

AMC

Acta Médica Costarricense

ISSN 0001-6002

Volumen 50

Suplemento 3
Noviembre de 2008

Publicación Trimestral Científica Oficial del
Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica

CONTENIDO

- * Consenso Nacional de Manejo
de Hepatitis por Virus B

Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica,
Teléfono (506) 2543-2778; Fax (506) 2543-2779.
Apartado postal 548-1000. Sabana Sur, San José, Costa Rica.
www.medicos.sa.cr/web/index.php

Indizaciones: Biological Abstracts, Chemical Abstracts Service,
Latindex, LILACS-BIREME, Periodica Scielo, www.scielo.sa.cr
Redalyc, <http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio>



Acta Médica Costarricense

Fundada en 1957 por el Dr. Rodolfo Céspedes Fonseca

Comité Editorial Invitado

Dr. Francisco Hevia Urrutía
Dra. Marianella Madrigal Borloz
Dr. Ricardo Barahona García

Capítulo de Hígado, Asociación de Especialistas en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva de Costa Rica.

Comité Editorial

Dra. María Paz León Bratti, PhD

(Editora en Jefe)
Universidad de Costa Rica. Hospital México. Caja Costarricense de Seguro Social.

Dr. Carlos Salazar Vargas, FACS/FCCP/FAHA
Universidad de Iberoamérica. Hospital "Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia". Caja Costarricense de Seguro Social.

Dra. Adriana Suárez Urhan.
Departamento de Fisiología, Escuela de Medicina. Universidad de Costa Rica.

Dr. Oscar Porras Madrigal, PhD.
Universidad de Costa Rica. Universidad de Iberoamérica. Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera" Caja Costarricense de Seguro Social.

Dra. Olga Arguedas Arguedas, PhD.
Universidad de Costa Rica. Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera". Caja Costarricense de Seguro Social.

Dr. Carlos Arrea Baixench.
Miembro de número de la Academia Nacional de Medicina

Dr. Ricardo Boza Cordero.
Universidad de Costa Rica. Hospital San Juan de Dios. Caja Costarricense de Seguro Social.

Comité Asesor Nacional

Dr. Fernando García, PhD
Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica.

Msc. Saray Córdoba González,
Latindex. Vicerrectoría de Investigación. Universidad de Costa Rica.

Dr. Mahmood Sasa Marín, PhD
Instituto Clodomiro Picado. Universidad de Costa Rica.

Dra. Cecilia Monge Bonilla
Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social.

Dr. Abed Raduan Mohammad Hasan.
Universidad de Costa Rica. Hospital México. Caja Costarricense de Seguro Social.

Dirección: Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica, Sabana Sur, San José, Costa Rica.
Apartado 548-1000 San José, Costa Rica.
Teléfono: (506) 22543-2778. Fax: (506) 2543-2779.

Comité Editorial Internacional de Acta Médica Costarricense

Dr. Alejandro Mario Bertolotti,
Fundación Favalaro- Instituto de Cardiología y Cirugía . Cardiovascular. Universidad Favalaro y Universidad Católica Argentina, Buenos Aires, Argentina.

Dr. Moisés Calderón Zapata, PhD.
Colegio Imperial-Instituto Nacional de Corazón y Pulmones, Londres, RU.

Dra. Hannia Campos, PhD.
Departamento de Nutrición. Escuela de Salud Pública, Harvard.

Dr. Anders Fasth, PhD.
Inmunólogo Pediatra. Universidad de Göteborg, Suecia.

Dr. Allan Hildesheim, PhD.
División de Epidemiología y Genética del Cáncer, Instituto Nacional de Cáncer, Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, MD, EEUU.

Dr. David Paniagua.
Cardiólogo Intervencionista. Colegio Baylor de Medicina. Houston, Texas, EEUU.

Dr. Javier Lafuente.
Cirujano torácico cardiovascular. Trasplantes de órganos torácicos. Houston, Texas, EEUU

Asesora en Filología: Amalia Vargas Rojas

Junta de Gobierno

Dr. Minor Vargas Baldares,
Presidente

Dr. Marco Salazar Rivera,
Vicepresidente

Dr. Francisco Fuster Alfaro,
Secretario

Dr. Rodolfo Gutiérrez Pimentel,
Secretario

Dra. Yancy Uribe Lara,
Fiscal

Dr. Horacio Massotto Chaves,
II Vocal

La publicación del presente Suplemento, Consenso Nacional del Manejo de la Hepatitis B está bajo la responsabilidad directa del Comité Editorial Invitado.

Esta revista es citada en la Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud (LILACS) y Latindex Indizaciones: Biological Abstracts, Chemical Abstracts Service, LILACS-BIREME, Periodica Scielo, www.scielo.sa.cr, Redalyc, <http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio>. Los artículos que se publican son inéditos. Reservados todos los derechos; se prohíbe su reproducción total o parcial sin la autorización de la revista en ninguna forma o medio, exceptuando copias para uso personal. Las opiniones que aparecen en los artículos y editoriales son criterios propios de los autores y no representan necesariamente la opinión del Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica ni del Comité Editorial de la Revista Acta Médica Costarricense.

Tiraje total 6800 ejemplares. Revisión y editorialización Comité Editorial Acta Médica Costarricense.

Introducción

La hepatitis B representa, en nuestro país, un problema de Salud Pública, que requiere especial atención tanto por las repercusiones a mediano y largo plazo como por el manejo que se le suministre.

Un grupo de gastroenterólogos ha venido trabajando, desde hace muchos años, para procurar mejoras significativas en la atención de estos pacientes. Ejemplo de este trabajo constante y tesonero es la instauración, dentro de las políticas de salud nacionales, la vacunación de los recién nacidos, contra el virus B.

Dentro de este mismo marco, nace la inquietud de realizar una revisión extensa y exhaustiva de la literatura mundial acerca de este tema y proponer guías adecuadas para el manejo de la enfermedad a nuestro medio e idiosincrasia. Se conforma para esto, un grupo de trabajo, que al materializar esta inquietud, inicia el planeamiento de un proyecto, el cual pretende posea algunas características: que involucre la mayor cantidad de especialistas que intervienen directa o indirectamente dentro del manejo de la enfermedad, que procure una discusión crítica y científica del manejo de la patología en nuestro medio y genere un documento que pueda ser divulgado, para el enriquecimiento de la comunidad médica en general.

Con base en la modalidad de Consenso, se procede a la estructuración de las etapas de trabajo, pues esta metodología produce, además de una acertada información, una dinámica interesante. Al involucrar gran cantidad de expertos en diferentes campos, se construye información práctica, aplicable en diferentes ámbitos y genera, en los participantes, una “apropiación” de la información médica resultante, lo cual se traduce en su multiplicación en el plano práctico-científico.

Como primera etapa del proyecto se procede a la recopilación de la información científica. Se invita para esto a participar a una gran cantidad de profesionales tanto gastroenterólogos como profesionales que intervienen directa o indirectamente en la atención, diagnóstico o tratamiento de esta patología: microbiólogos, infectólogos, nefrólogos, hematólogos, patólogos y trasplantólogos.

Producto de esta etapa inicial se genera gran cantidad de revisiones actualizadas y en una reunión plenaria, se expone la investigación, para información y discusión. Esta primera etapa se materializa en el primer bloque de documentos, que resulta ser una valiosa información de revisión y sería útil de preservar para utilizarla como eventual fuente de consulta.

Seguidamente, se requirió pasar a una fase de planeamiento y estructuración de la propuesta de Consenso. Posterior al análisis de la información médica, su nivel de evidencia y las necesidades de nuestro sistema de salud, se confecciona un documento constituido por postulados, que se discutirían individualmente, para generar, a posteriori, las recomendaciones finales. Concretándose así, la segunda etapa del proyecto: reunir a los expertos para discutir, votar y decidir, las recomendaciones finales. Se define de previo, que para ser aprobada una recomendación, deberá contar al menos con 70 % de la votación a favor y realizándose una exhaustiva discusión científica, se logra llegar a acuerdos de gran interés e importancia, en cuanto al manejo de la enfermedad, en nuestro país. Los resultados, en forma de recomendaciones, se encuentran en la segunda sección de este documento.

Finalmente, con la publicación de este consenso, el primero que se realiza de la especialidad, en nuestro país, se culmina la tercera etapa del proyecto. El hacer llegar este documento a ustedes, significa materializar la idea inicial que ha sido el motor para llevar a cabo toda esta propuesta, que la información llegue a la mayor cantidad del cuerpo médico nacional y provoque una repercusión directa, en la atención y mejoramiento de la salud de nuestra población, al racionalizar

los recursos para la prevención, el diagnóstico y tratamiento adecuado, de los pacientes con enfermedad por virus de hepatitis B. Creemos, que la obligación médica y social de los especialistas en diferentes áreas, radica no solo en la atención directa de los pacientes, sino que se requiere proyectar, procesar y trasladar la información especializada, de la manera más sencilla y práctica a todos los ámbitos médicos, para así unificar y optimizar la atención de los pacientes. Esperamos que este documento resulte interesante, pero sobretodo, útil para el manejo de los pacientes con hepatitis B.

Agradecemos a los actuales miembros de la Junta Directiva de la Asociación de Especialistas en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva de Costa Rica (Dr. Olger Rodríguez Jenkins, presidente; Dra. Flor Guillén Mora, vicepresidenta; Dra. Marianella Madrigal Borloz, secretaria; Dra. Silvia Acuña Vargas, tesorera; Dr. León De Mezerville Cantillo, fiscal; Dr. Hernando González Quirós, vocal; Dr. Francisco Sáenz García, vocal) por el apoyo brindado para la realización de este consenso, y a la Dra. Doris Aguilar Saborio, farmacéutica, por su valiosa colaboración durante todo el proceso.

Dr. Francisco Hevia-Urrutía

Dr. Ricardo Barahona-García

Dra. Marianella Madrigal-Borloz

Coordinadores

Terminología para la Hepatitis por Virus B (HVB)

Hernando González-Quirós

Antígeno de Superficie (HBsAg) y Anticuerpo(Anti-HBs) de HVB: HBsAg Es el marcador por excelencia de infección, aparece en suero en 1 a 10 semanas después de la infección aguda y desaparece después de 4 a 6 meses en los pacientes que se recuperan de la Enfermedad. Si persiste por más de 6 meses implica infección crónica. La desaparición del Antígeno es seguida por la aparición del Anticuerpo(Anti-HBs).

Antígeno core (HBcAg) y Anticuerpo(antiHBc): HBcAg es un antígeno intracelular que se expresa en hepatocitos infectados no se detecta en el suero.

El anti-HBc puede ser detectado en suero durante todo el curso de la infección por HVB. Durante la infección aguda anti-HBc del tipo IgM es el único marcador de infección durante el período de ventana o período donde no existe evidencia en suero de ningún antígeno de la HBV.

Antígeno e (HBeAg) y Anticuerpo (anti-HBe): HBeAg es una proteína secretora que se procesa de la proteína precore. Se considera un marcador de replicación activa e infectividad. Su presencia usualmente se asocia a niveles altos de DNA del virus en sangre y alto riesgo de transmisión de la infección. La seroconversión a anti-HBe se asocia usualmente a disminución de los niveles de HVB DNA en suero y remisión del daño al hígado. Sin embargo algunos pacientes continúan con lesión hepática activa y altos niveles de DNA después de la seroconversión.

HVB Crónica con HBeAg negativo (HBCe-): Aquellos pacientes con evidencia de HBV Crónica que son portadores de una mutación en la región del core o precore del genoma que evita que el HBeAg se exprese o tienen una variante salvaje del virus.

HVB DNA: Existen pruebas cuantitativas y cualitativas para detectar el nivel de HVB DNA, existe necesidad de estandarizar los valores de los diferentes métodos a UI/mL. El valor arbitrario de >10(5) copias/mL ha sido escogido como uno de los criterios diagnósticos para HVB Crónica en uno de los consensos recientes del NIH por lo que se decide escoger también en ésta ocasión. Sin embargo debe entenderse que los niveles de HVB DNA pueden variar.

Hepatitis Aguda por virus B: Necrosis e inflamación (necroinflamación) de los hepatocitos debido a la infección por el virus de la Hepatitis B con elevación secundaria de las pruebas de función hepática y la normalización de las mismas en 1 a 4 meses.

Falla hepática Fulminante: Falla hepática debido a la destrucción masiva del hígado de las células infectadas mediada por la respuesta inmune a los hepatocitos infectados.

Hepatitis Aguda Anictérica: Hepatitis Aguda por HBV sin ictericia y elevación de la bilirrubina.

Transmisión perinatal del virus B: Transmisión materno-fetal del virus durante el proceso de labor de parto o cesárea.

Transmisión sexual del virus B: Transmisión por contacto sexual.

Transmisión percutánea por virus B: Transmisión por líquidos corporales incluyendo secreciones saliva, sangre.

Transmisión por contacto de persona a persona: se presume que existe transmisión por contacto de personas no infectadas con personas infectadas por medio de heridas abiertas y lesiones particularmente entre niños en áreas hiperendémicas.

Hepatitis Crónica por Virus B: Enfermedad crónica por necroinflamación del hígado causada por infección persistente por el HVB. Las pruebas de función hepática permanecen elevadas por más de 6 meses.

Se puede dividir en: HBeAg positiva y HBeAg negativa.

Estado de Portador Inactivo HBsAg: Infección hepática persistente por HBV sin evidencia de necroinflamación activa significativa.

HVB resuelta: Infección hepática previa por HVB sin más evidencia virológica, bioquímica o histológica de infección activa o enfermedad.

Exacerbación Aguda o Reactivación de la HVB: Elevación intermitente de las aminotransferasas por la HVB a mas de 10 veces el valor normal superior y a más del doble de los valores de base.

Reactivación de la HVB: Reaparición de la necroinflamación activa y enfermedad hepática en una persona conocida de ser Portadora inactiva o haber resuelto su HBV.

Aclaramiento de HBeAg: Pérdida de HBeAg en una persona quien era previamente portadora de dicho antígeno.

Seroconversión de HBeAg: Pérdida de HBeAg y presencia de anticuerpos del HBe en una persona que era HBeAg positiva y HBeAc negativo.

Reversión de HBeAg: Reaparición del HBeAg en una persona que era HBeAg negativa y anti-HBe positiva.

Crterios Diagnsticos:

HBV Crnica: 1. HBsAg positivo > 6 meses. 2. HBV DNA > 10(5) copias/mL. 3. Elevacin persistente o intermitente en los niveles de AST/ALT. 4. Biopsia Heptica que muestra Hepatitis Crnica.

Portador Inactivo: 1. HBsAg positivo > 6 meses. 2. HBeAg negativo, anti-HBe positivo. 3. HBV DNA < 10(5) copias/mL. 4. Niveles de AST/ALT persistentemente normales. 5. Biopsia confirma ausencia de Hepatitis significativa.

HBV resuelta: 1. Historia previa de HBV Aguda o Crnica o la presencia de anti-HBc ± anti-HBs. 2. HBsAg negativo. 3. HBV DNA no detectable. 4. Niveles de ALT normales.

HVB Crnica con HBeAg negativo (HBc-): 1. HBsAg positivo. 2. HBeAg negativo. 3. Niveles en suero de HBV DNA > 10(4-5) copias/mL. 4. Elevacin persistente o intermitente de las aminotransferasas que no pueden ser atribuidas a otras causas.

Tratamiento de HBV:

El objetivo es para lograr supresin sostenida de la replicacin del virus y remisin del dao hepatico. Las respuestas se pueden definir:

1. Bioqumica: Normalizacin de las aminotransferasas ALT/AST.

2. Virologica: Disminucin de los niveles de HBV DNA a valores no detectables y prdida del HBsAg en pacientes inicialmente positivos.

3. Histologica: con mejoria de la histologia por biopsia en cuanto a inflamacin y/o fibrosis con una disminucin en el ndice de actividad histologica de al menos dos puntos comparado a la biopsia de pre-tratamiento.

4. Completa: Cumple los criterios para respuesta bioqumica y virolgica ms prdida de HBsAg.

Valoracin de la respuesta segn el momento de la valoracin.

Respuesta durante el tratamiento:

Mantenida: Durante el tratamiento y persiste durante el curso del mismo.

Al final del tratamiento: Al finalizar un curso de tratamiento definido.

Respuesta despus de haber finalizado el tratamiento:

Sostenida a los 6 meses: A los 6 meses de haber finalizado el tratamiento.

Sostenida a los 12 meses: A los 12 meses de haber finalizado el tratamiento.

Lecturas recomendadas

1. Lok Anna, McMahon: AASLD Guideline: Chronic Hepatitis B.
2. Lok Anna: Clinical manifestations and natural history of hepatitis B virus infection. Up to Date 2006.
3. Lok Anna: Serologic diagnosis of hepatitis B virus infection. Up to Date 2006.
4. Eng-Kiong Teo, Lok Anna: Epidemiology transmission and prevention of hepatitis B virus infection. Up to Date 2006
5. Chi-Jen Chu, Lok Anna: Clinical significance and molecular characteristics of common hepatitis B virus variants. Up to Date 2006.

Abreviaturas

ADN, circular covalentemente cerrado (ADN ccc);

AFP, alfa-fetoproteina

ALT, alanino aminotransferasa

Anti HBc, anti core

Anti HBs, anticuerpo contra el antgeno de superficie

Anti HBeAg, anticuerpo contra el antgeno e del virus B

AST, aspartato amino transferasa

CCSS, Caja Costarricense de Seguro Social

CDC, Center of Disease control and Prevention

EUA, Estados Unidos de Amrica

GGT, gama glutamil transpeptidasa

HBe Ag, antgeno core

HBeAg, antgeno e del virus B

HBIG, inmunoglobulina

HBsAg, antgeno de superficie

HBsAg, antgeno de superficie del virus B

HBV, Virus hepatitis B

HCC, carcinoma hepatocelular

HCCP, carcinoma hepatocelular primario

HSV1, Herpes tipo Varicela zoster

HVS2, Epstein Bar

CI, control interno

IFN-, interfern alfa

LAM, lamivudina

MRI, resonancia magntica

PCR, polimerasa reaccin en cadena de la polimerasa

TC, tomografa computarizada

UDI, usuarios de drogas intravenosas

US, ultrasonido

Inmunopatogenia y fisiopatología de la hepatitis por virus B

(Immunopathology and Physiopathology of Viral Hepatitis Type B)

Luis Daniel Quesada-Mora

Resumen: Virus B, familia Hepadnaviridae, no citopático directo. La lesión hepatocelular es por la respuesta inmunológica a los antígenos virales. Respuesta inmune muy agresiva da hepatitis fulminante. En los crónicos hay débil respuesta de los linfocitos T citotóxicos CD 8, predominante la respuesta humoral de sustancias Th-2 (IL-4,5,10). Factores que afectan la evolución: a). mutación del virus; b) co-infección con otros virus; c) estado inmune del paciente. Fases de la evolución a cronicidad: a) fase inmunotolerante: mucho virus y Ag positivo, seroconversión dura años, seroconversión de e es de 15% en 20 años; b) fase de aclaramiento inmune: seroconversión de e de 10-20% por año; c) estado de portador inactivo: mayoría de pacientes crónicos, son Ag negativos, anti e positivos; d) hepatitis crónica e negativos: ADN alto con elevación de ALT, la mayoría son mutaciones core y pre core no produciendo antígeno. e) resolución de infección crónica, 0.5-2% aclaran el antígeno de superficie, pero podrían hacer carcinoma hepatocelular en el futuro, siendo anti-HBs positivos.

Descriptor: inmunopatogenia HBV; infección aguda por virus B; infección crónica por virus B.

Abstract: HBV, Hepadnaviridae family, not direct cytopathic. This hepatocellular lesion is the result of an immunological response to viral antigens. A very aggressive response causes fulminant hepatitis. In chronic cases there is a weak response from lymphocyte T cell CD 8 and predominates the humoral response of TH-2 (IL-4-5-10) substances. Factors that affect the evolution: virus mutation, co-infection with other viruses, immune status of the patient. Stages of the evolution towards chronicity: a) immunotolerant stage (abundance of virus and e positive, seroconversion lasts years; seroconversion of Ag is 15% in 20 years); b) immune clearance stage (seroconversion of Ag is 10-20% per year); c) inactive carrier stage (most patients are chronic, Antigen negative and anti e positive); d) chronic hepatitis e negative (high DNA with an increase of ALT, most of them are core and pre-core mutations and do not produce antigen); e. resolution of chronic infection (0.5-2% clear the surface

antigen, but in the future they could cause liver cell carcinoma because they are anti-HB positive).

Key Words: acute infection type B virus; chronic infection type B virus; HBV, immunopathogenesis.

Como se describió, anteriormente, el virus de la hepatitis B es un virus de la familia Hepadnaviridae de tipo ADN. El virión completo está compuesto, básicamente, por una nucleocápside donde se encuentra el material genómico (core) y una envoltura (donde se encuentra el antígeno de superficie). Además, se producen partículas subvirales de dos tipos; unas esféricas pequeñas (de unos 20 nm) y otras filamentosas largas, las cuales contienen, principalmente, proteína S, y en menor cantidad, proteína L y M. Estas proteínas, si bien no son infectantes, son altamente inmunogénicas, por lo que están íntimamente relacionadas con la respuesta inmuno-humoral del huésped.

El virus de la hepatitis B no es directamente citopático para los hepatocitos que infecta. Esto queda demostrado “*in vivo*” en las situaciones clínicas, donde los portadores crónicos del virus exhiben, una muy escasa o nula respuesta inflamatorio bioquímica (niveles normales de transaminasas) e histológica, no obstante, una alta tasa de replicación viral con niveles elevados de ADN del virus. Asimismo, “*in vitro*” se determinaron en cultivos de hepatocitos donde se desarrolla el virus, sin ningún efecto, en la viabilidad celular.

Es más bien la respuesta inmunológica del huésped a los antígenos virales lo que determina la lesión hepatocelular. La calidad y la diversidad de la respuesta inmune (tanto humoral como celular) marcarán, en gran medida, la historia y evolución de la infección por virus B.

En la infección aguda y autolimitada se han demostrado niveles circulantes elevados de linfocitos T, dirigidos contra muchos de los epítopes antigénicos del virus B (N), evidenciando una respuesta policlonal y multiespecífica (respuesta celular, adaptativa o adquirida). Esta es, principalmente, a partir de linfocitos T-helpers (ayudadores; restringidos al complejo mayor de histocompatibilidad – CMH- clase II) CD4+ y linfocitos T-citotóxicos CD8+ (LTC, restringidos al CMH clase I) (C-4, N). Esta respuesta es del tipo Th1 y conlleva a la secreción de las citoquinas interleucina 2 (IL-2) Ag interferón γ (IFN- γ). La respuesta inmune con base en citoquinas del tipo Th-1 conduce al daño hepático o a la curación de la infección.

Si la respuesta inmunológica es adecuada, resultará, en un curso subclínico o de una hepatitis aguda, que generalmente llevará al aclaramiento del virus del hígado y del torrente sanguíneo. Cuando esta respuesta es demasiado agresiva y enérgica –dado el estado inmunogénico del individuo- existe una necrosis hepatocelular masiva con la consiguiente falla hepática fulminante.

Gastroenterólogo, Hospital México.

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/5-7

Acta Médica Costarricense, ©2008

Colegio de Médicos y Cirujanos

Por el contrario, en los pacientes que siguen un curso crónico de la infección, la respuesta específica de linfocitos T se ve francamente atenuada; sin embargo, existe una marcada y sostenida respuesta humoral (producción de anticuerpos, respuesta innata o primaria) contra el virus B similar a la que se ve en la infección autolimitada. No obstante, hay una predominancia de la respuesta humoral con producción de sustancias tipo Th-2: IL-4, IL-5 e IL-10 que no llevan al aclaramiento del virus. La respuesta de los LCT es débil y aunque presente y aparente, ser funcional, en las reactivaciones de la infección, no es suficiente para aclarar el virus, lo que sugiere que la respuesta de estos linfocitos es vital para la curación. Esto explica el porqué la tasa de transmisión perinatal de forma vertical es tan alta: el sistema inmunológico adaptativo de estos (del cual depende la respuesta celular) es inmaduro y poco funcional.

Se ha especulado e investigado mucho sobre los mecanismos por los cuales se logra aclarar el virus de los hepatocitos y, aunque quedan muchas preguntas sin responder, se ha podido definir algunos patrones. La activación del sistema inmune innato y su papel en la curación de la infección ha despertado gran interés recientemente. Esta vía no citolítica de defensa, que se ha estudiado en primates y ratones transgénicos, aparentemente tiene un rol fundamental en el aclaramiento viral. A partir del IFN- γ y el factor de necrosis tumoral α (FNT- α) se controla la replicación viral, sin inducir la vía apoptótica de muerte celular. Se demostró que en fases de replicación activa, estas sustancias disminuyeron de forma muy significativa la misma, llevando a la desaparición del ADN del virus B, incluso el ADN circular covalentemente cerrado (ADN ccc) c-4. Este ADN es la forma intranuclear del genoma viral que da base a las copias transcripcionales del virus.

Se ha evidenciado que la fuente principal de estas citoquinas implicadas en la inmunidad innata –cuya activación pareciera fundamental para el efecto antiviral de la respuesta del huésped– son las células asesinas naturales o “natural killers” (NK). Estas son células presentadoras de antígeno (CPA), atraídas por quimiocinas propias del virus B, que a su vez, atraen otras células del sistema inmune, secretan las citoquinas mencionadas e inducen la maduración de las células dendríticas (potentes CPA que promueven la expresión de linfocitos T).

La compleja y adecuada interacción humoral y celular del sistema inmune innato y adquirido, interfiere, en dos principales vías del ciclo vital del virus B. La primera, es el transporte post-transcripcional del ARN viral del núcleo al citoplasma. La segunda, consiste en el ensamblaje post-transduccional de la proteína del core (centro), y elimina las nucleocápsides virales inmaduras que cargan el ARN pregenómico.

Fisiopatología

La infección aguda por virus B puede ir, desde asintomática (subclínica, sobre todo en neonatos y niños) a hepatitis aguda hasta, hepatitis fulminante (en menos del 1%). Los factores que afectan la evolución e historia natural de la infección aguda son: a) mutaciones del virus (incluso, algunas mutaciones se han asociado laxamente a hepatitis fulminante); b) coinfección con otros virus (por ejemplo virus C o virus); c) otros factores hepatotóxicos. Aunque, a veces, un virus puede inhibir al otro, en general, la enfermedad tiende a ser más severa; d) estado inmunológico del paciente (por ejemplo, paciente con tratamiento inmunosupresor o falla renal crónica pueden tener un curso más severo).

También hay factores que influyen en el riesgo de progresión a cronicidad y de aclaramiento del virus: la edad del paciente y el estado inmunológico del individuo (un riesgo inversamente proporcional en ambos casos). Solo un 5% de los adultos infectados, agudamente, progresan a infección crónica.

El período de incubación del virus va de 4 a 10 semanas aproximadamente, y durante la infección aguda, rápidamente se detecta el HBsAg (antígeno de superficie) con cargas virales muy altas (viremia marcada). Aparece también con frecuencia el antígeno Ag (HBeAg) marcador de infectividad. El anti-core (HBcAc) es predominantemente IgM. Cuando la infección es sintomática, el daño hepático se establece tiempo después de la misma (tiempo necesario para montar una respuesta celular inmune).

Cuando la infección es autolimitada, hay seroconversión del antígeno de superficie a su respectivo anticuerpo (HBsAc) y aclaramiento del virus, aunque el remplazo de las técnicas de hibridación de ADN por las de cadena polimerasa (PCR) han demostrado niveles bajos de ADN viral remanente en mononucleares y hepatocitos (cccADN). La evolución a cronicidad se define como presencia del HBsAg por seis meses o más, y se caracteriza por tener diversas fases:

Fase inmunotolerante

Se caracteriza por contener: altos niveles ADN viral, HBeAg presente y transaminasas normales. La infección perinatal suele ser mucho más prolongada y durar desde 10 hasta 30 años. Hay una bajísima tasa de seroconversión a Anti-HBe de sólo un 15% en 20 años.

Fase aclaramiento inmune (hepatitis crónica HBeAg positiva)

Esta fase suele ser la cara de presentación de la infección por virus B, adquirida en la infancia o la vida adulta, mientras que aquellos infectados perinatalmente, suelen presentarla

entre los 10 y los 30 años, como se mencionó antes. La tasa de seroconversión del HBeAg es de 10-20% por año y se caracteriza, casi siempre, por un aumento abrupto de la ALT (alanino amino transferasa) que, probablemente, implique un aumento igualmente súbito en la lisis de hepatocitos infectados mediada la vía inmunológica.

La edad avanzada, el género femenino y la elevación de la ALT son factores predictivos de una tasa mayor de seroconversión. Las exacerbaciones bioquímicas que se dan, en esta fase, suelen ser asintomáticas pero con cierta frecuencia, pueden simular una hepatitis aguda y confundirse con una infección aguda, máxime que los títulos de anti-core IgM se elevan simultáneamente. Este fenómeno es más frecuente en hombres.

Estado de portador inactivo

Este es el estado de la mayoría de los pacientes infectados crónicamente por virus B. Sufren seroconversión y permanecen HBeAg negativo y anti-e positivo, con transaminasas normales y bajos niveles de ADN viral (ADNccc). El curso de esta fase es benigno, por lo general, pero depende en gran parte, de la severidad y duración de la hepatitis antes de llegar al estado de portador inactivo. Hasta un 20% de los individuos pueden reactivar replicación viral con elevación de ALT e incluso reconversión a HBeAg positivo.

Hepatitis crónica HBeAg negativo

Algunos pacientes persisten con elevación de ALT y altos niveles de ADN viral, luego de la seroconversión de HBeAg. La mayoría tiene mutaciones en la regiones promotoras del core y precore que truncan la producción del antígeno Ag. Generalmente, son pacientes de una edad mayor, hombres y con enfermedad hepática más severa. Pareciera representar, esta fase, una etapa tardía en la evolución de la infección crónica por virus B, en donde los pacientes tienen mayor y más severa necroinflamación hepática y mucho más bajas tasas de remisión sostenida.

Resolución del la infección crónica

Entre 0.5 y 2% de los portadores crónicos aclaran el HBsAg por año y seroconvierten a HBsAc. Tienden a una mejor evolución que sus contrapartes no seroconvertidas sin embargo, algunos de estos individuos pueden, aún así, desarrollar carcinoma hepatocelular por lo que la vigilancia periódica debe mantenerse independientemente del estado del HBsAg.

Lecturas recomendadas

- Lee J. Locarni S. Hepatitis B virus: patogénesis, viral intermediates, and viral replication. *Clinics in Liver Disease* 2004; 301-20.
- Ganem D. Prince A. Hepatitis B Virus Infection Natural History and Clinical Consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-29.
- Befeler A. Di Bisceglie A. Hepatitis B. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 617-632.
- Huang MA. Lok ASF. Natural History of Hepatitis B and Outcomes after Liver Transplantation. *Clin Liver Dis* 2003; 521-36.
- Buccolo L. Viral Hepatitis. *Clinics in Family Practice*. 2005: 105-115.

Hepatitis B-cuadro clínico (Hepatitis B-clinical history)

Jorge Patiño-Masís.

Resumen: Las manifestaciones clínicas de la hepatitis viral tipo B tienen un amplio abanico de presentaciones, dependiendo de muchos factores, algunos desconocidos y otros, perfectamente identificables: subtipo del virus, características genéticas del huésped, estado inmunológico en el momento de la inoculación, carga viral y vía de entrada de dicha inoculación, entre los más importantes. La clínica de la hepatitis viral por virus B tanto aguda como crónica puede ser desde síntomas inespecíficos sin ictericia, a un cuadro severo con ictericia y encefalopatía. La hepatitis B que se manifiesta por primera vez, se clasifica como hepatitis aguda y hepatitis fulminante. La hepatitis B no aguda se clasifica en hepatitis subaguda o prolongada, hepatitis crónica persistente y hepatitis crónica activa.

Descriptor: hepatitis viral aguda, hepatitis fulminante, hepatitis sub aguda, hepatitis crónica persistente, hepatitis crónica activa

Abstract: The clinical manifestations of hepatitis B has a wide spectrum of presentations that depend on many factors, some are unknown and others very well identifiable: virus subtypes, genetic characteristics of the host, immunological status at the time of inoculation, viral burden, and entrance pathway of such inoculation, among others. The clinical case of acute and chronic hepatitis type B, can show either unspecific symptoms without jaundice or a severe case of jaundice and encephalopathy. The hepatitis B that manifests for the first time is classified as acute hepatitis and fulminant

Patólogo, Hospital Clínica Católica.

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/7-9
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

hepatitis. The non-acute hepatitis type B is classified as sub acute or prolonged hepatitis, persistent chronic hepatitis and active chronic hepatitis.

Key words: acute viral hepatitis, fulminant hepatitis, sub acute hepatitis, persistent chronic hepatitis, active chronic hepatitis.

Hepatitis viral aguda por virus de hepatitis B

Tiene un período de incubación de 15 a 45 días, completamente asintomático, que se continúa por un período prodrómico de 3 a 7 días, con manifestaciones clínicas poco categorizadas, como astenia, hiporexia, sensación gripal como polimialgias, cefaleas, náuseas, febrícula y leve ataque al estado general. En este periodo, es habitual, un leve aumento de las transaminasas séricas, a niveles de 3-4 veces las normales, raramente por encima de 400U/L.

Durante el período de estado agudo, la sintomatología del cuadro prodrómico se exacerba, aumentando, principalmente, la astenia y la hiporexia y aunque la fiebre está presente, raramente pasa de 38°C. Se inicia entonces la fase icterica de la enfermedad, con coluria, hipocolia, tanto más importante cuanto más colestásico sea el comportamiento clínico. Paralelamente, se alteran las pruebas de funcionamiento hepático, con aumentos progresivos de las transaminasas, que suelen llegar a niveles entre 1000 y 3000U./L., dependiendo de la severidad del cuadro, así como las bilirrubinas, tanto la directa como la indirecta, a niveles variables, en general entre 5 y 10 mg% de bilirrubina total, en cuyo caso, se suele agregar prurito en las formas más colestásicas. Igualmente, se elevan la fosfatasa alcalina hepática y la gamma-glutamyl-transpeptidasa (GGT). Raramente, se afecta, en forma importante, el tiempo de protrombina, que no suele bajar del 70%, excepto en las formas fulminantes de la enfermedad, como veremos más adelante.

En la evolución clínica típica, el período de estado agudo dura de 4 a 6 semanas y paulatinamente, la sintomatología va cediendo y las pruebas de función hepática se van normalizando simultáneamente, aunque con frecuencia una vez que se normalizan las transaminasas, el paciente puede continuar con leve aumento en las bilirrubinas, la fosfatasa alcalina y la GGT, conforme el colangiolo “se abre” y se normaliza el flujo biliar en el polo colangiolar del hepatocito. Al final de este período de estado, es cuando desaparece el HBsAg y el HBe, sube el Anti-HBsAg y la gamma globulina, todos estos marcadores de seroconversión y curación de la enfermedad. Este es el comportamiento del 80 al 90 % de los casos detectables clínicamente, con una evolución natural hacia la curación espontánea de la enfermedad.

Hepatitis fulminante

Es la forma más catastrófica de la enfermedad y generalmente fatal (92%). Puede ser una presentación rápidamente aguda, en donde luego del período prodrómico y con leves síntomas clínicos, a veces, la primera manifestación es una encefalopatía hepática, en que el paciente entra en coma profundo, asociado a ictericia y fenómenos hemorrágicos por hipoprotrombinemia y aumentos desmesurados en los niveles de las transaminasas, a veces superiores a las 4000U./L., aunque no es excepcional que el paciente entre en encefalopatía y las transaminasas se mantengan casi normales, 2 a 3 veces por encima de lo normal. En este caso, el cuadro es tan aparatoso, que se produce una muerte aguda y masiva de los hepatocitos y no queda tiempo para que se alteren las pruebas de función hepática. Como anotamos arriba, la evolución es fatal, en horas o pocos días, y las terapias de soporte ayudan poco a la sobrevida del paciente y la única oportunidad es el trasplante hepático en agudo, cuando hay disponibilidad del mismo.

