero no hay datos sobre cambios recientes en la misma. Un estudio retrospectivo realizado en nuestro país y publicado en 2009 que incluyó 587 pacientes en 15 centros demostró que la hepatitis crónica por el HBV se posiciona como la tercera causa de HCC (13%).

- La infección crónica por el HBV sigue siendo una causa mayor para el desarrollo del HCC. Si se considera la población mundial, alrededor del 50% de los casos de HCC se encuentran relacionados al HBV. Si bien la alta carga viral se asocia a un riesgo elevado, también persiste el riesgo en pacientes HBsAg negativos y en la infección oculta.
- La vigilancia debe realizarse mediante una ecografía cada 6 meses en pacientes con y sin cirrosis, aunque para estos últimos no hay suficientes datos en nuestro país.
- Es discutido el valor de la alfa fetoproteína (AFP) en el programa de vigilancia del HCC por su baja sensibilidad y especificidad, pero resulta prematuro desaconsejar su utilización.

Tamizaje de hepatitis B

La detección de infección por el HBV no está recomendada de rutina en la población general sana. La misma debe limitarse a los siguientes grupos de personas:

1. Personas nacidas o que residieron en áreas de alta o intermedia prevalencia, sus hijos y convivientes.
2. Personas con transaminasas elevadas crónicamente.
3. Personas que requieren terapia inmunosupresora.
4. Personas que conviven con infectados.
5. Hombres que tienen sexo con hombres.
6. Internos de centros penitenciarios.
7. Personas que alguna vez utilizaron drogas inyectables.
8. Pacientes en diálisis.
9. Personas con hemofilia.
10. Personas que tienen más de una pareja homo o heterosexual.
11. Personas que trabajan en contacto con sangre humana o sus derivados.
12. Personas que trabajan o viven en instituciones para personas discapacitadas mentalmente.

13. Personas infectadas con HIV.
14. Personas infectadas con hepatitis C.
15. Mujeres embarazadas, en primer y tercer trimestre.
16. Personas que viajan a áreas de gran prevalencia.
17. Personas con antecedentes de enfermedad de transmisión sexual.
18. Personas que tuvieron contacto sexual con una persona HBsAg positiva.
19. Trabajadores/as sexuales.

El tamizaje debe realizarse mediante la determinación de anti HBc-total y HBsAg.

Profilaxis de hepatitis B

Para la profilaxis de la hepatitis B pueden ser utilizadas la vacuna, la gammaglobulina (HBIG) o ambas. La vacuna de hepatitis B provee largo tiempo de protección contra la infección B y está recomendada para la pre-exposición y para la post-exposición. La HBIG provee una protección temporaria (3 a 6 meses) y está indicada solamente en ciertas circunstancias de la post-exposición (Tabla 4).

1. Gamaglobulina hiperinmune para hepatitis B (HBIG)

La HBIG es preparada a partir del fraccionamiento del plasma de donantes con títulos altos de anticuerpos anti-HBs. La HBIG es usada para la inmunización pasiva por exposición accidental, exposición sexual con una persona HBsAg positiva, exposición perinatal de un recién nacido o exposición domiciliaria de un niño menor de 12 meses a un foco primario de hepatitis B. Todos los candidatos a la HBIG son de alto riesgo y deben ser considerados para la aplicación de la vacuna. Las dosis recomendadas varían por producto comercial y por la edad del individuo que se vacuna.

Tabla 4. Esquema de profilaxis post-exposición según características de la fuente (HBV positiva, negativa o desconocida) y características del individuo expuesto (vacuna completa, vacuna incompleta, sin respuesta a vacuna o no vacunado).

Individuo expuesto	Fuente HBV +	Fuente HBV -	Fuente HBV desconocida
No vacunado	HBIG + vacuna	Vacuna	Vacuna
Vacunación incompleta	Títulos anti-HBs Completar vacunación	Completar vacunación	Títulos anti-HBs Completar vacunación
Vacunado no respondedor	HBIG + vacuna	Revacunación +/- HBIG	Revacunación +/- HBIG
Vacunación completa	Títulos anti-HBs	Ninguna	Títulos anti-HBs

2. Vacuna anti-hepatitis B

- Esquema de vacunación: El esquema más utilizado en adultos y niños ha sido el de tres dosis, con las segundas y terceras dosis administradas al mes y a los 6 meses después de la primera respectivamente. El mínimo intervalo entre la primera y segunda dosis es de 4 semanas y entre la segunda y tercera dosis es de 8 semanas. La tercera dosis debe ser separada de la primera por, al menos, 4 meses.
- Indicaciones de vacunación: Los grupos de alto riesgo con indicación de vacuna son:
 1. Adolescentes (con o sin conductas de riesgo).
 2. Homosexuales o bisexuales con más de una pareja.
 3. Adictos a drogas intravenosas.
 4. Heterosexuales con más de una pareja o antecedentes de enfermedades de transmisión sexual.
 5. Convivientes y contactos sexuales de pacientes con infección aguda o crónica por HBV.
 6. Pacientes en hemodiálisis y pacientes con insuficiencia renal crónica, idealmente antes de ingresar a diálisis.
 7. Personal y pacientes de instituciones para menores y discapacitados mentales.
 8. Pacientes que deben recibir transfusiones o factores de coagulación en forma periódica.
 9. Pacientes HIV positivos.
 10. Pacientes con enfermedades hepáticas crónicas no debidas al HBV.
 11. Pacientes en lista de espera para trasplante de órganos o tejidos.
 12. Prisioneros y personal de las cárceles.
 13. Viajeros a países de alta endemicidad.
 14. Personal de salud.
- Determinación de anticuerpos posteriores a la vacunación: Luego de la aplicación de tres dosis, la vacuna induce anticuerpos protectores (anti-HBs \geq 10 mUI/ml) en más del 90% de los adultos sanos y en más del 95% de los lactantes, niños y adolescentes. Por ello la determinación de anti-HBs no debe hacerse de rutina, salvo en grupos especiales (ver abajo) y en pacientes de alto riesgo.
- Contraindicaciones de vacunación: La única contraindicación absoluta para la administración de la vacuna HBV es el antecedente de una reacción alérgica a una dosis previa. La vacuna HBV puede administrarse a mujeres embarazadas.

3. Profilaxis en grupos especiales

Se debe detectar en todos estos grupos el título de anticuerpos post-vacunación al mes de la última dosis. Ante la

falta de respuesta se debe indicar un segundo esquema con doble dosis.

