

## CONSENSO ARGENTINO DE HEPATITIS B Documento Final

FEDERICO VILLAMIL Y HUGO TANNO,<sup>(1)\*</sup>

*por la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AAEEH).  
Buenos Aires, noviembre de 2003*

1) **Moderadores del Consenso.** Secretario: Dr. Andrés E. Ruf. Miembros del jurado: Dres. Cristina Alonso, Beatriz Ameigeiras, Isabel Badía, Fernando Bessone, María Cristina Cañero Velasco, Mirta Ciocca, Alejandro Costaguta, Daniel D'Agostino, Jorge Daruich, Valeria Descalzi, Hugo Fainboim, Fabián Fay, José Luis Fernández, Bernardo Frider, Adrián Gadano, Cristina Galoppo, Daniel García, Jorge González, Carlos Guma, Rogelio Isla, Diana Levi, Oscar Mandó, Estela Manero, Alberto Muñoz, Mónica Nakatsuno, Margarita Ramonet, Jorge Rey, Ezequiel Ridruejo, María Teresa Schroder, Marcelo Silva, Rubén Terg, Fernanda Zingale.

### Introducción

La hepatitis B es uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo. La existencia de 350 millones de portadores crónicos y la evidencia de que una tercera parte de la población mundial ha estado en contacto con el virus de la hepatitis B (HVB), dan la real dimensión del problema. En la República Argentina no existe un relevamiento epidemiológico que muestre con certeza el verdadero impacto del HBV en la población.

El progreso de la biología molecular ha permitido en los últimos años no sólo la secuenciación del HBV sino también el desarrollo de técnicas diagnósticas de mayor sensibilidad y especificidad.

El conocimiento de la historia natural de la infección por HBV ha permitido comprender los diferentes cursos evolutivos y aplicar los mecanismos inmunopatogénicos en la interpretación del compromiso hepático y sistémico del virus.

El desarrollo de la ingeniería genética ha permitido avanzar en la prevención de la infección y el tratamiento de la enfermedad hepática por HBV. En la última década se ha abierto un vasto panorama en la oferta terapéutica.

Finalmente el trasplante hepático ofrece a pacientes con enfermedad avanzada por HBV la oportunidad de curación cuando han fracasado las opciones de tratamiento médico.

Los múltiples avances en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección por HBV han determinado la necesidad de realizar un consenso con la participación de expertos en el tema para generar un espacio de debate sobre los tópicos polémicos y establecer aquéllos en los que existe un definido acuerdo.

---

\* Correo electrónico: [tanno@satlink.com](mailto:tanno@satlink.com)

## TEMARIO

1. Infección aguda (B) por HBV y diagnóstico diferencial de las hepatitis agudas con antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) (+)
2. Definición de portador sano, hepatitis crónica y cirrosis ¿Cuándo biopsiar?
3. Replicación viral: aspectos metodológicos
4. Aplicación clínica de los marcadores de replicación viral
5. Cribaje de hepatocarcinoma (HCC)
6. Tratamiento:
  - 6.1. Hepatitis crónica B por la cepa salvaje con antígeno E de la hepatitis B (HBeAg) (+)
  - 6.2. Hepatitis crónica B por virus mutante de la región *pre-core* con HBeAg (-)
  - 6.3. Cirrosis descompensada
  - 6.4. Pediatría
  - 6.5. Manifestaciones extrahepáticas
  - 6.6. Pacientes en hemodiálisis
  - 6.7. Trasplante hepático
  - 6.8. Coinfección HBV-Virus hepatitis D (HDV)
  - 6.9. Coinfección HBV-Virus de hepatitis C (HCV)
  - 6.10. Coinfección HBV-Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)
7. Trasplante renal
8. Trasplantes intratorácicos y de médula ósea
9. Reactivación por quimioterapia
10. Nuevas drogas
11. Profilaxis
  - 11.1. Exposición accidental
  - 11.2. Prevención de la transmisión vertical
  - 11.3. Transmisión sexual e intrafamiliar
  - 11.4. Vacunación en población sana (adultos y niños)
  - 11.5. Vacunación en pacientes con hepatopatías crónicas no B
  - 11.6. Efectos adversos de la vacuna B

### 1. Infección aguda por HBV y diagnóstico diferencial de las hepatitis agudas HBsAg (+)

La presentación clínica de una infección aguda por el VHB (HBV) puede ser: a) subclínica; b) ictericia; c) fulminante.

El diagnóstico bioquímico de hepatitis aguda se basa en la elevación del nivel de las aminotransferasas. El diagnóstico serológico de una infección aguda por HBV se hace por la determinación del anticuerpo contra el antígeno *core* (anti-HBc) en su forma IgM (anti-HBc IgM), que se encuentra habitualmente en títulos altos. El anti-HBc IgM es el único marcador que permite confirmar el diagnóstico de la hepatitis aguda por HBV en presencia o ausencia del HbsAg.

La presencia de elevación marcada de las aminotransferasas en pacientes con HBsAg (+) es un síndrome, más que una enfermedad, que puede deberse a: a) Hepatitis aguda B: anti-HBc IgM (+); b) Reactivación de hepatitis crónica B: anti-HBc IgM (-) y replicación viral, habitualmente con marcada elevación de los niveles del DNA del HBV (HBV DNA); c) Pérdida espontánea de la replicación viral en un paciente con infección crónica B: anti-HBc IgM (-) o detectable a bajos títulos, HVB DNA (-) o detectable a bajas concentraciones y

seroconversión de HBeAg a anticuerpo contra el antígeno E (anti-HBe) en los infectados por la cepa salvaje; y d) Sobreinfección por otro agente viral en pacientes con infección crónica B: anti-HBc IgM (-) y ausencia de replicación viral con HBV DNA (-). El diagnóstico se basa en la detección de infección por otros virus como el virus de la hepatitis A (HAV), HCV, virus de la hepatitis E (HEV) o HDV. La prevalencia de infección por HEV o HDV en la Argentina es baja. En algunos pacientes deben considerarse otras infecciones virales como las producidas por el virus de Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV) y herpes *simplex* (HSV), entre otros.