Esta forma fulminante de la enfermedad puede presentarse, como primera manifestación del período de estado o como una complicación final de una hepatitis crónica activa y la información científica más reciente hace hincapié en que dicha evolución depende más de la reacción antígeno-anticuerpo y fenómenos de inmunidad celular a nivel de la membrana del hepatocito, por una hiperreactividad inmunológica del huésped, más que de la carga viral de la inoculación o del subgrupo viral.

Hepatitis subaguda

No todos los hepatólogos están de acuerdo en usar este término y algunos prefieren hablar de “hepatitis viral aguda prolongada”, en cuyo caso el paciente continúa con sintomatología muy leve o nula, pero con alteraciones de las pruebas de función hepática por más de 8 semanas del inicio del cuadro clínico. Más del 60% de estos casos pasan a la forma crónica, pues el paciente no logra seroconvertir y persiste con el antígeno de superficie (HBsAg) y el marcador de replicación viral (HBe). Cuando los marcadores virales y las pruebas de función hepática no logran esclarecer si el paciente está en la forma prolongada de la enfermedad o si ya pasó al estado de hepatitis crónica activa, hay que acudir a la biopsia hepática, que contribuye, en parte, a dilucidar el diagnóstico: la presencia de necrosis paracelular y alteraciones de la arquitectura sinusoidal y persistencia de necrosis hepatocitaria, además del infiltrado inflamatorio parenquimatoso y portal, son marcadores de cronicidad.

Hepatitis crónica persistente

Es prácticamente un concepto histológico más que clínico, pues el paciente suele estar totalmente asintomático, pero con alteraciones leves en los niveles de transaminasas (4 a 6 veces lo normal), sin hepatomegalia o muy leve y blanda y la histología hepática solo demuestra diferentes grados de infiltrado inflamatorio portal, sin necrosis paracelular. Todo esto corresponde a manifestaciones no típicas en la serología por hepatitis, como veremos en otro capítulo.

Hepatitis crónica activa

Puede ser la continuación de una hepatitis viral aguda, como ya se describió, pero a veces, es la primera manifestación de la enfermedad, en que el paciente no tuvo suficientes manifestaciones clínicas de la fase aguda y con mucha frecuencia no tiene recuerdo de la vía de inoculación del virus, el cual, subrepticamente, comenzó a replicarse en el hepatocito y pasa el período prodrómico y de estado agudo en forma totalmente asintomática y paulatinamente (raramente en meses, generalmente en años), pasa a la etapa crónica activa.

Con mucha frecuencia, el diagnóstico se hace cuando un paciente se practica exámenes de rutina para control de su estado de salud o cuando va a donar sangre y entonces se encuentran aumentos variables en las transaminasas, generalmente muy leves (entre 70 y 200 UI), que inducen al médico a solicitar serología por hepatitis y entonces se encuentran el HBsAg y el HBe presentes. En otras ocasiones, es un hallazgo clínico, cuando el paciente acude donde el médico por otra dolencia y este se encuentra una hepatomegalia y a veces esplenomegalia sin explicación aparente. A estas alturas, las pruebas de función hepática pueden estar tanto más alteradas cuando más evolucionada esté la enfermedad, pero en general se observan aumentos de las transaminasas inferiores a 500U/L, leve inversión albúmina-globulínica, más por hiperglobulinemia que por hipoalbuminemia, poco o nulo aumento de las bilirrubinas, aunque sí, un aumento variable de la fosfatasa alcalina y la GGT.

Esta forma crónica puede durar años, tiene características histológicas y de marcadores virales bien establecidos, como serán analizados en otros capítulos y el camino final es la cirrosis hepática y eventualmente, el carcinoma hepatocelular, por las características oncogénicas de estos virus tipo B, algunos subtipos más que otros. En este período se agrega el cuadro clínico de la hipertensión portal, con ascitis, esplenomegalia, edemas podálicos, circulación colateral, varices esofágicas; en forma paralela, aparecen las manifestaciones de insuficiencia hepática, como ictericia, encefalopatía hepática, angiomas torácicos y síndrome de Silvestrini y Corda (atrofia testicular, ginecomastia, pérdida de la libido y el vello púbico en el hombre; atrofia mamaria, amenorrea, vello facial, y otros en la mujer).

En forma afortunadamente poco frecuente, la primera manifestación de una hepatitis crónica activa es la evolución fulminante final, que se presenta igualmente a una hepatitis fulminante superaguda, pero sobre un hígado previamente dañado por años, por una hepatitis crónica activa.

Lecturas recomendadas

- Tatovich G, Giustina G, Realdi G, Carrocher R, Schalm SW. Long term outcome of hepatitis B antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology* 1997;26:1338-1342.
- Mark W. Ruso, Jeffrey T. Wie, Michelle T. Thiny. Digestive and liver diseases. *Statistics* 2004. *Gastroenterology* 2004;26:1448-1453.
- Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;34:1225-1241.
- Khns M, McNamara A, Mason A, Campbel C, Perrillo R. Serum and liver hepatitis B virus DNA in chronic hepatitis B after sustained loss of surface antigen. *Hepatology* 1993;18: 1313-1318.
- J.D. Chen, C.J. Liu, P.H. Lee. Hepatitis B Genotypes correlate with tumor recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Clin Gastr Hepatol* 2004, 2: 64-71.
- Lorient MA, Marcellin P, Walker F, Degott C. Persistence of hepatitis B virus DNA in serum and liver from patients with chronic hepatitis B after loss of HBsAg. *J Hepatology* 1997;27:251-258.

Quantificación del virus de Hepatitis B por la técnica PCR tiempo real

(Quantification of viral hepatitis type B using the real-time PCR technique)

Elizabeth Rojas-Cordero

Resumen: La técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha determinado, en la cuantificación de virus, un avance especial para el manejo de infecciones crónicas por virus, en especial, para HIV, virus de hepatitis B y C. La cuantificación en tiempo real se realiza en el ABI PRISM Sequence Detection System. Se amplifica, específicamente, el fragmento pb del genoma del virus de hepatitis B. Se recomienda el HBV PCR kit para la toma de la muestra., determinándose un protocolo para el almacenamiento de la misma. Es importante saber que el congelar las muestras o el almacenamiento prolongado disminuyen la sensibilidad del método. Se puede almacenar por años si es a una temperatura de -70° C. Tubos con heparina o pacientes heparinizado alteraran la determinación de la muestra. El límite inferior

Laboratorio de Biología Molecular, Hospital San Juan de Dios.

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/9-11
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

detectable del virus B es de 3.78 UI/ml y el mayor es 1.4 x 10¹¹ UI/ml, se determinan todos los genotipos desde A-H. Los pacientes HBeAg positivos, usualmente, tienen valores mayores a 1 x 10⁶ UI/ml y los HBe negativos portadores inactivos por lo general, valores menores a 1 x 10⁴.

Descriptor: HBV PCR, ABI PRISM 700 Sequence Detection System.

Abstract: The polymerase chain reaction technique (PCR) has determined a special advance in the virus quantification for the management of chronic viral infections, especially for HIV hepatitis virus type B and C. The real-time quantification is performed in the ABI PRISM Sequence Detection System. The fragment pb of the genome of the hepatitis type B virus is amplified. The HBV PCR kit is recommended for taking a sample and a protocol for storing it is determined. It is important to know that freezing the samples or keeping them for a long time decreases the sensitivity of the method. It may be stored for years if kept at a temperature of -70° C. Heparinized patients or tubes with heparin will alter the determination of the sample. The lower limit of detection of B virus is 3.78 UI/ml and the higher limit is 1.4 x 10¹¹ UI/ml. All genotypes from A-H are determined. The patients with HbeAg positive usually present higher values than 1 x 10⁶ UI/ml and the HBe negative inactive carriers usually get lower values than 1 x 10⁴.

Key words: HBV PCR, ABI PRISM 700 Sequence Detection System.

Abreviaturas: PCR, reacción en cadena de la polimerasa; IC: control interno.

Se define como carga viral (CV) en número de copias de ARN o ADN de un virus que se encuentra presente en una muestra. La determinación cuantitativa del ADN del virus hepatitis B (VHB) es importante en el seguimiento y el tratamiento de pacientes con infección crónica por el virus.

El ADN del VHB en suero o plasma puede cuantificarse mediante la amplificación del ácido nucleico o por tecnologías de amplificación de señal. El ensayo Abbott Real Time HBV utiliza la tecnología de PCR (reacción en cadena de polimerasa) junto con la detección de fluorescencia homogénea en tiempo real para la cuantificación del ADN del VHB. La selección de una región altamente conservada en el gen de superficie permite la detección de los genotipos A-H. La localización de la región diana en el tercio N terminal del gen de superficie garantiza que el ensayo no se vea afectado por los mutantes YMDD, los mutantes de escape del HbsAg o los mutantes resistentes a los fármacos, ya que esta región es imprescindible para la unión y secreción de partículas subvíticas y tolera solo cambios estructurales mayores.

El ensayo Abbott Real Time HBV utiliza PCr para generar producto amplificado del genoma ADN del virus en muestras clínicas. Al comienzo de la preparación de la muestra se introduce una secuencia de ADN no relacionado con la secuencia diana de la muestra del VHB a cada muestra.

Esta secuencia no relacionada de ADN se amplifica simultáneamente por PCR y sirve como control interno (IC) para demostrar que el proceso se ha realizado correctamente para cada muestra. La cantidad de secuencia diana del VHB presente en cada ciclo de amplificación se mide mediante el uso de oligonucleótidos marcados con fluorescencia hibridados específicamente al producto amplificado. El ciclo de amplificación realizado por el sistema Abbott m 2000 rt detecta una señal fluorescente que es proporcional al Log de la concentración de ADN del VHB presentes en la muestra original.

Los resultados pueden ser reportados en Unidades Internacionales por mililitro (UI/ml) o Log UI/ml o bien copias por mililitro (copias/ml) o Log copias/ml. El factor de conversión es 1 UI=3.41 copias. El intervalo lineal del análisis es de 10 a 1 billón UI/ml

Recolección y almacenamiento y transporte de muestras, el análisis de carga viral de HCV, HBV y genotipaje HCV.

1- Muestras de plasma humano, recogidos con EDTA a ACD con un mínimo de 2.3ml (2 tubos morados).

2- Las muestras se pueden almacenar de la siguiente manera:

Antes de centrifugar:

15°C-30°C ---Hasta 6 horas

2°C-8°C □ Hasta 24 horas

Después de centrifugar:

15°C □ 30°C ---Hasta 24 horas

2°C □ 8°C ---Hasta 5 días

Velocidad de centrifugación: 2000g (4400 r.p.m) por 5 minutos

3- Para el almacenamiento prolongado se recomienda temperaturas de -20°C o inferior:

4- Evitar someter las muestras a múltiples ciclos de congelación y descongelación, máximo 3 veces antes de procesar.

5- Se recomienda la separación de muestras en cámara de flujo laminar.

6- Se recomienda utilizar puntas de pipeta estériles, con filtro y libres de RNAsas.

- 7- Se recomienda separar el plasma en tubos estériles de polipropileno y etiquetar según lo establezca la norma (nombre, número de muestra y clave).
- 8- Utilizar guantes libres de polvo y estériles.
- 9- El transporte de la muestra debe ser en frío y cumplir con las normativas que rigen al transporte de muestras clínicas, agentes etiológicos y sustancias infecciosas.
- 10- Las muestras deberán venir debidamente rotuladas con la letra clara y en marcador indeleble.

Lecturas recomendadas

- Lok Anna McMahon: AASLD. Guideline: Chronic Hepatitis B. En: http://www.cdc.gov/NCIDOD/DISEASES/HEPATITIS/b/aasld_update_chronichep_b.pdf.
- Lok Anna: Clinical manifestations and natural history of hepatitis B virus infection. En: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?print=true&topicKey=hepatitis/10144&view=print>
- Lok Anna: Serologic diagnosis of hepatitis B virus infection. En: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=heptitis/9842>
- Eng-Kiong Teo, Lok Anna. Epidemiology transmission and prevention of hepatitis B virus infection. En: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~YdsBBTKUaUagCfn>
- Chin-Jen Chu, Lok Anna: Clinical significance and molecular characteristics of common hepatitis B virus variants. En: www.aacr.org/PDF_files/2005am/2005_Final_Program2005%20AACR%20Program%20257-357%20Tuesday.pdf
- E . Keeffe , S . Zeuzem , R . Koff , D . Dieterich , R . Esteban–Mur , E . Kane et al. Report of an International Workshop: Roadmap for Management of Patients Receiving Oral Therapy for Chronic Hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 890-897.

Diagnóstico serológico de la Hepatitis B

(Serologic diagnostic of Hepatitis type B)

Zaida García-Solano

Resumen: Existen varios marcadores serológicos del virus de hepatitis B, siendo los más importantes el HBsAg, HBcAg, HBeAg y sus anticuerpos como el anti-HBs, el anticore, anticore IG M, anticore total y el anti e. Basado en la presencia del antígeno de superficie, se ha medido la seroprevalencia del virus de hepatitis B. Se considera a un país de alta prevalencia, si en la población estudiada los niveles son mayores del 8%. Se considera intermedia cuando oscila entre 2 y 8% y baja si es menos del 2%. La Caja Costarricense del Seguro Social cuenta con una red de 98 laboratorios, de los cuales 17 están dotados con los equipos necesarios para la determinación de los antígenos y anticuerpos del virus de la hepatitis B. Un estudio realizado en el 2005 determinó, en el ámbito nacional, una seroprevalencia del antígeno de superficie del 0.1% considerándose, a Costa Rica, como un país de baja incidencia del virus B. Se ha determinado también que San Isidro del General tiene una seroprevalencia intermedia del HBsAg. El Colegio Americano de Patólogos realiza un tipo de control externo para la CCSS en lo que se refiere a estas técnicas de laboratorio para la determinación y control del virus de hepatitis B. La aparición de los diferentes antígenos y anticuerpos mencionados se relacionan con momentos clínicos que se explican, considerándose de importancia, la persistencia del antígeno de superficie, por más de 6 meses, como un portador crónico.

Descriptores: HBsAg, HBeAg, anticore, prevalencia, marcadores serológicos.

Abstract: The hepatitis B surface antigen (HBsAg), the hepatitis B core antigen (HBcAg), the hepatitis B e antigen (HBeAg) and its antibodies such as the anti-HBs, the anticore (HBcAb), the IG M anticore (HBcAb Ig M), the total anticore; and the anti HBe (HBeAb) are found to be the most important among several serological markers for hepatitis B virus. The seroprevalence of hepatitis B virus was measured based on the presence of surface antigen. Any country is considered highly prevalent if the levels of the population under study are higher than 8%. The prevalence is considered intermediate if levels are between 2 and 8%; and it is low if

Microbióloga, Caja Costarricense de Seguro Social.

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/11-16
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

they are less than 2%. The Caja Costarricense de Seguro Social relies on a network of 98 laboratories each with the necessary equipment to find out the antigens and antibodies of hepatitis B virus. A study carried out in 2005 determined a surface antigen seroprevalence of 0.1% in all the country. Therefore, Costa Rica has been ranked as a country with low incidence of HBV. It has also been determined that San Isidro del General holds an intermediate seroprevalence of HBsAg. The American Pathologists College executes an external control for CCSS regarding the laboratory techniques used to determine and control the hepatitis B virus. The appearance of the different antigens and antibodies mentioned is related to clinical moments that are explained. It is also considered as important, the persistence of surface antigen for more than 6 months as a chronic carrier.

Key Words: CAP, College of American Pathologists.

Abreviaturas: CAP, Colegio Americano de Patólogos.

El virus de la hepatitis pertenece a la familia *Hepadnaviridae*, se estima que alrededor de 400 millones de personas están infectadas en el ámbito mundial, lo que representa un problema de salud pública.

El HBV tiene un genoma de ADN parcialmente de doble banda de 3.2 kb, el cual consiste, en una hebra negativa completa y una positiva incompleta. Posee una envoltura lipídica rica en una proteína viral llamada antígeno de superficie o proteína S de 40 a 42 nm de diámetro una nucleocapside, constituida por una proteína como "core", con simetría icosaédrica de 27 nm de diámetro. (Figura 1)

Este virus, en los individuos infectados puede producir hepatitis aguda y crónica. Aproximadamente, el 90% de la hepatitis B agudas, son clínicamente silenciosas, especialmente cuando la infección es adquirida en etapas tempranas de la vida. La probabilidad de la progresión a la cronicidad depende de la edad del paciente, del sexo y del estado inmunológico del individuo afectado. Sus vías de transmisión son la parental por el uso de jeringas infectadas al inyectarse drogas, por un pinchazo accidental por una jeringa contaminada, sexual; perinatal; por transfusión; trasplante renal; hemodiálisis y por contacto intrafamiliar y mediante utensilios contaminados con sangre (peines, cuchillas de afeitado, toallas y otros). La esperma, la saliva, la sangre, las secreciones cervicales y vaginales, la orina y la leche materna son fuentes de infección. El HBV se distribuye a nivel mundial y su prevalencia varía geográficamente y epidemiológicamente. Las zonas de alto riesgo son aquellas donde la prevalencia de HBsAg supera el 8%, de riesgo intermedio, cuando la prevalencia de este marcador está entre un 2 y un 8% y de bajo riesgo, cuando la prevalencia es menor al 2%. Estudios seroepidemiológicos realizados en Costa Rica, en las áreas de San Carlos, Pérez Zeledón, San

Vito de Coto Brus, San Ramón- Palmares y en donantes de sangre en todo el territorio (para el año 2005 una seropositividad de 0.1% del HBsAg) han demostrado, que en Costa Rica, se clasifica como región de baja endemicidad, sin embargo, la zona de Pérez Zeledón se clasifica como prevalencia intermedia. Las consecuencias de la infección por el HBV van desde una leve incapacidad de la persona infectada, hasta la incapacidad permanente y consecuente muerte por hepatitis fulminante, cirrosis hepática o hepatocarcinoma celular primario (HCCP).

Pruebas para el diagnóstico en laboratorio

En un primer contacto con el virus surgen los síntomas asociados, y se producen en el plasma humano antígeno y anticuerpos únicos que hacen no sólo posible el diagnóstico del tipo de hepatitis sino también, determinan el estado de infección y el probable pronóstico. El diagnóstico se basa en la determinación, a partir de suero o plasma, de diferentes marcadores serológicos y virológicos que correlacionan con la enfermedad en sus diferentes estadios. Actualmente, se recurre no solo a las pruebas convencionales sino también, a métodos moleculares para su diagnóstico y control.

Las pruebas para la determinación de marcadores, en el diagnóstico de la hepatitis, han obtenido un gran desarrollo y optimización desde su desarrollo inicial. Las mejoras están desde la fuente y purificación de las proteínas antigénicas empleadas como los anticuerpos y principios técnicos en que fundamentan las pruebas.

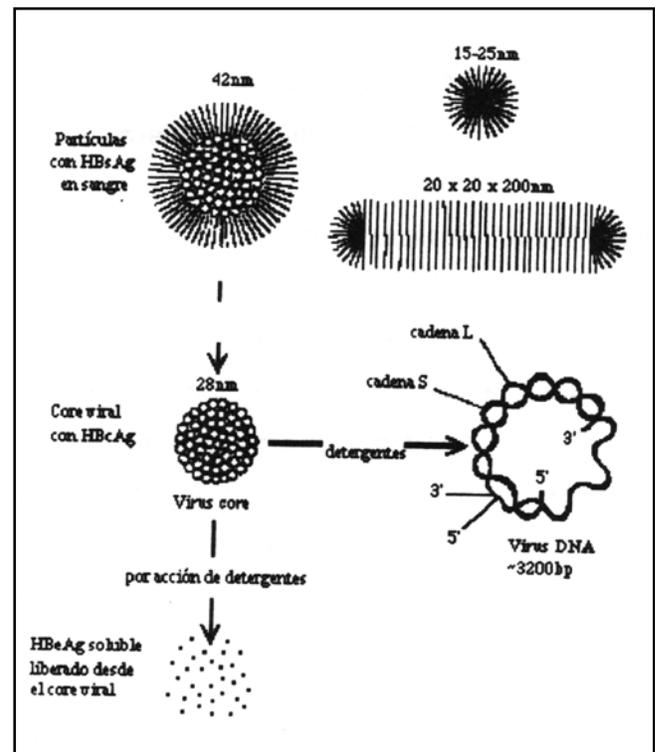


Figura 1. Esquema HBV.

Además, coadyuva a lo anterior, el advenimiento global, en el desarrollo de sistemas automatizados, que han permitido el seguimiento de la trazabilidad total de las muestras, disminuyendo, sustancialmente, el consumo de recursos en término de costos y cargas de trabajo. CCSS cuenta con una red de 98 laboratorios, 29 son hospitales, 17 de los cuales están dotados de equipos analizadores para la realización de los exámenes serológicos para el diagnóstico de la hepatitis por virus B, los cuales funcionan en una red de referencia y contrareferencia.

Para la presentación de la distribución geográfica de los laboratorios que realizan la serología por HBV, se presenta la división por regiones de la CCSS, distribuidas de acuerdo al cuadro 1.

Es importante indicar que los laboratorios de la CCSS que realizan las pruebas serológicas para el diagnóstico del HBV, participan en un programa de control de calidad externo con una entidad de reconocido prestigio mundial como lo es el Colegio Americano de Patólogos (CAP), el cual es el más grande de los programas de evaluación del desempeño y acreditación en el mundo ubicado en los Estados Unidos. Eso permite a los laboratorios ser evaluados regularmente en su desempeño, brindando seguridad, veracidad y confiabilidad en el resultado que se entrega. Los laboratorios son evaluados con muestras desconocidas enviadas para realizarles las pruebas de diagnóstico en laboratorio; el participante las analiza y regresa los resultados al CAP para ser evaluados. Cada laboratorio recibe la evaluación de su desempeño y un reporte resumen de todos los participantes.

La CCSS, desde el inicio del año 2000, hasta los que llevamos del 2006, en cuanto a licitaciones realizadas, a nivel central, han invertido solo en el diagnóstico de la infección por el VHB un total de \$1.905.423.38 millones para un total de 1.110.100 pruebas distribuidas entre HBsAg, IgM core, Anti core total, HBe Ag, anti HBe dando cobertura a todo el territorio nacional.

Marcadores serológicos (cuadro 4)

Cuando un paciente se presenta con síntomas o antecedentes que sugieren una hepatitis viral, después de un periodo de incubación, que puede durar hasta 10 semanas, se desarrolla la infección aguda con síntomas o no, resolviéndose o continua en cronicidad.

Se debe estudiar en la sangre de una individuo expuesto al virus, la presencia o no de antígenos virales como: el HBsAg y el antígeno “e” HBeAg.

El HBsAg es el primer marcador serológico que se detecta. Aparece semanas o meses (1 a 6 meses) luego de la exposición al virus. Su título llega a un pico en varias semanas, persiste durante un periodo variable, disminuye y

Cuadro 1. Distribución de los laboratorios con equipos automatizados para el diagnóstico serológico del HBV según regiones de Salud de la CCSS- Costa Rica

Región	Hospital
Brunca (zona zur)	Hospital de Ciudad Neilly
Pacífico Central (provincia de Puntarenas)	Hospital Escalante Pradilla Hospital Monseñor Sanabria
Chorotega (zona norte este de la provincia de Guanacaste)	Hospital de la Anexión Hospital Enrique Baltodano
Huerta Norte (zona norte)	Hospital de San Carlos
Central Norte (gran área metropolitana)	Hospital San Vicente de Paúl
Central Sur (gran área metropolitana)	Hospital San Rafael de Alajuela
Huetar Atlántica (provincia de Limón)	Hospital Tony Facio Hospital de Guápiles
Ubicación metropolitana	Hospital Nacional de Niños
Hospitales Nacionales	Hospital México Hospital San Juan de Dios Hospital Calderón Guardia
Banco Nacional de Sangre	Banco Nacional de Sangre

Fuente: Revista Costarricense Ciencias Médica.2004;25:3-4

desaparece con la recuperación clínica.

El HBsAg está presente durante la fase aguda de la infección en paralelo o a los pocos días aparece el antígeno, que indica un estado altamente infeccioso, por la replicación activa del virus donde el ADN del HBV esta circulando en la sangre y declina en paralelo con el HBsAg.

El diagnóstico del estadio de la enfermedad se completa por la evidencia de la lesión hepática con pruebas de laboratorio como transaminasas y anatomopatológicas.

También debe de valorarse la respuesta de anticuerpos específicos contra los antígenos HBsAg, HBeAg y HBcAg. El primer anticuerpo en aparecer es el anti-HBc tipo IgM. La IgM va declinando y desaparece como a los seis meses, pero la IgM-anti-HBc persiste durante años.

Muy frecuentemente, los pacientes se presentan, tardíamente, durante el curso de la enfermedad, cuando el HBsAg ya ha desaparecido, la detección de IgM anti-HBc es el marcador serológico de mayor valor en una infección aguda por HBV.

El HBe Ag es reemplazado con el anticuerpo Anti-HBe, al comienzo de la recuperación clínica. Este anticuerpo, persiste 1-2 años tras desaparecer la infección aguda por hepatitis B.

A los 4-6 meses suele desaparecer HBsAg y aparece el anticuerpo Anti-HBs el cual se manifiesta durante la fase de convalecencia. Alcanza un título alto semanas o meses más tarde y luego disminuye gradualmente. En una mayoría de los casos, un “periodo de ventana” puede ocurrir, al no ser detectables ambos marcadores, solo resistencia a la inmunoterapia específica para prevenir la infección en neonatos de madres infectadas además, los virus con determinadas mutaciones en el determinante “a”, podrían no ser detectables, en el tamizaje de los hemoderivados, debido a los falsos negativos en la detección de HBsAg. Aunque la infección aguda es preocupante en lo que concierne a la enfermedad fulminante y a las pérdidas económicas debidas a ella, la mayor preocupación acerca de la hepatitis B, es la infección persistente, como resultado del estado de portador del HBsAg, que se asocia con hepatitis crónica y sus secuelas. En el 10% de los pacientes nunca hay seroconversión, no se detecta anti-HBs y se mantiene el HBsAg durante más de seis meses, estableciéndose un estado de persistencia crónica del HBV.

Los varios marcadores de infecciones a HBV están presentes en diferentes momentos y varían las combinaciones a través del curso de la infección. En la figura 2 se ilustra un caso típico. Las secuencias serológicas mostrada en la figura 2 ocurre en el 75-85% de los pacientes con hepatitis aguda tipo B.

Infección crónica por HBV se define con la persistencia del HBsAg, detectado en sangre, por un periodo mayor de 6 meses, producto de una incapacidad del individuo para eliminar el virus, este puede persistir por el resto de la vida del paciente o, en algunos casos, ser eliminado de forma espontánea. Aunque el 90-95% de los adultos con HBV se recuperan completamente, el virus puede dañar severamente el hígado y causar la muerte. El riesgo de desarrollar cronicidad por HBV depende en gran medida de la edad en que se infecta la persona. Cuando la infección ocurre por vía vertical o perinatal, el riesgo de cronicidad llega a valores hasta de un 90%.

Estos niños se convierten en replicadores activos del virus y por consiguiente, en diseminadores de la infección, en poblaciones infantiles además que también poseen un elevado riesgo de padecer afecciones del hígado y morir cuando llegan a ser adultos o jóvenes. Los niños que se infectaron por vía perinatal tienen un riesgo que va de 30 a un 60% de infectarse y de convertirse en portadores crónicos de HBV en los primeros 5 años de vida, por el contacto estrecho y continuo con las personas infectadas.

Niños de madres que son HBsAg y HBeAg positivos, el riesgo de transmisión perinatal es de 70 a 90%, pero disminuye a 5 a 20% de niños de madres anti HBe positivo. Entre un 5 a un 10% de los individuos que se infectan

después de los 5 años de edad, no logran resolver su infección y quedan como portadores del virus.

En la infección crónica, el antígeno HBsAg, persiste durante años o décadas. El título puede disminuir, un poco, a medida que pasan los años, pero se mantiene durante toda la vida. Se pueden detectar el antígeno HBeAg, anti HBe y el ADN del HBV en el suero de individuos infectados. Los pacientes con mutaciones en la proteína viral pre core/core mostrarán presencia de anti HBe y de viremia.

El ADN del HBV puede, eventualmente, integrarse al ADN del hepatocito, lo cual resulta ser importante en la aparición de carcinoma hapatocelular primario, la complicación más grave de esta enfermedad.

El anticuerpo anti-HBc (una IgG) esta invariablemente presente en el suero de los portadores; hay muy pocas IgM presente, los anticuerpos anti-HBc totales pueden detectarse, tanto en infección aguda, crónica, como en aquellos que ha resuelto una hepatitis B.

En la Figura 3 se ilustra una evolución serológica típica de una infección crónica por HBV y en el cuadro 2 se describe los marcadores serológicos en diferentes patrones de infección.

Control de un paciente con hepatitis B

Una vez que una infección con HBV ha sido confirmada por pruebas serológicas, es importante determinar el estado de la infección y el pronóstico, con el objeto de realizar el tratamiento apropiado e iniciar las medidas de control entre los contactos íntimos.

Las pruebas para los siguientes marcadores pueden ser utilizadas para controlar el proceso: HBsAg, Anti HBe y Anti-HBs. El control de la muestra original del paciente para HBeAg y Anti HBe ayudará a determinar el estado de la infección y qué tan infecciosa es la persona. Si la muestra original fue negativa, se debe controlar al paciente aproximadamente un mes después, realizando las pruebas para HBs Ag, Anti-HBc IgM, HBeAg con lo cual se llegará a igual fin.

Si HBs Ag y HBeAg son positivas entonces, los fluidos del paciente son altamente infecciosos y todavía existe una activa replicación viral, si anti-HBeAg y HBsAg son positivas, la replicación viral, por lo general han remitido y la enfermedad ha de resolverse en corto tiempo. En este caso, la desaparición del HbsAg en controles posteriores a intervalos mensuales, debería confirmar el pronóstico. Después de la pérdida de niveles detectables de HBsAg, el control mensual del anti-HBs confirmará la inmunidad y la recuperación clínica.

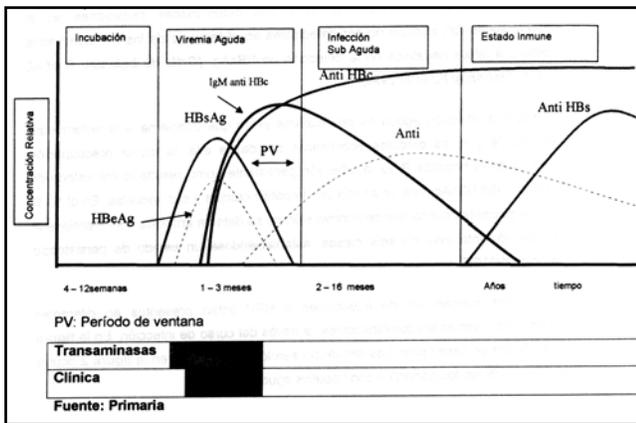


Figura 2: Evolución serológica típica de una infección aguda por el HBV con recuperación.

Por otra parte, la persistencia de HBeAg y HBsAg durante 8 a 10 semanas indica que el paciente, probablemente, no resolverá rápidamente la infección viral y podría ocurrir un estado de portador crónico. Estos pacientes pueden ser evaluados cada 3 meses para determinar el estado de la infección y la posibles sero-conversión a Anti-HBe.

En el último caso, estos individuos, en su mayoría, no desarrollan una severa enfermedad hepática. Cuando un paciente se presenta con síntomas o antecedentes que sugieren una hepatitis aguda viral, las primeras pruebas apropiadas para una evaluación son el HBsAg, el Anti-HBc IgM, el Anti-HbC total.

El cuadro 2 resume los cuadros típicos vistos con estas pruebas y sus interpretaciones clínicas.

Cuadro 2. Marcadores serológicos de la hepatitis B en diferentes fases de la infección						
Fase de la infección	HBsAg	Anti HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	
Periodo de incubación tardío	+	-	-	-	+/-	-
Hepatitis aguda	+	-	+	+	+	-
Hepatitis aguda HbsAg -	-	-	+	+	-	-
Portador	+	-	+++	-	-	+/-
Hepatitis crónica activa	+	-	+++	+/-	+	-
Hepatitis crónica pasiva	+	-	+++	-	-	+
Infección HBV pasada reciente	-	++	++	+/-	-	+
Infección HBV pasada distante	-	+/-	+/-	-	-	-
Vacunación reciente	-	++	-	-	-	-

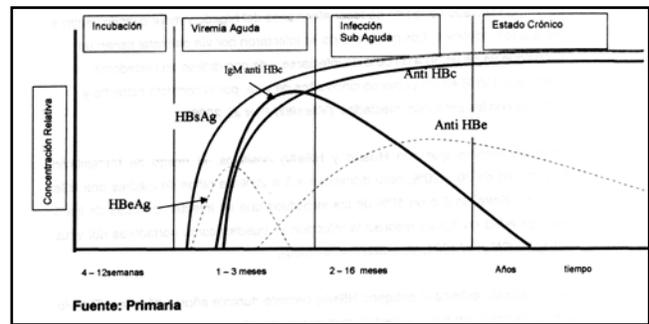


Figura 3. Evolución serológica típica, progresión a infección crónica por el HBV.

Lecturas recomendadas

- Aguilera AG, Romero YS, Regueiro BJ. Epidemiología y manifestaciones clínicas de las hepatitis virales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006; 24:264-276.
- Brezmes MF, Ochoa C, Eiros JM. Cost análisis in a clinical microbiology laboratory. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:582-8.
- Bruguera M, Forns X. Epidemiología actual de las hepatitis virales ¿Quién la padece y quien puede protegerse?. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:443-447.
- Caja Costarricense de Seguro Social, Dirección técnica de servicios de salud-sección de laboratorios. Informe de Bancos de sangre año 2000-2001, 2002-2003, 2004-2005; San José Costa Rica; 2005. Serie de Informes Técnicos: 2000-2005.
- Codoñer F.P. Hepatitis B, el virus, técnicas de diagnóstico epidemiología, enfermedad y sus posibilidades evolutivas. *An Pediatr* 2003;58:478-81.
- Chein Fu H, Shih Shen L, Young Chyuan H et al. The immune response induced by hepatitis B virus principal antigens. *Cell Mol Immunol* 2006; 3:97-106.
- Delgado A, Echeverría JM, León P. Serología de la hepatitis víricas. 2º ed. En: Cercenado E, Cantón R. *Procedimientos en microbiología clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. Madrid: SEIMC; 2004.
- Guidelines for the Prevention and treatment of Viral Hepatitis. October 2005. Federal Bureau of Prisons. *Clinical Practice Guidelines*. 2005;1-70.
- Holliger FB. 1996 Chapter 86: Hepatitis B fields *Virology*, ed B.N Fields, DM. Knipe PM. Holowey et al. Third edition. Lippincott-Raven Publisher, Philadelphia.
- Jinlin H, Zhiua L, Fan G. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection Review. *Int J Med Sci* 2005; 2: 50-58.
- Kenneth WL, Kirchner JT. Hepatitis B. *Am Fam Phys* 2004; 69:75-82.
- Khourime M, Aparecida V, Review Hepatitis B: Epidemiological, immunological and serological considerations emphasizing mutation. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 2004; 59:216-224.
- Khoury M. Hepatitis B epidemiology, immunology and serology. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 2004; 59:216-224.
- Mahoney FJ. Update on diagnosis, management and prevention od Hepatitis B virus infection. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 351-366.
- Miller Rh, Kanicko S, Chung C. Compact organization of the hepatitis B virus genome. *Hepatology* 2006; 9:322-327.
- Ortiz de Lejarazu R, Avellón Ana, Eiros JM. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis víricas. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2006; 24:194-2004.