- Pacientes en hemodiálisis: Esquema completo con doble dosis.
- Pacientes que reciben inmunosupresores: Esquema tradicional. No es conveniente aplicar la vacuna cuando el paciente se encuentra inmunosuprimido (menor eficacia). En los casos en que el tratamiento inmunosupresor ya haya sido implementado y se estime una inmunosupresión prolongada, se puede indicar la vacunación. Si se requiriese un esquema con una vacunación rápida antes de iniciar la inmunosupresión, se sugiere un esquema de 7-14-21 días. Este esquema requiere un refuerzo al año de la última dosis.
- Pacientes HIV positivos con menos de 200 CD4/mm³: Esquema completo con doble dosis.
- Candidatos a trasplante renal y hepático: Esquema completo con doble dosis.
- Candidatos a otros trasplantes de órgano sólido: Utilizar esquema tradicional de vacunación.
- Pacientes con hepatopatía crónica sin cirrosis: Esquema tradicional.
- Pacientes cirróticos: Esquema completo con doble dosis.

Hepatitis aguda

- Se denomina hepatitis aguda al síndrome clínico-bioquímico que se caracteriza por la aparición súbita de síntomas constitucionales con o sin ictericia y que en el laboratorio se asocia a elevación de las aminotransferasas mayor de 10 veces el límite superior del valor normal (xVN).
- La variante clínica más frecuente es la anictérica, presente en aproximadamente el 70% de los infectados en forma global. Esta forma clínica es significativamente más frecuente en niños e inmunosuprimidos que en adolescentes y adultos sanos.
- La sola presencia del HBsAg en el contexto de un síndrome de hepatitis aguda no confirma que la infección aguda por HBV sea la responsable del cuadro. Existen al menos cuatro posibilidades:
 1. Hepatitis aguda por HBV (anti-HBc IgM positivo y a títulos altos).
 2. Infección crónica por HBV reactivada (anti-HBc IgM negativo o positivo a títulos bajos, HBeAg positivo si la cepa es salvaje o negativo si es mutante *pre-core* y HBV-DNA detectable a niveles altos).
 3. Infección crónica por HBV en período de seroconversión (anti-HBc IgM negativo o positivo a título bajo,

HBeAg negativo, anti-HBe positivo y HBV-DNA negativo o detectable a niveles bajos).

4. Infección aguda por otro virus [virus de la hepatitis A (HAV), E (HEV), C (HCV) o D (HDV) o la acción de otra noxa no infecciosa (drogas) que acontecen en un portador crónico de HBV (IgM anti-HBc negativo, HBeAg /anti-HBe y el HBV-DNA; depende del *status* de replicación y de la cepa viral al momento del insulto agudo)].

- Cuando una hepatitis aguda se acompaña del deterioro de la función de síntesis hepática, expresada como coagulopatía, se la denomina “hepatitis aguda grave” (o “insuficiencia hepática aguda”). Si además de la coagulopatía se asocia con cualquier grado de encefalopatía hepática, se la denomina “hepatitis fulminante” (siendo sinónimos los términos de “falla hepática aguda”).
- El diagnóstico de hepatitis aguda por HBV se construye en el contexto de un paciente con un síndrome de hepatitis aguda y positividad de anti-HBc IgM y no por la presencia del HBsAg.
- En aproximadamente el 10% de los casos el HBsAg no se encuentra detectable al momento del diagnóstico, en ocasiones en ausencia a su vez del anti-HBs. En este “período de ventana” los únicos marcadores presentes son el anti-HBc IgM y el anti-HBc total. Este último puede servir como prueba de tamizaje.

Hepatitis B en trabajadores de salud

- Cuatro aspectos se deben considerar para esta situación: evitar la exposición, promover la inmunización, realizar profilaxis post-exposición y una conducta adecuada con el personal infectado.
- La ley de vacunación obligatoria contra la hepatitis B en personal de salud (Ley 24.151, promulgada el 20/12/92) se acerca a los 20 años de su sanción.
- Luego de la vacunación, si el título de anti-HBs es mayor de 10 mUI/ml, no se indican más pruebas serológicas y no es necesario revacunar con estos títulos. Se sugiere evaluar la respuesta a la vacuna mediante la determinación del título de anti-HBs desde los 30 días a los 180 días de la última dosis. Esto permitirá la detección de no respondedores, de portadores del HBV y una idea clara de la conducta futura frente a eventuales accidentes.
- La transmisión de la infección del trabajador de la salud al paciente es poco frecuente pero no imposible y muchos casos han sido descriptos. Hay aspectos legales y éticos complejos y de difícil resolución para la consideración de este problema. No está definida la autoridad

que debe sentar las pautas para manejar la infección del trabajador de la salud.

Infección oculta por hepatitis B

- La infección oculta por HBV es una entidad de distribución mundial que presenta una prevalencia heterogénea, si se tiene en cuenta la diferencia de sensibilidad y especificidad de los métodos utilizados para su detección.
- Se define por la presencia de HBV-DNA en el hígado (con HBV-DNA detectable o no detectable en suero) de individuos con HBsAg negativo. La base molecular de la infección oculta B está relacionada con la persistencia a largo plazo del ccc-DNA del HBV en el núcleo de los hepatocitos. Cuando el HBV-DNA se detecta en suero, su concentración suele ser muy baja (menor de 200 UI/ml).
- Se describen dos perfiles serológicos de infección oculta B:
 1. Infección oculta B seropositiva: Presenta anti-HBc total positivo y/o anti-HBs positivo y representa al 80% de los pacientes.
 2. Infección oculta B seronegativa: Presenta anti-HBc total y anti-HBs negativo.
- La importancia clínica de esta entidad aún no ha sido establecida, sin embargo, en términos de salud pública, su mayor implicancia radica en el potencial riesgo de transmisión del HBV.
- La infección oculta B es una entidad compleja con implicancias clínicas potencialmente relevantes aún no establecidas.
- Se recomienda buscar esta infección en inmunosuprimidos, pacientes HIV positivos y pacientes HCV positivos. En esta población podría ser de utilidad determinar el DNA viral ante el hallazgo de anti-HBc total aislado.

Vías de transmisión

- Las vías de transmisión del HBV son la horizontal, la vertical perinatal y la parenteral.
- En países de baja prevalencia como la Argentina la vía de transmisión más importante es la sexual (50%).
- Le siguen en importancia la transmisión parenteral por drogadicción intravenosa (15%). El uso de cocaína inhalatoria también es considerado un factor de riesgo.
- En un 30% o más de los casos no se reconoce la forma de transmisión del virus.
- En un 2% o más la vía de transmisión está dada por los convivientes.
- Debe mencionarse que la transmisión postransfusional cayó dramáticamente las dos últimas décadas desde la

introducción de métodos más sensibles de detección en bancos de sangre.