## **2. Definición de portador inactivo (“portador sano”), hepatitis crónica y cirrosis. ¿Cuándo biopsiar?**

Se considera portadores inactivos de HBV a los individuos que presentan HBsAg (+) en sangre por más de 6 meses con aminotransferasas reiteradamente normales, anti-HBe positivo y HBV DNA cuantitativo en suero no detectable o, en caso de ser positivo, en concentraciones  $< 10^5$  copias/ml (Amplicor Monitor). Este número de copias será redefinido en el futuro con una nueva nomenclatura expresada en unidades internacionales, que permitirá homogeneizar los valores de HBV DNA investigados por diferentes métodos.

La infección crónica activa se caracteriza por presentar HBsAg (+) en sangre por más de 6 meses, aminotransferasas elevadas, HBV DNA cuantitativo (+) en suero en concentraciones  $> 10^5$  copias/ml (Amplicor Monitor) y HBeAg (+) si la cepa es salvaje.

La biopsia hepática es el único método que permite certificar el diagnóstico de hepatitis crónica y está indicada para evaluar el grado de actividad y el estadio de fibrosis. No es aconsejable realizar biopsias hepáticas en los portadores inactivos de HBV ya que la probabilidad de encontrar inflamación y fibrosis es mínima. Además, estos pacientes no tienen indicación de tratamiento. La biopsia hepática no es necesaria para confirmar la presencia de cirrosis cuando este diagnóstico es sugerido por la clínica, el laboratorio, los estudios por imágenes o la endoscopia digestiva alta.

## **3. Replicación viral: aspectos metodológicos**

El HBsAg es un marcador de infectividad.

El HBeAg es un marcador de replicación viral sólo en los pacientes infectados con la cepa salvaje del HBV. En las infecciones por mutantes de la región pre-core (e -), el HBeAg es (-) con anti-HBe (+), en presencia de replicación viral con HBV DNA (+) en títulos altos ( $> 10^5$  copias/ml). En pacientes con respuesta virológica al lamivudine (LAM), adefovir dipivoxil (ADF) u otros antivirales de administración oral, el HBeAg puede permanecer detectable por períodos prolongados en ausencia de HBV DNA en el suero. En ocasiones puede encontrarse en forma simultánea el HBeAg y anti-HBe (inmunocomplejos) y en otras ambos marcadores pueden ser negativos.

El HBV DNA cualitativo es un marcador directo de replicación viral, independientemente de las características genómicas del HBV (cepa salvaje o mutantes *pre-core*). El laboratorio debe informar el método utilizado, el límite de sensibilidad del ensayo y la región del HBV amplificada.

El HBV DNA cuantitativo es también un marcador directo de replicación viral, independientemente de las características genómicas del HBV (cepa salvaje o mutantes *pre-core*). Para la correcta interpretación de la viremia debe informarse el método utilizado, las unidades y la sensibilidad. Los resultados entre las diferentes técnicas disponibles no son equivalentes por lo que las determinaciones seriadas deben investigarse siempre por el mismo método, hasta que se defina un estándar universal expresado en unidades internacionales. No

es aconsejable utilizar “métodos caseros” para determinar la carga viral de HBV. Cuando los resultados son mayores al límite de detección del ensayo deben realizarse diluciones para informar el valor preciso de la viremia. Los niveles de HBV DNA para definir carga viral “alta” o “baja” no han sido aún establecidos para los métodos utilizados en la actualidad. La carga viral puede ser no detectable en pacientes con HBV DNA (+) por el método cualitativo. Se consideran cambios significativos de la carga viral cuando la diferencia entre las muestras analizadas es  $> 0,5$  log en ausencia de tratamiento o  $> 1$  log en pacientes con tratamiento antiviral.

En Argentina no existen métodos comerciales disponibles para detectar mutantes de la región *pre-core* o de la DNA polimerasa (YMDD). En la práctica clínica, la reaparición del HBV DNA en el suero de pacientes con respuesta virológica inicial al LAM puede considerarse indicativa del desarrollo de mutantes de escape.

Hasta el momento se han descrito 7 genotipos de HBV (A-G). Aún no se ha establecido si existe relación entre los genotipos y el nivel de replicación viral, el desarrollo de mutaciones, o el riesgo de HCC. La respuesta al tratamiento pareciera ser menor en el genotipo C.

#### 4. Aplicación clínica de los marcadores de replicación viral

Los estudios de biología molecular no son necesarios para el diagnóstico de la hepatitis aguda B. La persistencia del HBeAg a las 12 semanas del comienzo de una hepatitis aguda B debe hacer sospechar la evolución a la cronicidad.

En los pacientes con infección crónica por HBV la detección del HBV DNA cuantitativo es de gran utilidad. El diagnóstico y la necesidad de tratamiento requieren la interpretación en conjunto con los niveles de HBV DNA, las aminotransferasas y los hallazgos histológicos. La carga viral suele ser más baja en las infecciones por mutantes *pre-core* que en aquellas por cepas salvajes.

Los pacientes diagnosticados como portadores crónicos inactivos deben tener un seguimiento prolongado con controles bioquímicos periódicos. Esto es importante para diferenciarlos de aquellos infectados por mutantes *pre-core* que pueden presentar reactivaciones espontáneas con elevación de las aminotransferasas y reaparición del HBV DNA. La ausencia de replicación viral en portadores crónicos de HBV pareciera asociarse a un menor riesgo de HCC, aún en presencia de cirrosis.