- Park W, Keefe EB. Diagnosis and treatment o chronic hepatitis BB. *Minerva Gastr Enterol Dietol* 2004; 50: 289-303.
- Rakesh A, Piyush R, Preventing ant treating hepatitis B infection. *BJM* 2004; 329:1080-1086.
- Salas O, Informe automatización de laboratorios a Junta Directiva CCSS. Departamento de regulación y Sistematización Área Laboratorios Clínicos, 2002.
- Sanjeev KS, Nitin S, Yogesh C. Study protocol hepatitis B Virus: Inactive carriers. *Virology J*.2005;82:1-5.
- Torres AI, García MZ. *Revista Costarricense de Ciencias Médicas* 2004; 25: 21-25.
- Uchida T. Genetic variations of the Hepatitis B virus and their clinical relevance. *Microbiol Inmunol* 1993;37:425-439.
- Visoná KA, Eduarte CE, Zamora E, Salazar LM. Estudio epidemiológico de las hepatitis virales en San Ramón y Palmares de 1972-1985. *Act Med Costarric*.1998;33:69-77.
- Zunino M. ENNA. Epidemiología de la Hepatitis B en Chile y esquemas de vacunación en Latinoamérica. *Rev Chil Infecctol*.2002;19:140-155.

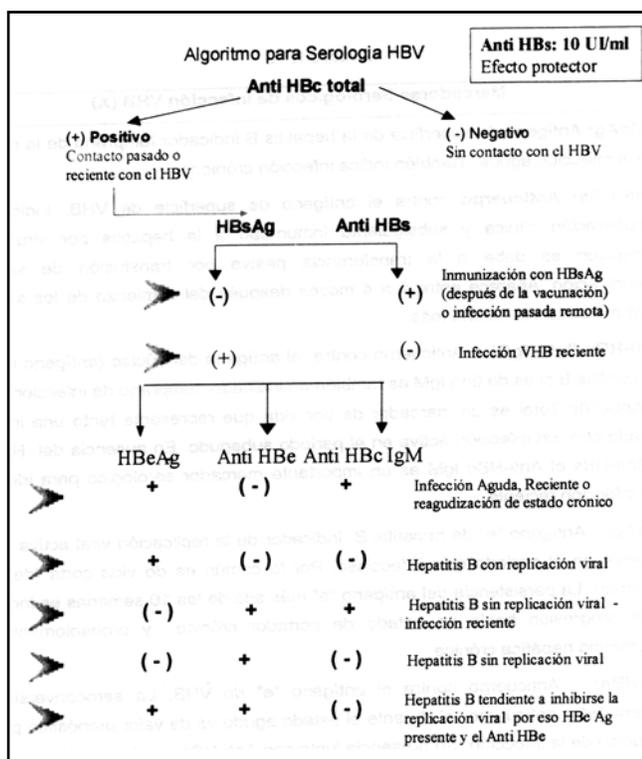


Figura 4. Algoritmo para la evaluación de la serología por HBV.

Cuadro 3. Marcadores serológicos de infección HBV (x)

HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B indicador temprano de la presencia de la infección aguda. También indica infección crónica.

Anti-HBs: Anticuerpo, contra el antígeno de superficie de HBV. Indicador de recuperación clínica y subsiguiente inmunidad a la hepatitis por virus B. La excepción se debe a la transferencia pasiva por transfusión de sangre o inmunización. Aparece entre 1 a 4 meses después del comienzo de los síntomas, pero puede tardar mucho más.

Anti-HBc (IgM, IgG): Anticuerpo contra el antígeno del núcleo (antígeno core) de la hepatitis B si es de tipo IgM es también un indicador temprano de infección aguda. El Anti-HBc total es un marcador de por vida que representa tanto una infección pasada con una infección activa en el periodo subagudo. En ausencia del HBsAg y el Anti-HBs IgM es un importante marcador serológico para identificar una infección reciente.

HBeAg: antígeno "e" de hepatitis B. indicador de la replicación viral activa aguda, presente en el periodo más infeccioso. Por lo común, es de vida corta (de 3 a 6 semanas). La persistencia del antígeno "e" más allá de las 10 semanas es indicador de la progresión hacia un estado de portador crónico y probablemente, una enfermedad hepática crónica.

Anti-HBe: Anticuerpo contra el antígeno "e" de HBV. La seroconversión de antígeno "e" a anticuerpo "e" durante el estado agudo es de valor pronóstico para la resolución de la infección. Su presencia junto con anti-HBc puede también confirmar un reciente estado agudo en ausencia del antígeno HBsAg y anti-HBs.

(X): Marcadores serológicos no identifican la presencia de enfermedad hepática sino que prueban la presencia de infección e identifican el tipo de virus.

Fuente Guidelines for the prevention and treatment of viral hepatitis, 2005.

Histología de la biopsia hepática, enfoque para el clínico

(Histopathology of the liver biopsy, clinical approach)

Fernando Brenes-Pino

Resumen: La biopsia hepática es necesaria para la evaluación de la hepatitis crónica. Su utilidad reside en la valoración del grado de inflamación y fibrosis del paciente con hepatitis crónica. La utilización de un sistema semicuantitativo para la clasificación de las biopsias de hepatitis crónicas es necesaria con el fin de tener parámetros menos subjetivos, y para comparar la evolución ante una potencial terapia. Se establece una puntuación semicuantitativa que determina la graduación y el estadije. Se considera importante tener como mínimo para la valoración de una biopsia hepática, la presencia al menos de 3-5 espacios porta y realizar tinciones de rutina como hematoxilina eosina, tricómico, reticulita y orceina. Se considera básico para la definición de los tratamientos la actividad inflamatoria y el estadio de la fibrosis, apoyando a la parte clínica, bioquímica y de biología molecular del virus de hepatitis B.

Descriptores: hepatitis crónica, biopsia hepática, estadio de fibrosis hepática, hepatitis crónica lobulillar.

Abstract: The hepatic biopsy is necessary for the evaluation of chronic hepatitis. Its usefulness is relies on the assessment of the inflammation degree and fibrosis of the patient with chronic hepatitis. The use of a semi quantitative system for the classification of chronic hepatitis biopsies is necessary to keep less subjective parameters and to compare its evolution for a potential therapy. A semi quantitative score is established to determine the degree and staging. For the assessment of a hepatic biopsy, it is important to get at least 3-5 porta spaces and perform routine tinctions as hematoxylin-eosin, trichromic, reticulite and orcein. This is essential for the definition of treatments, inflammatory activity and fibrosis stage, supporting the clinical, biochemical, and molecular biology parts of the viral burden of the hepatitis B virus.

Key words: chronic hepatitis, hepatic biopsy, hepatic fibrosis stage, chronic lobular hepatitis.

El término de hepatitis crónica con actividad ha sido utilizado en el pasado, sólo para pacientes que tenían una enfermedad hepática conocida por más de seis meses, con los hallazgos histopatológicos clásicos a nivel portal de inflamación, fibrosis, alteración de la zona de interfase portal y lobulillo y necrosis en sacabocado. Esta definición ayudó a definir un límite en los estudios de hepatitis aguda y crónica. Sin embargo, algunos casos de hepatitis aguda autolimitada pueden prolongarse más allá de 6 meses.

La nomenclatura de la hepatitis crónica definió tres grandes grupos, una fue la hepatitis crónica activa, en donde el componente principal era la actividad necrótica e inflamatoria periportal, y se suponía que progresaría hacia cirrosis muy rápidamente. El otro grupo fue la hepatitis crónica persistente, que se definió como presencia de inflamación portal, sin lesión necrótica periportal, la cual debería tener un mejor pronóstico evolutivo. Y por último, la hepatitis crónica lobulillar, en donde el componente inflamatorio y necrótico estaba limitado a la zona trabecular. Poco a poco, esta clasificación fue cayendo en desuso, porque los avances del conocimiento de las hepatitis B y C demostraron que casos definidos inicialmente, como hepatitis crónica persistente, podían desarrollar un estadio final de cirrosis, a pesar de un diagnóstico histopatológico favorable. Por otro lado, se conoce que la hepatitis crónica por virus C es muy leve, y por lo tanto, la clasificación antigua no nos indicaba el pronóstico y la evolución. La aparición de las terapias antivirales, hizo necesario una evaluación más detallada de la severidad de las lesiones por parte de los patólogos para justificar la respuesta clínica e histológica a la terapia antiviral.

Por estas razones, en 1994, el Grupo Internacional de Trabajo, apoyado por los Congresos Mundiales de Gastroenterología, recomendó que la nomenclatura debería ser cambiada por la terminología más simple de “hepatitis crónica”, incluyendo la causa o agente causal si se conocía, agregando el grado de actividad de la hepatitis basados, en el grado de inflamación, necrosis en sacabocados o en puentes (hepatitis de interfase), y el estadio de la fibrosis.

En cuanto al uso de la biopsia, en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con hepatitis crónicas, hay opiniones divididas. Sin embargo, la histología continúa jugando un papel central en la valoración de nuevos tratamientos, y es usado por muchos médicos para establecer un diagnóstico y una guía de tratamiento. En el cuadro 1 se definen los usos de la biopsia hepática, aplicados en la hepatitis crónica.

El nuevo esquema de valoración de las hepatitis crónicas no sólo incluye las hepatitis virales y autoinmunes, sino también, a hepatitis crónicas por medicamentos o causas desconocidas, lesiones biliares como cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante, enfermedad de Wilson y deficiencia de alfa-antitripsina. A continuación, se definen los

Patólogo. Hospital México, Caja Costarricense de Seguro Social.

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/17-20
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

componentes histopatológicos que deben estar incluidos en la valoración semicuantitativa de las biopsias.

Hepatitis de la zona de interfase

La zona de interfase es aquella que comprende el borde del tejido fibroso del espacio porta y las trabéculas de la zona acinar. En esta zona se debe evaluar la presencia de necrosis hepatocelular, aunque, recientemente, se ha enfatizado más en la apoptosis. Esta se puede observar como pérdida de hepatocitos, dejando en su lugar, áreas con espacios vacíos, ya que la corriente de los sinusoides se lleva los hepatocitos dañados. El infiltrado inflamatorio puede ser variable, desde leve hasta muy intenso.

Lesión lobulillar o acinar

Dentro del parénquima hepático hay varios grados de daño hepatocelular e inflamación. Generalmente, se observa necrosis focal, pero también puede haber necrosis confluyente y en puentes. La necrosis focal puede observarse como áreas con pérdida de hepatocitos con infiltración por linfocitos, macrófagos y otras células. La necrosis confluyente se define como un área que cubre el espacio ocupado por cuatro o cinco hepatocitos. La necrosis en puente es aquella en la que hay una gran cantidad de hepatocitos necróticos, comprendiendo áreas que abarcan zonas entre espacio porta y espacio porta, o zonas entre vena hepática terminal y espacio porta.

Puntuación semicuantitativa: graduación y estadiaje

La puntuación de las lesiones en hepatitis crónica es ampliamente usada para evaluar biopsias hepáticas antes de tratamiento, monitorear los efectos de tratamiento y para valorar los efectos de nuevas terapias en pruebas clínicas. Consiste de dos componentes, la graduación y el estadiaje. La graduación se refiere a la puntuación de la lesión necroinflamatoria de una hepatitis, incluyendo los tipos y grados de daño hepatocelular y la localización y extensión del proceso inflamatorio. El estadiaje se refiere a la extensión de

la fibrosis y los cambios estructurales, incluyendo el desarrollo de cirrosis.

La puntuación es semicuantitativa más que cuantitativa, ya que no representan medidas verdaderas. Involucra la valoración subjetiva de las varias características histológicas relevantes en una biopsia, y las puntuaciones asignadas, inevitablemente variarán entre un observador y otro, dependiendo de la experiencia y sesgos. Por esta razón, los puntajes asignados por diferentes observadores, no pueden ser comparados directamente. La manera óptima de realizarlo es hacerlo, en conjunto, entre al menos dos patólogos, con experiencia en patología hepática, al frente de un microscopio de multi-observación.

Requisitos mínimos para la valoración histológica de una biopsia de hígado

Para valorar adecuadamente una biopsia hepática, lo primero que se debe tener es una muestra representativa de hígado. Se ha debatido mucho en cuanto a qué cantidad de tejido se debe tener. En general, se considera que en las hepatitis agudas y crónicas el hígado tiene lesiones difusas, y que la biopsia hepática por aguja es representativa de todo el órgano. Es importante definir cuántos espacios porta se

Cuadro 1. Usos de la biopsia hepática en hepatitis crónicas
<ul style="list-style-type: none"> • Establecer el diagnóstico • Diagnóstico de lesiones incidentales • Valoración de la actividad histológica • Evaluación de los tipos de necrosis • Evaluación de cambios estructurales (estadio) • Claves para la etiología y posibles infecciones agregadas • Valoración inmunohistoquímica de antígenos virales • Monitoreo de las terapias

Cuadro 2. Sistema simplificado de puntuación para valoración de las hepatitis crónicas
1. Grado A. Inflamación portal y hepatitis de la interfase 0 Ausente o mínima 1 Inflamación portal sin necrosis 2 Necrosis leve de la interfase 3 Necrosis moderada de la interfase 4 Necrosis severa y difusa de la interfase
B. Actividad lobulillar 0 Ninguna 1 Inflamación lobulillar sin daño hepatocelular 2 Necrosis o apoptosis focal 3 Necrosis focal severa (necrosis confluyente) 4 Daño que incluye necrosis confluyente en puentes
2. Estadiaje 0 Sin fibrosis 1 Fibrosis limitada a los espacios porta 2 Septos fibrosis periportales o porta-porta, pero con relaciones vasculares intactas 3 Fibrosis con estructura alterada pero sin cirrosis obvia (fibrosis septal, fibrosis en puentes) 4 Probable o definitiva cirrosis

están observando, y se considera que cuando hay al menos de tres a cinco de ellos, la muestra es representativa. Se deben hacer de rutina las siguientes tinciones, hematoxilina-eosina para valoración general de la biopsia; tricrómico para fibras colágenas; retículo para valorar arquitectura; orceína para definir fibrosis verdadera versus colapso.

Es importante entonces, utilizar un sistema simple, reproducible y bien definido, con el fin de minimizar las diferencias subjetivas en el sistema de puntaje. El sistema simple propuesto por el Dr. Peter Scheuer cumple estas características y es ampliamente usado tanto en Europa como en Estados Unidos. En el cuadro 2 se definen cada uno de los parámetros por evaluar. Se han propuesto otros sistemas, sin embargo, su complejidad y múltiples parámetros por evaluar no permiten que tengan una aplicación práctica.

Con el fin de que haya menos variabilidad entre observadores, se propone el uso de los siguientes esquemas de estudio. Una vez aplicado el puntaje en la biopsia estudiada, se debe determinar, hasta donde sea posible, la etiología de la hepatitis crónica. Por lo tanto, es conveniente tener acceso a información clínica, incluyendo historia clínica, evolución, sintomatología, exámenes de laboratorio, inmunohistoquímica, serología e imagenología, con el fin de hacer una correlación clínico patológica adecuada para determinar una posible etiología.

Como ejemplo del abordaje semicuantitativo, el diagnóstico de una biopsia se puede escribir de la siguiente manera: hepatitis crónica, con actividad portal leve (2), actividad lobulillar severa (3), en estadio de fibrosis moderada (2), de etiología por virus de la hepatitis C.

Siempre debe tenerse en cuenta que la posibilidad o probabilidad de variación de muestreo puede suceder. Tanto la localización de la biopsia, si es lóbulo derecho o izquierdo, como el tamaño pueden llevar a error. Las muestras de longitud total menor de 20 mm han demostrado no ser consistentes con los hallazgos de muestras de mayor tamaño.

Por lo tanto, el tener conciencia de estos factores, cuidadosos intentos para minimizar la variación, entre observadores y la interpretación de los resultados, deberían asegurar la utilidad continua de la graduación y el estadiaje en la práctica clínica.

Lecturas recomendadas

- Scheuer P.J., Lefkovich J.H. Liver Biopsy Interpretation, 7th Edition. Philadelphia: Elsevier, 2006
- GastroInternational Working Party Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection, and nodular lesions of the liver: summary of recommendations developed by an International Working Party, supported by the World Congresses of Gastroenterology, Los Angeles, 1994. Am J Gastroenterol 1994;89:S177-81.

- Paz, MO, Brenes F, Karayiannis P, Jowett TP, Scheuer PJ, Thomas HC. Chronic hepatitis B virus infection. Viral replication and patterns of inflammatory activity: serological, clinical and histological correlations. J Hepatol. 1986; 3: 371-7.
- Salom I, Roman S, Macaya G, Fonseca J, Brenes F, Mora C, Martén A. Revisión retrospectiva de la prevalencia del virus de la hepatitis B en varios grupos de población. Rev Bol Trop 1990; 38: 83-6.
- Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. J Hepatol 1991;13: 372-374.

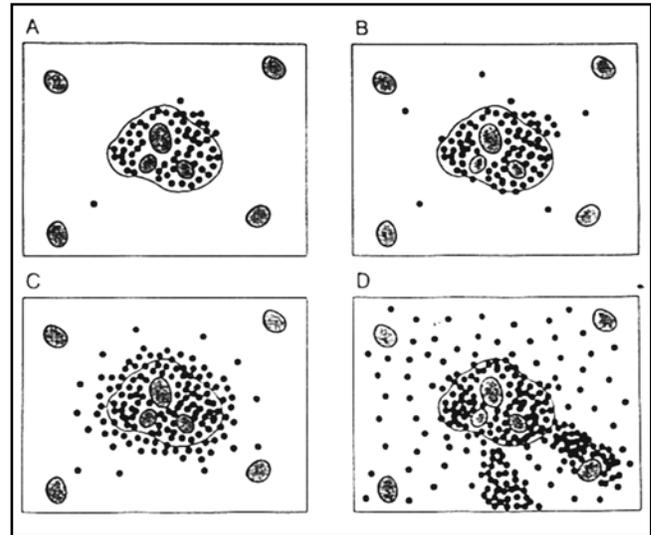


Figura 1. Grado de hepatitis de la interfase. A- Grado 1) inflamación portal leve sin necrosis. B- Grado 2) necrosis leve de la interfase. C- Grado 3) necrosis moderada de la interfase. D- Grado 4) necrosis severa y difusa de la interfase.

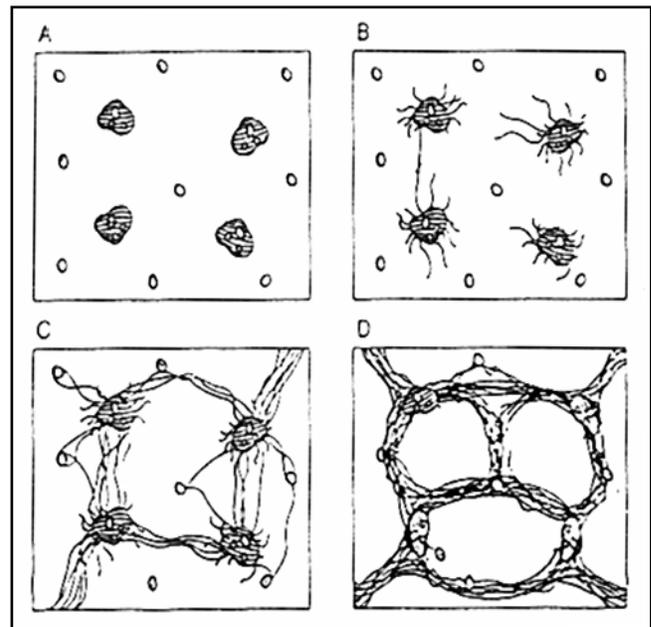


Figura 2. estadiaje A- Estadiaje 1) fibrosis limitada al espacio porta. B-Estadiaje 2) septos fibrosis periportales o porta-porta, pero con relaciones vasculares intactas. C- Estadiaje 3) fibrosis severa en puentes, con estructura alterada. D- Estadiaje 4) probable o definitiva cirrosis.

- Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis—an update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1409–17.
- R A Standish, E Cholongitas, A Dhillon, A K Burroughs, A P Dhillon. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut* 2006; 55: 569–78.
- Tsui W. New classification of chronic hepatitis and more. *Adv Anat Pathol* 1996;3:64–70.
- Saadeh S, Cammell G, Carey WD. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 196–200.
- Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Sem Liver Dis* 2003; 23: 47–58.
- Campbell MS, Reddy KR. The evolving role of liver biopsy. *Alim Pharmacol Ther* 2004; 20: 249–259.
- Rousselet MC, Michalak S, Dupré F. et al. Sources of variability in histological scoring of chronic hepatitis. *Hepatology* 2005; 257–264.
- Guido M, Ruge M. Liver biopsy sampling in chronic viral hepatitis. *Sem Liver Dis* 2004; 24: 89–97.

Histopatología de cirrosis y hepatocarcinoma por Virus B (Cirrhosis and hepatocarcinoma in HBV)

José A. Ramírez-Corrales

Resumen: Cirrosis por virus B: Se puede detectar en biopsia el antígeno de superficie con tinción de orceína (hepatocitos esmerilados) y por inmunohistoquímica (antígeno de superficie y anticore). Estadios de evolución: a) temprano o incipiente: nódulos no definidos, mucha fibrosis y alteración arquitectural; b) establecido: nódulos rodeados completamente de bandas fibroticas. estadio histológico: a) activo: necrosis e inflamación importante, colestasis; b) Inactivo: poca necrosis o inflamación, hepatocarcinoma: (tipos): trabecular, células claras, adenoides, sólido, escirroso. La inmunohistoquímica ayuda a definir el tipo usando los antígenos hepatocelulares, antígeno carcinoembrionario, citoqueratinas, cromogranina y sinaptofisina.

Descriptores: carcinoma hepatocelular; cirrosis; displasia hepatocelular; hepatocarcinogenesis por virus B.

Abstract: HBV cirrosis: The surface antigen can be detected by biopsy, orcein tincions (emery hepatocytes), and immunohistochemistry (surface antigen and anticore). Evolution Stages: a) Early or incipient (non-defined nodes, a lot of fibrosis and architectural alteration); b) established (nods completely surrounded by fibrotic bands). Histological

Stages: a) active (main necrosis and inflammation; and cholestasis); b) inactive (little necrosis or inflammation). Types of Hepatocarcinomas: trabecular—clear cells—adenoid—solid—scirrhous. The immunohistochemistry helps to define the type using the hepatocellular antigens, carcinoembryonic antigen, cytokeratin, chromogranins and synapto-physins.

Key words: hepatocellular carcinoma; cirrhosis, hepatocellular dysplasia; hepatocarcinogenesis by hepatitis B virus, emery hepatocytes, immunohistochemistry.

La mayoría de las cirrosis hepáticas se gestan después de hepatitis viral (B,C,D), y la mayor asociación de displasia hepatocelular y hepatocarcinoma se produce con el Virus B. También pueden originarse lesiones pre-malignas y malignas en hígados no-cirróticos (portadores crónicos de Virus B).

Definiciones

Cirrosis: proceso difuso del hígado con transformación del parénquima en nódulos completamente separados y rodeados por tejido fibroso. Los nódulos se producen por hiperplasia regenerativa después del daño hepatocelular.¹

Carcinoma hepatocelular: neoplasia maligna constituida por células que de alguna manera se diferencian como hepatocitos.²

Displasia hepatocelular: Cambio caracterizado por agrandamiento celular (células grandes) o alteración de la relación núcleo/citoplasma (células pequeñas), pleomorfismo nuclear, multinucleación, múltiples nucleolos e hiperromatismo nuclear.

El término “carcinocirrosis” no es adecuado. Se prefiere usar hepatocarcinoma en hígado cirrótico, como son la mayoría de estas neoplasias.

Manejo de la cirrosis

Lo más importante en un paciente con cirrosis es asegurar el diagnóstico y la causa; determinar el estadio de la evolución y el grado de actividad histológica así como la detección de hepatocarcinoma.

Diagnóstico

Procurar una biopsia con la mayor cantidad de tejido posible. Si es por aguja, es conveniente la laparoscopia, que permite valorar el aspecto macroscópico del hígado. Lo ideal es una biopsia quirúrgica en cuña, pero no siempre el paciente es sometido a laparotomía. También es útil la biopsia con aguja fina guiada por ultrasonido.

Métodos no invasivos como determinación serológica de ácido hialurónico combinada con ultrasonido en cirrosis

Patólogo. Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/20-21
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

por Virus B han demostrado gran utilidad. Asimismo, un sistema de puntaje de la severidad de la fibrosis en cirrosis compensada por Virus B por medio de ultrasonido, permite un diagnóstico más preciso de la cirrosis. Los datos histológicos fundamentales son nodularidad y fibrosis. Otros datos coadyuvantes son fragmentación de la muestra, estructura alterada, cambios hepatocelulares hiperplasia regenerativa, pleomorfismo, displasia de células grandes (cambio de células grandes), displasia de células pequeñas (cambio de células pequeñas), exceso de proteína transportadora de cobre.

Causa

En virus B, la correlación con antecedente clínico de transmisión y serología positiva es fundamental. La morfología macro y microscópica es semejante a otras causas (virus C, virus D, autoinmune). Puede detectarse presencia de (HBsAg) por medio de tinción de Orceína (hepatocitos esmerilados) y/o inmunohistoquímica (HBsAg y HBcAg). Sin embargo, no siempre están presentes o son detectables.

Estadio de evolución

Se considera un estadio temprano o incipiente cuando los nódulos parenquimatosos esbozan su formación y aún no están, claramente definidos, y hay fibrosis extensa y distorsión arquitectural. En estadio plenamente establecido, con nódulos bien definidos, rodeados completamente de bandas fibrosas, se considera proceso irreversible. Deben realizarse tinciones tricrómicas (Masson) y de reticulina.

Actividad histológica

Inactiva: Nódulos bien definidos, lámina neolimitante nítida sin necrosis erosiva (interfase), inflamación mínima limitada a los tabiques fibrosos. Necrosis focal mínima en los nódulos.

Activa: Interfase destruida por necrosis hepatocelular e inflamación, hepatocitos atrapados en los tabiques fibrosos, marcada inflamación en los tabiques, daño hepatocelular e inflamación en los nódulos.

Detección de hepatocarcinoma: Con buena correlación clínica, de imágenes y de laboratorio (serología viral, marcadores tumorales), una biopsia adecuada puede detectar hepatocarcinoma o lesiones preneoplásicas. Sin embargo, la biopsia por aguja, puede fallar en el muestreo exacto del área con carcinoma.

Hepatocarcinoma en hígado cirrótico por virus B

Importante el antecedente clínico de transmisión, serología viral y estadio de la cirrosis. La asociación más frecuente de hepatocarcinoma es con la infección con virus

B. Teóricamente, el DNA de este virus se integra al genoma del hepatocito huésped, lo que promueve la inserción de mutágenos a través de la activación de oncogenes, la inactivación de genes supresores tumorales, y de mutaciones del p53 y otros supresores. Biopsia preferiblemente guiada por ultrasonido o por laparoscopia, permite establecer diagnóstico de hepatocarcinoma y/o displasia y determinar tipo histológico (trabecular, adenoide, células claras, sólido, escirroso) y fenómenos acompañantes que ayudan al diagnóstico (patrón sinusoidal, invasión venosa). También permite detección de antígeno de superficie (HBsAg) por medio de tinción de orceína o de inmunohistoquímica. Con esta última técnica, ante duda de carcinoma hepatocelular o de otro tipo de neoplasia (colangiocarcinoma, metástasis) puede usarse batería de anticuerpos que aclaren diagnóstico, antígeno hepatocelular, antígeno carcinoembrionario, citoqueratina 8/18, citoqueratina 7/20, citoqueratina 7/19, cromogranina, sinaptofisina.

Lecturas recomendadas

- Scheuer, PJ; Lefkowitz, JH Liver Biopsy Interpretation Ch. 11 Pag 173 Sixth Edition WB Saunders, 2000.
- Ishak, KG. Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts Ch. 8 Pag 199, Pag 201 AFIP, 2001.
- Ganne-Carrie, N et al Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and additional value of liver cell dysplasia in patients with cirrhosis. 1996 Hepatology 23:112-8.
- Jalan, R et al Laparoscopy and histology in the diagnosis of chronic liver disease Q J Med. 1995 88:559-564.
- Hung, CH. Correlation between ultrasonographic and pathologic diagnosis of hepatitis B and C virus-related cirrhosis. J Gastroenterol 2003 38: 153-7.
- Ishak, K. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995; 22:696-699.
- Beasley, RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular. Cancer 1988; 61:1942-56.
- Moradpour, D; Wands, JR Hepatic oncogenesis. In: Zakim, D; Boyer TD, eds. Hepatology: A textbook of liver disease 3rd ed Pag 1490. WB Saunders, 1996.

Prevención en Hepatitis B

(Prevention in Hepatitis B)

Flor Guillén-Mora

Resumen: el virus de hepatitis B se propaga cuando la sangre o fluidos corporales de una persona infectada entra al cuerpo de una persona no infectada. Se ha demostrado que son infectantes la sangre, la saliva, el semen y las secreciones vaginales. Se han identificado cuatro formas de transmisión: vertical, contactos domiciliarios, sexual (horizontal) o por inyecciones o heridas de equipo contaminado, transfusión de sangre o tratamiento con derivados sanguíneos. Para la prevención de la transmisión del virus se utilizan medidas preventivas universales y la vacunación.

Descriptor: hepatitis B, transmisión, prevención, vacunación.

Abstract: The virus of hepatitis B propagates when the blood or corporal fluids of an infected person enters in the body of a noninfected person. It has been proved that blood; saliva, semen and vaginal secretions are infectious. Four ways of transmission have been identified: vertical, domiciliary contacts, sexual (horizontal), or by injections or wounds from contaminated equipment; blood transfusions, or treatment with blood derivatives. To prevent virus transmission, preventive universal measures and vaccination are used.

Key words: hepatitis B, transmission, prevention, vaccination.

Hoy en día, aproximadamente 2000 millones de personas en el mundo, están infectadas con el virus de la hepatitis B o lo han estado y más de 350 millones son portadores crónicos del virus y presentan un alto riesgo de muerte por cirrosis o cáncer de hígado. Cada año, cerca de un millón de personas mueren en el mundo debido a la infección causada por el virus de la hepatitis B convirtiéndola en una de las mayores causas de mortalidad y de gran preocupación de salud pública. El HBV está presente en todos los continentes y se clasifica, en cada país, con base en la prevalencia de la enfermedad en este mismo país: alta, intermedia y baja. La prevalencia de portadores del HBV varía de 0,1 a 2% en zonas de baja prevalencia (Estados Unidos de América, Canadá, y otros) del 3-5% en zonas de prevalencia intermedia (Japón, Asia, América) hasta 10-20% en zonas de prevalencia alta (China, y otros países).

Gastroenteróloga, Clínica San Agustín.

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/22-25
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

Definición

El HBV se propaga cuando la sangre o fluidos corporales de una persona infectada entra al cuerpo de una persona no infectada. Se ha demostrado que son infectantes la sangre, la saliva, el semen y las secreciones vaginales.

Se han identificado 4 formas de transmisión: de una madre portadora del HBV a su bebé en el momento del nacimiento; por contacto cercano en el hogar con portadores del HBV; por contacto sexual con una persona infectada; por inyecciones o heridas efectuadas con equipo contaminado, por transfusiones de sangre contaminada o por tratamientos con derivados con sangre contaminada.

Transmisión madre a hijo

La hepatitis B puede transmitirse a neonatos durante el periodo perinatal. Se ha podido observar que el 90% de los neonatos infectados pueden convertirse en portadores crónicos, así mismo, el 30% de los niños infectados entre el primer y quinto año de la vida se observa paulatinamente una disminución en relación con la edad de la infección. Por esta razón, algunos autores han demostrado que la infección crónica por virus B en lactantes nacidos de madres infectadas se previene en un 90% utilizando un esquema regular de vacunación y la aplicación de HBIg. Si el resultado de la prueba de sangre (HbsAg) es positiva el bebé debe recibir la primera dosis de la vacuna al nacer junto a HBIg. La segunda dosis a los 2 meses y la tercera a los 6 meses.

Contactos cercanos en el hogar con portadores del virus B

Todas aquellas personas, hijos o pareja que convivan en el hogar con portadores del virus B deben de tener cuidado en el manejo de secreciones de esta persona. Usar guantes si tiene que tocar sangre u otras secreciones del paciente, no compartir cepillos de dientes ni máquinas de afeitar, toallas, corta uñas, y otros objetos que pudieran tener restos de sangre del paciente portador del virus B.

Por contacto sexual con una persona infectada

Existen, definitivamente y en forma clara, relaciones sexuales de alto riesgo: actos sexuales sin protección, actos sexuales con muchas personas, relaciones sexuales con usuarios de drogas intravenosas, personas que cambian constantemente de parejas (homo y heterosexuales).

Por inyecciones o heridas efectuadas con equipo contaminado, por transfusiones de sangre contaminada o por tratamientos con derivados de sangre contaminada.

En este grupo se encuentran los usuarios de drogas intravenosas, por el uso de jeringuillas y todo lo relacionado como agua, calentadores, algodones contaminados con sangre infectada. Instrumentos contaminados a la hora de

hacerse tatuajes, piercing, perforaciones en alguna parte del cuerpo, uso de agujas en acupuntura. Reúne también personas hemofílicas o receptores habituales de transfusiones de sangre u otros hemoderivados y pacientes sometidos a hemodiálisis y trasplantes.

Factores de riesgo

Se pueden enunciar una serie de factores de riesgo para transmisión del HBV: tener relaciones sexuales con alguien infectado por el HBV, tener relaciones sexuales con más de una pareja, inyectarse drogas, relaciones homosexuales, vivir en el mismo hogar con alguien que padece de infección crónica del virus B, por razones de trabajo estar en contacto con sangre humana, tener hemofilia, viajar a lugares donde la hepatitis B es común, pacientes sometidos a hemodiálisis, transfusiones de sangre o hemoderivados frecuentemente. Por lo tanto, podemos hablar de dos vías de prevención fundamentales: medidas preventivas universales y vacunación.

Medidas preventivas universales

Utilización del preservativo del látex en relaciones sexuales. La eficacia de los condones de látex respecto a la hepatitis B es desconocido, pero su uso apropiado puede disminuir el riesgo de transmisión. Realizar la prueba de detección del HBV a todas las mujeres embarazadas. Evitar compartir objetos filosos como cortaúñas, cepillos de dientes, rasadoras, aretes, y otros. Prevenir tocar sangre o fluidos corporales. Usar guantes siempre y una solución de agua con cloro para limpiar derrames de sangre. Abstenerse de usar drogas ilegales y abuso de medicamentos inyectados. Utilización de instrumental estéril y personalizado en la realización de tatuajes, piercing y tratamientos de acupuntura. Los deportistas deben manejar con cuidado y asepsia las heridas con sangre. Pero fundamentalmente, aplicarse la vacuna contra la hepatitis B.

Vacunación

Actualmente, la vacunación da una protección entre el 90-95%. Se administra IM en el deltoides (hombro en adultos y en los niños en el muslo). Las campañas o programas de vacunación deben aplicarse a todas aquellas personas o grupos de personas potencialmente capaces de estar en contacto con el virus por lo tanto, se sugiere, en los siguientes casos: inmunizar a todos los bebés al nacer, todos los niños de madres HbsAg positivas y madres que desconocen los resultados de esta prueba, a niños y adolescentes entre 10-14 años (por el inicio de la actividad sexual y drogadicción), adultos que no han sido vacunados y que corren mayor riesgo de infección: presidiarios, población que cambia frecuentemente de pareja (homo y heterosexuales), pacientes en programas de trasplante de órganos, viajeros frecuentes a regiones de alta incidencia de enfermedad, personas hemofílicas, parejas y contactos sexuales de personas con infección aguda o crónica de la hepatitis B, personal de

instituciones de salud, personal de instituciones de discapacitados o instituciones mentales, usuarios de drogas intravenosas, personas que viajan a lugares de alta incidencia de la hepatitis B, y que permanecen por más de 6 meses en dichas regiones y mantienen relaciones sexuales.