Indicaciones de biopsia hepática

- La biopsia hepática es la mejor herramienta diagnóstica actual para evaluar el grado de necroinflamación y el estadio de fibrosis hepática.
- Permite estadificar la enfermedad y tomar decisiones en cuanto a la indicación de tratamiento y a la oportunidad para iniciar el mismo. Adicionalmente permite descartar otras etiologías o comorbilidades tales como esteatosis y esteatohepatitis, y en algunas circunstancias, definir la presencia de daño crónico por HBV en pacientes con hepatitis aguda.
- La biopsia hepática es de especial utilidad en situaciones clínicas en las que el nivel de aminotransferasas y/o de viremia no cumplen con los criterios establecidos para indicar tratamiento. Asimismo, es muy recomendable en pacientes coinfectados con HIV que son evaluados para tratamiento.
- El tratamiento antiviral se recomienda en pacientes con METAVIR A \geq 2 y/o F \geq 2.
- La biopsia no está indicada en pacientes con evidencia de cirrosis.

Marcadores no invasivos de fibrosis

- Los métodos no invasivos mejor estudiados para evaluar fibrosis en hepatitis crónica B son el *Fibrotest* y el *Fibroscan*.
- Ambos tienen una muy buena precisión para diagnosticar estadios iniciales (F0-F1) o estadios avanzados de fibrosis como F4/cirrosis (11 kPa).
- Para estadios intermedios de fibrosis su *performance* diagnóstica es moderada. Ninguno de los dos son útiles para discriminar estadios consecutivos de fibrosis.
- Debe definirse en estudios prospectivos y controlados con biopsia su rol en seguimiento y como herramienta pronóstica en pacientes con hepatitis B.
- Estas metodologías pueden ser de mayor utilidad en pacientes con alto riesgo para la biopsia hepática o en pacientes que rechazan el procedimiento.
- El *Fibroscan* ha demostrado ser una herramienta segura y eficaz para determinar la evolución de la fibrosis en el seguimiento de los pacientes.

Genotipificación y cuantificación del antígeno de superficie

- El genotipo del HBV ha sido reconocido como un factor predictivo de respuesta al tratamiento con interferón. El

genotipo A tiene buena respuesta, mientras que la respuesta del genotipo D es pobre.

- El genotipo es una herramienta útil. Sin embargo, en la decisión terapéutica individual el genotipo no debería por sí mismo definir la decisión del tratamiento.
- En nuestro medio debe evaluarse su valor como predictor de respuesta, especialmente en el genotipo F, predominante en la región.
- Los niveles séricos de HBsAg se asocian con el nivel de ccc-DNA y correlacionan indirectamente con el control de la infección. Por lo tanto, se ha investigado su utilidad en la definición de las diferentes fases de la historia natural de la infección HBV y para definir la probabilidad de respuesta al tratamiento a través de su cinética durante el mismo.
- En ambas circunstancias debe destacarse que no reemplaza a la determinación del DNA sérico sino que brinda información complementaria.
- Los niveles séricos de HBsAg serían útiles en:
 1. La diferenciación entre la fase de inmunotolerancia y la de inmunoeleiminación en pacientes con niveles bajos de transaminasas.
 2. El diagnóstico diferencial entre el portador crónico inactivo y la hepatitis crónica e negativa.
- Con respecto a la utilidad del HBsAg cuantitativo en el monitoreo de la respuesta terapéutica, se ha sugerido que la cinética de declinación del HBsAg sérico en conjunto con la determinación de la carga viral tendría valor predictivo de respuesta especialmente en pacientes tratados con interferón. Su rol debe establecerse en estudios que validen su utilidad. Es necesario definir técnicas de determinación, valores de corte y las semanas de tratamiento en las que debe ser realizado.
- La cuantificación del HBsAg es de gran utilidad y sus indicaciones precisas serán determinadas en un futuro cercano.

Objetivos del tratamiento

La infección por HBV no puede ser completamente erradicada con el tratamiento actual. Los objetivos últimos del tratamiento son mejorar la calidad de vida y la supervivencia mediante la prevención del desarrollo de cirrosis, de la descompensación de la cirrosis, de la enfermedad hepática terminal, del HCC y de la muerte relacionada con la enfermedad hepática. Estos objetivos pueden lograrse mediante la supresión sostenida de la replicación del HBV (objetivo primario necesario) ya que ésta se asocia con una reducción de la actividad histológica.

Los objetivos a corto plazo son:

- Objetivo ideal: Pérdida sostenida del HBsAg con o sin la seroconversión a anti-HBs.
- En pacientes HBeAg (+): Seroconversión durable de HBeAg a anti-HBe.
- En pacientes HBeAg (+) que no logran seroconversión a anti-HBe y en pacientes HBeAg (-). El siguiente objetivo más deseable es:
 - HBV-DNA no detectable mantenido, durante el tratamiento con análogos de nucleó(s)tidos (NUCs).
 - HBV-DNA menor a 2.000 UI/ml, después del tratamiento con interferón pegilado (Peg IFN).

Indicaciones de tratamiento

La indicación del tratamiento se basa en la combinación de tres criterios: carga viral, niveles de alanino-aminotransferasa (ALT) y análisis histológico. Debemos tener presente los diferentes escenarios de la infección por HBV y, en función de ellos, indicar solo la terapia en los pacientes en la fase de inmuno-eliminación (hepatitis crónica HBeAg positiva) y en la de inmuno-escape (hepatitis crónica HBeAg negativa). Considerando los tres criterios antes mencionados, se debe indicar tratamiento cuando:

1. Carga viral

- HBeAg positivos: HBV-DNA mayor o igual a 2.000 UI/ml.
- HBeAg negativos: HBV-DNA mayor o igual a 2.000 UI/ml.

2. ALT

- Mayor al valor superior normal.

3. Histología (METAVIR)

- Lesión igual o mayor a A2 y/o F2.

En aquellos pacientes con ALT normal y/o cargas virales por debajo del límite descripto, la biopsia hepática puede definir la indicación de tratamiento. Los pacientes con cirrosis compensada y con HBV-DNA detectable deben ser tratados independientemente de los niveles de ALT. Los pacientes con cirrosis descompensada requieren tratamiento antiviral de inmediato y deben ser referidos a un centro de TH.

Predictores de respuesta terapéutica

1. Predictores de respuesta pre-tratamiento en pacientes HBeAg positivos

• Interferón

- ALT elevada.
- HBV-DNA bajo (menor de log 10⁸).
- Actividad inflamatoria intensa.
- Genotipos A y B (este último muy raro en nuestro medio). Se desconoce la respuesta en el genotipo F que es el predominante en nuestro medio.
- Sin co-infección con HCV, HIV o HDV.