El nivel de HBV DNA en suero es útil para predecir la respuesta al tratamiento antiviral. La carga viral baja se asocia a una mayor respuesta virológica en pacientes tratados con interferón (IFN) o antivirales orales. Es aconsejable investigar el HBV DNA cuantitativo antes, durante y después del tratamiento en pacientes con hepatitis crónica B con HBeAg (+). En pacientes portadores de una mutante *pre-core*, en quienes la detección del HBeAg carece de valor, la determinación de la carga viral es imprescindible.

La infección oculta B se define por la detección del HBV DNA en el suero o en el hígado de pacientes HBsAg (-) con o sin marcadores serológicos de infección previa. Su historia natural y sus implicancias clínicas no han sido aún definidas.

#### 5. Catastro de HCC

El HCC constituye un problema mayor de salud pública en el mundo siendo el HBV su etiología más frecuente. La incidencia anual de HCC en portadores de HBV es del 0,2% al 0,6%, cifra que aumenta al 2% una vez establecida la cirrosis.

El objetivo del catastro en los pacientes con infección crónica HBV es detectar HCC de menos de 3 cm de diámetro cuyas posibilidades de tratamientos potencialmente curativos son mayores.

El riesgo relativo de desarrollar HCC es 100 veces mayor en los portadores crónicos del HBsAg que en los individuos HBsAg (-). Tienen indicación de cribaje todos los portadores crónicos de HBsAg, independientemente de la presencia o ausencia de cirrosis o de replicación viral. Deberían incluirse también los pacientes con infección crónica que negativizaron el HBsAg en forma espontánea o con tratamiento antiviral.

La ecografía y la alfafetoproteína son los métodos clásicamente utilizados para el cribaje de HCC. Debido a la baja sensibilidad de la alfafetoproteína la ecografía es considerada como el método de elección. La sensibilidad de la ecografía para detectar HCC ha sido estimada en el 71% con una especificidad de 93%. Es recomendable que la ecografía sea realizada por profesionales con entrenamiento especial, utilizando equipamiento moderno que permita obtener el máximo beneficio del método. El cribaje con ecografía combinada o no con alfafetoproteína debe realizarse cada 6 meses, intervalo seleccionado en base a la tasa de crecimiento de los HCC de pequeño tamaño.

De acuerdo a criterios internacionales, la confirmación de un HCC requiere la presencia de un nódulo vascularizado en por lo menos dos estudios por imágenes diferentes (ecografía, tomografía helicoidal o resonancia nuclear magnética), asociado o no a valores de alfafetoproteína > 400 ng/mL, citología o histología positiva o arteriografía hepática con inyección de lipiodol.

La citología y la histología son útiles para confirmar el diagnóstico de HCC pero su uso está condicionado a la terapéutica elegida. La arteriografía hepática con inyección de lipiodol es un recurso diagnóstico valioso en pacientes con indicación de tratamiento quirúrgico (resección o trasplante) para evitar el riesgo de diseminación tumoral en el trayecto de la biopsia.

## 6. Tratamiento

Tienen indicación de tratamiento los pacientes con hepatitis crónica y/o cirrosis por HBV con elevación de aminotransferasas y replicación viral, aunque no está claramente definido el fármaco de elección. No se deben tratar los pacientes con aminotransferasas persistentemente normales ya que, con los fármacos disponibles, la respuesta es pobre. En los pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C) con replicación viral y elevación de las aminotransferasas no debe utilizarse el interferón (IFN), pudiendo tratarse con antivirales orales (LAM o ADF). Los fármacos de primera línea en los pacientes con hepatitis crónica y/o cirrosis compensada son el IFN alfa (2a o 2b) y el LAM. El IFN pegilado pareciera ser más efectivo que el IFN común aunque esto no ha sido validado todavía. El LAM es un potente inhibidor de la replicación del HBV, tiene excelente tolerancia y escasos efectos secundarios. Sin embargo, la frecuente aparición de mutantes limita su eficacia. El ADF es un potente antiviral disponible en Estados Unidos y Europa para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus B pero aún no ha sido aprobado en Argentina. Los pacientes que desarrollan mutantes de escape al LAM deben tratarse con ADF. No existen estudios en los que se haya comparado la eficacia del LAM vs ADF o del INF vs ADF.

### 6.1. Tratamiento de la hepatitis crónica B por la cepa salvaje con HBeAg (+)

Se aconseja iniciar tratamiento con IFN alfa 2a o 2b en dosis de 5 MU diarios o de 10 MU tres veces a la semana, por un período no mayor de 6 meses.

El objetivo del tratamiento antiviral es la seroconversión del HBeAg a anti-HBe, la normalización de las transaminasas y la negativización del HBV DNA cuantitativo. La negativización del HBsAg ocurre en un número más reducido de pacientes.

De no obtenerse la seroconversión HBeAg/anti-HBe con IFN debe iniciarse tratamiento con LAM en dosis de 100 mg/día por 12-24 meses. La duración óptima del tratamiento con LAM aún no ha sido definida. El tratamiento prolongado con LAM (> 12 meses) se asocia con una elevada frecuencia de mutantes de escape (hasta 50% a los 2 años)

El uso combinado o secuencial de IFN y LAM ha sido investigado en ensayos clínicos obteniéndose resultados dispares. Estudios controlados con mayor número de pacientes deberán definir su eficacia.

Los pacientes que no respondieron a la terapéutica inicial deben ser retratados con un esquema diferente.