A pesar de todas estas medidas, hay que insistir en las escuelas, los colegios y en la población en general, en la educación y prevención. Lo mejor para evitar la enfermedad y sus terribles consecuencias es educar al paciente en el tema mediante conferencias, panfletos, televisión, prensa escrita y cualquier otro medio de comunicación.

Lecturas recomendadas

- Shiraki K. Perinatal transmisión of hepatitis B virus and its prevention. *J. Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 Suppl: E L 1-15
- Salas Chaves et al. Prevención de la transmisión perinatal del virus B. *Rev. Costarric. Salud Pública* 2002; 11: 1-4.
- Hill JB, Scheffield JS, Kim MJ. Risk of Hepatitis transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002 June; 99:1049-52
- Poland GA, Jacobson RM. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J M* 2004; 351; 2832-8
- Bello Corredor M, Rodríguez Lay Lde L, Delgado González G, Díaz González M, Montalvo Villar MC, Gutiérrez Moreno A. Surveillance in children of mothers positive to hepatitis B surface antigen, 2000-2002. *Rev Cubana Med Trop* 2004;56: 31-34

Vacunación contra hepatitis B (Vaccination against HBV)

Allan Quesada-Olivares

Resumen: La prevención de la infección por virus B se basa en medidas generales como tamizaje de hemoderivados, prácticas sexuales seguras y uso de jeringas desechables. La inmunización activa es la estrategia más importante para evitar la infección y sus complicaciones. La inmunización pasiva es útil para prevenir la infección en situaciones especiales.

Descriptor: hepatitis B, inmunización

Abstract: The prevention of the infection by virus B is based on general measures such as screening of hemoderivatives, safe sex practices and use of disposable syringes. Active immunization is the most important strategy to avoid the infection and its complications. Passive immunization is used to prevent the infection in special situations.

Key words: hepatitis B, immunization.

Gastroenterólogo. Hospital de San Carlos

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/47-48
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

La prevención de la infección por Virus B (HBV) debe darse con base en tres estrategias:

Medidas generales

Las precauciones generales como el uso de jeringas desechables y métodos anticonceptivos de barrera tienen un rol preventivo importante. El cambio a prácticas sexuales seguras desde la aparición de la infección por VIH ha contribuido a una declinación de la incidencia de infección por HBV. También, el tamizaje rutinario de sangre y sus derivados (por HBsAg y Anti HBe) en los bancos de sangre ha reducido, grandemente, el riesgo de Hepatitis B post transfusional.

Inmunización activa

Esta es una estrategia importante para reducir el riesgo de infección crónica por el HBV y sus complicaciones posteriores por medio del uso de vacunas. El virus de hepatitis B tiene varios componentes antigénicos. El antígeno que se ha utilizado, en la producción de vacunas, desde 1981, es el HBsAg. Inicialmente, se dispuso de vacunas derivadas del plasma, con una alta efectividad (85-95% de individuos sanos vacunados desarrollaron anticuerpos contra el virus de HBV), pero el temor a la transmisión de otros agentes infecciosos llevó al desarrollo de vacunas recombinantes a partir de 1986. Estas últimas se obtienen insertando un plásmido que contiene el gen de HBsAg en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*). El producto final, luego de purificación, contiene más de 95% de proteína HBsAg y menos de 5% de proteína derivada de levadura; no se detecta DNA de levadura en la vacuna.

Aunque se conocen 4 subtipos de HBsAg, las vacunas protegen contra las cepas de virus de hepatitis por determinantes no relacionados con el subtipo.

La vacuna contra hepatitis B es segura y el temor a producir enfermedades relacionadas con su utilización, como enfermedades desmielinizantes, no ha sido apoyado por datos científicos. Incluso, puede utilizarse en mujeres embarazadas que se encuentren en grupos de riesgo para infección por virus B.

En 1991, la ACIP (Advisory Committee on Immunizations Practices) del Center for Disease Control, en Estados Unidos, recomendó una estrategia masiva para eliminar la transmisión de HBV, incluyendo la vacunación universal de recién nacidos. En 1995 se incluyó la vacunación universal de adolescentes, y en 1999 se extendió la vacunación a todas las personas, desde recién nacidos hasta los 18 años de edad, lográndose una reducción significativa de la incidencia anual de infección por virus de hepatitis B en Estados Unidos.

Con base en la experiencia de Estados Unidos, la Organización Mundial de la Salud ha recomendado, que

todos los países provean programas de inmunización universal a niños y adolescentes.

Hay grupos poblacionales de riesgo para los que la vacunación contra hepatitis B estaría indicada de acuerdo con la ACIP, todos los niños, todas las personas menores de 18 años, personas con riesgo ocupacional, incluyendo trabajadores de salud o trabajadores públicos que tengan contacto con sangre, personal y clientes de instituciones para discapacitados, pacientes con hemodiálisis; pacientes que reciben ciertos productos sanguíneos, como factores de coagulación, contactos intradomiciliarios y compañeros sexuales de portadores de HBV; adoptados de países donde la infección por HBV es endémica; viajeros internacionales que pasarán > 6 meses en áreas con alta tasa de infección por virus B y que tendrán contacto estrecho con la población, viajeros internacionales en viajes de corta duración a países con alta endemicidad de virus B que puedan tener contacto con sangre o mantener relaciones sexuales; personas con más de un compañero sexual en 6 meses, hombres que tienen sexo con hombres, drogadictos intravenosos, privados de libertad con largas condenas. El régimen estándar de vacunación es la aplicación de tres dosis administradas en forma intramuscular profundo en el deltoides (en adultos) o en el muslo (en niños).

En adultos, la dosis es de 1 ml (20 µgr), que se repite al mes y a los 6 meses, y en niños y adolescentes la dosis es de 0,5 ml (10 µ gr). En pacientes con hemodiálisis o inmunosuprimidos el esquema se mantiene pero se duplica la dosis de vacuna a 2 ml (40 µgr) por dosis. La protección contra el HBV, definida como título de Anti HBs (anticuerpo contra antígeno de superficie de virus B) ≥ 10 mIU/ml se incrementa con el número de dosis recibidas, alcanzando 16-40% con la 1ª dosis, 80-90 % con la 2ª dosis y 98-100% luego de la 3ª dosis en niños, y entre adultos, el título reportado ha sido de 20-30% luego de la 1ª dosis, 75-80% luego de la 2ª dosis y 90-95% luego de la 3ª dosis.

Hay factores que pueden incidir en una menor respuesta a la vacuna como son: personas mayores de 40 años, obesidad, género masculino e inmunodeficiencias.

La protección que se establece con el uso de la vacuna es duradera y estudios de seguimiento han demostrado, una protección sostenida hasta por 15 años, por lo que no se recomienda el uso de refuerzos, incluso si los niveles de anti HBs son indetectables.

El mantenimiento de niveles de anti HBs ≥ 10 mIU/ml no es esencial para protección ya que existe memoria inmunológica en los linfocitos B circulantes y linfocitos T, los que ante una nueva exposición a epítopes de HBsAg mostrarán proliferación celular, diferenciación y producción de anti HBs y citoquinas.

Inmunización pasiva

La inmunoglobulina inmune contra HBV se usa para prevenir infección en personas sin inmunidad demostrada en ciertas situaciones: hijos de madres HBsAg y HBeAg positivas deben recibir 0,5 ml de inmunoglobulina inmune en las primeras 12 hrs luego del parto en combinación con la vacunación, exposición a un pinchazo con una aguja infectada o contacto sexual; se recomienda dosis de 0,04-0,07 ml/kg, lo antes posible y no más de 7 días luego de la exposición, junto con un esquema de vacunación; pacientes portadores de virus B que reciben un trasplante hepático.

Lecturas recomendadas

- Davis J. Experience with hepatitis A and B vaccines. *Am J Med* 2005; 118(10 A): 7s-15s
- Centers For Disease Control and Prevention. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 40 (1991) (RR-13); 1-19
- Centers for Disease Control. Notice to readers update recommendations to prevent hepatitis B transmission-United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1995; 574-575
- Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers update recommendations to prevent Hepatitis B virus transmission-United States, *MMWR Morb Wkly Rep.* 1999; 48; 33-34
- Duclos P. Safety of immunization and adverse events following vaccination against Hepatitis B. *Expert Opin Drug Saf.* 2003; 2: 225-31
- Poland G. Evaluating existing recommendations for hepatitis A and B vaccination. *Am J Med.* 2005; 118: 16s-20s
- Mc Mahon BJ, Bruden DL. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination; results of a 15 year follow-up. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 333-341
- European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity?. *Lancet* 2000; 355: 561-65
- Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC, et al. Long term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet* 2005; 366(9494): 1379-84
- C Lee, Y Gong, J Brok, EH Boxall, C Gluud. Hepatitis B immunization for newborn infants of hepatitis B surface antigen positive mothers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 19; CD004790
- Poland GA, Jacobson Rm. Prevention of Hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2832-8
- Aggarwal R, Ranjan P. Preventing and treating Hepatitis B infection. *BMJ* 2004; 329: 1080-6

Hepatitis crónica por el virus B embarazo y prevención de la transmisión perinatal

(HBV chronic hepatitis: pregnancy and
prevention of perinatal transmission)

Sandra Chaves-Monge

Resumen: La probabilidad de evolucionar a hepatopatía crónica posterior a una infección por el virus B depende de la edad el 80 al 90% de los niños expuestos el primer año de vida desarrollarán la enfermedad. Se debe incluir la serología para el virus B en los exámenes de rutina del control prenatal. La inmunoprofilaxis pasiva y activa previene la infección perinatal del virus B. En las mujeres embarazadas portadoras de infección crónica por virus B con alta carga viral se documenta un 20-30% de transmisión al niño recién nacido. Las madres con alta carga viral deben ser tratadas con lamiduvina posterior a la semana 28 de gestación. El niño de madre con alta carga viral debe recibir dos dosis de HBIg y el esquema de vacunación. El niño de madre positiva con carga viral baja debe recibir dosis única de HBIg y esquema de vacunación completa. Se debe de realizar control serológico de anticuerpo y antígeno de superficie en el niño entre los 9 -15 meses de edad. La lactancia no está contraindicada.

Descriptor: hepatitis B; embarazo; hepatitis perinatal; Lamiduvina; gammaglobulinas.

Abstract : The probability to evolve to chronic liver disease post HBV infection depends on the age. Between 80 to 90% of children exposed in their first year of life will develop this disease. The serology for HBV must be included in the routine tests of perinatal control. The active and passive immunoprophylaxis prevents the perinatal infection of HBV. It has been documented that pregnant women carrying the HBV chronic infection with high viral burden have a 20-30% transmission to the new born child. Those mothers with high viral burden must be treated with lamiduvine after the 28th gestation week. The child of a mother with high viral burden must receive two unique dosages of HBIg and a complete vaccination scheme. Antibody and surface antigen serologic control must be done to the child between 9-15 months of age. Lactancy is not contraindicated.

Key words: hepatitis B; pregnancy; perinatal hepatitis; lamiduvine; gammaglobulin.

Gastroenteróloga, Hospital San Juan de Dios.

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/25-27
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

La infección crónica del virus de la hepatitis B constituye un problema de salud pública mundialmente, según datos de la Organización Mundial de la Salud. Cerca de 200 millones de personas han sido infectadas, más de 350 millones son portadores crónicos del virus, aproximadamente el 15 al 40% de las personas infectadas desarrollarán cirrosis, falla hepática, o carcinoma hepatocelular. La infección del virus B provoca de 500 000 a 1.2 millones de muertes cada año y es la décima causa de muerte en el mundo.

La prevalencia de la infección del virus varía marcadamente en las diferentes áreas o subgrupos poblacionales de acuerdo con su desarrollo socioeconómico y los factores de riesgo a que esté expuesto cada grupo. De esta manera, las regiones se han dividido de la siguiente manera: de prevalencia alta (> 8% de portadores de infección crónica: el 45% de la población global; riesgo de infección a lo largo de la vida más de un 60%; infección se adquiere a edad temprana; prevalencia moderada (2 a 7%) el 43% de la población global; riesgo de adquirir la infección del 20 al 60%; infección se adquiere edad temprana y adultos y prevalencia baja (<2 %) riesgo de adquirir la infección es menor de 20% infección en adultos y grupos de riesgo.

El comportamiento epidemiológico es importante de considerar dado que determina las principales vías de transmisión; en las zonas de alta prevalencia, la principal ruta de transmisión es la perinatal y en los primeros años de vida, en las zonas de moderada prevalencia, es importante la transmisión perinatal y la horizontal y en las de baja prevalencia, la infección se adquiere en la edad adulta y en población de alto riesgo.

Otro factor importante de analizar es que la probabilidad de evolucionar a hepatopatía crónica depende de la edad de exposición del individuo a la infección. En niños menores de 5 años menos del 5% presentan infección aguda sintomática; sin embargo, evolucionan a enfermedad crónica el 80 al 90% de los infantes expuestos durante el primer año de vida y en aproximadamente el 30 al 50% de los niños de 1 a 4 de años edad. En comparación con el comportamiento en el adulto, el 30 al 50% de las infecciones son sintomáticas y evolucionan a infección crónica el 2 al 10% de los pacientes.

En Costa Rica, de acuerdo con los estudios de seroprevalencia del CIIMA en diferentes poblaciones se clasifica como zona de baja prevalencia (0.5 a 1%) con excepción de la población de Pérez Zeledón donde se presenta una prevalencia moderada del 2 al 3% de infección.

Prevención de hepatitis B perinatal

Los objetivos del tratamiento del virus de la hepatitis van orientados a la erradicación de la infección con el establecimiento de la inmunoprofilaxis pasiva y activa. De

hecho, desde el inicio de la instauración de la inmunización activa con la vacuna autorizada desde 1982, se ha podido determinar una disminución de la incidencia de la hepatopatía crónica secundaria a la infección del virus B, así mismo, se ha observado una disminución de un 67% de la infección aguda por el virus.

En el estudio realizado en Japón, se observa que con la inmunoprofilaxis pasiva y activa entre los años de 1986 y 1994 en cuatro comunidades se protegió al 93.1% de los niños nacidos de madres portadoras, pero un 6.5% presentaron la infección, de estos se determinó probable infección in útero en el 31% de los niños, el resto se concluye que mostró infección perinatal.

Se ha determinado además, que en madres con alta carga viral, la transmisión al niño puede ser de un 28 al 30% a pesar de inmunoprofilaxis. Por lo tanto, considerando los factores previamente expuestos, es importante valorar al enfrentarnos a la infección del virus B y embarazo lo siguiente: a) la prevalencia de la infección del virus B en la población, b) determinar grupos de alto riesgo para la infección del virus B; c) determinar el estado serológico de la madre, incluir el HBsAg como examen de rutina en el control prenatal, en caso de positividad determinar estado del HBeAg, determinación de la carga viral (HBVDNA).

Si no existe serología en el control, realizar en el momento del ingreso hospitalario o controlar si se determina factor de riesgo durante el embarazo para adquirir infección. En la práctica clínica nos podemos enfrentar a diferentes situaciones Madre HBs AG positivo o HBeAg positivo, se puede determinar carga viral si la carga viral >100000 copias.

1. Lamivudina 100 mg diarios a partir de la semana 28 de gestación. Posterior al parto, la madre puede dar lactancia al niño. En el recién nacido: la aplicación de vacuna en las primeras 12 horas del nacimiento y completar esquema al 1-2 y 6 meses respectivamente. Se aplica 10ug IM de engerix B(R) o 5mcg por dosis si es la recombivax® intramuscular a nivel antero lateral del muslo (en neonatos e infantes) con una aguja # 22 a 25 con una longitud de 5/8 de pulgada en neonatos y de 7/8 a 1 pulgada en infantes. La vacuna debe ser almacenada 35-46 F (2-8 C) sin congelarse.

La aplicación de gammaglobulina para el virus B (HBIG) en las primeras 12 horas del nacimiento 0.5cc intramuscular a nivel de muslo con aguja # 22-25 con 7/8 de pulgada de longitud. Se aplicará al mismo tiempo que la vacuna, pero en jeringa y sitio diferente. Debe ser almacenada a 2-8 grados centígrados y no es conveniente congelarse. Si no está disponible, en el momento del nacimiento, se administrará lo antes posible antes de los 7 días del nacimiento y repetir la dosis de HBIG a los dos meses de edad.

Se realiza serología control HBsAg y HBsAc a los 9-15 meses posterior a cumplir el esquema de vacunación, no se debe realizar antes por el riesgo de medir los anticuerpos de la inmunoglobulina previamente administrada.

Si el niño presenta HBsAg negativo pero un nivel de anticuerpos menor de 10ccu/ cc se pueden administrar tres dosis adicionales (0-1-6 meses) y comprobar con serología al mes de finalizado el esquema o bien aplicar cada dosis y realizar serología al mes para determinar la necesidad de dosis subsecuentes.

2. Madre HBsAg positivo, HBeAg negativo, carga viral alta: se trata igual a como se expuso previamente.

3. Madre Hbs Ag Positivo, HBeAg negativo, carga viral baja: se administra el protocolo únicamente a nivel del recién nacido; vacuna como previamente está descrita; HBIG 0.5 CC intramuscular dosis única en las primeras doce horas del nacimiento.

4. Madre con estado serológico desconocido, determinar el estado serológico de la madre lo antes posible; administrar esquema de vacunación como descrito en las primeras 12 horas posteriores al nacimiento; definir necesidad de inmunoprofilaxis pasiva. Si el niño es de pretérmino con un peso menor de 2 Kg. aplicar la dosis de HBgI dado la baja inmunogenecidad demostrada de la vacuna en estos pacientes. La vacuna será aplicada en el momento en que el niño llegue a los 2 Kg. de peso o bien, cumpla el mes de edad y se encuentre estable. Si la serología es positiva, continuar con el esquema como está descrito en el primer apartado. Si el niño es de término o pesa más de 2 Kg. se administra la vacuna de acuerdo con lo previamente descrito. Si la serología resulta positiva se administra la inmunoglobulina lo antes posible en la primera semana posterior al nacimiento y se completa esquema de vacunación. Si la serología es negativa se completa esquema de vacunación.

Lecturas recomendadas

- Hiroshino, Toshihiko, Shigeo Ryou et al. Combined passive and active immunoprophylaxis for preventing perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state. *J Gastroenterol and Hepatology* 2004 :18:943-949.
- Mc Mahon BJ. Chronic Hepatitis B: Update of recommendations. *Hepatology*. 2003; 39:1- 5.
- Guide lines of perinatal care, American Academy Pediatrics (AAP) and American College of obstetrics and gynecology (ACOG) pages 209-210.
- Duan li. Preliminary study on the efficacy and safety of lamiduvine and interferon alfa therapy in decreasing serum HVB DNA level in HVB positive transgenic mice during pregnancy . *J Med Virol* 2005: 203-2007.
- D Lavanchy. Hepatitis B virus. Epidemiology disease Burden, treatment, and current emergency prevention and control measures. *J Viral Hepatitis* 2004 11:97-107.

- Van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral hepatitis*. 2003; 10:294-297.
- Anastasia Riukina; Chronic Hepatitis B: current and future treatment options. *Pharmacotherapy*. Posted 08 15 2002
- Mc Mahon B J . AASLD. practice guide lines: Chronic hepatitis B. AASLD Web site. En: [https:// www.aasld.org/eweb/ dynamic page](https://www.aasld.org/eweb/dynamic_page)
- Taylor M, García Z, Holts I et al. Seroprevalencia de los virus en la hepatitis A y B en grupos étnicos de Costa Rica. *Act Médic Costarric* 2001.43;153-158.

Tratamiento del virus de hepatitis B en el accidente laboral

(Treatment of hepatitis B virus in labor accidents)

Henry Zamora-Barquero

Resumen: La exposición accidental al virus B entraña alto riesgo de contagio de la enfermedad. Su manejo incluye: medidas preventivas en el manejo de los pacientes, vacunar y confirmar inmunidad de los trabajadores, uso de inmunoglobulinas y vacunación posterior al accidente y disponer de protocolos de reporte precoz y clínicas en el manejo de los accidentes.

Descriptor: Hepatitis B; accidente laboral; recomendaciones post exposición

Abstract: The accidental exposure to HBV encloses a high risk of the disease contagion. Its management includes: Preventive measures in patient management, vaccination and confirmation of workers immunity, use of immunoglobulins and vaccination after the accident; and availability of protocols for early reports and clinics for the management of accidents

Key words: Hepatitis B; labor accident; post exposure recommendations

Se define como exposición accidental al virus B de la hepatitis (HBV) a una lesión percutánea (pinchazo o corte) o contacto de mucosa o piel no intacta (quemadura, dermatitis) con tejido, sangre u otro fluido corporal potencialmente

Gastroenterólogo, Hospital México.

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/27-29
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

infectante (semen, secreciones vaginales y líquidos cefalorraquídeo, sinovial, pleural, peritoneal, pericárdico y amniótico). El riesgo de transmisión desde estos fluidos es desconocido.

Otros fluidos no se consideran con riesgo de transmisión salvo que estén contaminados con sangre (lágrimas, saliva, sudor), y en ese caso, el riesgo es extremadamente bajo. Es importante recordar que el HBV sobrevive en sangre seca a temperatura ambiente por lo menos una semana.

El riesgo de desarrollar hepatitis clínica luego de un pinchazo con aguja contaminada con sangre que contiene HBsAg y HbeAg, marcadores serológicos de replicación viral, varía entre el 22% y el 31%, y el riesgo de desarrollar evidencia serológica de infección B entre el 37% y el 62%. Si el HbeAg es negativo las cifras son 23-37% respectivamente.

La transmisión endémica o epidémica del virus B a trabajadores de la salud fue la norma hasta el advenimiento de la vacuna. La introducción de ésta y las medidas de prevención contribuyeron, en los EEUU, a un 95% de descenso en la transmisión ocupacional del virus a trabajadores de la salud entre 1983 y 1995.

En el ámbito laboral, que es el mejor estudiado, la transmisión de agentes patógenos presentes en la sangre entre pacientes y trabajadores de la salud está relacionada con la frecuencia de exposiciones capaces de permitir la transmisión; la prevalencia de enfermedad en la población fuente; el tipo de exposición a la fuente infectada; la efectividad del manejo post-exposición.

Los esfuerzos dirigidos a la prevención pueden reducir el riesgo, pero no lo eliminan. El reciente Consenso Europeo sugiere que la infectividad de los portadores HBsAg (+) HbeAg (-) se descarte por métodos de detección del ADN (marcador genético) en suero, recomendándose el test de Monitor-Roche. La transmisión se demuestra, idealmente, por comparación directa de la secuencia genómica entre el trabajador y el paciente receptor.

La transmisión desde trabajadores infectados a pacientes es posible por el contacto de instrumental o guantes contaminados con sangre del trabajador, con una herida abierta del paciente. El riesgo estimado de transmisión del virus B es de 2400 por millón de procedimientos quirúrgicos, mucho mayor que para el VHC y el HIV.

El debate acerca de la necesidad de realizar serología en individuos que desarrollan tareas en área de salud y que podrían ser fuente potencial de transmisión de patógenos sanguíneos, sigue en pie. Los aspectos científicos, éticos y legales y la efectividad de tal conducta requieren de profundo análisis y todavía no hay definición legal sobre ello.

Al respecto, la Conferencia de Consenso Canadiense referida a la prevención de accidentes en el ámbito laboral, llevada a cabo en 1998, recomienda confirmar la inmunidad adquirida post-vacunación en todo trabajador que va a realizar procedimientos con riesgo de exposición.

En el Reino Unido, la restricción inicial a realizar procedimientos invasivos en los trabajadores HBeAg positivos se extendió a los HBeAg negativos con viremia alta. En el resto de países europeos, no hay decisiones finales en este aspecto: evitar la exposición ocupacional a sangre es la primera medida para prevenir la transmisión del HBV; la inmunización y la terapia post-exposición son los componentes integrales de un programa completo de prevención de infecciones luego de la exposición al virus; todos ellos son elementos importantes de la seguridad laboral; los lugares de trabajo deben proveer a sus empleados con protocolos de reporte precoz del accidente, así como evaluación, asesoramiento, tratamiento y seguimiento de la exposición que pone en riesgo de sufrir infección; el acceso a los clínicos que puedan ofrecer cuidados post-exposición debe ser posible las 24 hs del día, incluyendo fin de semana; la inmunoglobulina específica y la vacuna deben estar disponibles en el momento.

El trabajador que ha sido vacunado pero tiene contacto con sangre o con pacientes y está en riesgo permanente de accidente punzante debe ser evaluado por anticuerpos (anti-HBs) 2-3 meses después de completado el esquema. Los no respondedores deben recibir otro esquema completo. La posibilidad de respuesta a este 2do esquema es del 30-50%. Los que no respondan deben ser aleccionados para evitar riesgos ya que son susceptibles de contraer la infección, y deberán recibir inmunoglobulina en caso de exposición accidental. No se recomienda evaluación posterior con anticuerpos ni refuerzo.

Cuadro 1.

Situación del individuo expuesto	Fuente HBsAg +	Fuente HBsAg -	Fuente desconocida
Vacunado. HBsAc > 10mU/ml	No recibe tratamiento	No recibe tratamiento	No recibe tratamiento
Vacunado. HBsAc < 10 mU/ml	Ig HB e iniciar plan de vacunación, o 2 dosis de Ig HB	No recibe tratamiento	Si pertenece a grupo de alto riesgo tratar como fuente HBsAg +
No vacunado	Ig HB e iniciar plan de vacunación.	Iniciar plan de vacunación.	Si es de alto riesgo Ig HB e iniciar plan de vacunación.

Si se constata que la fuente es infectante se procederá como se aclara en el esquema propuesto por la OMS, se realizará el estudio serológico del accidentado lo antes posible y no más allá de 72 hs de producido el accidente; el mismo será repetido a los 45 días, a los 3, 6 y 12 meses.

Recomendaciones generales de la OMS post-exposición al HBV

La Ig HB (0.06 ml/kg, IM) utilizada en casos de exposición accidental a una fuente HBsAg (+) ha demostrado una eficacia del 75% en prevención de la infección.

Cuando sea necesario, se debe emplear dentro de las 24 hs de ocurrido el accidente y puede aplicarse al mismo tiempo que la primera dosis de vacuna, en otro lugar. Si el plan de vacunación ya había sido iniciado debe continuarse como estaba previsto. (Cuadro 1)

Lecturas recomendadas

- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004; 39:857– 61.
- Lai CJ, Terrault NA. Antiviral therapy in patients with hepatitis B and cirrhosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2004 Sep; 33:629-54.
- Sleissenger y forfrtan Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas, Hepatitis Viral B. Editorial Panamericana sexta edición. 1206-1222.

Transmisión de hepatitis B de trabajadores de la salud a los pacientes

(Transmission of hepatitis B from health related workers to patients)

Ricardo Barahona-García

Resumen: Los trabajadores de la salud pueden transmitir enfermedades infecciosas a sus pacientes durante los procedimientos, por lo tanto, los trabajadores con infección por virus B y HB e Ag (+) o carga viral \geq a 10^5 20.000 copias/ml deberían evitar realizar dichos procedimientos, y recibir tratamiento, ser tamizados para detectar cualquier tipo de infección y ser vacunados tempranamente en su formación además, los pacientes tienen derecho a ser informados de estos riesgos antes de firmar el consentimiento informado.

Gastroenterólogo, Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/29-30
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

Descriptor: hepatitis B; trabajadores infectados; riesgo de transmisión

Abstract: Health related workers may transmit infectious diseases to patients during procedures. Therefore, those workers infected with HBV and HBeAG (+) or viral burden \geq to 10^5 20.000 copies/ml should avoid carrying out those procedures. They must be treated, sieved to detect any type of infection and vaccinated in the early formation. Besides, patients have the right to be informed of these risks before signing the informed consent.

Key words: hepatitis B; infected workers; risk of transmission

Abreviaturas: CDC, Center of Disease control and Prevention; PPE procedimientos propensos a exposición

La transmisión de enfermedades infecciosas de los trabajadores de la salud a sus pacientes es un hecho ampliamente documentado, dada la exposición al contacto parenteral o mucocutáneo con sangre infectada, ya sea directamente de la mano del trabajador o por contacto con instrumentos contaminados por el operador.

Por su alta infectividad y frecuente alta carga viral, la hepatitis B es la de mayor riesgo de transmisión, documentándose de 300 a 400 casos de infección a pacientes en un período de 20 años en Estados Unidos, incluyendo infección a múltiples pacientes por un solo cirujano.

En 9 estudios realizados, se reporta una incidencia de una lesión percutánea accidental, de al menos uno de los miembros del equipo quirúrgico que va desde un 1.3% hasta un 15.4% de las cirugías.

Se calcula que al menos un 1% de los cirujanos se encuentran infectados por el virus B, calculando el riesgo de infección en 0.24% por cada procedimiento realizado y una probabilidad del 57 al 100% de infectar, al menos, a un paciente en un período de 7 años de carrera o 3.500 procedimientos realizados.

El “Center of Disease control and Prevention” (CDC) ha definido los “procedimientos propensos a exposición” (P.P.E.) como aquellos que incluyen palpación digital de una aguja u objeto cortante dentro de una cavidad corporal o la presencia de los dedos del trabajador simultáneamente, con agujas u objetos cortantes en una cavidad pobremente visualizada o muy confinada.

Estos son, generalmente, cirugías torácicas, abdominales o ginecológicas y procedimientos odontológicos, aunque procesos menos complejos también han sido implicados.

Desde 1993, el Departamento de Salud de Inglaterra y Gales prohíbe a los trabajadores que son portadores de hepatitis B crónica con Hbe Ac (+) realizar estos

procedimientos, al igual que las guías del C.D.C. lo recomiendan desde 1991. Desde entonces, hay publicaciones que hacen ver la alta infectividad de algunos pacientes que son Hbe Ac (-) por tener virus mutantes, por lo que se recomienda basarse en los niveles de carga viral $\geq 10^5$ (20.000) copias/ml tal como se hace en Holanda. Otros proponen bajar el punto de corte a 10^4 (2.000 UI/ml) ó 10^3 (2.000 copias/ml) dada la fluctuación natural de la viremia.

Hay un gran debate legal, moral y ético sobre el derecho a la confidencialidad y derechos laborales de los trabajadores infectados, así como los derechos de los pacientes a conocer y aceptar el riesgo de ser atendido por los mismos, como parte del consentimiento informado.

Finalmente, con el advenimiento de tratamientos efectivos para disminuir la carga viral e infectividad, tales como lamivudina, adefovir y entecavir, los trabajadores de la salud deben ser tamizados para detectar infección por HBV, es conveniente que los infectados reciban tratamiento para proteger a sus pacientes, y lo más importante es insistir, en la necesidad de vacunación temprana, en etapa de formación, para el personal de salud.

Lecturas recomendadas

- Carman WF, Cameron SO. What should be done about hepatitis-B-infected health-care workers? *J Med Microbiol.* 2003;52:371-2
- E Ristinen, R Mamtani. Ethics of transmission of hepatitis B virus by health-care workers. *Lancet* 1998; 1381-1383.
- Ross RS, Viazov S, Roggendorf M. Provider-to-patient transmission of hepatitis B virus. *Lancet.* 1999;353:324-5
- Harpaz R, Von Seidlein L, Averhoff FM, Tormey MP, Sinha SD, Kotsopoulou K, et al. Transmission of hepatitis B virus to multiple patients from a surgeon without evidence of inadequate infection control. *N Engl J Med* 1996 334: 549-54.

¿A quién tratar?

(Who to treat?)

Marianella Madrigal-Borloz

Resumen: Aunque el objetivo óptimo del tratamiento de la Hepatitis B, sería la erradicación del virus, con las terapias con que contamos, en la actualidad, esto se consigue en un porcentaje mínimo de los pacientes. Por lo tanto, según el conocimiento actual, queda claro que el tratamiento que genera y logra mantener una supresión de larga duración del HBV DNA en niveles indetectables, reduce la incidencia de enfermedad hepática avanzada y hepatocarcinoma y este debería ser el objetivo que se plantee al tratar a los pacientes.

Gastroenteróloga, Hospital México

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/30-33
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

Para la decisión de qué pacientes tratar debe considerarse su perfil clínico, perfil serológico, bioquímico y valores de carga viral. En algunas ocasiones, el clínico completará el estudio con una biopsia hepática. Hay tres grupos de pacientes por considerar cuándo se evalúa el paciente para darle tratamiento y todos tienen criterios distintos que guiarán la decisión del médico tratante, a saber: pacientes con hepatitis crónica HbeAg positivo, pacientes con hepatitis crónica HbeAg negativo, pacientes con enfermedad hepática avanzada.

Descriptor: tratamiento, hepatitis crónica HbeAg Negativo, HbeAg positivo.

Abstract: Even though the optimum objective of hepatitis B treatment would be the eradication of the virus, therapies available nowadays only get this result on a minimum percentage of patients. Therefore, according to current knowledge, it is clear that the treatment that generates and keeps a long term suppression of HBV DNA at undetectable levels, reduces incidence of advanced liver disease and hepatocarcinoma, and this should be the objective when treating patients. When deciding which patients to treat, it should be considered their clinical, serological, and biochemical profiles, as well as the values of viral burden. Sometimes, the physician will finish the research with a hepatic biopsy. There are three groups of patients to be considered when deciding who to treat and all of them have different criteria that will guide the decision of the physician. The three groups include patients with: Chronic hepatitis HbeAg positive, chronic hepatitis HbeAg negative, and Advanced Liver disease.

Key words: treatment, chronic hepatitis HbeAg negative, chronic hepatitis HbeAg positive.

La meta óptima y final del tratamiento para hepatitis B, es en principio, la erradicación del virus. Sin embargo, en el estado actual de los conocimientos clínicos, farmacéuticos y biológicos esta opción se alcanza en un porcentaje muy bajo de los pacientes.

Así las cosas, se ha establecido otras metas de tratamiento, que con los instrumentos farmacológicos con que contamos hasta este momento, redunden en el mayor beneficio terapéutico y de pronóstico para los pacientes. El resultado que se derive del tratamiento en cualquier caso es uno y procura evitar las complicaciones a largo plazo: cirrosis, hepatocarcinoma y muerte, como evento final, tratando de proveer una supresión de larga duración del HBV DNA a niveles indetectables.

Como se revisó en capítulos anteriores, con respecto a la presentación clínica e inmunología de la enfermedad, hay diferentes etapas en las que se puede clasificar la enfermedad, que tienen sus características definidas. Así, recapitulando para decidir a quién tratar, tenemos:

Cuadro 1. Fases de la infección crónica por virus según la respuesta inmune

Definiciones	Criterios diagnósticos
Fase de inmunotolerancia	<ol style="list-style-type: none"> 1. HbsAg positivo > 6 meses 2. HbeAg positivo, Anti-Hbe negativo 3. DNA sérico > 20 000 IU/ml 4. niveles ALT persistentemente normales 5. Biopsia normal
Fase de Inmunoaclaramiento Hepatitis B Crónica Hbe Ag Positivo	<ol style="list-style-type: none"> 1. HbsAg positivo > 6 meses 2. HbeAg positivo, anti-Hbe negativo 3. DNA sérico > 20 000 IU/ ml 4. ALT persistente o intermitente ↑ 5. Biopsia: hepatitis viral Crónica (Score necroinflamatorio ≥4)
Estado de portador inactivo	<ol style="list-style-type: none"> 1. HbsAg positivo > 6 meses 2. HbeAg negativo, anti-Hbe positivo 3. DNA sérico < 20 000 IU/ ml o negativo 4. ALT persistentemente normales 5. Biopsia: ausencia de hepatitis significativa (Score necroinflamatorio ≤ 4)
Fase de reactivación Hepatitis crónica b HBeAg negativo (la mayoría de estos pacientes tienen variantes del promotor core o precore)	<ol style="list-style-type: none"> 1. HbsAg positivo > 6 meses 2. HbeAg negativo, anti-Hbe positivo 3. DNA sérico > 2 000 IU/ml 4. ALT persistentemente o intermitente ↑ 5. Biopsia: hepatitis crónica (Score necroinflamatorio ≥ 4)

Yim HJ, Lok ASF. Hepatology. 2006;43:S173-S181.