• NUCs

- ALT elevada.
- HBV-DNA bajo (menor de log 10⁸).
- Actividad inflamatoria intensa.
- No se conoce la relación con el genotipo.

2. Predictores de respuesta pre-tratamiento en pacientes HBeAg negativos

• Interferón

- ALT elevada.
- HBV-DNA bajo.
- Actividad inflamatoria intensa.
- Sexo femenino.
- Jóvenes.
- Genotipo no D.

• NUCs

- ALT elevada.
- HBV-DNA bajo.
- Actividad inflamatoria intensa.
- No se conoce relación con genotipo.

3. Predictores de respuesta intra-tratamiento en pacientes HBeAg positivos y negativos

La evaluación de la caída del HBV-DNA y de los niveles de HBsAg cuantitativo durante el tratamiento con interferón o NUCs podrá ayudar a predecir la respuesta sostenida. En relación a la cuantificación del HBsAg, su implementación en la práctica requerirá de métodos estandarizados.

Estrategias de tratamiento y drogas disponibles

1. Drogas disponibles

Las drogas disponibles para el tratamiento de la hepatitis crónica B son: Interferón estándar (IFN), Peg IFN, lamivudine (LAM), adefovir (ADV), telbivudine (LdT), entecavir (ETV) y tenofovir (TDF). Sin embargo, las drogas consideradas de primera línea son Peg IFN, ETV y TDF.

2. Efectos adversos

- Los efectos adversos más frecuentes asociados al interferón son: fiebre, astenia, mialgias, cefalea, reacción local en el sitio de la aplicación y depresión. El interferón tiene un efecto mielosupresor; sin embargo, raramente la neutropenia y la plaquetopenia tienen significancia clínica.
- Los NUCs poseen en teoría el riesgo de inhibir no solamente la replicación viral sino también a la DNA polimerasa humana. Se ha observado que algunos agentes inhiben la DNA polimerasa mitocondrial produciendo acidosis láctica, neuropatía y miopatía, especialmente en cirróticos descompensados. Afortunadamente la mayoría de los NUCs empleados en el tratamiento de la hepatitis B tienen, por lo menos durante los primeros años de empleo, escasos efectos adversos.
- La nefrotoxicidad ha sido comunicada con el uso de ADV. El grupo de pacientes más predispuestos para esta complicación sería el que presenta enfermedad hepática descompensada. El LdT puede producir miopatía y neuropatía periférica especialmente asociado a Peg IFN. El síndrome de Fanconi, la insuficiencia renal y la disminución de la densidad ósea han sido asociados al tratamiento con TDF en pacientes coinfectados con HIV. El TDF ha mostrado buena tolerancia y seguridad. No obstante es apropiado evaluar la función renal y los niveles de fosfatemia en forma periódica.
- En todos los pacientes tratados con NUCs e insuficiencia renal es necesario ajustar la dosis de acuerdo con la depuración de creatinina.
- Aunque los NUCs muestran buena tolerancia y pocos efectos adversos comparados con el interferón, su perfil de seguridad con el uso a largo plazo es desconocido.

3. Monitoreo del tratamiento: Definiciones de respuesta y falla terapéutica

Las respuestas al tratamiento se dividen en bioquímica, serológica, virológica (varía según si el tratamiento se realiza con interferón o NUCs) e histológica.

• Respuesta bioquímica

Normalización de los niveles de ALT (para confirmar respuesta bioquímica sostenida sin tratamiento debe constatar ALT normal en determinaciones de ALT realizadas cada 12 semanas durante al menos un año luego de finalizado el tratamiento).

• Respuesta serológica

- HBeAg (solo para HBeAg positivos): Implica la negativización del HBeAg y la seroconversión a anti-HBe.

En pacientes tratados con IFN o Peg IFN puede observarse tanto intra-tratamiento como en el seguimiento posterior al tratamiento. Se recomienda el monitoreo de HBeAg y anti-HBe cada 24 semanas.

- HBsAg: Implica la negativización del HBsAg y la seroconversión a anti-HBs.

• Respuesta virológica

- Pacientes tratados con IFN o Peg IFN:

- Falla terapéutica primaria: Aún no fue bien definida.
- Respuesta virológica: Se define como la concentración de HBV-DNA menor a 2.000 UI/ml. Se evalúa a las 24 semanas, al final del tratamiento y posteriormente a la finalización del mismo (24 y 48 semanas). Se considera respuesta virológica sostenida fuera de tratamiento a la presencia de HBV-DNA menor a 2.000 UI/ml por al menos 48 semanas luego de la finalización del tratamiento. Los pacientes con respuesta virológica sostenida deben ser monitoreados con ALT, HBeAg y anti-HBe.

- Pacientes tratados con NUCs:

- Falla terapéutica primaria: Descenso del HBV-DNA inferior a $1 \log^{10}$ UI/ml con respecto al nivel basal a las 12 semanas de tratamiento.
- Respuesta virológica intra-tratamiento: HBV-DNA indetectable. Se evalúa en general cada 12 a 24 semanas durante el tratamiento.
- Respuesta virológica parcial: Disminución de HBV-DNA superior a $1 \log^{10}$ UI/ml, pero detectable en la semana 24 de tratamiento en pacientes adherentes al tratamiento.
- Recaída virológica (*breakthrough*): Incremento intra-tratamiento del HBV-DNA superior a $1 \log^{10}$ UI/ml comparado con el nadir. Debe ser considerada la posibilidad de mala adherencia al tratamiento o presencia de resistencia (poco frecuente con los tratamientos actuales).

• Respuesta histológica

Se define como el descenso de la actividad necro-inflamatoria sin incremento de la fibrosis, con respecto a los hallazgos pre-tratamiento.

4. Estrategia terapéutica

La elección del esquema terapéutico debe ser individualizada. El tratamiento con Peg IFN se recomienda en pacientes jóvenes, sin contraindicaciones para la droga, sin diagnóstico de cirrosis, con ALT alta y carga viral baja (inferior a

10^8 log); mientras que en los pacientes sin las características mencionadas la recomendación es realizar tratamiento con NUCs. Hasta la fecha no se demostró mayor eficacia terapéutica con esquemas combinados entre Peg IFN y NUCs. Al momento de plantear la estrategia terapéutica es conveniente considerar la etapa de la historia natural en la que se encuentra el paciente. De este modo, a continuación se expresarán las características distintivas del tratamiento de pacientes con hepatitis B crónica HBeAg positivo y negativo:

• Tratamiento de pacientes HBeAg positivos

□ Tratamiento con interferón (IFN y Peg IFN):

El interferón puede ser considerado una droga de primera línea debido a que la duración de tratamiento es finita, no presenta resistencia y genera alto grado de seroconversión HBeAg/HBsAg (comparado con los NUCs a igual tiempo de tratamiento). Sin embargo, han de ser consideradas algunas desventajas como su pobre tolerancia, la vía subcutánea de administración y el moderado efecto antiviral (comparado contra los NUCs). De los dos tipos de interferón aprobados (IFN y Peg IFN) se prefiere la utilización del Peg IFN por su mayor comodidad en la aplicación.