### **6.2. Tratamiento de la hepatitis crónica B por virus mutante pre-core con Anti-HBe (HBeAc) (+)**

Los pacientes con hepatitis crónica por mutantes *pre-core* requieren tratamiento prolongado (24 a 36 meses) por el alto riesgo de recaída. Los resultados del tratamiento son similares con el IFN o LAM. Por lo tanto, debido al costo y a los efectos colaterales, el LAM debe considerarse como el fármaco de primera elección. El tratamiento combinado con IFN (común o pegilado) y LAM no ha sido investigado aún en esta población de pacientes.

### **6.3. Tratamiento de cirrosis descompensada por HBV**

Los pacientes con cirrosis descompensada por HBV tienen indicación de trasplante hepático ya que la supervivencia a los 5 años es del 14%. Sin embargo, el tratamiento médico pre-trasplante puede ser beneficioso ya que la presencia de replicación viral activa se asocia con un peor pronóstico. El uso de IFN está contraindicado por el riesgo de desarrollar efectos adversos severos o reactivación de la enfermedad con deterioro clínico. La droga de elección es el LAM, ya que al no producir necrosis evita el deterioro de la función hepática. Su eficacia está limitada por la aparición de mutantes de escape. El ADF es una droga efectiva y segura para los pacientes que desarrollan mutantes de escape al LAM.

El riesgo de recurrencia de la infección HVB en el injerto es significativamente mayor cuando el paciente presenta replicación o mutantes de escape al LAM en el momento del trasplante. Por lo tanto, en pacientes candidatos a trasplante es recomendable iniciar el tratamiento con LAM cercano a la fecha de la cirugía. De existir mejoría clínica y estabilización de la enfermedad con el LAM no está definido si debe postergarse el trasplante debido al riesgo de desarrollar mutantes o HCC.

### **6.4. Tratamiento de la hepatitis crónica B en pediatría**

Los objetivos del tratamiento en los niños con infección crónica por HBV son la negativización sostenida del HBV DNA, la seroconversión del HBeAg a anti HBe en los infectados por la cepa salvaje, la normalización de las aminotransferasas y la mejoría histológica. En el largo plazo el objetivo es evitar la evolución a la cirrosis y prevenir el desarrollo de HCC en el adulto joven.

Tienen indicación de tratamiento los niños mayores de un año de edad con replicación del HBV y actividad inflamatoria en la biopsia hepática. Los predictores de respuesta al tratamiento son la elevación de aminotransferasas, los niveles bajos de HBV DNA y la presencia de marcada inflamación en la biopsia hepática.

La droga de primera elección en pediatría es el IFN (alfa 2a o 2b) que reduce la replicación viral en aproximadamente el 50% de los casos, seguido por una mejoría de los parámetros bioquímicos e histológicos. Con el LAM existe menor experiencia y por lo tanto su uso debe

reservarse para los pacientes no respondedores o en quienes está contraindicado el tratamiento con IFN. La mayor desventaja del LAM es el riesgo de emergencia de mutantes de escape.

### **6.5. Tratamiento de la manifestaciones extrahepáticas de la infección crónica por HBV**

Las poliartalgias son autolimitadas y no necesitan tratamiento específico. La glomerulonefritis y la poliarteritis nodosa son complicaciones de infrecuente aparición y pueden estar asociadas a un cuadro evolutivo de pronóstico severo de no mediar un tratamiento específico. El objetivo primario del tratamiento es la resolución de las manifestaciones extrahepáticas y no la mejoría de la enfermedad hepática, que habitualmente es leve.

Los trabajos que evaluaron la respuesta a fármacos incluyeron un escaso número de pacientes. En la glomerulonefritis el tratamiento con IFN (alfa 2a o 2b) se asoció a remisión clínica y virológica en hasta un 50% de los tratados. Aún no se han comunicado resultados utilizando antivirales orales. En la poliarteritis nodosa los resultados utilizando monoterapia con INF (alfa 2a o 2b) han mostrado remisión virológica hasta en un 65% de los casos. El tratamiento con LAM pareciera brindar beneficios similares. No hay estudios que hayan comparado IFN vs LAM o su combinación, aún en pacientes sin respuesta virológica. La duración del tratamiento de las manifestaciones extrahepáticas aún no ha sido definida.

### **6.6. Tratamiento de la hepatitis crónica B en pacientes en hemodiálisis**

La infección por HBV en los hemodializados progresa a la cronicidad en el 80% de los casos y se asocia frecuentemente a deterioro clínico e histológico severo. El trasplante renal está contraindicado en pacientes con cirrosis y ha sido cuestionado en aquéllos con co-infección por HDV o HCV. El trasplante combinado de hígado-riñón puede ser una opción para los pacientes con cirrosis hepática.

El tratamiento de los hemodializados está indicado en pacientes con replicación viral y hepatitis crónica, especialmente en los candidatos a trasplante renal. La biopsia hepática es recomendable para la decisión del tratamiento e imprescindible para la indicación del trasplante renal.

La experiencia con IFN (alfa 2a o 2b) en pacientes hemodializados es muy limitada. En las escasas series publicadas el tratamiento con IFN se asoció a baja respuesta y mala tolerancia. No existe suficiente experiencia con el uso de IFN pegilado por lo que su uso debe limitarse a estudios de investigación clínica. La administración de LAM a hemodializados se asoció con inhibición de la replicación viral y normalización de las aminotransferasas en la gran mayoría de los casos por lo que debe ser considerado el tratamiento de elección. Las dosis de LAM deben ser ajustadas en pacientes con insuficiencia renal crónica predialítica pero no en hemodializados. El tratamiento a largo plazo con LAM se asocia a la emergencia de mutantes de escape. Se ha propuesto la administración de LAM pre-trasplante renal para todos los pacientes HBsAg (+), independientemente de la presencia o ausencia de HBV DNA en el suero. Esta estrategia no ha sido validada.