Normalmente, debemos considerar el tratamiento de pacientes con fases de inmunoaclaramiento (hepatitis crónica HbeAg positivo) y reactivación (hepatitis crónica HbeAg negativo).

Los primeros corresponden, predominantemente, a los infectados con virus tipo “wild-type” o “virus salvaje”. Los del grupo con HBeAg negativo en general, son pacientes infectados con variantes del promotor core basal o precore. Por motivos operativos entonces, las metas de tratamiento difieren entre estos dos grupos.

Para los pacientes con HBe Ag positivo, además de la supresión viral, el segundo objetivo de la terapia sería, seroconvertir el HBeAg positivo a negativo, junto con la positivización del anticuerpo correspondiente: a saber anti HBeAg positivo. Aunque el mantenimiento de la seroconversión puede verse afectado por múltiples variables, la terapia antiviral prolongada y un período de consolidación con tratamiento luego de la aparición del antiHBeAg podría estar relacionada con una mayor durabilidad de esta seroconversión. De esta manera, se postula lograr una rápida seroconversión y luego mantener la terapia por 6 meses a un año, posterior a la aparición del antiHBe, con la subsecuente valoración para detectar recidivas.

En contraste, los pacientes portadores, en un inicio de enfermedad con HBe Ag negativo necesitarán una mayor duración de la terapia para mantener la supresión del DNA.

No hay un marcador serológico, como en el otro grupo de pacientes para valorar el éxito de la terapia y las recaídas son muy altas si se suspende el tratamiento, luego de un año de terapia. (Hasta de un 90 % aún con potentes antivirales). Aunque estos pacientes tienen títulos basales (pre tratamiento), más bajos.

Evidentemente, para la escogencia de los tratamientos, hay que conocer las características de los virus, en los dos grupos. Por ejemplo: el perfil de resistencia del virus, es particularmente importante en el grupo HBeAg negativo, por la necesidad de tratamientos a largo plazo. En el grupo HBe Ag positivo, que generalmente tiene altos títulos de cargas virales, se requiere seleccionar un agente con alta potencia antiviral, para lograr supresión antiviral rápida y efectiva.

Para escoger los candidatos a tratamiento, se ha publicado múltiples estudios y guías que pretenden regular la selección de los candidatos por tratar.

Entre los documentos más utilizados para la norma de este postulado se encuentran las guías prácticas de la Asociación para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD) y la publicación “A treatment Algorithm for the management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States : An Update”, escrito por un panel de expertos hepatólogos de USA (Dr Keeffe y colaboradores.)

La AASLD recomienda, en sus guías, el tratamiento. Se debe tratar:

- Pacientes con infección crónica con HBeAg positivo y negativo, con niveles de ALT séricos de por lo menos 2 veces por encima del límite superior del valor normal y una carga viral de más de 20,000 IU/ml.
- Pacientes con HBeAg positivo, mayores de 40 años, con ALT 1-2 veces por encima de valor máximo normal o con familia de hepatocarcinoma: considerar biopsia y tratar de ser necesario.
- Pacientes con HBeAg negativo con ALT 1-2 veces por encima del valor límite superior normal y HBV DNA entre 2000 y 20 000: realizar biopsia hepática, y tratar si es necesario.

El panel de expertos hepatólogos sugiere para el tratamiento de la enfermedad.

- El algoritmo para los pacientes con HBeAg positivo es similar a las guías de AASLD. Estableciendo niveles normales máximos de 30 IU/ml en hombres y 19 IU en mujeres
- Para pacientes HBeAg negativo proponen:
 - Tratar a los pacientes con cualquier elevación de ALT sérica con niveles de HBV DNA mayores de 2000 IU/ml

- Si el paciente es mayor de 35-40 años: aun con transaminasas normales, considerar biopsia y tratar si hay evidencia de enfermedad.

Pacientes con enfermedad hepática avanzada por Virus B

Diferentes estudios han demostrado que la supresión viral inducida en pacientes con cirrosis en estadios avanzados de la enfermedad (con lamivudina), se ha asociado con reducción significativa de descompensaciones o desarrollo de hepatocarcinoma, comparado con placebo.

En estos pacientes, con enfermedad hepática avanzada es importante enfatizar que no hay que considerar los niveles de transaminasas para la decisión de tratamiento y que los niveles de HBV DNA son mucho menores. Aunque se encuentra en estudio, el nivel para determinar el dar tratamiento, las guías de AASLD y el algoritmo propuesto por hepatólogos de los Estados Unidos de América sugieren un nivel de 2000 IU/ml para determinar inicio de tratamiento, en pacientes con cirrosis compensada.

Para pacientes con cirrosis descompensada, cualquier nivel de HBVDNA en suero, es criterio de tratamiento y eventualmente, habría que evaluar el caso para trasplante hepático.

Cuadro 2. Recomendaciones de tratamiento

STATUS HBeAg	2007 Guías AASLD	Algoritmo US 2006
	¿A quién tratar?	¿A quién tratar?
HbeAg positivo	1. DNA > 20 000 IU/ml y ALT > 2 X ULN 2. Valorar biopsia: Paciente ≥ 40 años, ALT 1-2 X ULN o AFP HCC. Tratar según resultado	1. DNA ≥ 20 000 IU/ml y ALT por encima del valor normal 2. Valorar biopsia: ALT normal y edad > 35-40 años Tratar según resultado
Medicamentos preferidos	Adefovir, Entecavir, o Peg-Interferon	Adefovir, Entecavir, o Peg-Interferon
Duración de la terapia	Continuar 6 meses posterior a la seroconversión : HBeAg → anti-HBe	Continuar 6 a 12 meses posterior a la seroconversión : HBeAg → anti-Hbe y DNA negativo
HbeAg negativo	1. DNA > 20 000 IU/ml y ALT > 2 X ULN 2. Valorar biopsia: DNA ≥ 2 000 IU/ml y ALT 1-2 x ULN Tratar según resultado	1. DNA ≥ 2 000 IU/ml y ALT por encima del valor normal 2. Valorar biopsia: ALT normal y edad > 35-40 años Tratar según resultado
Medicamentos preferidos	Adefovir, Entecavir, o Peg-Interferón	Adefovir, Entecavir, o Peg-Interferón
Duración de la terapia	1. Interferón Pegilado: 1 año 2. Agentes orales: Tx a largo plazo	1. Interferón Pegilado: 1 año 2. Agentes orales: Tx a largo plazo

Las recomendaciones anteriores son tomadas del documento Module, Virologic Monitoring in Hepatitis B: Tools for determining Treatment Candidacy and Response By: KrisV.Kowdley;MD;FACP;FACG;FASGE;AGAF. CLINICAL CARE OPTIONS y se requiere hacer las siguientes acotaciones:

1. Al momento de las publicaciones y redacción de guías, la telvivudina no había sido aprobada para el tratamiento de Hepatitis B por FDA. Actualmente, ya está aprobada para este tratamiento y se colocaría dentro de la categoría de medicamentos preferidos en ambos tipos de pacientes.
2. Se propone como nuevo valor límite superior normal (ULN en inglés), para ALT: 30 IU/ml en hombres y 19 IU/ml en mujeres.

Cuadro 3. Pacientes con enfermedad hepática crónica Avanzada	
	<i>¿A quien tratar?</i>
Cirrosis compensada ¹	1. DNA HBV > 2 000 IU/ ml 2. No considerar para decisión niveles de transaminasas
Cirrosis Descompensada	1. Cualquier nivel positivo de DNA HBV 2. No considerar para decisión niveles de transaminasas 3. Evaluar caso para trasplante hepático 4. No utilizar interferón pegilado

¹. Actualmente, se encuentra en estudio niveles de DNA por considerar para para el tratamiento de la cirrosis y según la opinión de algunos expertos hepatólogos, cualquier nivel positivo de DNAHBV, en un paciente con cirrosis, es criterio de tratamiento, aunque quede a criterio del clínico si tratar u observar al paciente, por una eventual descompensación.

Queda claro que para decidir qué pacientes tratar, en la actualidad, es indispensable, contar con una excelente evaluación clínica, serología completa, determinación de pruebas de función hepática y determinación de carga viral. En algunos casos, se requerirá la biopsia hepática y esta necesidad será determinada en cada caso, en forma individual por el clínico, que evalúe al paciente.

Lecturas recomendadas

- Emmet B.Keeffe, Douglas T.Dieterich, Steven-Huy B.Han, Ira M. Jacobson, Paul Martin, Eugene R Schiff, Hillel Tobias, Teresa L Wright. A treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: An Update. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:936-962.
- Ira M. Jacobson, Norman Gitlin. Chronic Hepatitis B. Clin in Liver Disease. 2007; 11: 4
- Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GKK, Merican I, Mc Caughan G, Gane E, Kao JH, Omata M. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. Liver Int. 2005; 25:472-489
- American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), Viral Hepatitis Guidelines.

Virus B e interferón

(Virus B and interferon)

Gerardo Avendaño-Alvarado

Resumen: La aparición de nuevas drogas y formas de diagnóstico, han transformado la hepatitis crónica B de una enfermedad fatal a una manejable y aún curable. Se distinguen dos tipos de enfermedad crónica por virus B, la que se desarrolla con antígeno e positivo y la que cursa con antígeno e negativo. La enfermedad crónica puede presentarse con ALT normal, ALT en continua elevación, fluctuaciones de ALT sin llegar a ser normales o elevaciones intermitentes. El éxito de la terapia antiviral para el virus B incluye, suprimir la replicación viral al nivel más bajo posible, lograr mejoría bioquímica e histológica y prevenir el desarrollo de complicaciones. Existen dos estrategias de tratamiento para el virus B, una de duración limitada (interferones) y otra de largo plazo (análogos nucleós(t)idos). Existen factores que influyen favorablemente la respuesta al tratamiento con interferón: niveles bajos de HBV DNA, niveles altos de ALT, niveles bajos de HBeAg y genotipos A y B. En el manejo de la enfermedad crónica tanto por virus B e (+) y e (-) se han utilizado interferón alfa y actualmente el interferón pegilado α -2a. El interferón pegilado también ha mostrado ser superior al interferón simple en cuanto a normalización de ALT, pérdida del HBe y pérdida sostenida del HBV DNA. El interferón pegilado también ha mostrado ser superior a la terapia combinada o a la lamivudina sola en cuanto a rangos de respuesta y seroconversión en e (+) y e (-). En los pacientes e (-) sigue existiendo controversia por ameritar tratamiento a largo plazo el uso de interferón o iniciar con análogos nucleósidos.

Descriptores: tratamiento, virus B hepatitis, interferón pegilado

Abstract: The appearance of new drugs and new forms of diagnosing has transformed chronic hepatitis B from being a lethal disease to becoming a treatable and even curable disease. There are two kinds of chronic hepatitis B, one that develops with antigen e positive and the other one with antigen e negative. This chronic disease can appear with normal ALT, ALT continuous elevation, and ALT fluctuations without becoming normal or intermittent elevations. The success of the antiviral therapy for HBV includes, suppressing the replicative state to the lowest level possible, getting biochemical and histological amelioration; and preventing

the development of complications. There are two strategies for HBV treatment, one with limited duration (interferon) and the other long term treatment (nucleotide analogue). There are factors that influence satisfactorily, the response to the treatment with interferon: low levels of HBV DNA, high levels of ALT, long levels of HBeAg and A & B genotypes. Alpha interferon and more recently Pegylated α -2a have been used for the management of HBVe (+) and HBVe (-). The Pegylated interferon has shown to be more effective than conventional interferon, in terms of ALT normalization, HBe loss, and sustainable loss of HBV DNA. The Pegylated interferon has also shown to be superior to the combined therapy or only to lamivudine, in terms of range response and seroconversion in e (+) and e (-). There is still controversy when treating patients with e (-) who need long term usage of interferon or those who need to start nucleoside analogue.

Key words: treatment, hepatitis B virus, pegylated interferon

El éxito de la terapia antiviral para el virus B incluye suprimir la replicación viral al nivel más bajo posible, lograr mejoría bioquímica e histológica, prevenir el desarrollo de complicaciones.

Factores que influyen favorablemente la respuesta al tratamiento son: niveles bajos de HBV DNA; niveles altos de ALT; niveles bajos de HBe; genotipo A y B de mejor respuesta.

Interferones y Hepatitis B

Los primeros análisis farmacoeconómicos para el tratamiento de la hepatitis B fueron conducidos en 1990 y se concentraron específicamente en el interferón y la lamivudina y es desde 1992 en que el interferón alfa fue aprobado en los Estados Unidos como terapia de duración limitada en el manejo del virus B. Los interferones constituyen un grupo de moléculas mensajeras o citoquinas que son sintetizadas en diversas células del organismo como leucocitos, linfocitos, fibroblastos, plaquetas y macrófagos en respuesta a infecciones virales o bacterianas y tienen un rol central en la respuesta inmune a patógenos. A estos se les conocen propiedades antivirales (al interferir con la replicación de RNA o DNA viral) inmunomoduladoras, antiproliferativas, antiangiogénicas y antitumorales.

Existen aproximadamente 20 formas de interferón en los humanos incluidos el alfa-2a, alfa-2b, beta, gamma y el omega. A algunos de ellos se les ha encontrado actividad antiviral directa contra el virus B de la hepatitis, siendo el único medicamento de duración limitada que reduce y elimina la infección por el virus en pacientes crónicamente infectados, por lo que se ha utilizado en el manejo tanto de pacientes e-positivos como de e-negativos. Al unirse el interferón a la superficie de la células infectadas se inicia

Gastroenterólogo. Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/34-37
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

una serie de señales intracelulares con liberación de un número de efectores proteicos, estas proteínas tienen un efecto inhibitorio sobre la replicación y función viral.

Actualmente, se dispone de dos tipos de interferón alfa, el simple o estándar y el pegylado.

El interferón alfa-2b estándar (no así el alfa-2a) ha sido aprobado por la FDA desde 1992 para el tratamiento de la infección crónica por virus B antígeno e positivo y negativo. La estrategia del tratamiento del virus B con interferón es el mantener la respuesta mientras el paciente se encuentre en tratamiento y el de lograr una respuesta sostenida una vez finalizado el mismo.

Interferón simple y Hepatitis crónica B antígeno e positivo.

El objetivo del tratamiento en la hepatitis B antígeno e (+) es la pérdida del HBeAg con o sin seroconversión a anti-Hbe, supresión de HBV DNA viral a niveles bajos o indetectables y normalización de los niveles de transaminasas. La dosis recomendada de interferón alfa-2b estándar es de 5 millones de unidades por día o 10 millones tres veces a la semana por cuatro a seis meses. Los resultados de cinco metanálisis han encontrado normalización de las transaminasas en un 25% de los casos, aclaramiento del antígeno e en un 25%, pérdida sostenida del DNA en un 23% y aclaramiento del antígeno de superficie en un 6%.

Los estudios de seguimiento a plazo (2 a 8 años) han encontrado pérdida del antígeno de superficie en un 11.4% de los tratados comparados con el 2.6% de los controles. Existen una serie de factores predictores que incrementan la respuesta al interferón como son: ausencia de inmunosupresión, sexo femenino, corta duración de la enfermedad, adquisición horizontal, historia de hepatitis aguda que ha cursado con ictericia, origen no asiático, niveles altos de ALT (más de dos veces el nivel basal), DNA HBV <100,000 copias /ml, y altos niveles de actividad de la enfermedad por biopsia hepática.

Interferón simple y Hepatitis crónica B antígeno e negativo.

El objetivo del tratamiento de la hepatitis B HBeAg (-) incluye suprimir o alcanzar los niveles más bajos posibles de HBV DNA y normalizar las transaminasas. Los pacientes e negativos generalmente requieren tratamiento más prolongado y típicamente progresan a la cirrosis más rápidamente que los e positivos. El umbral del HBV DNA que se utiliza para iniciar tratamiento es más bajo ≥ 10 (4) copias/ml, ya que el 50% de los casos tienen enfermedad activa cuando los niveles de HBV DNA son <10 (5) copias.

Se prefiere utilizar lamivudina, adefovir o entecavir como drogas de primera línea a los interferones cuando se

requiera tratamiento a largo plazo y sobre todo por la baja resistencia al adefovir y al entecavir. Las recaídas son comunes cuando se detiene la terapia oral lo que sugiere que el tratamiento posiblemente deba continuarse a largo plazo, esto aún sin precisarse.

El interferón α -2b para la hepatitis B e (-) se ha recomendado de 5-6 millones tres veces por semana por 12 a 24 meses. Entre el 40 a 90% responden al interferón después de 6 meses de tratamiento, pero del 30 al 90% recaen al suspender el tratamiento y con probabilidad de desarrollar mutantes. La respuesta sostenida después de 12 meses es alrededor del 20 al 25%, a los que se les continúa el tratamiento por otros 12 meses tienen un 32% de posibilidades de perder el antígeno de superficie. En cuanto el seguimiento a largo plazo (media de 6 años) ha mostrado que el 27% de ellos llegan a presentar respuesta bioquímica.

Interferones pegylados y tratamiento del virus b

El interferón alfa es producido de forma biosintética por ingeniería genética, es el producto de un gen interferónico de leucocitos humanos clonado, insertado y expresado en bacterias *E.Coli*. El interferón pegylado se crea por la unión covalente del interferón estándar o simple al bismonometoxipolietilenglicol. El polietilenglicol es un polímero inerte que al incorporarse al interferón disminuye su aclaramiento aumentando la vida media del medicamento, permitiendo así su administración a una vez a la semana. La estructura del polietilenglicol afecta, directamente, las propiedades farmacológicas del fármaco, más concretamente el tamaño, y la ramificación del grupo PEG (lineal o ramificada de la cadena de polietilenglicol), determinan las propiedades del medicamento, absorción, distribución y eliminación. Por las características de la pegylación se dispone de dos interferones el α -2a (40 kDa) y el α -2b (12 kDa), ambos con diferente farmacocinética (que difieren por sus diferentes tamaños y uniones) misma que no se discutirá por no ser el propósito de esta revisión.

Los interferones pegylados, α -2a y α -2b, por su larga vida media, tienen un impacto sobre los beneficios clínicos comparados con el interferón convencional. El interferón pegylado es razonablemente tolerado en el paciente adulto y menos del 7% de ellos discontinúan la terapia por efectos secundarios. Las reacciones adversas, son las mismas descritas para el interferón simple, la adición de lamivudina a la terapia no altera el perfil de tolerabilidad del interferón. Los efectos adversos comúnmente descritos son pirexia, fatiga, mialgias, cefalea, pérdida de apetito, alopecia, artralgias, diarrea, reacción local en el sitio de inyección y depresión en el 5% de los casos.

Los efectos adversos severos se presentan en similar proporción (2-7%) tanto en los e positivos como negativos,

siendo los más serios infecciones asociadas en el 1-2% de los casos y desórdenes tiroideos en menos del 1%.

Las anomalías de laboratorio se llegan a presentar en el 37% de los pacientes y las más comunes son aumento de ALT, neutropenia y trombocitopenia. La aparición de efectos adversos severos y modificaciones importantes en el conteo de plaquetas o leucocitos pueden obligar a modificar o suspender la dosis.

La Asociación Europea para el estudio de las enfermedades del hígado recomiendan en pacientes portadores de enfermedad crónica e positivo o e negativo sin cirrosis y en quienes tienen niveles de ALT que superan dos veces el nivel basal, el uso de interferón α -2a en pacientes en quienes no esté contraindicado; si está contraindicado o no sea tolerado, debe considerarse el uso de lamivudina, adefovir.

La Asociación Americana para el estudio de enfermedades del Hígado recomiendan interferón α , lamivudina o adefovir para pacientes e positivos o e negativos con enfermedad hepática crónica compensada con niveles de ALT que también superen dos veces el valor basal.

El tiempo recomendado de tratamiento con interferón es de 6 meses para los e positivos y de 12 meses para los negativos.

Interferón pegylado y Hepatitis crónica B antígeno e positivo

La hepatitis crónica B HBeAg positiva se caracteriza por altos niveles de viremia y un aumento persistente o intermitente de ALT. Con el desarrollo del interferón pegylado el manejo de la hepatitis B ha cambiado, obteniéndose mejores respuestas sostenidas tras el tratamiento en comparación con el interferón tradicional y/o el uso de análogos nucleósidos. Los diferentes estudios clínicos realizados hasta ahora, han demostrado mejores respuestas sostenidas tras el tratamiento del virus B con interferón pegylado en comparación con los pacientes que recibieron interferón alfa tradicional. El perfil farmacocinético del interferón pegylado permite que las concentraciones del fármaco se mantengan constantes durante la semana de intervalo de su administración logrando mejores respuestas.

A la fecha, el estudio multinacional fase III de 814 pacientes y publicado en Hepatology del 2004 es el mayor estudio randomizado en el que se evalúa la eficacia y seguridad del interferón pegylado alfa-2a más placebo, vs interferón pegylado más lamivudina vs lamivudina sola, los tres grupos de pacientes mostraron características similares en cuanto a edad, peso, origen y niveles de ALT; el tratamiento se dio durante 48 semanas con seguimiento por 24 semanas más (semana 72).

Con el interferón en monoterapia se logró seroconversión sostenida a anti HBe en el 32% de los casos a la semana 72 (comparado con el 25% del interferón simple), del 27% del interferón con lamivudina y del 19% de lamivudina sola, esto demuestra que la combinación de interferón más lamivudina no es superior a interferón solo en cuanto a seroconversión; en los pacientes con niveles de ALT menores de dos veces el valor basal no se recomienda llevar a cabo tratamiento. En tanto que la caída sostenida del HBV DNA <100,000 copias/ml (respuesta virológica) fue del 34% en el grupo de terapia combinada interferón y lamivudina, del 32% de interferón monoterapia (diferencia no significativa) vs 27% de lamivudina sola, sin embargo, la supresión del HBV DNA no mejora la seroconversión. En cuanto a la seroconversión a anti HBs esta fue del 3% en el grupo de terapia combinada, con interferón monoterapia en el 4% y 0% de lamivudina. Con respecto a la normalización de transaminasas se logró en 39% con interferón solo vs 41% interferón combinado (sin diferencia significativa) y del 28% con lamivudina.

La mejoría en los rangos de respuesta y de respuesta sostenida con el uso del interferón pegylado, hace que esta forma de interferón sea vista como una fuerte opción en el manejo de los pacientes e positivos; siendo superior al interferón simple, a la terapia combinada y más aún al uso de lamivudina.

En otro estudio comparativo de interferón pegylado α -2a versus interferón simple y publicado en el J. Viral Hepatology del 2003, en el que se buscaba como puntos finales, pérdida del HBeAg, normalización de transaminasas y disminución del HBV DNA a <500,000 copias/ml, la respuesta combinada (DNA <500,000 copias/ml, normalización de ALT y pérdida del antígeno e), para los que recibieron interferon pegylado fue del 24% comparados con el 12% de los que recibieron interferón simple. La dosis óptima de interferón fue de 180 ug/semana la cual se asoció a un 28% de respuesta combinada y de un 33% de seroconversión. Con el interferón pegylado se logró una rápida disminución cuantitativa del HBeAg comparado con el interferón convencional y una marcada disminución del HBV DNA.

Incluso en pacientes difíciles de tratar llámese aquellos con ALT <2 veces su valor basal y con alta carga viral >10 (8.5) por ml presentaron pérdida del HBeAg en un 44% comparado con el 17% de los que recibieron interferón simple, en relación a los genotipos se ha encontrado que el genotipo B responde mejor al interferón pegylado que el genotipo C, y ambos genotipos B y C responden mejor con el interferón pegylado que con interferón convencional. En relación a la elevación de ALT, se ha encontrado que los aumentos durante el tratamiento no se relacionan a respuesta al tratamiento.

Interferon pegylado y hepatitis crónica B antígeno e negativo

La hepatitis crónica HBe Ag negativa es el resultado de mutaciones en la región core o precore que suprimen la expresión del HBe Ag. Esta variante serológica se cree representa la última fase de la infección por el virus B caracterizada por un progresivo daño al hígado que puede llevar rápidamente a cirrosis (rangos del 8-10 % comparados con el 2-5 % de los e positivos) o al carcinoma hepatocelular. En relación al tratamiento, hasta ahora se había encontrado que no son muchos los pacientes que logran una remisión sostenida en los antígeno e negativos además de un número elevado de recaídas por lo que tenían un pronóstico desfavorable.

El éxito del tratamiento para este tipo de hepatitis incluye la normalización de los niveles de transaminas y la supresión de la replicación del HBV DNA, este último se utiliza como un indicador de eficacia del tratamiento.

El umbral en los niveles de ALT para iniciar el tratamiento varía debido a las fluctuaciones en los niveles de transaminasas en tanto que el umbral del HBV DNA para iniciar tratamiento es de ≥ 10 (4) copias/ml, (se ha encontrado que el 50% de los e negativos tienen enfermedad activa cuando los niveles de HBVDNA son de < 10 (5) copias/ml).

El factor más importante de respuesta parece ser la duración del tratamiento, mientras que la dosis a utilizar parece tener menor importancia, por lo que la recomendación actual es dar manejo por 12 a 24 meses. Tampoco se han descrito factores predictores de respuesta como en el e positivo a excepción de los niveles bajos de DNA.

Los objetivos del tratamiento en los e negativos son dos, bioquímico que es la normalización de la ALT y virológicos que es lograr niveles de HBV DNA $< 20,000$ copias/ml (respuesta virológica), siendo lo ideal la eliminación o seroconversión a anti HBs.

Hasta ahora hay publicados solo dos estudios en fase III y un estudio en fase II, con 48 semanas de tratamiento y 24 semanas de seguimiento, utilizando interferón α -2a 180 ug por semana más placebo, interferón α -2a 180 ug por semana más lamivudina (terapia combinada) y lamivudina sola y el de fase II utilizando interferón pegylado en monoterapia 90-270ug por semana versus interferón alfa estandar. En el estudio fase III, publicado por Marcellin en el New England Journal of Medicine del 2004, encontraron normalización de las transaminasas en el 59% de los casos tratados con

monoterapia contra el 60% en terapia combinada (diferencia no es significativa), y 44 % de los que recibieron lamivudine sola, con los niveles sostenidos de DNA $< 20,000$ copias/ml se presentaron en el 43% de los que recibieron monoterapia contra 44% en los de terapia combinada y 29 % con lamivudina. A la semana 72 de seguimiento, la supresión sostenida del DNA < 400 copias/ml fue del 19%, 20% y 7% respectivamente. En el estudio se llega a encontrar que la terapia combinada en el manejo de los e negativos no es superior a la monoterapia, siendo superior la monoterapia en cuanto a normalización de ALT, y sin diferencias significativas en los niveles de DNA (en monoterapia y con terapia combinada). El uso de interferón solo o combinado es superior al uso de lamivudina sola.

En relación al HBsAg se logró la eliminación en el 3% de los casos en los que recibieron interferón solo o interferón más lamivudina si se compara con ninguno de los que recibió lamivudina sola. Los pacientes que presentan durante el tratamiento moderadas o severas elevaciones en los niveles de ALT, se han asociado a normalización sostenida de los niveles de ALT. Ahora el porcentaje de pacientes que presentaron elevaciones post tratamiento fue menor entre los que recibieron interferón que lamivudina, el aumento severo de transaminasas durante el tratamiento y en el post tratamiento con el uso de lamivudina se ha asociado a la aparición de descompensación hepática. La combinación de interferón lamivudine reduce la aparición de mutantes YMDD resistentes a la lamivudine; esto también se asocia a carga viral baja.

La seroconversión inducida por el interferón pegylado es similar en los pacientes e positivos y e negativos además de que se logra mayores porcentajes de seroconversión en pacientes e positivos que con el uso de lamivudina, también el interferón pegylado induce la seroconversión a anti HBs que no se logra con el uso de lamivudina.

Lecturas recomendadas

- W. Grahan Cooksley. Treatment of hepatitis B with interferon and combination therapy. Clin Liver Dis 2004; 8, 353-70.
- Daryl Y, Membreno F. Antiviral therapy for treatment-naïve hepatitis B virus patients. Gastroenterology Clinics 2004; 33, 581-99.
- Gish R. Current treatment and future directions in the management of chronic hepatitis B viral infection. Clin Liver Dis 2005; 9: 541-565
- Ocama P, Opio C, Lee W. Hepatitis B virus infection: current status. Am J Med 2005;118: 1413.
- Peginterferon α -2a in chronic hepatitis B. Drugs 2005; 65: 809-825.
- Pegasys (peginterferón α -2a) Complete product information. En: <http://www.rocheusa.com/products/pegasys/>

Lamivudina

(Lamivudine)

Olger Rodríguez -Jenkins

Resumen: La lamivudina produce una inhibición intensa de la replicación del VHB y bloquea de forma competitiva la actividad ADN-polimerasa; está indicada en pacientes con Hepatitis B crónica y evidencia de replicación viral; se administra por vía oral en una única dosis de 100 mg por día, con una duración mínima recomendada por un año; se tolera bien y el tratamiento a largo plazo se asocia a la aparición de mutaciones resistentes que limitan su beneficio.

Descriptor: tratamiento, hepatitis B, lamivudina.

Abstract: lamivudine produces an intense inhibition of HBV replication and competitively blocks DNA-Polymerase activity. It is indicated in patients with chronic hepatitis B and with evidence of viral replication. It is administered orally with a single dose of 100 mg per day and a minimum recommended term of a year. It is well tolerated and long-term treatment is related to the appearance of resistant mutations that limit its benefit.

Key words: treatment, hepatitis B, lamivudine.

En la actualidad, se dispone de tres fármacos antivirales en el tratamiento de hepatitis B crónica: interferón alfa IFN-, lamivudina y adefovir.

Lamivudina

La lamivudina, conocida 3TC es un análogo del nucleósido que fue aprobado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en los Estados Unidos en diciembre 1998. Produce una inhibición intensa de la replicación del HBV y bloquea de forma competitiva la actividad ADN-polimerasa.

La lamivudina está indicada en el tratamiento de pacientes con hepatitis B crónica y evidencia de replicación viral y también se utiliza para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como parte de los regímenes de tratamiento antirretroviral de gran actividad. Es una medicación oral, se administra en una única dosis de 100mg por día. En niños la dosis recomendada es 3mg x kg por día.

En pacientes HBeAg positivo, la lamivudina debe administrarse hasta que tenga lugar la seroconversión del antígeno “e” y mantenerse al menos durante seis meses. Por el contrario, debe considerarse su interrupción si se produce la seroconversión del HBsAg o en el caso de pérdida de eficacia.

El valor de ALT pre-tratamiento es el factor de predicción de respuesta más importante y los pacientes con valores normales de transaminasas se benefician, escasamente, del tratamiento con la lamivudina.

Es un fármaco con un perfil de seguridad excelente y en general, es muy bien tolerado.

Resistencia a la lamivudina

En general, la lamivudina es tolerada de manera eficiente y segura, incluso en una terapia a largo plazo tanto en el HBeAg positivo como en el HBeAg negativo. La efectividad a largo plazo de la lamivudina y la durabilidad de su respuesta han sido opacadas por la aparición de mutaciones de resistencia del HBV que acaban convirtiéndose en la población viral dominante. Esto representa el principal problema del tratamiento, porque puede limitar su eficacia a largo plazo. La aparición de variantes resistentes determina el desarrollo de fracaso virológico que se traduce en una reaparición del ADN-VHB circulante o el incremento del ADN por PCR, seguido en algunos casos de elevaciones de los valores de transaminasas que, en último término, condicionan un empeoramiento de la lesión histológica hepática.

Aunque la mayoría de los pacientes con mutaciones de resistencia están asintomáticos, en ocasiones se han descrito descompensaciones graves en pacientes con hepatopatía avanzada. Las mutaciones se producen en el gen P, que codifica la polimerasa del HBV por cuya región YMDD la lamivudina presenta una gran afinidad. Se han descrito tres mutaciones en la región YMDD que confieren resistencia al tratamiento: sustitución de metionina por valina o isoleucina; secuencia de aminoácidos tirosina-metionina-aspartato-aspartato en el dominio C y sustitución de leucina por metionina (L180M) en el dominio B.

Las mutaciones resistentes comienzan a aparecer a partir de los seis meses de tratamiento y su incidencia aumenta a medida que este se prolonga de tal forma que la variantes mutantes están presentes en aproximadamente 20, 40, 55 y 65% de los pacientes tratados durante 1,2,3 y 4 años. La aparición de resistencias es más frecuente en pacientes con valores muy elevados de ADN-HBV antes de comenzar el tratamiento. En la actualidad, se dispone del adefovir eficaz en el tratamiento de los pacientes con mutaciones de resistencia a la lamivudina.

Gastroenterólogo, Hospital México

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/38-39
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

Lecturas recomendadas

- Lau DT, Membreno FF. Antiviral therapy for treatment hepatitis B virus patients. *Gastroenterol Clin N Am* 33 (2004) 581-599.
- Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of Hepatitis B: 2000-Summary of a Workshop. *Gastroenterology* 2001; 120: 1828-53.
- García, L, González F. Hepatitis B Crónica. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 4, 11-17.

Adefovir Dipivoxil

(Adefovir Dipivoxil)

Francisco Javier Hevia-Urrutia

Resumen: El adefovir es un nucleótido que se utiliza por vía oral, sin resistencia conocida hasta los dos años de tratamiento. Actúa en los pacientes con hepatitis B crónica Age+ y Age-, es efectivo en resistentes a lamivudina. Es un medicamento bien tolerado en cirróticos descompensados y trasplantados. Se requiere ajuste de dosis con alteración de la función renal.

Descriptores: tratamiento, adefovir.

Abstract: Adefovir is a nucleotide orally administrated with unknown resistance until two years of treatment. It is recommended for patients with chronic hepatitis B + and e -, it is resistant to Lamivudine. It is a well tolerated drug by decompensated, transplanted cirrhotic. Dose adjustment is required in renal impairment.

Key words: treatment, ADF, adefovir.

Se trata de la prodroga del adefovir (ADF), la cual en esa forma, es mejor absorbida por la célula intestinal, para luego fosforilarse dentro del hepatocito y convertirse en adefovir. Este adefovir es el primer nucleótido aprobado por el FDA El deoxyADP que participa en la cadena DNAP del virus B es reemplazado por el adefovir, rompiendo la cadena principal del virus impidiendo su replicación. Por dicha, la afinidad del ADF por el DNA humano es débil. (Tendría que usarse una dosis de 10 a 700 veces para inhibir el DNA humano). Esta droga tiene acción contra el virus Herpes tipo varicela zoster y Epstein Bar.

Gastroenterólogo, Hospital San Juan de Dios.

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/39-40
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

Farmacología

Dosis 10 mg por día si la función renal es normal. No hay diferencia en tomarla con o sin alimentos en cuanto a su biodisponibilidad. No inhibe el citocromo P-450. Diez mg diarios no da problemas renales, 30 mg diarios en un 8% tuvo aumento de la creatinina que disminuyó al bajar la dosis. La droga es excretada por el riñón, por lo que necesita ajustar su dosis (Cuadro 1).

En caso de daño hepático no requiere ajustar la dosis. Exacerbaciones de hepatitis (elevación de las ALT 10 veces su valor normal) ocurre en el 25% de los pacientes al discontinuar la dosis, sin ocurrir descompensación hepática. Resistencia total después de 144 semanas es de 3.9%

Su eficacia es contra hepatitis B crónica e positivos; hepatitis B crónica e negativos; resistentes a la lamivudina; enfermedad por virus B crónica avanzada; post trasplantados.

El objetivo de la eficacia del ADF es mejoría histológica; carga viral indetectable.