- Indicaciones: Pacientes jóvenes sin contraindicaciones, con baja carga viral, ALT elevada, preferentemente genotipo A, y si estuviese disponible, importante actividad inflamatoria en la biopsia hepática (A2 o más).

- Contraindicaciones: Enfermedades psiquiátricas severas, enfermedades autoinmunes, diabetes no controlada, anemia, neutropenia, plaquetopenia severa y/o cirrosis descompensada.

- Tiempos de tratamiento, dosis y reglas de suspensión: La dosis de IFN es de 5-10 MU trisemanal durante 16 a 24 semanas, mientras que la dosis de Peg IFN alfa 2a es de 180 µg por semana durante 48 semanas. La cuantificación del HBsAg y del HBV-DNA podría ser de utilidad para adecuar los tiempos del tratamiento. Sin embargo, hacen falta estudios con más número de pacientes y métodos estandarizados de cuantificación del HBsAg para establecer definitivamente las pautas de interrupción.

□ Tratamiento con NUCs:

Los NUCs (ETV y TDF) son considerados también drogas de primera línea. Entre sus ventajas podemos considerar la potente acción antiviral, la vía oral de administración y la buena tolerancia. Sus desventajas son: la duración indefinida del tratamiento, el riesgo de resistencia (bajo con los NUCs utilizados en la actualidad) y el bajo grado de seroconversión del HBeAg y HBsAg

(comparado con interferón luego de un año de administración).

- Indicaciones: Pacientes con predictores negativos de respuesta al tratamiento con interferón, pacientes con falta de respuesta al interferón, contraindicaciones para el uso de interferón y/o intolerancia al mismo.

- Contraindicaciones: Prácticamente inexistentes.

- Tiempos de tratamiento, dosis y reglas de suspensión: La dosis de ETV es de 0,5 mg/día y debe consumirse con el estómago vacío, mientras que la dosis de TDF es de 300 mg/día. La duración del tratamiento con NUCs debe extenderse al menos hasta 12 meses luego de la seroconversión del HBeAg a anti-HBe y en ausencia del HBV-DNA sérico. La suspensión de la medicación debe realizarse ante la falla terapéutica primaria o en presencia de recaída virológica. Ambas situaciones pueden ocurrir por emergencia de cepas mutantes resistentes al antiviral o falta de adherencia al tratamiento. Actualmente, con los NUCs utilizados de primera línea, es mucho más frecuente la falta de adherencia que la emergencia de cepas resistentes.

• Tratamiento de pacientes HBeAg negativos

□ Tratamiento con interferón (IFN y PEG IFN):

Los pacientes HBeAg negativos se caracterizan por una pobre respuesta terapéutica al IFN y al Peg IFN. Sin embargo, esta droga puede ser considerada en algunos casos. Al igual que para el tratamiento de pacientes HBeAg positivos, se encuentran aprobados dos tipos de interferón (IFN y Peg IFN) en la misma dosis antes descripta.

- Indicaciones: Pacientes jóvenes con baja carga viral, ALT elevada, preferentemente genotipo no D y, si estuviese disponible, importante actividad inflamatoria en la biopsia hepática (A2 o más).

- Contraindicaciones: Enfermedades psiquiátricas severas, enfermedades autoinmunes, diabetes no controlada, anemia, neutropenia, plaquetopenia severa y/o cirrosis descompensada.

- Tiempos de tratamiento, dosis y reglas de suspensión: En pacientes HBeAg negativos la posibilidad de obtener una respuesta virológica sostenida es significativamente menor que en los HBeAg positivos. Por lo tanto, el tratamiento con IFN o Peg IFN es de 48 semanas, siendo su uso limitado.

□ Tratamiento con NUCs:

Aunque el tratamiento con NUCs (TDF y ETV) es por tiempo indefinido, la buena tolerancia y seguridad de los mismos los convierten en las drogas de elección.

- Indicaciones: Pacientes con predictores negativos de respuesta al tratamiento con interferón, pacientes con falta de respuesta al interferón, contraindicaciones para el uso de interferón y/o intolerancia al mismo.
- Contraindicaciones: Prácticamente inexistentes.
- Tiempos de tratamiento, dosis y reglas de suspensión: La dosis de ETV es de 0,5 mg/día (con estómago vacío) y la de TDF de 300 mg/día. Deben ser administrados hasta obtener la negativización sostenida del HBsAg. En pacientes que no negativizan el HBsAg, pero que poseen HBV-DNA persistentemente negativo y estadios tempranos de fibrosis, se continúa investigando la posibilidad de limitar la duración del tratamiento. Ante la ausencia de respuesta primaria y en presencia de recaída virológica, hay que considerar la posibilidad de emergencia de mutantes resistentes o la falta de adherencia al tratamiento. Actualmente, con los NUCs utilizados de primera línea, es mucho más frecuente la falta de adherencia que la emergencia de cepas resistentes. Ante esta situación se debe suspender la medicación e intentar siempre "la genotipificación", la determinación del genotipo viral para adoptar la mejor conducta terapéutica.

5. Tratamiento de pacientes con cirrosis compensada y descompensada

En los pacientes con cirrosis compensada o descompensada el tratamiento está indicado ante la presencia de HBV detectable (independientemente de los niveles de HBV-DNA). El objetivo del tratamiento es evitar la progresión de la enfermedad, la ocurrencia de carcinoma hepatocelular y la muerte de causa hepática.

Las drogas de primera línea son el ETV o TDF. Solo se podría indicar Peg IFN en cirróticos compensados con buena reserva funcional hepática (*Child A*) y criterios favorables de respuesta al mismo. En la cirrosis descompensada el Peg IFN está contraindicado. La droga aprobada en Argentina para el tratamiento de pacientes con cirrosis descompensada es el ETV a la dosis de 1 mg/día. El TDF podría indicarse en pacientes previamente expuestos a LAM, bajo monitoreo de la función renal.