### **6.7. Trasplante hepático**

Los pacientes con hepatitis B no deben ser trasplantados sin esquemas de profilaxis. El tratamiento combinado con gama-globulina hiperinmune B (GGHB) y LAM es la mejor opción disponible para prevenir la reinfección del injerto. El riesgo de recurrencia de la infección por HBV utilizando tratamiento combinado es < 10%. El protocolo ideal de GGHB en pacientes tratados con LAM no está definido. Nuevos estudios deberán establecer la dosis

óptima de GGHB, su vía de administración y la duración de la inmunoprofilaxis. Sin embargo, existe consenso sobre la utilización de dosis menores en pacientes que reciben tratamiento combinado con LAM.

La profilaxis con LAM sin GGHB no es aconsejable, particularmente en pacientes con replicación viral en el momento de su derivación para trasplante. El riesgo de recurrencia en pacientes que recibieron monoterapia con LAM fue de 50% a los 2 años de seguimiento. El tratamiento con LAM de los pacientes que desarrollan recurrencia B a pesar de la GGHB se asocia con inhibición de la replicación viral y mejoría clínica e histológica en la mayoría. En los pacientes inmunosuprimidos con hepatitis B post-trasplante existe un elevado riesgo de emergencia de mutantes de escape al LAM.

Se ha demostrado que en pacientes sin replicación viral en el momento del trasplante, la suspensión de la GGHB luego de 6 a 12 meses de tratamiento seguida de la administración de LAM o vacuna B existe un bajo riesgo de recurrencia. Se requiere un seguimiento a largo plazo para confirmar los beneficios de estas nuevas estrategias.

El ADF es altamente efectivo para inhibir la replicación de las mutantes de escape al LAM post-trasplante. Nuevos estudios deberán establecer si el ADF debe ser usado como monoterapia, en combinación con LAM o sólo en pacientes que escaparon al LAM. Aún no se ha establecido cuál es la profilaxis ideal para los pacientes sin infección por HBV que reciben un órgano anti-HBc (+).

### **6.8. Coinfección HBV-HDV**

La infección simultánea por HBV y HDV (coinfección) o la sobreinfección de un portador crónico B con HDV se asocian a un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia hepática aguda que en la infección aguda B sin HDV. La sobreinfección por HDV generalmente evoluciona a una hepatitis crónica severa con rápida progresión a la cirrosis y mayor riesgo de HCC. El HDV inhibe la replicación del HBV en la mayoría de los pacientes. Se han descrito 3 genotipos de HDV con diferente distribución geográfica y aparentemente con distinto grado de patogenicidad. La relación de los genotipos con el pronóstico y tratamiento de la hepatitis por HDV aún no ha sido establecida.

El IFN (alfa 2a o 2b) es la única droga que ha demostrado cierta eficacia en pacientes con hepatitis crónica por HDV. El tratamiento requiere la administración prolongada de IFN (5 MU diarias o 10 MU 3 veces por semana por un mínimo de 12 meses). A pesar del modesto efecto sobre la viremia, el tratamiento con IFN produce mejoría bioquímica e histológica significativa. La administración de LAM por 12 meses a pacientes con infección por HDV no se relacionó con mayor respuesta virológica, bioquímica o histológica. Por tal motivo, su uso no parece justificado.

### **6.9. Coinfección HBV-HCV**

La infección aguda por HCV en un portador crónico de HBV puede producir insuficiencia hepática aguda. La coinfección crónica HBV-HCV es frecuente y se asocia a una progresión más rápida a la cirrosis y a un mayor riesgo de HCC que en la infección aislada por HBV o HCV. La coinfección puede ser manifiesta u oculta. En esta última el HBsAg es habitualmente negativo con HBV DNA presente en suero o hígado. Generalmente la replicación de uno de los 2 virus inhibe la replicación del otro. Suele predominar el efecto inhibitorio del HCV [HCV RNA (+)] sobre el HBV [HBV DNA (-)]. En ocasiones, ambos virus pueden replicar en forma simultánea, en cuyo caso suelen encontrarse cargas virales bajas de HBV y HCV (interferencia mutua). La respuesta al tratamiento antiviral de los pacientes con coinfección HBV-HCV suele ser menor que la de cada agente en forma

individual. La infección oculta por HBV puede explicar la falta de respuesta en algunos pacientes con hepatitis crónica C. La elección terapéutica se basa en la identificación del virus dominante. Es aconsejable realizar monitoreos virológicos para ambos agentes durante el tratamiento ya que la inhibición farmacológica de uno de los virus puede favorecer la replicación del otro. En los pacientes con coinfección HBV-HCV es preferible el uso de IFN por tener acción inhibitoria sobre ambos virus. El LAM debería ser reservado para los casos sin respuesta o con contraindicaciones para el uso de IFN.

### **6.10. Coinfección HBV-HIV**

La coinfección HBV-HIV es frecuente, razón por la que debe investigarse la presencia de infección por HBV en todo paciente HIV (+). La coinfección puede ser manifiesta u oculta. La historia natural de la infección por HBV en pacientes HIV (+) ha cambiado luego del advenimiento de la terapia antirretroviral de alta actividad (HAART). Previo al advenimiento del HAART, los pacientes con inmunodepresión severa presentaban un marcado incremento de la replicación del HBV con mayor riesgo de muerte por cirrosis o hepatitis colestásica fibrosante. En esta población se ha descrito la desaparición del anticuerpo anti-superficie (anti-HBs) con reaparición del HBsAg en pacientes con infección supuestamente resuelta. En los pacientes con reconstitución inmunológica por el HAART, el incremento significativo de los linfocitos CD4 aumenta la tasa de seroconversión espontánea de HBeAg a anti-Hbe, lo que puede provocar brotes severos de hepatitis.