En los pacientes crónicos virus B, antígeno e positivo (Marcellin *et al*):

a) histología mejoró en un 53% de los pacientes; b) virus no detectable en un 21%; c) seroconversión de e + en un 12 % al año, a las 72 semanas sube al 23%;d) al año no hay mutantes resistentes; e) al año, 21% no detectable , al año y medio (72 semanas) sube al 46%; f) al año el 34% mejoró la fibrosis en un estadio (score ishak) pero un 21% empeoró; el 90% mantuvo las mejoras al año después; g) 7% no continuó el tratamiento, comparado a un 8% de los pacientes que recibieron placebo; h) eventos clínicos adversos severos ocurrieron en el 10% siendo los más importantes: faringitis (26%), cefalea (25%), astenia (25%), dolor abdominal (18%), síndrome gripal (16%) diarrea (13%). Comparando la resistencia con lamivudina ver cuadro 2.

Cuadro 1. Aclaramiento de creatinina (ml/min)

≥ 50	20-49	10-19	Hemodiálisis
10mg c/24 hrs.	10 mg c/48hrs	10 mg c/72 hrs.	10 mg c /7 días post hemodiálisis

Cuadro 2. Comparación de la resitencia LAM y ADV

	ADV %	LAM %
Al año	0	24
2 años	2	42
3 años	3.9	53
4 años	-	70

En pacientes crónicos virus B, antígeno e negativo

Se consideran las mutantes precoces o variantes de virus B, antígeno e negativo con carga viral mayor de 10^6 copias por ml. La prevalencia de los virus crónicos B, antígeno e negativos en el Mediterráneo es de un 33%, Asia un 15% y 14% en USA y Europa. De estos el mutante pre core ocurrió en el 92% en el Mediterráneo, 50% de los de Asia y 24% de USA y Europa. Este grupo de pacientes tienen: una histología más agresiva; más crisis de elevaciones de ALT y viremia; menor respuesta al interferón que los e positivos.

Resultados del estudio de Hadziyannis son los siguientes: con respecto al puntaje de fibrosis, 35% está mejor, al año. A los 3 años mejoró al 63%; DNA por virus B no detectable (menos de 1000 copias/ml) en el 68% al año y 79% a los 3 años; ALT normal en 73% al año y 88% a los 3 años.

Lecturas recomendadas

- Bader T. Treatment of Hepatitis B. Istanbul Medical Publishing Co. 1st edition, 2006
- Marcellin P, Chang TT, Lim S G, et al. Adefovir Dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348:16-18.
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote J, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348:800-807.
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos N, Chang T, et al. Three year study of adefovir dipivoxil demonstrates sustained efficacy in presumed precore mutant chronic hepatitis B patients in a long term safety and efficacy study. *J Hepat* 2004; 40 (suppl 1): S17
- Schiffman M, Marcellin, Jeffers L, et al. HBsAg seroconversion in adefovir dipivoxil treated chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2004; 40:S17.

Entecavir

(Entecavir)

William Piedra-Carvajal

Resumen: Es un análogo nucleósido de guanosina con actividad selectiva contra hepatitis B, que ha surgido como una opción terapéutica en pacientes que desarrollan resistencia a la lamivudina con un perfil de seguridad similar a esta, encontrándose prácticamente ausencia de resistencia en casos de tratamiento por 1 año con una dosis de 1mg/día.

Descriptores: entecavir, tratamiento, hepatitis b, análogo nucleósido, resistencia

Abstract: It is a nucleoside analogue of guanosine with selective activity against hepatitis B. It has come out as a

therapeutic option for patients who develop resistance to Lamivudine with a security profile similar to this medicine. There is absence of resistance in case of 1 year treatments with a dosage of 1mg/day.

Key words: entecavir, treatment, hepatitis b, nucleoside analogue.

Es un análogo nucleósido de guanosina con actividad selectiva contra hepatitis B, que ha surgido como una opción terapéutica en pacientes que desarrollan resistencia a la lamivudina con un perfil de seguridad similar a esta, encontrándose prácticamente ausencia de resistencia en casos de tratamiento por 1 año con una dosis de 1mg/día.

El mecanismo de acción de este medicamento consiste en servir como sustrato una vez fosforilado a su forma activa de trifosfato, que compite con la deoxiguanosina trifosfato inhibiendo la acción de la HBV polimerasa (transcriptasa inversa), deteniéndose de esta forma, la síntesis de nuevo ADN de virus B, con la ventaja de ser un inhibidor relativamente selectivo, ya que no realiza la misma función en la polimerasa celular α, β, δ y de la polimerasa mitocondrial, por tanto, produciendo poco efecto en las células del hospedero.

Entecavir fue diseñado inicialmente como una terapéutica para el virus herpes. En general produce una reducción de 2 a 3 log en el ADN viral con un tratamiento corto en dosis que oscilan entre 0,05 y 1mg diario por 28 días con pocos efectos secundarios. Su acción es tan selectiva que prácticamente no tiene actividad sobre la polimerasa del HIV y tiene la ventaja de poderse administrar, al menos, en estudios in vitro junto con la terapia antiretroviral sin que se disminuya la acción de los medicamentos para el HIV, ni del entecavir para el virus B.

En estudios clínicos entecavir 0,5mg día, utilizado en pacientes no tratados previamente con lamivudina, se alcanzó un 81% de reducción de la carga viral a menos de 300 copias/ml en 48semanas, no se demostró luego de estas 48semanas resistencia en ninguno de los pacientes con respuesta adecuada, y en dos pacientes que demostraron una recaída tampoco se encontró alguna resistencia evidenciable al análisis de ADN viral.

En pacientes con tratamiento previo con Lamivudina se logró que 22% alcanzaran valores de carga viral menores a 300 copias/ml con una dosis de 1mg día por 48semanas, en los pacientes con ADN detectable se demostró 7% de resistencia para entecavir, compartiéndose algunas de las mutaciones con la resistencia de la lamivudina en lo que se conoce como resistencia cruzada y que se ha observado, previamente, en los análogos de nucleósidos. Sin embargo, cabe destacar que este fenómeno de resistencia cruzada se ha observado para lamivudina y no así para adefovir

Gastroenterólogo, Hospital México

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/40-41
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

Farmacocinética

Su absorción es buena a nivel oral, alcanza valores estables de medicamento en sangre entre los 6 a 10 días luego del inicio de la administración (4,2ng/ml con dosis de 0,5mg). Sin embargo, la administración con alimentos disminuye y retarda su absorción por lo que se debe recomendar su toma con el estómago vacío 2 horas antes o 2 horas después de los alimentos.

Se distribuye en todo el organismo y se une poco a proteínas 13% aproximadamente, no tiene acción sobre el citocromo p-450 por lo que no interactúa con medicamentos metabolizados por esta vía, su eliminación es por vía renal tanto por filtración como por secreción tubular.

Por esta eliminación renal se debe ajustar la dosis de acuerdo a la misma, siendo por ejemplo mayor la vida media en adultos mayores comparados con jóvenes. En el caso de pacientes con hemodiálisis debe administrarse el medicamento luego de la misma.

Por su eliminación meramente renal no se debe realizar ajuste alguno en pacientes con daño hepático, lo anterior comprobado incluso en pacientes con hepatopatía crónica evolucionada Child C. En estudios piloto en pacientes post trasplante no se demostró interacciones con tacrolimus o cyclosporina sin embargo, su acción y otras interacciones no han sido estudiadas adecuadamente. Lo más relevante en postransplantados es la adecuada función renal.

Indicaciones

Está indicado en pacientes con HBV y que presenten replicación activa y aumento de las aminotransferasas o cambios a nivel histológico con actividad demostrada de la enfermedad, dicha indicación sobre todo válida para pacientes con resistencia a lamivudina o a otro análogo de nucleosidos, y con limitación de datos al respecto para pacientes coinfectados con HIV

Estudios Clínicos

En estudios fase III en comparación con lamivudina, se estudió una muestra de 1633 pacientes de estos 709 presentaban HBeAg (+) y 638 presentaban HBeAg (-), sin tratamiento previo con análogos de nucleósido, con carga viral elevada y con elevación al menos veces de las aminotransferasas. Entre los grupos de estudio que se realizó a doble ciego, randomizado y multicéntrico, no existían diferencias significativas en la edad, sexo o raza, así como tratamientos previos (13% de tratamiento previo con interferón). Luego de 48 semanas de tratamiento con 0,5mg de entecavir y de 100mg de lamivudina, se obtuvo mejoría histológica (mejoría en el score de Isaac de 2 puntos), virológica (disminución de la carga viral) y bioquímica

(mejoría de transaminasas) en todos los grupos tratados con entecavir con respecto a lamivudina.

Como se describió, pareciera ser útil en pacientes con resistencia a la lamivudina, esto se ha comprobado por muestras in vitro, en los estudios clínicos como se mencionó se requieren dosis más altas a las usuales (de 1mg).

En otro estudio en pacientes con resistencia a lamivudina se analizaron 286 pacientes iniciándose con una dosis de 1mg/día demostrándose adecuada respuesta cercana al 70% sin mostrar la presencia de resistencia luego de 48 semanas de tratamiento.

En otro estudio de 169 pacientes comparado con lamivudina se logró la meta de virus indetectable en el 84% de los pacientes contra un 58% de los pacientes con lamivudina. Sin embargo, seroconversión HBeAg fue rara y por otra parte, la muestra realmente era insuficiente desde el punto de vista estadístico.

Efectos secundarios

Dentro de los efectos secundarios más frecuentes se encuentra la neurotoxicidad, cefalea, mareos, fotofobia.

En conclusión, el Entecavir parece ser un medicamento con adecuado perfil de seguridad y que muestra una respuesta virológica adecuada sobre todo, en pacientes con resistencia a lamivudina.

Lecturas recomendadas

- De Man RA, Wolters LM, Nevens F, Chua D, Sherman M, Lou CL, et al. Safety and efficacy of oral entecavir given for 28 days in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003; 37: 748-755
- Lai C, Rosmawati M, Lao J. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002, 123: 1831-1838.
- Colonna R, Rose R. Genotypic Analysis Following 48 Week entecavir treatment of chronic HBV subjects failing lamivudine suggest sustained susceptibility and lack of resistance development. *Hepatology* 2002, 36: 644A
- Tassopoulos N, Hadziyannis S, Cianciara J. Entecavir is effective in treating patients with chronic hepatitis B who have failed lamivudine therapy. *Hepatology* 2001, 34: 340A
- Colonna R, Rose R. Absence of entecavir resistance emergence in lamivudine-refractory patients treated for at least one year with entecavir in study A1463-014. *J Hepatol* 2004, 40(suppl.1): 15
- Levine S, Hernandez D, Yamanaka G, Zhang S, Rose R, Weinheimer S, et al. Efficacies of entecavir against lamivudine-resistant hepatitis B virus replication and recombinant polymerases in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2525-32-33.

Telbivudina (Telbivudina)

César Quirós-Santana

Resumen: Es un análogo nucleósido sintético de la timidina, cuyo nombre químico es 1-(2-deoxy-β-L-ribofuranosyl)-5-metiluracil, y ejerce su acción a través de la inactivación de la ADN polimerasa del virus de la Hepatitis B, mediante la inhibición competitiva de su sustrato natural, el 5-trifosfato timidina. Fue recientemente aprobado por el FDA para el tratamiento de la hepatitis B.

Descriptor: telbivudina, análogo nucleósido, tratamiento, virus B

Abstract: Telbivudine's chemical name is 1-(2-deoxy-β-L-ribofuranosyl)-5-metiluracil. It is a synthetic nucleoside analogue of thymidine with activity against HBV DNA Polymerase by competing with the natural substrate, thymidine 5-triphosphate. It was recently approved by the FDA for hepatitis B treatment.

Key words: telbivudine, nucleoside analogue, treatment, hepatitis B virus.

Farmacología

Su absorción es buena a nivel oral, alcanzando niveles séricos detectables a las 2 horas de administrado, y valores estables a los 5-7 días. La administración con alimentos no disminuye ni retarda su absorción. Tiene una baja unión a proteínas, por lo que su volumen de distribución es alto, posee una vida media efectiva de 15 horas. No es metabolizado a nivel hepático, y se excreta a nivel renal, sin inducir formación de metabolitos, teniendo una vida media de eliminación entre 40-49 horas. Al no ser sustrato del complejo citocromo P-450, las interacciones con otros medicamentos (lamivudina, adefovir, etc) son mínimas. La dosis oral recomendada es de 600 mg por día, no requiere ajustar la dosis en insuficiencia hepática, pero sí requiere de ajuste en insuficiencia renal. (Cuadro 1)

Indicaciones

Está indicado en pacientes con Hepatitis B crónica, con evidencia de replicación viral activa, manifestada tanto por elevación de las transaminasas, como por actividad demostrada a nivel histológico, tanto en pacientes con HBeAg (+) y HBeAg (-).

En el estudio GLOBE, donde se incluyeron 1367 pacientes con Hepatitis B crónica, tanto HBeAg (+) (n=797), y HBeAg (-) (n=417) y se comparó el uso de Telbivudina 600mg/d versus lamivudina 100 mg/d, y cuyo objetivo

Residente de Gastroenterología, Universidad de Costa Rica

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/42
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

primario era lograr la supresión del HBV DNA < 5 log₁₀ copias /ml, así como normalizar transaminasas y mejorar cambios histológicos. Se concluyó que en el grupo HBeAg (+), el 75% respondió a telbivudina, mientras que a lamivudina respondió el 67%. En el grupo HBeAg (-) el 75 % respondió a telbivudina y el 77% a lamivudina.

En un estudio más reciente fase II, Ching-Lung y colab, demostraron que en los pacientes con hepatitis B crónica HBeAg (+), telbivudina logró mejores respuestas virológicas y bioquímicas que la lamivudina. Igualmente, no se encontró ninguna diferencia significativa entre utilizar la combinación telbivudina + lamivudina, que la telbivudina como monoterapia. Hasta ahora, no hay estudios acerca de la efectividad de telbivudina en el tratamiento de la hepatitis B resistente a lamivudina o adefovir, o en pacientes coinfectados con HIV, hepatitis C o D. La resistencia del virus B a la telbivudina es intermedia con respecto a otros antivirales, es mayor que la documentada a entecavir y adefovir, pero menor que la evidenciada por la lamivudina, presentándose en un 5% al año y 21,6% a los 2 años de tratamiento³. En estos casos, donde se ha documentado resistencia a la Telbivudina, se debe agregar adefovir ó tenofovir (no aprobado por F.D.A.). Actualmente, no existe experiencia clínica con el uso de telbivudina en los pacientes con trasplante hepático.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios más frecuentemente documentados son cefalea, fiebre, astenia y adinamia, dolores musculares, artralgias, tos, diarrea intermitente. Los efectos secundarios potencialmente peligrosos son lactoacidosis, rabdomiolisis y hepatotoxicidad. Se han descrito exacerbaciones agudas severas de la hepatitis B al discontinuar el tratamiento con telbivudina. No se ha documentado carcinogénesis ni trastornos en la fertilidad.

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes, embarazo o lactancia; población pediátrica.

Lecturas recomendadas

- Lai CI, Lim SG, Brown NA. A dose – finding study of once – daily oral telbivudine in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004;39:857-861
- Ching-Lung Lai, Leung Nancy. A 1-year trial of Telbivudine, Lamivudine and a Combination in Patients with Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2005; 129:528-36.

Cuadro 1. Dosis recomendadas	
Aclaramiento de Creatinina (ml/min)	Dosis de Telbivudina
>50	600 mg / día
30-49	600 mg c/d 48 h
< 30	600 mg c/d 72 h
Hemodiálisis	600 mg c/d 96 h

Nuevos tratamientos para el manejo de la Hepatitis B

(New treatments for the management of Hepatitis B)

Federico Salom-Macaya

Resumen: El tratamiento de hepatitis B está en fase de experimentación en espera de obtener medicamentos con mayor eficiencia y menor resistencia. La mayoría de los medicamentos, en experimentación, son análogos de nucleósidos y nucleóticos que inhiben competitivamente la polimerasa HBV. La emtricitabina es un medicamento que potencialmente se podría utilizar en pacientes coinfectados con HIV con el inconveniente de la resistencia cruzada a lamivudina. El tenofovir es un medicamento prometedor en los pacientes coinfectados con HIV tanto los Hbe Ag negativo como los resistentes a lamivudina. Prodrogas como el pradefovir se visualizan como medicamentos más efectivos y con menos efectos adversos que la droga original. La mayoría de estos medicamentos requieren de más estudios para definir su rol en el tratamiento de la hepatitis B crónica.

Descriptores: tenofovir, emtricitabina, pradefovir

Abstract: Hepatitis B treatment is in the experimentation stage expecting to obtain more effective and less resistant treatments. Most treatments under experimentation are nucleoside and nucleotide analogues that competitively inhibit HBV polymerase. Emtricitabine is a drug that could be used in con-infected HIV patients with the inconvenience of cross-resistance to lamivudine. Tenofovir is a promising drug for co-infected HIV patients, not only for the HbeAg negative but also for those resistant to lamivudine. Pro-drugs such as pradefovir are considered more effective and with less adverse effects than the original drug. Most of these drugs require more studies to define its role in the treatment of chronic hepatitis B.

Key words: tenofovir, emtricitabine, pradefovir.

La infección por hepatitis B es un problema de salud pública a nivel mundial, con aproximadamente 350 a 400 millones de personas infectadas crónicamente con este virus. Con el mejor entendimiento de la patogénesis de la infección

por virus B, han surgido una serie de medicamentos para el manejo de esta enfermedad. En este momento, existen únicamente, cuatro medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de la hepatitis B crónica (interferón, lamivudina, entecavir y adefovir). Sin embargo, todos tienen sus limitaciones y no contamos con un medicamento ideal.

El manejo con interferón, lejos de ser un tratamiento ideal, tiene una respuesta al tratamiento no mayor al 35%. Por otra parte, la lamivudina tiene un alto porcentaje de resistencia alcanzando más de un 20% en el primer año y hasta 70-90% a los 3 y 5 años de tratamiento. Es por esta razón que en los últimos años se ha invertido en el desarrollo de medicamentos con mayor efectividad y menor resistencia. Tanto el adefovir como el entecavir existen como opciones de tratamiento para pacientes resistentes a lamivudina. Sin embargo, existe una gran gama de medicamentos que están en fase experimental con el objetivo de encontrar un medicamento óptimo para el manejo de la hepatitis B crónica.

A continuación, se presentan dichos medicamentos que en un futuro cercano serán utilizados en la terapéutica de esta enfermedad. La mayoría de estos medicamentos son análogos de nucleósidos o de nucleótidos que desarrollan una inhibición competitiva por la polimerasa de HBV DNA, lo que genera una terminación temprana de la elongación del DNA generando una inhibición de la replicación viral.

Emtricitabina (B-2-3-dideoxi-5-fluoro-3-tiacitidina)

Análogo de citidina con actividad contra HBV y HIV-1. Este aprobado para el manejo de HIV y se encuentra en fase III de estudio clínico para el manejo de infección por HBV. Es eliminado por vía renal y tiene una vida media de 6-9 horas. Su actividad es dosis dependiente y con 200 mg por día, durante dos años tiene una respuesta serológica favorable de 51% con seroconversión de 29% y desarrollo de resistencia de 19%, con resistencia cruzada con lamivudina por ser drogas con estructura similar y sitios de mutación compartidos. Tiene pocos efectos adversos y de poca importancia (cefalea, dolor abdominal, infección, malestar general).

Clevudina (2-fluoro-5-metil-b,1-arabinofuranozil (L-FMAU)

Análogo de pirimidina efectivo contra EBV y HBV. Se encuentra en fase I/II de estudio para el tratamiento de hepatitis B. Estudio en humanos con diferentes dosis por 4 semanas y demostrando respuesta sostenida a las 24 semanas sobre todo, con dosis de 100 mg. Se demostró pérdida de HbeAg en 19% con pocos efectos secundarios.

Gastroenterólogo, Hospital México

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/43-44
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

Tenofovir (Tenofovir disoproxil fumarato)

Análogo de nucleósido de adenosina aprobado como tratamiento antiretroviral que tiene actividad contra HBV. En pacientes coinfectados con HIV y HBV se ha visto una disminución de 4 log luego de un año de tratamiento por lo tanto, es una buena opción terapéutica en este tipo de pacientes, en los cuales de prevalencia de HBV, es diez veces mayor. Inclusive, se ha documentado efectividad contra virus mutantes resistentes a lamivudina. Su efectividad está demostrada tanto en pacientes Hbe Ag positivo como negativo. La dosis es de 300mg por día. Se requieren estudios adicionales para evaluar su rol como monoterapia. En relación con efectos adversos, se ha reportado toxicidad renal, ruta por donde es eliminado. Otros más infrecuentes son hipofosfatemia, náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, astenia.

Valtorcitabine (B-L-2-deoxicidina (LdC))

Inhibidor selectivo de la replicación de HBV, sin evidencia de actividad contra otros virus. Al menos, in vitro, ha demostrado actividad sinérgica en combinación con la telbivudina. En estudios fase I/II ha demostrado disminución de 2.7 log del HBV DNA y por el momento, no ha evidenciado efectos adversos. Requiere de más estudios.

Amdoxovir (B-D-2,6-diaminopurinadioxilano)

Es una prodroga que tiene efectividad contra HIV-1 y que aún está en estudios fase I/II para el tratamiento de pacientes HIV positivos. Su sensibilidad contra cepas resistentes a lamivudina es inconsistente y requiere mayor evaluación.

Lobucavir

Es un análogo carboxílico de oxetanocin que ha demostrado efectividad contra HBV pero que sus estudios fueron suspendidos cuando se evidenció el desarrollo de tumores hepáticos y del tracto digestivo en roedores.

Pradefovir (Mesilato de pradefovir)

Es una prodroga de Adefovir que es transformada a nivel hepático, por el citocromo P450 3A4 a su compuesto activo. El objetivo de esta prodroga es obtener concentraciones mayores del medicamento a nivel hepático con menor toxicidad renal. Estudios en fase II han demostrado que la respuesta es equivalente a Adefovir. Por el número de pacientes analizados requiere más estudios.

Heteroarildihidropiridinas

Representa compuestos que efectivamente inhiben la replicación de HBV a nivel de la capsida viral. Requiere más estudios para definir su utilidad a futuro como tratamiento de la hepatitis B crónica.

La gama de medicamentos en estudio para el tratamiento de la hepatitis B crónica es bastante amplia y la mayoría requiere de más análisis para definir qué rol van a tomar en la terapéutica de esta enfermedad. Hay muchas incógnitas que están pendientes por definir como son las dosis, el tiempo de tratamiento, la resistencia y la posibilidad de combinar algunos de estos medicamentos para lograr un efecto sinérgico sin embargo, estas son preguntas que con el paso del tiempo y con la evolución de los estudios y la experiencia clínica se irán resolviendo.

Lecturas recomendadas

- Gish, Robert. Current Treatment and Future Directions in the Management of Chronic Hepatitis B Viral Infection. *Clinics in Liver Disease*. 2005; 9: 541-565.
- Lok, Anna, McMahon B. AASLD Practice Guidelines, Chronic Hepatitis B: up Update of recommendations 2004; 39: 857-861.
- Quan, David and Peters, Marion. Antiviral therapy: nucleotide and nucleoside analogs. *Clin Liver Dis* 2004; 371-385.
- Ghany, Marc and Doo, Edward. Management of Chronic Hepatitis B. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004; 8: 563-579.
- Ghany, Marc and Doo, Edward. Assessment and management of chronic hepatitis B. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20: 63-79.
- Hui, Chee-kin. Management of chronic hepatitis B in treatment experienced patients. *Gastroenterol Clin North Am*. 2004; 33: 601-616.
- Benhamou, Yves and Bonyhay, Luminita. Treatment of hepatitis B virus infection in patients coinfecting with HIV. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: 617-627.

Manejo terapéutico en reinfección postratamiento, recaídas no respondedores

(Therapeutic handling in reinfección postratamiento, relapses nonrespondent)

León de Mezerville-Cantillo

Resumen: A pesar del uso universal de la vacuna, la hepatitis B sigue siendo un problema de salud pública en diferentes áreas del mundo. Aún cuando se consiga una supresión eficaz de la replicación viral mediante tratamiento con fármacos, existe la potencial reactivación al suspender el mismo. El enfoque terapéutico para los no respondedores o recaídas post tratamiento, se podría llevar a cabo con combinaciones de medicamentos o el uso de otro tipo de fármaco con mayor potencia.

Descriptor: hepatitis B, tratamiento, no respondedores, recaídas

Abstract: In spite of the universal use of the vaccine, hepatitis B still is a public health problem in different areas around the world. Eventhough an effective suppression of viral replication by means of treatment with drugs is obtained; there is a potential reactivation when suspending the treatment. The therapeutic approach for non-respondents or relapses post treatment could be carried out with combinations of medicines or use of another type of drug with greater power.

Key words: hepatitis B, treatment, nonrespondent, relapses

A pesar del uso universal de la vacunación contra la infección del virus de la hepatitis B, continúa una verdadera epidemia de infecciones por Virus B, que lo ubica como un problema de salud pública, en diferentes áreas del mundo.

La evolución hacia la cronicidad, después de un episodio de hepatitis B en el adulto, continúa siendo alrededor de 5%. De este grupo, un porcentaje evoluciona hacia daño severo del hígado con necrofibrosis, elevación de transaminasas y altos niveles circulantes de HBV-DNA. Sobre este grupo es que se han definido diversas terapias médicas con base en

dos grupos de medicamentos: Los interferones y los análogos de los nucleótidos.

Existe un campo de investigación muy amplio en el descubrimiento de otros tratamientos. Las metas para que la terapia sea efectiva se base en 3 aspectos: 1-respuesta bioquímica, con normalización de las transaminasas; 2-respuesta viral inhibición de la replicación del HBV, al mínimo nivel y durante el periodo más prolongado posible, con supresión de HBV-DNA menos de 5 log₁₀; 3-evitar la necroinflamación hepática.

Desafortunadamente, incluso cuando se consigue la supresión eficaz de la replicación, puede persistir un pool residual de virus en forma de ADN circular cerrado covalentemente, sobre el que apenas tiene efecto los fármacos actualmente disponibles, y que representa una fuente potencial de reactivación cuando se suspende el tratamiento.

Hepatitis crónica virus B. No respondedores

Definición: pacientes que han sido tratados con interferones o análogo de los nucleótidos sin respuesta en la supresión de carga viral o que no logren conversión de antígeno e a anticuerpo e.

De los interferones aprobados para el manejo de pacientes con virus B crónica son: interferón alfa 2a y 2 b y el interferón pegilado alfa 2a. Durante 48 semanas, en estos pacientes, no hubo respuesta en suprimir la replicación del virus B.

Estos pacientes han sido tratados con lamivudine 100 mg, por día, sin obtener respuesta en la supresión de la replicación del virus ni seroconvierten el antígeno e. El seguimiento con medición de HBV-DNA a 12 y en las 24 semanas no demostró disminución del Virus.

Para estos pacientes, se podría sugerir, en el futuro combinaciones de terapias, como lamivudine más telvivudine, o asociación con adefovir, ya que podría bloquear la replicación viral, en diferentes pasos, con suprimir el replicación del virus. Sin embargo, se requieren futuras investigaciones.

Recaídas postratamiento

Definición: pacientes con supresión de la replicación viral mientras estén con tratamiento con base en interferones, que recaen en el seguimiento del DNA-HBV, a la semana 12 y 24. Pueden haber negativizado el antígeno Ag y posteriormente positivarlo

Estos pacientes se inician posteriormente con lamivudine 100 mg por día con seguimiento en base a ALT/AST y la

Gastroenterólogo, Hospital San Juan de Dios.

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/45-46
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

medición de carga viral. A los 5 años de tratamiento más del 60 % son resistentes al tratamiento con lamivudine. Si esto sucede se puede iniciar adefovir dipivoxilo ADV que tiene excelente respuesta y menos posibilidad de resistencia

Otro producto aprobado para el tratamiento es el entecavir. Este fármaco se ha demostrado eficaz y bien tolerado en todos los grupos de pacientes con hepatitis B crónica, con mejores resultados en aquellos que presentaban transaminasas elevadas basalmente. Pacientes tratados con entecavir tienen una respuesta más duradera tras suspender el tratamiento, especialmente, los pacientes HBe Ag negativo.

Reinfección

Esto sucede en pacientes con trasplante de hígado por enfermedad terminal de hígado secundaria cirrosis por hepatitis B. Previo al trasplante los pacientes deben ser tratados con lamivudine para suprimir o disminuir la replicación viral. Inmediato al trasplante del nuevo hígado se inicia tratamiento con inmuno globulina específica contra el virus B, durante las semanas posteriores al trasplante, para mantener el virus B sin replicación.

Portadores asintomáticos que serán sometidos a inmunosupresión

(Asymptomatic carriers that will be subjected to immunosuppression)

Alejandro Cañas-Coto

Resumen: La reactivación del virus B en portadores crónicos asintomáticos, evidenciado como aumento en la alanina aminotransferasa (ALT) o aumento del ADN viral, se ha descrito en 20 a 50% de los pacientes que son sometidos a tratamiento inmunosupresor o quimioterapia por neoplasias. La mayoría de las ocasiones, las descompensaciones son asintomáticas, aunque pueden tener periodos de ictericia y descompensación severa. La reactivación ha demostrado ser mayor cuando esteroides son parte del régimen de tratamiento. Estudios no controlados han demostrado que el uso de lamivudina reduce la tasa de reactivación y las posibles complicaciones de la misma. Se recomienda que todo paciente que va a ser sometido a quimioterapia por

Residente de gastroenterología, Universidad de Costa Rica.

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/46-47
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

neoplasia o tratamiento inmunosupresor sea tamizado por hepatitis B. En pacientes trasplantados, no hepático, hay estudios pequeños que demuestran que hay mayor mortalidad al reactivarse el virus. La mayoría de estos estudios se han realizado en pacientes con trasplante renal. No hay una recomendación normada sobre el manejo de estos pacientes.

Descriptor: hepatitis B; portadores inactivos; inmunosupresión

Abstract: The reactivation of HBV in asymptomatic carriers, evidenced as an increase in the alanine aminotransferase (ALT) or increase in the viral DNA has been described in 20-50% of patients who are subjected to immunosuppressive or neoplasm chemotherapy. Most of the time, decompensations are asymptomatic, but they can show periods of jaundice and severe decompensation. Reactivation has shown to be higher when steroids are part of the treatment. Non-controlled studies have demonstrated that the use of lamivudine reduces reactivation rate and possible complications. It is recommended that any patient who will be subjected to neoplasm chemotherapy or immunosuppressive treatment must be sieved for hepatitis B. There are brief studies that demonstrate that there is higher morbidity when there is virus reactivation in those patients who have had non-hepatic transplants. Most research has been done in patients with renal transplants. There is not normative recommendation about the management of these patients.

Key words: Hepatitis B; inactive carriers; immunosuppression.

Se recomienda tratamiento para todos aquellos pacientes que son virus B positivos que se encuentran asintomáticos y van a ser sometidos a quimioterapia para cáncer o que tendrán inmunosupresión por un tiempo definido.

Los pacientes que van a ser sometidos a inmunosupresión, por tiempo indefinido, se debe monitorizar con niveles de transaminasas o ADN viral para definir el momento de una reactivación. En este tiempo, se puede valorar iniciar tratamiento. El nivel necesario de elevación de las transaminasas para inicio de tratamiento no está claramente definido.

En el caso de los pacientes trasplantados no existe una recomendación clara sobre cuáles tratar y cuáles no. En diferentes estudios se han tratado con lamivudina a algunos pacientes con mejoría en las pruebas de función hepática. Lamivudina ha mejorado la mortalidad en pacientes que utilizan el medicamento. No existe un esquema claro o una recomendación clara de cuáles paciente tratar sin embargo, pareciera que en pacientes con elevación de ALT el uso de lamivudina sería lo más indicado. Se debe individualizar cada caso.

Tratamiento

La recomendación actual de tratamiento para estos pacientes es con lamivudina, desde el inicio de la terapia inmunosupresora y continuarla hasta 6 meses luego de finalizada la inmunosupresión o la quimioterapia. El uso de adefovir se puede utilizar como terapia alternativa en pacientes que no tengan riesgo de insuficiencia renal. El interferon- α está contraindicado en estos pacientes por sus efectos mielosupresores.

Recomendación

Tamizar por virus B a todo paciente que se vaya a inmunosuprimir o que vaya a recibir quimioterapia para cáncer; pacientes con quimioterapia o inmunosupresión finita se deben tratar con lamivudina, hasta 6 meses posterior a haber completado tratamiento; pacientes con inmunosupresión crónica de tiempo no determinado se deben seguir con ALT; el uso de adefovir está aprobado cuando no hay riesgo de insuficiencia renal; en pacientes con trasplante, no hepático, no hay una recomendación clara sin embargo, pareciera que el seguimiento con ALT y el tratamiento con lamivudina se presenta como la mejor opción para estos casos.

Lecturas recomendadas

- Murakami R, Amada N, Sato T, Orii T, Kikuchi H, Haga I, Ohashi Y, Okazaki H. Reactivation of hepatitis and lamivudine therapy in 11 HBsAg-positive renal allograft recipients: a single centre experience. *Clin Transplant* 2006; 20:351-8.
- Shitrit AB, Kramer MR, Bakal I, Morali G, Ari ZB, Shitrit D. Lamivudine prophylaxis for hepatitis B virus infection after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1851-2.
- Behzad-Behbahani A, Mojiri A, Tabei SZ, Farhadi-Andarabi A, Pouransari R, Yaghobi R, Rahsaz M, et al. Outcome of hepatitis B and C virus infection on graft function after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37:3045-7.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. AASLD Practice Guidelines. Dec 2003. En: http://www.cdc.gov/NCIDOD/DISEASES/HEPATITIS/b/aasld_update_chronichep_b.pdf
- Lok AS, McMahon BJ. [AASLD Practice Guidelines. Chronic hepatitis B: update of therapeutic guidelines] *Rom J Gastroenterol.* 2004;13: 150-4.
- Lok ASF, Liang RHS, Chiu EKW, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy: Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182-188.
- Yeo W, Chan PKS, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, Hui P, Leung WY et al. Frequency of hepatitis virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. A prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000;62:299-3

Alcohol y virus de hepatitis B

(Alcohol and Hepatitis B Virus)

Rodolfo Hidalgo-Cuadra

Resumen: Se ha encontrado una alta incidencia de infección por virus de hepatitis B en alcohólicos. Existe evidencia de que el virus B en pacientes que ingieren altas dosis de alcohol (más de 60 gr/día) acelera el desarrollo de enfermedad hepática crónica y conlleva mayor riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular. El manejo de estos pacientes consiste en la vacunación contra el virus B, y la suspensión de la ingesta de alcohol.

Descriptores: hepatitis B, alcohol, alcoholismo hepatocarcinoma

Abstract: A high incidence rate of hepatitis B virus infection in alcoholics has been found. Evidence shows that HBV in patients that drink high dosages of alcohol (more than 60 gm/day) increases the development of chronic hepatic disease and carries higher risk to develop hepatocellular carcinoma. The management of these patients consists of vaccinating them against HBV and the suspension of alcohol intake.

Key words: hepatitis B, alcohol, alcoholism, hepatocarcinoma

Incidencia

Existe una mayor frecuencia de infección por virus de hepatitis B en pacientes con enfermedad hepática crónica por alcohol, donde se ha encontrado que la incidencia ronda el 50% con marcadores serológicos para hepatitis B, que muestran tanto la presencia del anticuerpo anticore (HBcAc) solo, o acompañado, del antígeno de superficie (HBsAg). Se ha propuesto que esta mayor susceptibilidad de infección por virus de hepatitis B, en pacientes que ingieren alcohol, podría estar en relación con una mayor expresión y replicación en los genes del ADN de los virus de hepatitis B estimulada por el alcohol. Adicionalmente, se ha encontrado que en pacientes con hepatitis crónica por virus B, la prevalencia del antígeno e del virus B, tiende a ser mayor y a decrecer más lentamente, en pacientes con una ingesta elevada de alcohol (definida como más de 60 gramos día/de alcohol).