6. Tratamiento de pacientes coinfectados con HIV

En pacientes sin indicación de tratamiento antirretroviral de alta eficacia (HAART) con HBV-DNA menor de 2.000 UI/ml se recomienda no tratar y monitorear cada 6 meses. En pacientes con HBV-DNA mayor o igual a 2.000 UI/ml (METAVIR \geq A2 y/o F2) se puede utilizar Peg IFN

(en pacientes sin expectativas de inicio de HAART a la brevedad y con buenos predictores de respuesta) o adelantar el HAART con TDF+LAM o emtricitabina (FTC). En pacientes con indicación de HAART se debe iniciar tratamiento combinado con TDF+LAM o FTC. En pacientes con indicación de tratamiento anti-HBV y resistencia a LAM, si la infección HIV está controlada, se debe sustituir un NUCs por TDF o incluir TDF en el esquema HAART. Si la infección HIV no se encuentra controlada, se debe elegir el mejor esquema HAART que incluya al TDF. En pacientes con cirrosis hepática se debe indicar tratamiento con viremia detectable independientemente del nivel de la misma, con dos drogas de acción anti-HIV y anti-HBV. Se debe tener precaución en estos pacientes de evitar el fenómeno de reconstitución inmune.

7. Tratamiento de pacientes coinfectados con HCV

Debe realizarse un seguimiento en el tiempo antes de decidir el esquema terapéutico. Se sugiere tratar el virus dominante.

Cuando el virus dominante es el HCV debe utilizarse el esquema combinado con Peg IFN y RBV. El monitoreo de tratamiento en casos de HCV dominante debe realizarse con determinaciones de viremia cuantitativa del HBV para prevenir el riesgo de reactivación. En casos de reactivación debe agregarse un NUCs potente.

Cuando predomina la infección por el HBV, de acuerdo a las características del paciente, se puede optar entre IFN, Peg IFN o NUCs (ETV o TDF).

Se recomienda utilizar los mismos esquemas que en los mono infectados.

8. Tratamiento de pacientes coinfectados con el HDV

El resultado de los tratamientos de la co-infección HBV-HDV hasta la fecha no es del todo satisfactorio, logrando una respuesta sostenida luego del tratamiento de alrededor del 25% al 40%. El uso de Peg IFN durante 48 o más semanas es la indicación actual (sin embargo, la duración óptima de la terapia aún no está bien definida). El control de la respuesta se evalúa con viremia cualitativa del HDV. En pacientes que presentan replicación activa del HBV (carga viral mayor a 2.000 UI/ml) se deben agregar NUCs.

9. Tratamiento de pacientes con manifestaciones extra-hepáticas

Las manifestaciones extra-hepáticas del HBV pueden observarse en las hepatitis agudas y crónicas. La panarteritis

nodosa (PAN) y las glomerulonefritis son poco frecuentes, pero pueden alterar severamente la función de un órgano y comprometer la vida. Requieren tratamiento específico y son de difícil diagnóstico y manejo.

El tratamiento de la PAN es individualizado, depende de la severidad de la vasculitis y no hay recomendación óptima. El tratamiento de la PAN primaria (corticoides y ciclofosfamida) no es apropiado para la PAN asociada a HBV. Las estrategias actuales recomiendan la combinación de plasmáferesis, tratamiento antiviral y corticoides. Estos últimos solo están indicados para contener rápidamente el compromiso severo de un órgano. El tratamiento antiviral más utilizado ha sido interferón y LAM. Se espera que el ETV y TDF tengan mayor eficacia, pero no existe evidencia suficiente.

La glomerulonefritis membranosa es la glomerulopatía más comúnmente asociada a HBV. Con menos frecuencia puede verse una glomerulonefritis membranoproliferativa y nefropatía por IgA. Los datos sobre el tratamiento son limitados e inconsistentes. Lo más aceptado es el uso de antivirales. La inmunosupresión y los corticoides no serían beneficiosos. Las recomendaciones actuales sugieren que los nuevos y más potentes antivirales (ETV, TDF) serían más eficaces, pero los reportes son escasos.

10. Tratamiento de pacientes en diálisis y trasplantados renales

La decisión de iniciar tratamiento debe basarse en los beneficios potenciales y los riesgos del mismo, incluyendo la expectativa de vida, la posibilidad del trasplante renal y las comorbilidades presentes. El tratamiento antiviral debe indicarse con los mismos criterios virológicos que en los pacientes sin enfermedad renal crónica, especialmente si tienen daño hepático significativo. Los portadores inactivos no tienen indicación de tratamiento, aunque deben ser seguidos en forma estricta y frecuente desde el punto de vista bioquímico y virológico. Aquellos portadores inactivos que serán sometidos a trasplante renal deberían recibir la profilaxis indicada para los pacientes que serán inmunosuprimidos.

Los pacientes candidatos a trasplante y trasplantados renales deben considerarse para recibir tratamiento basado en NUCs. El ETV podría ser la mejor opción de inicio de tratamiento y el TDF una segunda opción. El Peg IFN debe ser evitado en pacientes trasplantados por el riesgo de rechazo.

Tratamiento del HBV ante resistencia antiviral

Los NUCs son ampliamente utilizados por su potencia, fácil administración y sus relativamente pocos efectos adversos. Es usualmente necesario realizar tratamientos prolongados con la posible consecuencia de la aparición de la resistencia viral a estas drogas y la consecuente pérdida de

los beneficios clínicos obtenidos con el tratamiento. Antes del diagnóstico de resistencia deben ser descartados otros factores de no respuesta: falta de adherencia al tratamiento o patologías concomitantes (por ejemplo, mala absorción, obesidad, etc) que puedan justificar disminución de la concentración sérica de la droga. El diagnóstico de resistencia exige la genotipificación para detectar la mutación involucrada.

La resistencia a las drogas de primera línea (ETV, TDF) no constituye hoy en día un problema en pacientes *naïve*, dado que la resistencia a ETV observada en estos pacientes a 6 años es del 1,2% y aún no se han detectado mutaciones de resistencia a TDF.

El problema sigue constituyéndolo aquellos pacientes experimentados previamente con LAM, LdT o ADV que seleccionaron cepas resistentes a esas drogas. La opción ante la resistencia es realizar tratamiento con combinaciones de drogas.

1. Resistencia a LAM

La resistencia es secuencial, con mejoría de la capacidad replicativa viral con mayor tiempo de resistencia y consecuente mayor número de mutaciones secundarias. Por lo tanto, la resistencia debe ser detectada y tratada lo antes posible. Las opciones de rescate son:

- Reemplazar por TDF o agregar ADV.
- Cambiar a FTC/TDF.

2. Resistencia a ADV

Las opciones de rescate varían según las mutaciones seleccionadas que originaron la resistencia:

- A181T/V: Cambiar a TDF más otra droga.
- N236A/T: Agregar LAM, ETV, LdT o rotar a FTC/TDF.
- Si no es posible realizar la genotipificación, agregar ETV o rotar a TDF/FTC.