Tienen indicación de tratamiento los pacientes HIV (+) con incremento de aminotransferasas y replicación del HBV. La biopsia hepática es de utilidad para evaluar la respuesta inmunológica por el grado de actividad histológica. Los ensayos clínicos con IFN alfa (2a o 2b) realizados en la era pre-HAART, mostraron una respuesta virológica inferior al 10%. No existen estudios con IFN alfa en pacientes con reconstitución inmunológica y recuento normal de linfocitos CD4. La respuesta al LAM en pacientes HIV (+) es similar a la observada en huéspedes inmunocompetentes. El LAM debe ser indicado solamente en pacientes que requieran HAART ya que su uso aislado puede generar resistencia al HIV. La monoterapia con LAM debe ser la excepción más que la regla en pacientes HIV (+) y está restringida a aquéllos con enfermedad hepática severa, en los que el IFN está contraindicado. En pacientes con recuento de linfocitos CD4  $\geq 200$  (con o sin HAART), es aconsejable indicar tratamiento con IFN. Cuando el recuento de linfocitos CD4 es  $< 200$ , debe usarse LAM en combinación con HAART. El ADF en las dosis usadas (10 mg) no interfiere con la replicación del HIV, y está indicado en pacientes que desarrollan mutantes de escape durante el tratamiento con LAM. El tenovir también inhibe la replicación de los mutantes de escape al LAM pero tiene además acción sobre el HIV. Su utilidad en la coinfección HBV-HIV deberá ser validada en estudios con un mayor número de pacientes

## **7. Tratamiento de la hepatitis crónica B en pacientes con trasplante renal**

Los trasplantados renales con infección por HBV tienen mayor morbimortalidad y mayor riesgo de desarrollar insuficiencia hepática, por cirrosis o hepatitis colestásica fibrosante, que aquéllos sin infección por HBV. Por tal motivo, los receptores de trasplante renal deben ser controlados periódicamente con pruebas de función hepática y marcadores de replicación viral. Es aconsejable utilizar esquemas de inmunosupresión asociados a baja incidencia de rechazo para minimizar el uso de corticoesteroides. El IFN alfa (2a o 2b) puede desencadenar rechazo del injerto por lo que su uso está contraindicado en los trasplantados renales. El LAM inhibe la replicación viral en la gran mayoría de estos pacientes. El uso prolongado de LAM post-trasplante renal aumenta el riesgo de aparición de mutantes. El ADF suprime la

replicación viral en pacientes con mutantes de escape al LAM. Debido a su potencial nefrotoxicidad, la eficacia y seguridad del tratamiento con ADF en trasplantados renales no ha sido aún establecida. Tampoco se ha investigado si el ADF debe ser utilizado como monoterapia, en combinación con LAM o sólo en los pacientes que escapan al LAM.

## 8. Trasplantes intratorácicos y de médula ósea

La hepatitis B en trasplantados cardíacos y pulmonares puede deberse a una infección *de novo* o a la reactivación de una infección previa, manifiesta u oculta. Ambas pueden evolucionar a la cirrosis y muerte por enfermedad hepática durante la primer década del seguimiento post-trasplante. Se ha demostrado infección *de novo* en alrededor del 20% de los trasplantados cardíacos. Las repetidas biopsias endomiocárdicas parecen ser el principal factor de riesgo en la transmisión. Alrededor del 10% de los trasplantados de médula ósea con infección por HBV aparentemente resuelta pierden los anticuerpos anti-HBs luego del trasplante, con reaparición del HBsAg por efecto de la quimioterapia.

La infección por HBV debe ser investigada en todos los donantes y candidatos a trasplantes intratorácicos y de médula ósea. En los candidatos a trasplante con infección por HBV debe realizarse una biopsia hepática para evaluar la necesidad de tratamiento o de un trasplante combinado en aquéllos con cirrosis. El tratamiento con IFN alfa (2a o 2b) está contraindicado en los receptores de trasplantes intratorácicos por el riesgo de rechazo del injerto que puede llevar a la muerte. El LAM puede ser usado para el tratamiento de la hepatitis B en trasplantados intratorácicos y de médula ósea. Sin embargo, la experiencia publicada es escasa y con resultados contradictorios. El ADF ha sido propuesto para el tratamiento de los pacientes que escapan al LAM pero su eficacia y seguridad aún no se han establecido. Se ha descrito la desaparición del HBsAg y la resolución de la infección por HBV en receptores de trasplante de médula ósea con la utilización de donantes anti-HBs (+) por infección resuelta o vacunación previa.

## 9. Quimioterapia

La recuperación de la respuesta inmune al interrumpir la quimioterapia en pacientes con cáncer e infección crónica por HBV puede desencadenar brotes de hepatitis con necrosis hepática severa e insuficiencia hepática. Es recomendable solicitar HBsAg a todos los pacientes con cáncer antes de iniciar la quimioterapia. La experiencia con IFN alfa (2a o 2b) en estos pacientes es escasa y poco efectiva. Mejores resultados se han obtenido con el LAM pero su eficacia aún no está definida. Se ha sugerido que estos pacientes deberían recibir LAM en forma profiláctica para prevenir la reactivación del HBV post-quimioterapia.

## 10. Nuevas drogas

Los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de la hepatitis B se asocian a baja respuesta, efectos adversos o mutantes de escape que generan resistencia. Por lo tanto, es necesaria la investigación de nuevas drogas.

El ADF reduce los niveles de HBV DNA en sangre y probablemente del DNA cerrado circular covalente (ccc-DNA) en tejido hepático. Es eficaz en pacientes infectados con la cepa salvaje, con mutante *pre-core* y mutantes de escape al LAM. El ADF ha sido utilizado en

pacientes con cirrosis avanzada, trasplantados y coinfectados por HIV. Hasta ahora no se ha reportado resistencia viral al ADF.