Gastroenterólogo, Hospital México

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/47-48
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

Riesgo de hepatocarcinoma

En cuanto a la aparición de hepatocarcinoma, se ha mencionado que la infección por virus B e ingesta de alcohol, puede modificar el pronóstico en la aparición de hepatocarcinoma hasta en un 50%, después de un seguimiento de 10 años, comparado a un 20% en los seronegativos. Algunos estudios se contraponen a estos datos, al no haber demostrado mayor incidencia de carcinoma hepatocelular en portadores de hepatitis B que ingieren alcohol. Se ha mencionado un efecto sinérgico con el virus de hepatitis C, en pacientes co-infectados con ambos virus, en el desarrollo de hepatocarcinoma.

Injuria hepato-celular

En pacientes portadores de hepatitis B con antígeno de superficie positivo, se ha encontrado que la ingesta elevada de alcohol (mayor a 60 gramos por día), está asociada con mayor actividad necro-inflamatoria en biopsias hepáticas, así como alteraciones en las pruebas de función hepática y aparición de enfermedad hepática crónica, lo cual se ha propuesto que estaría mediado por la disminución en la capacidad de defensa del huésped y de regeneración hepática. Aunque no se ha evidenciado que el virus B incremente la influencia del alcohol en la aparición de cirrosis. Se ha encontrado que el alcohol participa en un 5% de las exacerbaciones de hepatitis, en pacientes portadores de hepatitis crónica por virus B.

Prevención y manejo

La vacunación contra la hepatitis B, en pacientes alcohólicos, se ha utilizado para minimizar el daño hepatocelular y el posible riesgo de hepatocarcinoma. Sin embargo, los estudios han evidenciado que en este tipo de pacientes, la respuesta inmunológica es baja, con presencia de anticuerpos contra el virus B en niveles aceptables, de apenas un 50% de pacientes. La suspensión en la ingesta de alcohol es fundamental en el manejo de estos pacientes.

Lecturas recomendadas

- Larkin J, Clayton M, Liu J, Fietelson MA. Chronic ethanol consumption stimulate hepatitis b virus gene expression and replication in transgenic mice. *Hepatology* 2001; 34:792-7
- Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Ikematsu H, Noguchi A et al. An epidemiologic study of effects of alcohol in the liver in hepatitis b surface antigen carriers. *Am J Epidemiol* 1988;128:277-84
- Yamamaka T, Shiraki K, Nakazawa S. Impact of hepatitis B y C virus infection on the clinical prognosis of alcoholic liver cirrhosis. *Anticancer Res* 2001;21:2937-40.
- Renard P, Hillon P, Bedenne L. Markers of the hepatitis B virus and chronic alcoholism. Prevalence and risk factors. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1991;27:7-12.

5. Miyakawa H, Izumi N, Marumo F, Sato C. Roles of alcohol, hepatitis virus infection and gender in the development of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996; 20:91A-94A.
6. Balasubramanian S, Kowdley KV. Effect of alcohol on viral hepatitis and other forms of liver dysfunction. *Clin Liver Dis* 2005; 9:83-101.
7. Chevillote G, Durbec JP, Gerolami A. Interaction between hepatitis B virus and alcohol consumption in liver cirrhosis. An epidemiologic study. *Gastroenterology* 1983;85:141-5.
8. Chae MJ, Kim BH. Etiology and clinical consequence of spontaneous acute exacerbation of chronic hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2004;99-107.
9. Degos F, Duhamel G, Brechot C. Hepatitis B vaccination in chronic alcoholics. *J Hepatol* 1986; 2:402-9.
10. Villanueva C, Enriquez J, Just J. Vaccination against the hepatitis B virus in alcoholics. *Med Clin (Barc)*.1991;96:211-4.

Coinfección de hepatitis B e infección por VIH

(Coinfection of Hepatitis B and HIV Infection)

María Paz León-Bratti

Resumen: La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) modifica el curso de la infección por el virus de la hepatitis B (HBV) por varios mecanismos: aumentando la tasa de cronicidad, prolongando la viremia por HBV y aumentando la morbilidad relacionada con hepatopatía. El tratamiento de ambas infecciones debería hacerse en forma coordinada, para evitar el surgimiento de resistencia en el VIH, el HBV o ambos, así como alteraciones mayores en las enzimas hepáticas. Las monoterapias con lamivudina o emtricitabina seleccionan, rápidamente, cepas mutantes del HBV y del VIH. La monoterapia con adefovir tiene efectividad moderada en los pacientes coinfectados que tienen ya mutaciones. Si el tratamiento del HBV puede diferirse hasta que la terapia antirretroviral combinada de VIH sea necesaria, estos pacientes deberían recibir una combinación de tenofovir más lamivudina (o emtricitabina), ya que esto brinda una potente terapia contra el HBV y constituye un buen eje central para la terapia antirretroviral; además, prevendría la selección de variantes del HBV resistentes.

Descriptores: hepatitis B, V.I.H., coinfección.

División de Inmunología, Servicio de Medicina Interna, Hospital México

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/48-51
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

Abstract: The infection by human immunodeficiency virus (HIV) modifies the course of the infection by hepatitis B virus (HBV) through several mechanisms: increasing the chronicity rate, extending the HBV viremia and increasing the morbidity related to liver disease. The treatment for both infections should be coordinated to avoid HIV or HBV resistance, as well as greater alterations in hepatic enzymes. Monotherapy with lamivudine or emtricitabine rapidly select mutant strains of HBV and HIV. Monotherapy with adefovir has a moderate effectiveness in co-infected patients who already have mutations. If the HBV treatment can be postponed until the combined antiretroviral therapy of HIV is necessary, these patients should receive a combination of tenofovir and lamivudine (or emtricitabine). This provides a potent therapy against HBV and comprises a good central axis for antiretroviral therapy and it would prevent the variants selections of HBV resistance.

Key Words: hepatitis B virus, HIV, co-infection.

Abreviaturas: VIH, virus de inmunodeficiencia humana; TARAA, terapia antirretroviral altamente activa.

El virus de la hepatitis B es uno de los patógenos más prevalentes en el mundo. En algunos lugares, hasta el 95% de los infectados por VIH también han sido infectados por Hepatitis B, y 10-15% desarrollarán hepatitis B crónica. Sin embargo, existe gran variación para ambas infecciones según la región geográfica y el grupo de riesgo. En los EEUU se estima que 100 000 pacientes infectados por VIH sufren HBV crónica. No tenemos datos para nuestro país.

Los pacientes coinfectados con VIH y HBV tienen menos probabilidades de eliminar el HBV. La infección primaria por HBV lleva a hepatitis crónica en un 2-5% de los adultos inmunocompetentes, mientras que los pacientes infectados por VIH sufren cronificación cerca de 5 veces más (15-23%). Una posible razón es el defecto de células T asociado a la infección por VIH.

El HBV y el VIH tienen varias características en común a pesar que el HBV es un virus de doble cadena de ADN. Luego de entrar al hepatocito, el ADN viral es integrado al genoma del hospedero el ARN viral es traducido por la polimerasa inversa de HBV en nuevo ADN viral y transcrito a proteínas virales. La transcripción inversa puede ser inhibida por inhibidores núcleos(t)idos de transcriptasa inversa. La integración del virus al genoma del hospedero en hepatocitos y células T CD4+ previene su erradicación. Finalmente, los mecanismos utilizados para desarrollar resistencia son muy similares en ambos virus.

A todo paciente VIH se le debe realizar tamizaje por HBV y HCV. El tamizaje de pacientes infectados por VIH para HBV se debe iniciar con la solicitud de HBsAg, anti-

HBs, y anti-HBc. Si se encuentra un HBsAg positivo, se debe completar el estudio con HBeAg, anti-HBe, y HBV DNA. Por otro lado, a todo paciente con diagnóstico de infección por HBV, se le debe realizar un ELISA por VIH para descartar la coinfección.

Al igual que los pacientes mono infectados con HBV con hepatitis B crónica, los co-infectados con VIH, deben ser evaluados cada 6-12 meses por carcinoma hepatocelular, mediante la medición de alfa-feto proteína y la realización de un ultrasonograma del hígado. Esta recomendación es independiente de si el paciente tiene cirrosis aparente o no.

Curso de la infección concurrente de hepatitis B y VIH

En pacientes VIH positivos, la hepatitis B crónica tiene una evolución no favorable comparada con pacientes infectados sólo por HBV, y el riesgo de mortalidad asociada a hepatopatía está significativamente aumentado.

En el estudio MACS (Multicenter AIDS cohort study), los pacientes coinfectados tuvieron una mortalidad asociada a hepatopatía 8 veces mayor que los pacientes VIH positivos HBsAg negativos y 15 veces mayor que los pacientes negativos para ambas infecciones. La mortalidad asociada a hepatopatía debida a hepatitis B ha aumentado, significativamente, desde la introducción de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA).

Además de la mortalidad aumentada, en los pacientes coinfectados, el VIH acelera la progresión de la hepatitis B y aumenta el riesgo de cirrosis significativamente. Es importante que el clínico no se deje engañar por el aparente curso benigno de la hepatitis B en los pacientes VIH, ya que este es debido a su compromiso inmunológico celular. Esto hace, que con frecuencia, estos pacientes tengan sólo un aumento leve de las transaminasas. Sin embargo, si se mide al HBV-ADN, como un marcador de replicación viral, este es mayor en los pacientes VIH que en los pacientes inmunocompetentes.

Existe una correlación directa entre el grado de inmunosupresión y el control de la replicación del HBV en los pacientes coinfectados. Los pacientes con sida suelen mostrar, con mayor frecuencia, signos de replicación viral activa. Aún en casos con hepatitis B, aparentemente resuelta, deterioro progresivo del sistema inmune puede llevar a re-activación de una infección por HBV.

La mayoría de los estudios sobre la influencia de la hepatitis B en la evolución de la infección por VIH, no han demostrado un acortamiento en la sobrevida. La infección por HBV no lleva a una reducción más rápida de las células CD4+ ni aumenta la frecuencia de enfermedades definitorias de sida. Sin embargo, sí se dan algunas interacciones negativas. Por ejemplo, la hepatotoxicidad asociada con las

drogas antirretrovirales se da tres veces más en pacientes con hepatitis por HBV crónica.

Prevención

Todos los pacientes infectados por VIH que son negativos serológicamente para HBV, deberían ser vacunados, esto a pesar que la vacuna puede ser menos efectiva en ellos. Aproximadamente, 30% de los pacientes VIH positivos, tienen una no-respuesta primaria a la vacuna, contra un 2,5% de los individuos inmunocompetentes. Esto es especialmente cierto para individuos con CD4 menores de 500 células/mm³. Por ello, para estos pacientes se recomienda un esquema de vacunación estándar. Si el paciente tiene menos de 350 células CD4 se aconseja posponer la vacunación hasta después de la terapia antirretroviral.

Los pacientes deberían ser educados en estrategias para prevenir la progresión de la hepatopatía, como el suprimir el consumo de alcohol y tabaco, no utilizar suplementos herbales (muchos de los cuales son hepatotóxicos). El consumo de alcohol tiene un efecto aditivo en cuanto a la progresión a hepatitis fulminante, desarrollo de hepatopatía crónica agresiva y desarrollo de carcinoma hepatocelular. El uso de drogas hepatotóxicas debe ser muy cuidadoso y bajo vigilancia estricta.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes co-infectados con hepatitis B crónica y VIH suele ser problemático debido a la alteración en la función del sistema inmune. Como principio fundamental se debe tener en cuenta que un tratamiento efectivo para el VIH no se puede poner en riesgo. La consideración principal es la necesidad de TARAA, si el paciente recibe terapia antirretroviral o la requiere debido a un conteo bajo de linfocitos T CD4+ o cualquier otra indicación pertinente, se deben incluir en el régimen de TARAA dos drogas con actividad para ambos virus VIH y HBV (ej. Lamivudina más tenofovir, emtricitabina más tenofovir). Si el paciente aún no requiere terapia, la mejor opción es usar drogas sin actividad contra el VIH (ej. Adefovir o interferon –alfa). (cuadro 1).

Los objetivos actuales de tratamiento de la coinfección con hepatitis B son los mismos que para personas mono-infectadas: normalización de los niveles de transaminasas, seroconversión de HBeAg a anti-HBe, una supresión completa del HBV-ADN, y mejoría en la histología hepática. Otros beneficios del tratamiento de la hepatitis B son el reducir el riesgo de transmisión y posiblemente una reducción en el riesgo de hepatotoxicidad asociada a la TARAA. De particular importancia, en los pacientes co-infectados, es tener como objetivo el prevenir el surgimiento de mutaciones que hagan a estos virus resistentes

Cuadro 1. Recomendaciones del tratamiento para pacientes co-infectados con HIV/HBV		
¿Se usa o se necesita una TARAA?	¿Hay indicación para el tratamiento de la Hepatitis B?	Recomendación
No	No	Monitorear la hepatitis B (es decir, determinar transaminasas cada 3 meses, DNA de HBV cada 6 meses)
Sí	Sí	Lamivudina (o emtricitabina) más tenofovir, continuar o añadir substancias de acuerdo con el esquema para el HIV. Si la TARAA no contiene tenofovir más lamivudina (o emtricitabina): - podría agregarse lamivudina (o emtricitabina más tenofovir. -podría agregarse adefovir - ¡pero no si se administra tenofovir!. -podría considerarse el interferón pegilado
No	Sí HBeAg positivo	Interferón (pegilado)
No	Sí HBeAg negativo	Adefovir
No	Sí	Si no se han cumplido los criterios para iniciar la TARAA, podría discutirse la administración más temprana de la TARAA (que contenga tenofovir más lamivudina)

a los inhibidores de transcriptasa inversa. La incidencia de HBV resistente a lamivudina en las personas infectadas por VIH es de aproximadamente 20%.

Las indicaciones de tratamiento de la hepatitis B en los co-infectados son las siguientes: ALT consistentemente mayor del doble del valor normal; HBeAg positivo; HBV-ADN mayor de 10⁵ copias/ml; inflamación o fibrosis significativas en la histología.

Mucho se ha discutido sobre la necesidad de la biopsia hepática en los pacientes co-infectados. Actualmente, se considera que la biopsia hepática es deseable; sin embargo, la indicación de tratamiento está basada en los marcadores serológicos.

En cuanto a la respuesta a los tratamientos, la mayoría de los pacientes van a normalizar las transaminasas y reducir significativamente la replicación viral (HBV-ADN) inicialmente. Sin embargo, el valor de las transaminasas para hacer seguimiento de la respuesta de estos pacientes es muy pobre. Se logra una conversión de HBeAg en aproximadamente un 25% de los pacientes. El punto final más deseable, que es la pérdida del HBeAg, sólo se observa en un 5-10% de los pacientes luego de una año de tratamiento con IFN-alfa y aún menos frecuentemente en los pacientes en tratamiento con análogos de nucleósidos.

Cuadro 2. Opciones terapéuticas actuales para la hepatitis B crónica en la confección por HIV/HBV		
Fármaco	Dosis	Duración de la terapia
Interferón- α	5 MU al día o 10 MU 3 días a la semana.	4-6 meses en pacientes positivos para el HBeAg. 12 meses en pacientes negativos para el HBeAg.
PEG-Interferón	180 μ g de Pegasys™ una vez a la semana 1.5 μ g/kg de peso corporal de PEG-Intron™ una vez a la semana.	Sólo Pegasys™ está aprobado para la hepatitis B en pacientes mono infectados. Aquí, la duración de la terapia es de 12 meses.
Lamivudina (3TC)	300 mg al día	12 meses como mínimo en pacientes positivos para el HBeAg y 6 meses después de la seroconversión del HBeAg. Indefinida en pacientes negativos para el HBeAg.
Emtricitabina	200 mg al día	No definida.
Adefovir	10 mg al día	12 meses como mínimo, posiblemente de por vida.
Tenofovir	300 mg al día	No definida
Entecavir	0.5 mg, si no se ha tratado con 3TC 1.0 mg, si ya se ha tratado con 3TC	No definida

No se tienen datos claros de la durabilidad de las respuestas. Algunos estudios han demostrado que la pérdida del HBeAg inducida por IFN-alfa puede mantenerse en 80% de los pacientes por más de 5 años. Sin embargo, la durabilidad de las respuestas a lamivudina no es tan buena, por lo que este medicamento se debe mantener, al menos, 6 meses, luego de la seroconversión de HBeAg.

La duración óptima del tratamiento no es clara en este momento. Por ahora, se recomienda seguir las mismas pautas que se utilizan para los pacientes mono infectados por HBV. Sin embargo, en pacientes inmunosuprimidos con persistencia del HBV, el tratamiento podría ser indefinido, como es el caso de los coinfectados con VIH.

El seguimiento de los pacientes debe realizarse con medición de la carga viral de HBV. La recomendación general es realizar una carga viral para HBV antes de iniciar TARA y repetirla cada 4 meses, al igual que se hace con la carga viral para VIH.

El gran problema a nivel nacional, es que en este momento no contamos con tenofovir, por lo que nuestros pacientes no podrían recibir un régimen de 2 inhibidores de transcriptasa inversa con actividad contra hepatitis B.

Cuadro 3. Interpretación de pruebas serológicas para HBV						
Interpretación	Pruebas de tamizaje inicial			Pruebas complementarias		
	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc	HBeAg	anti-HBe	ADN-HBV
No contacto con HBV	—	—	—	—	—	—
Infección aguda	+	—	+	+	—	+
Infección antigua con inmunidad	—	+	+	—	+	—
Hepatitis B crónica	+	—	+	+	—	+
Infección oculta	—	—	+	+	—	+
Mutante de la región pre-core	+	—	+	—	+	+
Portador inactivo	+	—	+	—	+	—
Inmunidad post-vacunación	—	+	—	—	—	—

Lecturas recomendadas

- Peters MG. Update on HIV/HBV coinfection. Clinical Care Options HIV. En <http://clinicaloptions.com/layouts/CCO.Web.aspx?path=/CCO/hiv/annual+updates/2007+annual+update/modules/peters/pages/page+1&layout={89AD1AF7-1174-436A-B482-E964EA6098A0}>. Consultado 3 julio 2007
- Wasmuth JC, Rockstroh J. HIV and HBV/HCV coinfections. En HIV Medicine 2007 (editores Hoffmann, Rockstroh, Kamps). En <http://www.hivmedicine.com/hivmedicine2007.pdf> Consultado 5 de octubre de 2007
- Koziel MJ, Peters MG. Viral hepatitis in HIV infection. N Engl J Med 2007; 356:1445-1454.
- Levy V, Grant RM. Antiretroviral therapy for hepatitis B virus-HIV-coinfecting patients: promises and pitfalls. Clin Infect Dis 2006; 43:904-910.
- Bartlett JG, Gallant JE. 2007 medical management of HIV infection. Johns Hopkins Medicine Health Publishing Business Group. 2007. p420-424.
- Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of the advisory committee on immunization practices. Part II: immunization of adults. MMWR 2006; 55:1-33.

Hepatitis B y trasplante hepático

(Hepatitis B and Hepatic Transplant)

María Amalia Matamoros- Ramírez

Resumen: El trasplante hepático es una opción de tratamiento para los pacientes con enfermedad hepática terminal por HBV. El uso de HBIg disminuye el riesgo de reinfección.

Descriptor: hepatitis B, trasplante hepático, Inmunoglobulinas.

Abstract: The liver transplantation is one of the possible treatments for those end-stage patients with liver disease for HBV. The use of HBIg lowers the risk of reinfection.

Key words: hepatitis B, hepatic transplant, immunoglobulins.

Indicaciones de trasplante hepático en pacientes con Hepatitis B (HBV)

La expectativa de vida es < a 2 años; historia de peritonitis bacteriana espontánea; encefalopatía crónica; ascitis refractaria; sangrados digestivos a pesar de tratamiento endoscópico de várices.

Recurrencia de HBV en pacientes trasplantados

Estos porcentajes de recurrencia se presentan en pacientes sin tratamiento para HBV que fueron 67% pacientes trasplantados por cirrosis; 40% pacientes trasplantados por hepatitis fulminante B-Delta y el 32% de los pacientes trasplantados por HBV fulminante.

El porcentaje de recurrencia está relacionado con la replicación viral por lo que utilizando las siguientes mediciones: HBeAg y HBV-DNA en suero al momento del trasplante dando los siguientes resultados: 83% en HBV DNA y HBeAg positivo en pacientes cirróticos y el 58% en HBV DNA y HBeAg negativo en pacientes cirróticos.

Prevención de la recurrencia de Hepatitis B postrasplante.

Hubo diferentes protocolos, los cuales mostraron recurrencia, hasta que el grupo de Hannover estableció dosis

de HBIg para mantener los títulos de anti HBs mayores 100 IU/L por un periodo no menor de 6 meses. El grupo de París y otros centros de Europa adoptaron la inmunoprofilaxis indefinida.

Tratamiento

El tratamiento para pacientes es de: 10000 UI HBIg IV fase anhepática; 10000 UI HBIg IV durante 6 días postoperatorios; nivel de anti HBs se toma semanalmente cuando es <100 IU/L se administra una dosis de HBIg.

Estatus	HBsAg (+) y HBV DNA (-)	HBsAg (+) y HBV DNA (+)
Pre tx	No tratamiento antiviral	LAM 100 mg/d > 4 s (adefovir para LAM resistentes)
Fase Anhepática	10 000 U HBIg IV	
1era semana Postx	10 000 U HBIg IV	
Después de Tx	10 000U HBIg IV mantener anti HBs > 100- 150 IU/L	10 000U HBIg IV mantener anti HBs > 500 IU/L + LAM

Figura 1. Diagrama de flujo de inmunoprofilaxis para la prevención de recurrencia de HB en el injerto hepático.

La evidencia reciente ha demostrado que el uso de inmunoglobulinas a bajas dosis puede ser eficaz si se sigue inmediatamente posterior al trasplante 800UI diario por 8 días intramuscular, luego 800UI cada mes según medición de niveles de anticuerpos.

Lecturas recomendadas

- Samuel D, Muller R, Alexander G. Liver transplantation in European patients with hepatitis B surface antigen. N Engl J Med. 1993; 329: 1842-1847.
- Samuel D, Bismutt R, Mattieu D. Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HBsAg-positive patients. Lancet. 7:813-815.
- Roche B, Samuel D. Transplantation for viral hepatitis A and B. Transplantation of the liver.2005.
- Lamivudine Plus Low- Dose Hepatitis B Inmunoglobulina to Prevent Recurrent Hepatitis B Following Liver Transplantation. Gastroenterology 2007; 132: 931-937.

Cirugía de trasplante, Hospital Nacional de Niños

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/52
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

Guías de manejo hepatitis por virus B en insuficiencia renal crónica y hemodiálisis

(Guidelines for the management of Hepatitis B virus in chronic renal insufficiency and hemodialysis)

Álvaro Adolfo Herrera-Muñoz

Resumen: El riesgo de adquirir hepatitis B en pacientes con insuficiencia renal crónica depende del tipo y duración de la diálisis. El virus B puede producir glomerulonefritis y lesión renal relacionada con poliarteritis nodosa. La prevención de la infección en estos pacientes incluye medidas de protección durante la diálisis, esquemas de vacunación diferenciados, control riguroso de los productos sanguíneos utilizados y monitoreo serológico de pacientes y personal.

Descriptores: hepatitis B; Insuficiencia renal; diálisis

Abstract: The risk to acquire hepatitis B in patients with chronic renal insufficiency depends on the type and duration of the dialysis. The HBV can cause glomerulonephritis and renal injury related with polyarteritis nodosa. Prevention of the infection in these patients includes: protective measures during dialysis, differentiated schemes of vaccination, rigorous control of blood products used and serologic monitoring of patients and personnel.

Key words: hepatitis B; renal insufficiency; dialysis

Abreviaturas: IRC, insuficiencia renal crónica; HBV, Hepatitis B; CAPD, diálisis peritoneal crónica ambulatoria

La hepatitis por virus B se estima que está presente en aproximadamente 500 millones de portadores crónicos alrededor del mundo y se piensa que existe una incidencia de 30000 a 50000 casos al año. Aproximadamente 10-15% de las personas infectadas van a desarrollar enfermedad hepática crónica. El riesgo de adquirir hepatitis B a través de una transfusión sanguínea es de 1 en 63000.

El riesgo de desarrollar hepatitis B en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), depende del tipo y de la duración de la diálisis, práctica de control de infección durante la misma, de las transfusiones sanguíneas y del programa de vacunación de HBV.

Con la introducción de un buen esquema de vacunación y con incrementar el control de la infección, la prevalencia de HBV entre los pacientes de diálisis ha caído de 0.1-1.4% (comparado con 3 -7.8% en 1976), con una prevalencia, significativamente más alta, entre pacientes con hemodiálisis (1.6%) que con diálisis peritoneal crónica ambulatoria (CAPD) (0.9%).

Las manifestaciones de la infección de hepatitis por virus B a nivel renal, se pueden presentar patológicamente de tres maneras: a) glomerulonefritis membranosa, b) glomerulonefritis membrano proliferativa, c) poliarteritis nodosa.

Glomerulonefritis membranosa. La hepatitis por virus B puede inducir la presencia de un síndrome nefrótico secundario a la nefropatía membranosa. Se ha propuesto que el depósito de HbeAg y anti Hbe son los responsables para la formación de depósitos inmunes subepiteliales. La nefropatía membranosa es más frecuente en niños y resuelve, espontáneamente, en la mayoría de los casos, usualmente en asociación con la conversión a anti-Hbe positivo sin embargo, la conversión es infrecuente en adultos y tiende a progresar con el tiempo.

Glomerulonefritis membrano proliferativa: El depósito de complejos inmunes antígeno – anticuerpo en el mesangio y espacio sub-endotelial caracteriza la glomerulonefritis membrano proliferativa asociada con hepatitis por virus B. Tanto los depósitos de HBs Ag como Hbe Ag han sido implicados en este problema, aunque su mecanismo exacto es incierto.

Poliarteritis nodosa: La hepatitis por virus B puede inducir el depósito de los complejos inmunes circulantes en los grandes vasos (poliarteritis de grandes vasos), se presenta usualmente el problema a los 4 meses de la infección primaria de HBV.

Diagnóstico

Confirmar el rol etiológico de la HBV en cualquiera de las patologías mencionadas es difícil, pues las técnicas disponibles para detectar el depósito de antígenos virales en el riñón, no son técnicas de rutina. Sin embargo el diagnóstico puede ser establecido basado en las pruebas serológicas para HBV, el grado de replicación viral, la biopsia renal y los hallazgos clínicos.

El establecer tempranamente el diagnóstico de HBV es muy importante, pues sus manifestaciones renales, pueden ser confundidas con los hallazgos de otras patologías inmunes que son manejadas, usualmente, con el uso de algunos medicamentos inmunosupresores como esteroides y agentes citotóxicos, los cuales al tratarse de una hepatitis por virus B están contraindicados.

Nefrólogo, Hospital San Juan de Dios

ISSN 0001-6002/2008/50Sup.Gastro/53-55
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

Prevención

Para la prevención de la infección por virus de la HBV, en los pacientes con IRC que ingresan a un programa de hemodiálisis o trasplante renal deben tomarse en cuenta las siguientes medidas: los pacientes con insuficiencia renal crónica HbsAg negativos, deben ser vacunados lo antes posible, pues la seroconversión luego de la vacunación es más alta entre menos avanzada se encuentre la IRC. Estrategias que parecen incrementar la efectividad de la vacunación contra HBV en los pacientes con IRC, incluyen el utilizar el doble de la dosis durante todo el esquema de vacunación o utilizar una dosis de refuerzo. La estrategia más efectiva de las planteadas, en estos pacientes, es probablemente, la vacunación temprana.

- Mínimo dos veces al año se debe realizar un monitoreo de los parámetros serológicos (HBsAg, anti-HBsAg, anti HBe) en todos los pacientes del programa de hemodiálisis y de diálisis peritoneal crónica ambulatoria.
- Vacunación del personal de salud que trabaja en las unidades de diálisis, aislamiento en espacio y separación de los equipos utilizados en los pacientes portadores de HBV y los que no están infectados.
- De acuerdo con las recomendaciones del Grupo de Consenso de hepatitis B, los pacientes con IRC son considerados como inmunocomprometidos y al ser vacunados contra HBV, deben tener sus títulos de anticuerpos antiHBsAg sobre 10 mIU/ml y estos deben ser controlados, al menos, una vez al año.
- Control riguroso de todos los productos sanguíneos utilizados en los pacientes de acuerdo con regulaciones oficiales.
- Monitoreo con HbsAg, anti-HBs y HBV-DNA se ha recomendado para el control de pacientes trasplantados con riesgo para HBV.

Tratamiento

La información de tratamiento de hepatitis por virus B asociada con enfermedad renal es limitada, no hay un consenso al respecto. Estudios no randomizados y observaciones no controladas sugieren que la terapia antiviral puede ser de beneficio en pacientes con enfermedad renal o vasculitis debido a hepatitis por virus B. El medicamento de elección y el tiempo de duración del tratamiento no está claro.

La mayor experiencia publicada ha sido con el interferón alfa y en menor grado con la lamivudina. Lamivudina es el medicamento oral en el que existe más experiencia relacionada con enfermedad renal y HBV sin embargo, su

principal desventaja es la alta resistencia que se desarrolla con su uso.

Hay menos datos publicados de la seguridad o eficacia de otras terapias para infección crónica por HBV con enfermedad renal asociada (entecavir o interferón pegilado). Sin embargo, la eficacia de estos tratamientos parece ser comparable o superior a lamivudina e interferón alfa en el tratamiento de la HBV crónica. Entecavir probablemente es la mejor opción, en pacientes que se espera un tratamiento prolongado, como en pacientes con HbeAg negativo y HBV crónica. Adefovir es potencialmente nefrotóxico y no debe ser usado en pacientes con problemas renales. Dosis de análogos de nucleósidos necesitan ser reducidos en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes con vasculitis o con glomerulonefritis rápidamente progresiva un ciclo corto con esteroides puede ser utilizado, este no debe ser empleado antes de la terapia antiretroviral. Se recomienda plasmáferesis sólo en pacientes con severas manifestaciones de vasculitis.

Lecturas recomendadas

- Schrelber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* 1996; 334: 1685 - 1690.
- Chan AT, Chung RT. Hepatitis in the organ transplant patient. *Curr Opin. Organ Transplant* 2001; 6: 295 – 300.
- Fabrizi F, Martin P, Ponticelli C. Hepatitis B virus and renal transplantation. *Nephron* 2002; 4: 117 – 123.
- Viral hepatitis guidelines in hemodialysis and transplantation. *Am J Transplant.* 2004; 4 (Suppl. 10) 72 – 82.
- Johnson, RJ, Couser, WG. Hepatitis B infection and renal disease: Clinical, Immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int* 1990; 37: 663.
- Lai, KN, Lai, FM. Clinical features and natural history of hepatitis B virus related glomerulopathy en adults. *Kidney Int Suppl* 1991; 35: S 34
- Takekoshi, Y, Tochimaru, H, Nagata, Y, Itami, N. Immunopathogenic mechanisms of hepatitis B virus related glomerulopathy. *Kidney Int Suppl* 1991; 35: S 34.
- Lai, KN, Ho, RT, Tam, JS, Lai, FM. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Eng J Med* 1991; 324: 1457.
- Guillevin, L, Lhote, F, Cohen, P, et al. Paolyarteritis nodosa related Hepatitis B virus. A prospective study with long terms observation de 41 patients. *Medicine* 1995; 74:238.
- European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355: 561–5.
- European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part1). *Nephrol Dial Transplant* 2000, 15 (Suppl. 7): 1~85.
- Chung RT, Feng S, Delmonico FL. Approach to the management of allograft recipients following the detection of hepatitis B virus in the prospective organ donor. *Am J Transplant* 2001; 1:185-191.
- Overview of Vaccination en Chronic Kidney Disease. Annamaria T. Kausz and David T Gilberstons. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2006; 13:209-214.

- Renal disease associated with hepatitis B virus infection. Up To Date. En: http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=glom_dis/9764 Setiembre 2006.
- Lisker-Melman, M, Webb, D, Di Bisceglie, A et al. Glomerulonephritis caused by chronic hepatitis B virus infection: Treatment with recombinant human alpha-interferon. *Ann Intern Med* 1989; 111: 479.
- Lin, CY. Treatment of hepatitis B virus associated membranous nephropathy with recombinant alpha-interferon. *Kidney Int* 1995; 47: 225.
- Abbas, NA, Pitt, MA, Green, AT, Solomon, LR. Successful treatment of hepatitis B virus associated membranoproliferative glomerulonephritis with alpha interferon. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1272.
- Tang, S, Lai, FM, Lui, YH, et al. Lamivudine in hepatitis B-associated membranous nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 1750.

Hemofilia y hepatitis B (Hemophilia and hepatitis B)

Guillermo Jiménez-Cruz

Resumen: Previo a 1992, había riesgo de contaminación por los hemoderivados. La vacunación obligatoria y el tratamiento de los liofilizados han descendido la posibilidad de infección. Se debe tamizar a todos los pacientes que se expusieron a infección con hemoderivados no tratados y vacunar a todos los niños, prefiriendo vacunas subcutáneas.

Descriptores: hepatitis B; hemofilia; hemoderivados; vacuna.

Abstract: Before 1992, there was a risk of contamination for blood products. The obligatory vaccination and lyophilized treatment have decreased the possibility of infection. All patients being exposed to non-treated blood products infection must be sieved and all children must be vaccinated, preferably with subcutaneous vaccines.

Key words: hepatitis B; hemophilia; blood products; vaccine.

La hemofilia es una enfermedad hereditaria caracterizada por la incapacidad de la sangre para formar coágulos, produciéndose exceso de sangrado incluso con lesiones leves. La forma más común es la hemofilia A, la padecen el 80% de los hemofílicos y es debida al déficit de factor VIII y el resto, un 20%, corresponden a hemofílicos B por deficiencia de factor IX. Una cantidad de estos pacientes recibieron, a partir de los años 70, una serie de productos

derivados de la sangre que incluyeron crioprecipitados, plasma y liofilizados sin inactivación lo cual produjo una incidencia de contaminación por hepatitis B, C y HIV, muy alta (80-90% de la población hemofílica)

A partir del año 1992, los liofilizados se hicieron seguros mediante la aplicación de procedimientos tecnológicos para la desactivación viral, como solvente, detergente, calor seco, vapor o pasteurización, nano filtración, y cromatografía por afinidad, que permitieron, que desde ese año, no se reportaron más casos de contaminación mediante el reemplazo con liofilizados. La tecnología recombinante de origen genético ha hecho que la contaminación desaparezca por completo.

En la actualidad, con la aplicación de la vacuna- hepatitis B (HBV), obligatoria para todos los pacientes que reciben hemoderivados y la aplicación dentro de los esquemas básicos de vacunación de los lactantes, la posibilidad de adquirir hepatitis por virus B prácticamente ha desaparecido.

En cuanto a la enfermedad hepática en estado terminal, en personas con hemofilia e infección por virus C, relacionada a transfusión, la incidencia de la misma se ha incrementado, sustancialmente, con la edad avanzada, HBV crónica, bajos niveles de CD4, co-infección por virus de inmunodeficiencia humana. Entre los adultos con HBV un 5-10%; desarrollan infección de por vida.

La vacunación universal para la HBV en niños, es ya recomendada en muchos países del mundo, incluyendo Costa Rica. Todos los pacientes con desorden de sangrado deberían de ser vacunados. La vacuna para la HBV, puede ser aplicada en cualquier momento posterior, al diagnóstico de desorden de sangrado. La vacunación para la HBV debería ser ofrecida para miembros de la familia de pacientes que tienen el antígeno de superficie positivo, no importa su estatus del antígeno-e.