3. Resistencia a ETV

Conlleva la resistencia a LAM, LdT y posiblemente ADV. La opción es agregar TDF.

4. Resistencia a LdT

Dado que comparten mutaciones de resistencia con LAM, las opciones de rescate son las mismas.

5. Resistencia a TDF

Aún no han sido identificadas mutaciones de resisten-

cia en pacientes con tiempo prolongado de tratamiento con drogas de baja barrera genética. Desde la perspectiva de la resistencia se podría considerar el cambio o el agregado de drogas de primera línea (ETV, TDF), a fin de minimizar la posibilidad de aparición de mutantes resistentes y los riesgos que podría representar especialmente para los pacientes con fibrosis avanzada.

Tratamiento de la hepatitis B aguda grave

Se recomienda el contacto temprano con un centro de TH ante todo paciente con hepatitis B en su presentación aguda grave (tiempo de protrombina menor de 50%). Deben recibir tratamiento antiviral con NUCs todos los pacientes en quienes se considere la posibilidad de un TH. En pacientes que no pueden acceder al trasplante deberá decidirse el tratamiento individualmente. Se recomienda obtener una muestra de viremia basal previo al inicio de tratamiento. También tienen indicación de tratamiento con NUCs pacientes con esta presentación en quienes no pueda descartarse la posibilidad de una reactivación de una hepatitis B crónica. El beneficio del tratamiento en el resto de los pacientes con hepatitis grave no fulminante no es claro y deberá decidirse individualmente. La experiencia en el tratamiento de estos pacientes es limitada y con LAM en la mayoría de los casos. Sin embargo, debido a que el objetivo del tratamiento tiene como meta una reducción rápida y pronunciada de la carga viral, se recomienda indicar drogas potentes tales como ETV o TDF. En caso de insuficiencia renal, este último debería evitarse. La duración del tratamiento no está establecida. Sin embargo, en pacientes que no son sometidos a trasplante hepático se recomienda continuarlo hasta, al menos, 3 meses luego de la seroconversión del HBsAg o hasta 6 meses luego de la seroconversión del HBeAg.

El uso de interferón en pacientes con hepatitis grave está contraindicado.

Trasplante hepático en pacientes con HBV

El tratamiento antiviral pre-trasplante está indicado en pacientes con cirrosis descompensada con HBV-DNA detectable en suero y en aquellos que requieran trasplante de urgencia por insuficiencia hepática severa, aunque no se disponga de la carga viral. Las drogas de primera línea son ETV o TDF. El TDF es preferible en pacientes previamente tratados con LAM y el ETV en pacientes con compromiso renal. El tratamiento combinado con gammaglobulina hiperinmune anti-HBV (HBIG) y NUCs es la estrategia más efectiva para prevenir la recurrencia post-trasplante. El régimen óptimo de inmunoprofilaxis en la era de los antivirales no ha

sido aún establecido. La monoterapia con NUCs sin HBIG no es recomendable. El tratamiento de la recurrencia post-trasplante se basa en la administración de NUCs ya que el interferón puede inducir rechazo del injerto. La elección del antiviral dependerá de la exposición previa a otros NUCs. La utilización de donantes anti-HBc positivos para receptores con HBsAg negativo es indicación de profilaxis con NUCs, en principio, por tiempo indeterminado.

Estrategias terapéuticas en pacientes con HBV que recibirán inmunosupresores

La reactivación del virus de la hepatitis B es una complicación bien reconocida en pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor o quimioterapia. La frecuencia reportada es variable, pero se encuentra en un rango del 30% al 40%. Esta complicación se puede observar tanto en pacientes con HBsAg o en pacientes sin HBsAg, pero con anti-HBc, con una mortalidad que varía entre el 15% y el 40%.

Varias drogas han sido implicadas en la reactivación, tanto los agentes citotóxicos habituales, como los nuevos anticuerpos monoclonales (infiximab, rituximab, etanercept, etc), los glucocorticoides y en pacientes sometidos a tratamiento con quimioembolización arterial hepática. Los corticoides, las antraciclina y el rituximab son las drogas más frecuentemente implicadas.

La reactivación comienza habitualmente en forma brusca y puede ocurrir en cualquier momento de la inmunosupresión o más frecuentemente luego de la suspensión. En todos los casos se manifiesta por una abrupta aparición o incremento en el HBV-DNA en el suero (mayor o igual a $1 \log^{10}$ UI/ml) de un paciente con hepatitis B previamente resuelta o inactiva. Las manifestaciones clínicas de la reactivación viral son variadas, desde una infección asintomática hasta una hepatitis colestásica severa o una insuficiencia hepática aguda grave, hepatitis fulminante o progresión a la cronicidad. Se deben testear HBsAg, anti-HBc y eventualmente HBV-DNA antes del inicio del tratamiento inmunosupresor.

La profilaxis debe ser iniciada una semana antes del inicio de la inmunosupresión (o en cuanto sea posible) y debe ser extendida hasta 12 meses post-suspensión. Se sugiere el uso de NUCs de primera línea (ETV, TDF). Ante un aumento de la carga viral en el seguimiento de un paciente que no recibió profilaxis debe iniciarse tratamiento con drogas potentes y de rápida acción (ETV o TDF) con premura.

La indicación de profilaxis dependerá del resultado de las serologías virales, de modo que, en pacientes:

1. Anti-HBc positivo, HBsAg positivo sin indicación

de tratamiento: Debe realizarse profilaxis con NUCs ante cualquier inmunosupresión (trasplante de órganos sólidos o hematopoyéticos, utilización de biológicos y/o utilización de corticoides).

2. Anti-HBc positivo, HBsAg negativo: La profilaxis con NUCs está recomendada cuando el tratamiento inmunosupresor incluya rituximab. El seguimiento de aquellos pacientes que no reciben profilaxis debe realizarse con cargas virales trimestrales. Si esto no puede ser realizado, está indicada la profilaxis previa a la inmunosupresión.

3. Anti-HBc negativo, HBsAg negativo: Se recomienda la vacunación para HBV.

Estrategias de manejo de la HBV en la gestación y el período perinatal

1. Tratamiento

- En toda paciente embarazada con hepatitis B crónica debe evaluarse la gravedad de la enfermedad hepática (ecografía, coagulograma, albúmina y plaquetas) y el *status* viral (mediante determinación de HBeAg, anti-HBe y HBV-DNA cuantitativo).
- La necesidad de tratamiento debe valorarse en función de la relación riesgo/beneficio. De no existir signos evidentes de fibrosis avanzada (compatible con METAVIR > F2), el tratamiento debería posponerse para después del embarazo.
- Si la paciente presenta una enfermedad hepática avanzada, el tratamiento debería realizarse antes y durante el embarazo, continuando después del mismo con los mismos criterios antes mencionados para población no embarazada.
- En estos casos las drogas de primera línea son las de categoría B (LdT, TDF).
- Si la paciente se encuentra bajo tratamiento con ETV, ADF o LAM, debe cambiar a TDF. Se recomienda realizar el cambio al menos 6 meses previos a la planificación del embarazo.
- Puede valorarse la suspensión transitoria de la medicación antiviral en casos de hepatopatía leve. En esas situaciones debe realizarse monitoreo estrecho de HBV-DNA y ALT.