No hay datos disponibles sobre el beneficio del ADF en no respondedores al IFN o el LAM. En el momento actual la mayor aplicación del tratamiento con ADF es en los pacientes que desarrollaron mutantes de escape al LAM.

Estudios recientes han demostrado que el entecavir es un potente inhibidor del HBV DNA, tanto en los infectados por la cepa salvaje como en aquéllos con mutantes *pre-core* o mutantes de escape al LAM.

Nuevas drogas con diferentes mecanismos acción se encuentran en fases precoces de desarrollo, siendo de gran interés para el tratamiento de la hepatitis B en un futuro próximo.

## 11. Profilaxis

### 11.1. Exposición accidental

La exposición accidental al HBV se produce por una lesión percutánea o por el contacto de mucosa o piel no intacta con tejidos, sangre u otros fluidos corporales potencialmente infectantes. Humores como las lágrimas, saliva y sudor no presentan riesgo de transmisión, salvo que estén contaminados con sangre.

La posibilidad de exposición accidental al HBV es más frecuente en los trabajadores de la salud. El uso generalizado de la vacuna HBV ha disminuido considerablemente el riesgo de contagio. En la exposición percutánea debe administrarse GGHB seguida de la aplicación de un plan de vacunación completo. En la exposición permucosa se aconseja solamente el uso de vacuna HBV con un esquema acelerado (0, 1, y 2 meses con refuerzo al año).

La vacunación de los trabajadores de la salud es obligatoria por ley en Argentina. Sin embargo ésta no establece el control de eficacia en el vacunado, así como el tiempo de revacunación.

En individuos no vacunados con exposición accidental a una fuente HBsAg (+) o desconocida debe aplicarse GGHB, seguida de un esquema completo de vacunación. Los individuos no vacunados expuestos a una fuente HBsAg (-) requieren un plan completo de vacunación. Los individuos vacunados con títulos de anti HBs > 10 mU/mL no necesitan tratamiento, independientemente de la fuente. Los vacunados con títulos de anti HBs < 10 mU/mL expuestos a una fuente HBsAg positiva o desconocida deben recibir GGHB seguida de un plan de revacunación. Cuando la fuente es negativa no se requiere tratamiento. No existe una política laboral definida para los trabajadores de la salud con infección crónica por el VHB.

### 11.2. Prevención de la transmisión vertical

La transmisión vertical del HBV está dada por el contagio de la madre con infección HBV al recién nacido en el momento del parto; es más frecuente en las madres con HBeAg positivo en suero. En nuestro país, el cribaje del HBsAg en embarazadas no es obligatorio. Por lo tanto, es recomendable su implementación sistemática en el futuro. La infección por HBV en el recién nacido tiene un alto riesgo de evolución a la cronicidad, razón por la cual es importante prevenirla. En Argentina, la vacunación para HBV es obligatoria en todos los recién nacidos desde el 01/11/00 (Resolución 940/00 del Ministerio de Salud). La primera dosis de vacuna debe aplicarse dentro de las 12 horas de vida, debiendo completarse el plan con 2 dosis sucesivas a los 2 y 6 meses de edad. Este esquema ha sido recomendado por presentar una eficacia superior al 90% en la prevención de la transmisión vertical del HBV y es particularmente relevante en poblaciones en las cuales el cribaje de las embarazadas no es obligatorio.

En las embarazadas con HBsAg (+), es aconsejable administrar GGHB al recién nacido en forma simultánea al plan de vacunación antes mencionado. Este esquema es utilizado en países en los que se hace el control sistemático del HBsAg en las mujeres embarazadas.

### **11.3. Transmisión sexual e intrafamiliar**

Para evitar la transmisión sexual e intrafamiliar deberían adoptarse estrategias ya utilizadas en otros países: a) vacunación de todos los adolescentes que no hayan sido vacunados previamente; b) vacunación de los adultos que pertenezcan a los “grupos de riesgo” para HBV y c) vacunación de cónyuges y convivientes de portadores crónicos de HBV. Teniendo en cuenta que en nuestro país la vía horizontal es la forma más importante de transmisión del HBV, estas medidas podrían lograr disminuir los episodios de hepatitis aguda y secundariamente el número de portadores crónicos. Debido a la alta frecuencia de la transmisión intrafamiliar en nuestro medio es recomendable realizar cribaje para HBV en todos los contactos familiares del caso índice.

### **11.4. Vacunación en población sana (adultos y niños)**

La vacunación es la forma más eficaz para prevenir la infección por HBV y reducir así la prevalencia de portadores crónicos, enfermedad hepática aguda y crónica y HCC. El esquema ideal de vacunación consiste en la administración de 3 dosis a los 0, 1 y 6 meses. El esquema acelerado (0, 1 y 2 meses) se asocia con una producción más rápida de anticuerpos pero con títulos menores a largo plazo, por lo que es necesario administrar una dosis de refuerzo al año. Los estudios serológicos previos a la vacunación no son necesarios en adultos y niños sanos pero deben realizarse en los grupos de alto riesgo y en zonas de alta endemicidad para HBV. La investigación del anti-HBs post-vacunación no es necesaria en población sana pero sí en los grupos de riesgo o luego de la revacunación. La respuesta a la vacuna se define por un título de anti-HBs > 10 mUI/mL obtenido 1 a 3 meses luego de la tercera dosis. La protección contra la infección por HBV a largo plazo persiste aún cuando el anti-HBs no sea detectable, por lo que no es necesario administrar dosis de refuerzo en población sana. No existe consenso absoluto sobre la necesidad de administrar dosis de refuerzo en los individuos inmunocompetentes pertenecientes a los grupos de alto riesgo. La respuesta a la vacuna disminuye con la edad. La inmunogenicidad de la vacuna es menor en obesos, tabaquistas, inmunosuprimidos, cirróticos y en personas con resistencia genética. En los no respondedores, la indicación de un segundo esquema completo de vacunación es más efectiva que la administración de una sola dosis adicional. En la Argentina la vacunación para HBV es obligatoria para los trabajadores de la salud desde 1992 (Ley nacional 24.151). No es necesario reiniciar un esquema de vacunación cuando entre las diferentes dosis ha pasado más tiempo que el recomendado.