2. Prevención de la transmisión perinatal

• Gestación

Se aconseja evaluar el HBV-DNA en la semana 28. Si el HBV-DNA es mayor a 10^8 copias/ml (20.000.000 UI/ml),

se aconseja agregar a la inmunoprofilaxis activa-pasiva tratamiento antiviral con una droga categoría B (LdT, TDF). Como alternativa, debido a la experiencia existente con LAM (categoría C), esta droga también puede utilizarse. El tratamiento debería comenzar en la semana 32 de gestación y prolongarse hasta la cuarta semana postparto.

• Parto

La forma de parto vaginal o cesárea no tiene efecto en la transmisión perinatal, excepto ante rotura de bolsa mayor a 6 horas, donde está indicado realizar cesárea.

• Postparto

- La inmunoprofilaxis pasiva-activa con HBIG y vacuna anti-HBV es la mejor opción de prevención de la transmisión perinatal. La primera dosis de vacuna en el recién nacido debe realizarse dentro de las primeras 12 horas de vida. Se debe completar el esquema al mes y 6 meses luego de la primera dosis.
- La lactancia materna no está contraindicada.

Tratamiento del HBV en pediatría

1. Objetivos del tratamiento

- Reducir la replicación viral.
- Minimizar la injuria hepática y sus consecuencias en pacientes con replicación viral activa y ALT elevada.
- Reducir la infectividad.

2. Indicaciones de tratamiento

- Niños mayores de 2 años de edad con niveles de ALT persistentemente elevadas (mayor de 2 xVN) y evidencias de replicación viral activa (HBeAg positivo y nivel del HBV-DNA mayor de 10^5 copias/ml o 20.000 UI/ml en suero) durante más de 3 meses.
- Las únicas drogas aprobadas en la Argentina para el tratamiento de HBV crónica en pediatría son el IFN y el LAM. Actualmente, la droga de primera elección es el IFN.
- La dosis de IFN a utilizar es de 5 a 10 millones de unidades/m² de superficie corporal, 3 veces por semana durante 6 meses.
- Los niños inmunotolerantes no tienen indicación de tratamiento. Debido al riesgo de desarrollo de HCC, se deben controlar cada 6 meses con aminotransferasas y ecografía. Por otro lado, se deben realizar carga viral y serologías (HBsAg, HBeAg, anti-HBe) anualmente.
- Es importante realizar *screening* familiar para detectar nuevos casos e indicar inmunoprofilaxis.

Seguimiento de pacientes sin indicación de tratamiento

En todos los pacientes con hepatitis B crónica es de relevancia el seguimiento estricto por un médico hepatólogo para realizar la evaluación clínica de comorbilidades, sobreinfección viral, coexistencia de tóxicos hepáticos, brindar información infectológica de su condición como fuente de contagio, aconsejar acerca de conductas de riesgo, alertar sobre el riesgo de reactivación HBV por inmunosupresión, monitorear la progresión de la fibrosis hepática, e incluirlo en un plan de tamizaje de HCC. La fase de inmunotolerancia y de portador inactivo no requieren tratamiento. En estos pacientes el objetivo del seguimiento es detectar cambios evolutivos que indiquen necesidad de tratamiento farmacológico activo y detectar el desarrollo de complicaciones.

1. Fase de inmunotolerancia

Se debe considerar que los niveles de viremia no determinan la decisión de estudio ni la terapéutica. A las medidas generales ya descriptas se deben agregar:

- En pacientes con ALT normal: Determinación de ALT, HBeAg y HBV-DNA cada 6 meses. En pacientes mayores de 40 años, dudar de la condición de inmunotolerante e indicar punción biopsia hepática para evaluar grado de inflamación y fibrosis.
- En pacientes con ALT incrementada más de 1 a 2 xVN: Determinación de ALT mensual, HBeAg cada 3 meses y HBV-DNA cada 6 meses. Si la ALT persiste elevada, se debe realizar punción biopsia hepática para evaluar grado de inflamación y fibrosis.

2. Fase de portador inactivo

El objetivo de seguimiento en este subgrupo es evaluar posible reactivación y realizar tamizaje de HCC. Por lo mencionado se debe solicitar durante el primer año ALT y HBV-DNA cada 3 meses para confirmar esta fase. Posteriormente el seguimiento se realizará de por vida con ALT cada 6 meses y HBV-DNA cada 12 meses.

Literatura recomendada

- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-242.
- McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 2004;24:17-21.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.
- Gadano A, Daruich J, Cheinquer H, Faimboim H, Pessoa M, Tanno H, Mattos A, Silva M, Paraná R, Galoppo C, Porta G, Garassini M, Ferrandiz J, Dávalos M, Galdame O, Marciano S, Ballerger EG, Bessone F, Hernández N, Fassio E, Poniachik J, Strauss E. Latin American guideline for the management of chronic hepatitis B. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2011;41:340-350.
- Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw Y-F, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol* 2012;57:196-202.
- Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang* 2001;80:63-71.
- Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Laperche S, Pawlotsky JM. Performance of the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan real-time PCR assay for hepatitis B virus DNA quantification. *J Clin Microbiol* 2008;46:1716-1723.
- Moucari R, Korevaar A, Lada O, Martinot-Peignoux M, Boyer N, Mackiewicz V, Dauvergne A, Cardoso AC, Asselah T, Nicolas-Chanoine MH, Vidaud M, Valla D, Bedossa P, Marcellin P. High rates of HBsAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients responding to interferon: a long-term follow-up study. *J Hepatol* 2009;50:1084-1092.
- Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnaud C, Martinot-Peignoux M, Dauvergne A, Asselah T, Boyer N, Bedossa P, Valla D, Vidaud M, Nicolas-Chanoine MH, Marcellin P. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009;49:1151-1157.
- Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, Reiss P, Thiebaut R, Weiland O, Yazdanpanah Y, Zeuzem S, ECC Jury. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42:615-624.
- Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011;378:73-85.
- Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, Yue X, Wang GJ, Tang X, Fang ZX. 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;55:1215-1221.
- Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, Csako G. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-528.