Todos los niños nacidos después del 1/11/00 que no estén vacunados, o aquéllos parcialmente vacunados, deben comenzar o completar el esquema de vacunación propuesto. Las vacunas de tercera generación (HBsAg glicosilado, pre-S1) tienen mayor inmunogenicidad que las vacunas recombinantes disponibles. En la actualidad, su uso está restringido a los no respondedores a las vacunas de segunda generación y en ciertos grupos de alto riesgo. 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) hemodializados y pacientes con insuficiencia renal crónica, idealmente

antes de ingresar a diálisis, 7) personal y pacientes de instituciones para menores, discapacitados mentales y drogadictos, 8) pacientes que deben recibir transfusiones o factores de coagulación en forma periódica, 9) pacientes HIV (+), 10) pacientes con hepatopatías 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.

### **11.5. Vacunación en pacientes con hepatopatías crónicas no B**

La infección aguda por HBV en pacientes con hepatopatías crónicas de otras etiologías puede desencadenar una insuficiencia hepática aguda. La infección por HBV en pacientes con hepatitis crónica C acelera la progresión de la enfermedad e incrementa el riesgo de HCC. La vacuna HBV está indicada en todos los pacientes con hepatopatías crónicas sin evidencias serológicas de infección por HBV. Idealmente, la vacunación debe iniciarse en los estadios precoces de la enfermedad debido a que la respuesta disminuye con la progresión de la hepatopatía crónica. En los pacientes no cirróticos y en aquéllos con cirrosis compensada (Child-Pugh A) se recomienda utilizar los esquemas convencionales de vacunación. Los cirróticos descompensados (Child-Pugh B o C) pueden requerir duplicación de las dosis o dosis adicionales. En los pacientes con hepatopatías crónicas debe realizarse el control serológico post-vacunación debido a la alta frecuencia de no respondedores. La utilización de adyuvantes o vacunas de tercera generación pueden ser de gran beneficio para esta población aunque su eficacia no ha sido aún confirmada en ensayos clínicos.

### **11.6. Efectos adversos de la vacuna B**

Las vacunas HBV son seguras y se asocian a una baja prevalencia de efectos adversos. Estudios controlados demostraron una incidencia similar de efectos adversos sistémicos en vacunados y controles. La única contraindicación absoluta para la administración de la vacuna HBV es el antecedente de una reacción alérgica a una dosis previa. No se ha demostrado una asociación causal entre la vacuna HBV y la esclerosis múltiple u otras enfermedades desmielinizantes. Por tal motivo, la vacunación debe ser recomendada en pacientes con enfermedades desmielinizantes que tengan factores de riesgo para HBV. La vacuna B puede administrarse a mujeres embarazadas

### **¿Quién debe tratar a los pacientes con infección aguda o crónica por HBV?**

En las 2 últimas décadas se han producido notables avances en el diagnóstico, prevención y tratamiento de la infección por HBV, tanto en huéspedes inmunocompetentes como inmunosuprimidos. Actualmente se dispone de un amplio arsenal de prácticas diagnósticas y un número creciente de opciones terapéuticas que deben ser analizadas en cada caso individual.

La interacción del sistema inmune del huésped con el virus es muy variable de individuo a individuo, e incluso en el mismo paciente a lo largo del tiempo. Esto determina que una presentación clínica similar pueda corresponder a entidades anatomoclínicas completamente diferentes.

El HBV puede mutar en forma espontánea, por presión inmunológica o como resultado del tratamiento. Las cepas mutantes tiene diferente historia natural y respuesta al tratamiento. El HBV es un agente esencialmente hepatotropo. Por lo tanto, la hepatitis B debe ser considerada como una enfermedad hepática más que como una enfermedad infecciosa. Esto implica conocer en detalle la historia natural y el espectro de las lesiones histopatológicas del hígado en la infección por HBV.

La decisión de tratar y el seguimiento post-tratamiento es el final de un largo proceso que comienza cuando se detecta por primera vez la infección por HBV en un individuo muchas veces asintomático. Por lo tanto, el manejo de los pacientes con infección por HBV requiere la participación de un profesional con experiencia en el tema, que pueda explicarle al paciente la magnitud del problema y el pronóstico, seleccionar las pruebas de laboratorio adecuadas, identificar la existencia de cepas mutantes, indicar, realizar e interpretar la biopsia hepática y finalmente decidir la necesidad de tratamiento seleccionando además la droga de primera elección para cada caso en particular.

El diagnóstico y tratamiento de la hepatitis B tienen un costo elevado, razón por la cual es importante destacar que el manejo racional de los recursos y el costo/beneficio de la atención médica tiene una relación directa con la experiencia del médico tratante. Por lo tanto, este consenso recomienda que el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con infección por HBV debe estar a cargo de profesionales con experiencia en hepatología. Sin duda, los hepatólogos (tanto de adultos como de niños) deberían ser los referentes naturales de los pacientes con hepatitis B. Sin embargo, esto puede extenderse a profesionales como gastroenterólogos o internistas, entre otros, con experiencia y vocación hepatológica.

(Recibido: diciembre de 2003. Aceptado: diciembre de 2003).