Los neonatos de alto riesgo, en donde la madre es positiva para el antígeno de superficie, deberían ser vacunados tan pronto como sea posible y algunos pueden necesitar inmunoglobulina para HBV. En cuanto al monitoreo de nivel de HBV y el uso de refuerzos, existe una controversia de si es necesario o no, aplicar los refuerzos de vacuna. Se ha propuesto que una persona que haya sido vacunada y haya tenido una buena respuesta (anti HBs > 100 IU/L) tendrá suficientes células de memoria que responderán a la exposición del virus de la HBV, produciendo altos niveles de anti-HBs, siendo innecesario refuerzo adicionales.

La recomendación actual, para pacientes con desórdenes de sangrado que hayan tenido niveles de anti-HBs > 100 después de un curso inicial de vacunación, deberían recibir un refuerzo de la vacuna cada cinco años, sin necesidad de repetir el nivel del anticuerpo. Los pacientes que son malos respondedores que tienen títulos de 10-100 IU/L, deberían de dárseles un simple refuerzo y es conveniente repetir los

Hematólogo, Hospital México

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/55-56
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

niveles del anticuerpo. De esto dependerá si se aplican nuevas dosis de vacunas.

Aquellos pacientes que no responde a la vacuna de HBV (anti-HBs menor de 10 IU/L, deberían ser revacunados con un curso de tres dosis usando una vacuna diferente de la que se utilizó inicialmente. Los que no responden deberían de dárseles una cuarta dosis y volverlos, de nuevo, a revalorar, más allá de 4 dosis, si no hay respuesta, el paciente debería ser informado que ellos son probablemente no inmunes y que en caso de una exposición sería al virus de Hepatitis B, se recomendaría la aplicación de inmunoglobulina para Hepatitis B .

Recomendaciones

Todos los niños debieran de recibir las vacunas en el tiempo apropiado; la mayor parte de la vacunas se pueden aplicar subcutáneamente y esto es preferible a la aplicación intramuscular; todos los pacientes con desórdenes de sangrados, deberían ser vacunados contra hepatitis A y B; los pacientes tratados con concentrados que no están inactivados para virus deberían realizárseles estudios de hepatitis A y B, antes de la inmunización.

Los pacientes que no responden a la vacuna de HBV, deberían de recibir un curso de vacuna de diferente manufactura. Los pacientes HIV positivos deberían recibir una vacuna contra la influenza en forma anual y sería conveniente que evitara la aplicación de la vacuna de polio oral, tifoidea oral, BCG y fiebre amarilla.

Lecturas recomendadas

- Goedert JJ, Eyster ME, Lederman MM, Mandalaki T, De Moerloose P, White GC 2nd. et al. End-stage liver disease in persons with hemophilia and transfusion- associated infections. Blood 2002; 100:1584-1589.
- Makris M, Conlon CP, Watson HG. Immunization of patients with bleeding disorder. Hemophilia 2003; 9,541-546.

Tamizaje por hepatocarcinoma y estrategia de seguimiento en portadores del virus de hepatitis B

(Tamizaje by hepatocarcinoma and strategy of pursuit in carriers of the virus of hepatitis B)

Javier Cabas-Sánchez

Resumen: La utilización del ultrasonido abdominal y la alfafetoproteína juntas se consideran las pruebas de tamizaje aceptadas como más útiles en el seguimiento de los portadores crónicos del virus B. Se debe separar los pacientes de alto riesgo (sexo masculino, cirróticos, historia familiar de hepatocarcinoma, mayores de 45 años) y los de bajo riesgo para determinar el tiempo de seguimiento, siendo cada 3 meses para los primeros y de cada 6 meses para los segundos. Cuando se detecte alguna imagen anormal, el uso de tomografía de 3 fases y resonancia magnética complementan la definición de las imágenes para definir una conducta terapéutica.

Descriptor: tamizaje, hepatocarcinoma, alfa feto proteína, ultrasonido abdominal

Abstract: The use of both abdominal ultrasound and alfafetoprotein is considered as one of the most useful and accepted screening tests to follow up chronic HBV carriers. High risk patients (males, cirrhotic with hepatoma family history, older than 45 years of age) and those low-risks must be separated to establish follow up time wich shold be every 3 months for the former and every 6 months for the latter. If any abnormal image is detected, the use of three dimensional tomography and magnetic resonance complement image definition to establish a therapeutic conduct.

Key words: tamizaje, hepatocarcinoma, alfafetoprotein, abdominal ultrasound

Gastroenterólogo, Hospital Clínica Católica

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/56-59
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

Tamizaje

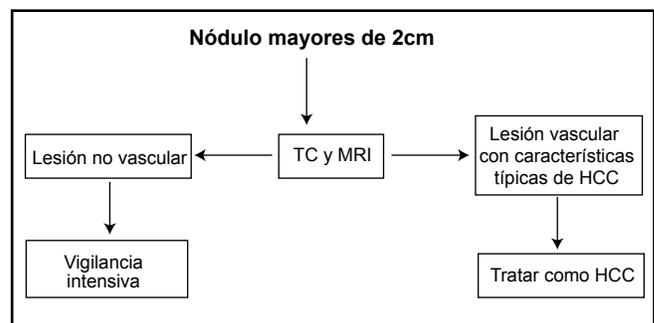
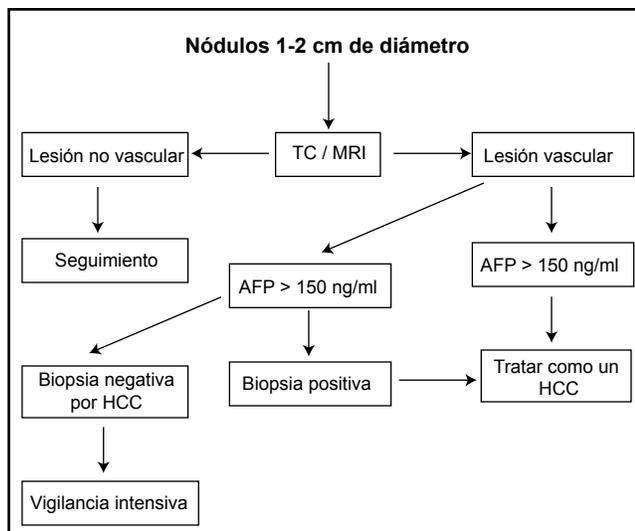
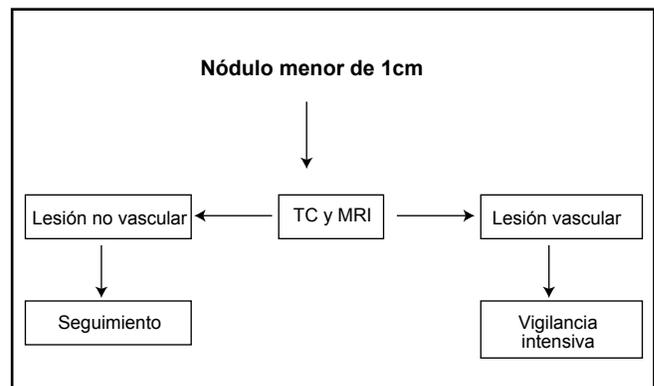
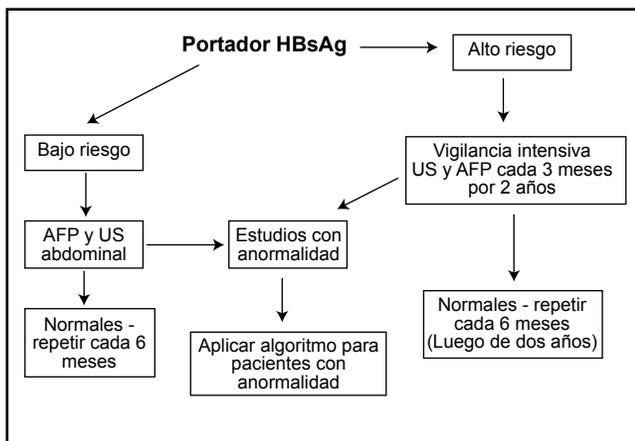
Hay considerable evidencia de que el hepatocarcinoma (HCC) puede ser detectado, tempranamente, cuando los pacientes portadores del virus de hepatitis B reciben un tamizaje periódico. La incidencia anual de HCC en este grupo está entre 1% y 6%, llegando a ser mayor en pacientes con enfermedad hepática. La Alfa-fetoproteína y el ultrasonido abdominal son ampliamente aceptados, como pruebas de tamizaje para la detección temprana del HCC.

Basados en los factores de riesgo podrían identificarse grupos de portadores, donde se puede priorizar para tamizaje por ejemplo hombres >45 años de edad, portadores de HBsAg con cirrosis o una historia familiar de HCC, sin embargo, aún en personas asintomáticas con ALT normales y con enfermedad hepática mínima o ausente, pueden desarrollar HCC. Inclusive, pacientes con una infección HBV oculta y después de un aclaramiento del HbsAg posterior a una infección, muestran un incremento en el riesgo de HCC. No se ha determinado aún la edad de comienzo para la vigilancia ni tampoco el intervalo de los

test de vigilancia sin embargo, un estudio basado en un programa de vigilancia intensiva demostró, alta incidencia de HCCs relativamente pequeños, aunque no demostró beneficio clínico en detección temprana. Con el uso generalizado de estudio de imágenes también se han incrementado el número de tumores hepáticos benignos, que pueden ocurrir con o sin enfermedad hepática subyacente sin embargo, estos tienen, en su mayoría, un curso clínico indolente a diferencia de los pacientes con HCC.

Pacientes con HCC avanzado tienen una supervivencia media menor de un año. El objetivo de un programa de vigilancia para HCC es detectar lesiones pequeñas para que mediante una intervención terapéutica, se pueda disminuir la mortalidad en una población de riesgo. Sin embargo, a pesar de los avances en las técnicas de imagen, ocurren fallas en la detección de pequeños tumores, además, después de un diagnóstico, la elección de la terapéutica entre un trasplante hepático ortotópico, resección quirúrgica y terapia local ablativa es incierta no obstante, el trasplante hepático se ha asociado a mejor tasa de supervivencia.

Algoritmo de estudio de pacientes con HBV para hepatocarcinoma.



Alfa-Feto proteína

La alfa-fetoproteína (AFP) como método de tamizaje, permite encontrar tumores pequeños (menores de 5cm) entre un 37% a un 77% de las personas que tenían hepatocarcinoma. Los niveles de AFP que aumentan persistentemente, son de mayor riesgo de HCC que un valor aislado. Algunos estudios han mostrado deficiencia en el uso de la AFP en el diagnóstico de pequeñas lesiones (entre 1 y 3cm), un aumento de la fracción de AFP-L3 puede indicar la presencia de HCC aunque la AFP total no se encuentre elevada sin embargo, este test no es ampliamente disponible además de ser muy costoso. Otros dos test serológicos han sido descritos en la vigilancia de HCC la actividad de la desgamma-carboxiprotombina y alfa-fucosidasa serica.

Ultrasonografía

El ultrasonido (US) es el método de imagen más ampliamente utilizado para vigilancia. El US cuando es usado como tamizaje ha demostrado ser mejor que los test serológicos. La sensibilidad está entre 71% y 78% y la especificidad es del 93% según algunos reportes. Entre las desventajas del US es que es altamente dependiente del operador y además, lesiones muy pequeñas pueden ser no detectadas. Además, el ultrasonido parece ser poco sensible y poco específico en detectar HCC en hígados cirróticos debido al incremento de la eco-densidad y la presencia de nódulos de regeneración. Cuando los nódulos están presentes y uno de ellos es dominante o de mayor tamaño que los nódulos contiguos, es probable, la presencia de un HCC o un nódulo displásico, aunque no se descarta la benignidad de los nódulos. Una tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (MRI) puede diagnosticar un HCC con base en la vascularidad.

Algunos autores sugieren que la combinación de US y AFP proveen un mejor beneficio que cada uno por separado. El ultrasonido y la AFP utilizado como método tamizaje cada 6 meses, permitieron detectar más casos que en el grupo control que no fue sometido a tamizaje además, el 77% de los tumores resultaron ser pequeños y el 71% fueron resecaados comparados con ninguno del grupo control. Entre estos con HCC sometidos a tamizaje, la supervivencia a un año fue del 88% y de 0 en el grupo control. Estudios clínicos basados en tamizajes periódicos utilizando AFP y US detectaron tumores pequeños entre 57% y un 83%. La edad de inicio para un periódico tamizaje y la frecuencia de los test serológicos y de imagen aún no se han establecido. Sin embargo, un programa de vigilancia intensiva en portadores de HBV de alto riesgo, detectó una gran incidencia de HCC en estadio temprano.

Seguimiento en caso de resultados anormales durante el tamizaje

Si el nivel de AFP se encuentra elevado, el siguiente paso es, usualmente, un US. Si el test es un ultrasonido

alterado, lo que continúa es, usualmente, un TC Helicoidal de tres fases o menos comúnmente un MRI. El ultrasonido es limitado en la detección de HCC, siendo de baja sensibilidad (45%) en pacientes cirróticos, y de mejor sensibilidad en pacientes no cirróticos. La tomografía computarizada es el siguiente estudio de imagen de escogencia, siendo el ideal, la TC helicoidal de tres fases: fase arterial precoz; fase arterial tardía o fase portal; fase parenquimatosa; siendo la sensibilidad de hasta 71% en la detección de HCC sin embargo, la TC es poco sensible para nódulos displásicos y lesiones menores de 2 cm. La MRI es mejor que la TC detallando la morfología del tumor. La cápsula tumoral y la cicatriz central es más frecuentemente vista en el MRI. La sensibilidad de la MRI para lesiones pequeñas es baja siendo de un 50%. Las lesiones menores de 1 cm son difíciles de diagnosticar por cualquier medio. Una imagen intensificada tempranamente, de un nódulo en la fase arterial de una TC o MRI es sugestiva de un HCC, pero también, estas pueden ser benignas como una seudolesión (seudotumor inflamatorio) de apariencia maligna, pero con histología y curso clínico benigno, también nódulos macro-regenerativos (nódulos displásicos) que ocurren en un trasfondo de un hígado cirrótico, de importancia por el riesgo de transformación maligna, además de los hemangiomas.

Diagnóstico histológico

Sin un nódulo detectado en una TC o MRI y este puede ser visto en un US abdominal, el diagnóstico puede ser posible por examen histológico. Si el nódulo no puede ser visto por ultrasonido o solo se ve en un TC en fase arterial es prácticamente imposible no ser biopsiado. Las biopsias guiadas por imagen son frecuentemente usadas para obtener tejido para diagnóstico en paciente con nódulos hepáticos sin embargo, estas pueden fallar en más del 30% de los casos. Además, las biopsias con aguja son a menudo insuficientes. La combinación de biopsia con aguja fina y aspiración con aguja fina intranodular muestran una mayor exactitud diagnóstica (92%). Si hay dos modalidades que muestran lesión vascular típica es suficiente para el diagnóstico y la biopsia no es necesaria. La combinación de una técnica de imagen positiva y una AFP >400 ng/mL es considerado como diagnóstico de HCC.

Portador inactivo

El portador inactivo es definido por la presencia de HbsAg en el suero, HbeAg no detectable, niveles bajos de HBV DNA (Menos de 100.000 copias por mL) y niveles de ALT persistentemente normales por más de 6 meses. En estos pacientes, las biopsias hepáticas muestran índices de actividad histológica menores de 3 (escala de 1 a 22). Estos pacientes tienen el riesgo de integración de DNA HBV al DNA del hepatocito, lo cual incrementa el de HCC en

estadios tardíos de la vida por tanto, debe considerarse tamizaje por HCC en estos pacientes. Estas personas podrían ser monitorizadas cada 6 a 12 meses, con determinaciones de ALT, debido a que un 30% pueden desarrollar reactivación de la hepatitis. Si los niveles de ALT aumentan 1 a 2 veces del nivel normal, debe examinarse los niveles de HBV DNA y excluir otras causas de enfermedad hepática.

Lecturas recomendadas

- Anna S. F. Lok, Brian J. McMahon. Chronic hepatitis B. AASLD Practice guidelines. En: www.aasld.org
- Bon Yoon Choi, Mindie Nguyen. The diagnosis and management of benign hepatic tumors. J Clin Gastroenterol 2005; 39: 401-412.
- Don Ganem, Alfred M. Prince. Hepatitis B virus infection –Natural history and clinical consequences. N Engl J Med 2004; 350: 1118-29.
- Hashem B, Damien B. Mallat. Management of the single liver nodule in a cirrhotic patient. J Clin Gastroenterol 2005; 39:152-159.
- Jean-Pierre Villeneuve. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. J Clin Virol 2005; 34: Suppl. 1 S139-S142.
- Mauro Manno, Caloger Camma. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: Morbidity and mortality after 30 years. Gastroenterology 2004; 127: 756-763.
- Morris S, Takayama Y. Screening and treatment for hepatocellular carcinoma. Gastroenterol Clin North Am 2004; 33: 671-691.
- Robert G. Gish. Current treatment and future directions in the management of chronic hepatitis B viral infection. Clin Liver Dis 2005; 5: 541-565.
- Tony S.K. Mok, Winnie Yeo. An intensive surveillance program detected a high incidence of hepatocellular carcinoma among hepatitis B virus carriers with abnormal alpha-fetoprotein levels or abdominal ultrasonography results. J Clin Oncol. 2005; 23: 8041-8047

Manejo cirrosis descompensada

(Handling decompensated cirrhosis)

Pablo Navarro-Castillo

Resumen: Todos los pacientes con cirrosis y ADN HBV detectable deben recibir tratamiento antiviral. Se debe iniciar tratamiento con lamiduvina o adefovir dipivoxil. El interferón alfa, en cualquier presentación, está contraindicado. Se debe realizar monitoreo constante (cada 3 meses) de niveles de ADN HBV en los pacientes con lamiduvina para detectar resistencia a la droga. Cuando reaparece el ADN HBV o aumenta el mismo en $1 \log_{10}$, se debe pensar que se está desarrollando resistencia contra lamiduvina. En caso de resistencia se debe iniciar tratamiento con adefovir dipivoxil.

Gastroenterólogo, Hospital San Rafael Alajuela

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/59-61
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

Los pacientes con adefovir dipivoxil deben tener monitoreo constante (cada 3 meses) de su función renal.

Descriptor: cirrosis, tratamiento, lamiduvina, adefovir.

Abstract: All cirrhotic patients and detectable DNA HBV must take antiviral treatment. Treatment should start with lamiduvine or adefovir dipivoxil. Alpha interferon in any presentation is contraindicated. Constant monitoring (every 3 months) of DNA HBV levels of patients with lamiduvine must be carried out to detect drug resistance. When DNA HBV reappears or increases itself in $1 \log_{10}$, it is believed that resistance against lamiduvine is being developed. In case of resistance, treatment with adefovir dipivoxil should be started (every 3 months) of their renal function.

Key words: cirrhosis, treatment, lamiduvina, adefovir.

Racionalidad para la terapia antiviral en los pacientes cirróticos

El virus de la hepatitis B (HBV) no es citopático por sí mismo, la lesión de los hepatocitos es causada, primariamente, por la respuesta inmune del huésped, la cual no es lo suficientemente fuerte para erradicar las células infectadas por virus, pero es suficiente para causar una lesión hepática. En los pacientes con cirrosis, la inflamación hepática persistente en la presencia de una masa disminuida de hepatocitos, puede llevar a la descompensación hepática.

La terapia para la hepatitis crónica asociada al HBV se dirige a una erradicación sostenida de la replicación viral y a una reducción de la inflamación y la necrosis hepática, esto para prevenir la progresión a enfermedad hepática terminal.

Adicionalmente, los pacientes con cirrosis descompensada son candidatos a trasplante hepático y la terapia antiviral tiene un rol importante en estabilizar a los pacientes, antes del trasplante, y en retrasar la necesidad del mismo. Finalmente, el control de la replicación viral antes del trasplante es un factor importante en el éxito del trasplante hepático, en los pacientes con infección por HBV.

La terapia se debe considerar en pacientes con cirrosis por HBV si hay evidencia de replicación viral (usualmente niveles $> 10^5$ copias/ml).

La terapia antiviral se ha asociado con: retardo de la progresión de la cirrosis en pacientes con enfermedad temprana, estabilización clínica y hasta mejoría en cirróticos descompensados, retardo de la necesidad de trasplante hepático en algunos candidatos al procedimiento, reducción de la recurrencia de la infección por HBV si se inició antes del trasplante y se continúa con la terapia, disminución de la recurrencia del hepatocarcinoma luego de la resección.

Interferón-alfa (IFN- α)

El interferón-alfa es una citoquina con efectos antivirales, inmuno-moduladores y anti-proliferativos. El efecto antiviral lo ejerce por un lado, al inhibir la síntesis de ADN viral y al activar enzimas antivirales. Por otro lado, exagera la respuesta celular inmune contra los hepatocitos infectados con HBV, al incrementar la expresión de antígenos de histocompatibilidad tipo I y al estimular la actividad de los linfocitos T ayudadores y de los linfocitos T asesinos naturales. Así, el interferón-alfa induce a una disminución temprana de la replicación del HBV (reflejado en disminución del ADN HBV en el suero) y un incremento tardío de los niveles de alanino amino-transferasa.

El incremento suele manifestarse como un brote de actividad de la hepatitis y aunque frecuente indicar buena respuesta al interferón, puede ser peligroso en pacientes con cirrosis.

La terapia con interferón α (pegilado o no), está contraindicada en los pacientes con cirrosis descompensada, porque los riesgos de empeorar la falla hepática o de sepsis bacteriana son mayores que los beneficios potenciales de la remisión bioquímica o virológica.

Aunque se ha demostrado que el interferón α puede ser exitoso como tratamiento en los pacientes con enfermedad hepática ligeramente descompensada (Child-Pugh clase A), esto no se recomienda de rutina por el riesgo potencial y la disponibilidad de agentes antivirales más seguros.

Lamiduvina

La lamiduvina es un análogo de nucleótidos que inhibe, directamente, la ADN polimerasa del HBV. Fue desarrollada, inicialmente, como un inhibidor de la transcriptasa reversa para el virus de la inmunodeficiencia humana. Fue el primer tratamiento oral aprobado para el HBV. Es útil en los pacientes con presencia de HBeAg y en los que tienen ausencia de este antígeno.

Ha mostrado ser efectiva y segura en el tratamiento de los pacientes con cirrosis compensada y descompensada. En los pacientes con cirrosis descompensada, la lamiduvina puede inducir a una mejoría marcada en la enfermedad hepática, impactando, favorablemente, la sobrevida.

Los efectos clínicos son lentos y afectados por el desarrollo de resistencia, la cual se puede asociar a brotes que pueden provocar falla hepática y muerte. La resistencia a la lamiduvina aumenta con el paso del tiempo y en los pacientes con cirrosis descompensada, se requiere tratamiento a largo plazo. Por este motivo, se debe monitorear de cerca, el desarrollo de resistencia, en los pacientes con cirrosis. Para este fin, se debe medir el ADN HBV, al menos, cada 3 meses.

La lamiduvina es muy bien tolerada, algunos pacientes han mostrado deterioro de la función hepática con un incremento en la bilirrubina y en el puntaje de Child-Pugh mientras están en tratamiento sin embargo, impresiona estar en relación a falta de respuesta a la droga y no a la terapia en sí.

En los pacientes con ADN HBV detectable que van a ser sometidos a trasplante hepático, se requiere terapia antiviral. Esto con el fin de disminuir el riesgo de recurrencia de la infección por HBV luego del trasplante. Si se sospecha el desarrollo de resistencia contra la lamiduvina, se debe iniciar adefovir rápidamente para prevenir el brote de hepatitis. La posibilidad del desarrollo de resistencia, hace que haya una leve preferencia hacia el adefovir en los pacientes candidatos a trasplante.

La dosificación es de 100 mg por día por vía oral. En cuanto a la duración del tratamiento no hay consenso; sin embargo, todo apunta que debe ser indefinido, sobre todo en los pacientes con cirrosis. Si se detecta desarrollo de resistencia a la lamiduvina, se debe iniciar tratamiento con adefovir, el cual tiene un índice de resistencia muy bajo y es activo contra las cepas resistentes a la lamiduvina. La lamiduvina se debe mantener hasta el inicio del adefovir, algunos sugieren además, que se mantenga el tratamiento, hasta que los niveles de ADN HBV bajen nuevamente, en otras palabras, hasta que haya certeza de que el adefovir está actuando.

Adefovir dipivoxil

Es un análogo del nucleótido monofosfato de adenosina. Su metabolito interactúa con la polimerasa del HBV. Actúa como un inhibidor competitivo y un terminador de cadenas de replicación viral.

Es activo contra el HBV resistente a la lamiduvina y contra el HBV salvaje. Se asocia a mejorías histológicas, virológicas y bioquímicas en pacientes con infección por HBV, independientemente del estatus de HBeAg.

El adefovir es bien tolerado y está asociado a un bajo índice de resistencia, pero su efecto antiviral no es óptimo. Su precio es más elevado que el de la lamiduvina. Ha demostrado una reducción de 3-4 \log_{10} de los niveles de ADN HBV, que se mantienen durante el tratamiento. La respuesta virológica se acompaña de estabilización o disminución de la ALT y del puntaje de Child-Pugh. Se observó nefrotoxicidad en algunos pacientes pero se podría asociar a la enfermedad subyacente. Por este motivo, se aconseja monitoreo de la función renal, cada 3 meses, en los pacientes con cirrosis descompensada en tratamiento con adefovir.

La dosis recomendada es de 10 mg por día, la cual es muy segura para el paciente. Dosis mayores se asociaron a daño renal, que fue reversible con la suspensión de la droga, la efectividad del fármaco no mejoró con el cambio de la dosis.

Pauta de manejo

Requisitos para ser candidato a recibir tratamiento para la hepatitis B en pacientes con cirrosis: diagnóstico establecido de cirrosis, ADN HBV detectable, un nivel > 10⁵ copias/ml, HBeAg presente o ausente.

Manejo en los pacientes con cirrosis descompensada

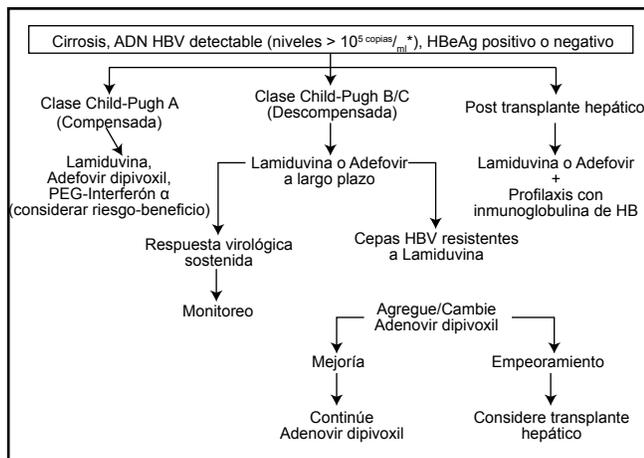
Hay dos opciones terapéuticas: lamiduvina VO 100 mg/día y adefovir dipivoxil VO 10 mg/día. El uso de interferón-alfa está contraindicado en los pacientes con cirrosis. En los pacientes con lamiduvina, se debe monitorear cada 3 meses los niveles de ADN HBV. Si estos reaparecen o aumentan en 1 log₁₀, se debe pensar que se está desarrollando resistencia contra esta droga. En este caso se debe cambiar el tratamiento a adefovir dipivoxil. La lamiduvina se puede suspender al iniciar el nuevo tratamiento o al verificar que nuevamente desaparecieron los niveles de ADN HBV o estos volvieron a su valor previo. Anticipadamente al cambio de tratamiento, se debe verificar que haya una adecuada adherencia al tratamiento con lamiduvina.

Los pacientes en tratamiento con adefovir dipivoxil y cirrosis, deben tener monitoreo de función renal, al menos, cada 3 meses.

El mismo manejo se le debe dar a los pacientes candidatos a trasplante hepático. Con estos pacientes hay que estar muy atento al desarrollo de resistencia a lamiduvina, otra opción es dar tratamiento con adefovir para evitar el problema de la resistencia. Al realizar el trasplante, debe agregarse inmunoglobulina contra el HBV.

Lecturas recomendadas

- Gish RG. Current treatment and future directions in the management of chronic hepatitis B viral infection. Clin Liver Dis 2005; 9:541-65.
- Lai CJ, Terrault NA. Antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B and cirrhosis. Gastroenterol Clin North Am 2004; 33: 629-54.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. Hepatology 2004; 39:857- 61.
- Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines: Chronic hepatitis B. Hepatology 2001; 34:1225- 41.
- Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Treatment of chronic hepatitis B. J Viral Hepat 2005; 12:333-45.
- Valor arbitrariamente elegido por la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) En: (Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. Hepatology 2004; 39:857.61).



Algoritmo del tratamiento de la cirrosis por HBV.

Consenso Nacional de Manejo de Hepatitis por Virus B

Grupo del Consenso

Dr. Ricardo Barahona García,	Gastroenterólogo, Hospital Calderón Guardia
Dr. Rodolfo Hidalgo Cuadra,	Gastroenterólogo, Hospital México
Dr. José Manuel Calvo Montero,	Gastroenterólogo, Hospital de Heredia
Dra. Marianella Madrigal Borloz,	Gastroenteróloga, Hospital México
Dr. José A. Ramírez Corrales,	Patólogo, Hospital Calderón Guardia
Dr. Fernando Brenes Pino,	Patólogo, Hospital México
Dr. Rolando Páez Sáenz,	Gastroenterólogo, Hospital Calderón Guardia
Dra. María San Román Johanning,	Microbióloga, Hospital San Juan de Dios
Dr. César Quirós Santana,	Residente de Gastroenterología, Universidad de Costa Rica
Dra. María Paz León Bratti,	Inmunóloga, Hospital México
Dr. José Pablo Garbanzo Corrales,	Cirujano de Trasplante Centro Nacional de Trasplante Hepático
Dr. Gerardo Avendaño Alvarado,	Gastroenterólogo, Hospital Calderón Guardia
Dr. Olger Rodríguez Jenkins,	Gastroenterólogo, Hospital México
Dr. Javier Cabas Sánchez,	Gastroenterólogo, Hospital Clínica Católica
Dr. Pablo Navarro Castillo,	Gastroenterólogo, Hospital de Alajuela
Dr. Alejandro Cañas Coto,	Residente de Gastroenterología, Universidad de Costa Rica
Dr. José Pablo Cortés Navarrete,	Gastroenterólogo Centro de Detección de Cáncer Gástrico
Dr. Luis Daniel Quesada Mora,	Gastroenterólogo, Hospital México
Dr. William Piedra Carvajal,	Gastroenterólogo, Hospital México
Dr. León De Mezerville Cantillo,	Gastroenterólogo, Hospital San Juan de Dios
Dr. Francisco Hevia Urrutia,	Gastroenterólogo, Hospital San Juan de Dios
Dr. Federico Salom Macaya,	Gastroenterólogo, Hospital México
Dr. William Pérez Martínez,	Gastroenterólogo, Torre Omega- Hospital Clínica Bíblica
Dra. Giselle Vindas Murillo,	Gastroenterólogo, Hospital San Juan de Dios
Dra. Flor Guillén Mora,	Gastroenteróloga, Clínica San Agustín
Dr. Hernando González Quirós,	Gastroenterólogo, Hospital San Juan de Dios
Dra. Elizabeth Rojas Cordero,	Microbióloga, Hospital San Juan de Dios
Dr. Cesar Borja Ledón,	Gastroenterólogo, Hospital de Cartago
Dra. Marcela Porras Alfaro.	Gastroenteróloga, Hospital Clínica Bíblica
Dr. Jorge Patiño Masís	Patólogo, Hospital Clínica Bíblica
Dra. Zaida García Solano	Microbióloga, Caja Costarricense de Seguro Social
Dr. Allan Quesada Olivares	Gastroenterólogo, Hospital San Carlos
Dra. Sandra Chaves Monge	Hospital San Juan de Dios
Dr. Henry Zamora Barquero	Gastroenterólogo, Hospital México
Dra. María Amalia Matamoros Ramírez	Cirugía Trasplante, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera
Dr. Álvaro Adolfo Herrera Muñoz	Nefrólogo, Hospital San Juan de Dios

Consenso

Dentro de los propósitos de la Asociación de Especialistas de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva de Costa Rica, se encuentra el fomentar la educación y proyección de la especialidad a la comunidad médica en general. Como se expuso previamente, con este propósito, es que se decide realizar el primer consenso para el manejo de hepatitis B, a nivel nacional.

Habiendo finalizado la primera etapa de revisión exhaustiva de la literatura y el análisis conjunto de la misma en una primera reunión, se procede a planear la actividad científica de Consenso. Para la misma se redacta una cantidad considerable de postulados, que se discutirían en la sesión y que comprenden la mayoría de tópicos necesarios para comprender la enfermedad y su manejo.

El día 15 de marzo de 2007, en reunión solemne de la Asociación, se cita a gastroenterólogos, hepatólogos, y colegas de especialidades relacionadas, así como a otros profesionales de disciplinas afines, lográndose una participación muy importante y se constituye con los asistentes “El Grupo de Consenso”. Se discute ampliamente los lineamientos propuestos y posteriormente se vota cada una de las recomendaciones. Este ejercicio resulta sin lugar a dudas sumamente enriquecedor, pues las recomendaciones emanadas de la literatura combinadas con las opiniones de los expertos, fundamentadas en su conocimiento y experiencia, generan una serie de lineamientos ajustados a nuestra realidad, que se presentan a continuación. La sesión fue filmada en su totalidad para cotejar los datos a posteriori. Aunado a este proceso, una feliz circunstancia nos proporciona la posibilidad de una discusión científica con un experto de gran trayectoria dentro del campo de la Hepatología. Durante el congreso de la AWIG (Association of West Indian Gastroenterologists), que se realizó en nuestro país en el mes de junio de 2007, se contó con la participación entre otros expertos del Dr Emmet Keeffe, connotado hepatólogo de renombre internacional, quien amablemente aceptó discutir con los gastroenterólogos nacionales el tópico de hepatitis B y aclararnos algunas dudas, que se le plantearon directamente en una sesión titulada “Hacia una Declaración Nacional de Consenso sobre la Hepatitis B en Costa Rica-Una discusión del Panel”. Con esta importante colaboración se completó el bosquejo del proyecto de consenso.

La importancia de presentarles este documento, radica en que se expone en él, en forma simple y sintética los argumentos básicos para poder entender la enfermedad y contar con normas que guíen el juicio clínico de los médicos tratantes, ajustándose a la realidad de nuestro medio. Además se sugiere algunas medidas que pueden repercutir en las políticas de salud pública, con el consecuente impacto en los índices de salud del país.

Las recomendaciones que se exponen a continuación son, por lo tanto, el compendio de información simplificada y procesada, que esperamos les sea de gran utilidad, en la práctica del acto médico cotidiano, mezcla de ciencia y arte.

Dr. Ricardo Barahona García
Dr. Francisco Hevia Urrutia
Dra. Marianella Madrigal Borloz
Coordinadores

Concenso de manejo de HBV

Recomendaciones finales

Epidemiología: vías de transmisión

Las vías de transmisión del virus de hepatitis B varían en los diferentes países, considerándose la vía vertical (madre a hijo) la más importante en los orientales, en cambio el uso de drogas IV y comportamiento homosexual en países europeos y Estados Unidos. En Costa Rica, la vía de transmisión más importante del virus de hepatitis B no se conoce por falta de estudios.

Existen las siguientes vías de transmisión del virus B: sexual, sanguínea, contactos y vertical. Se debe recomendar tamizaje a grupos de riesgo desde temprana edad.

Es muy importante conocer los grupos potenciales de riesgo, para combatir y prevenir al virus de hepatitis B, los cuales son los siguientes, según CDC:

Cuadro 1. Adultos con riesgo de infección por hepatitis B

- a. Compañeros sexuales de personas con antígeno de superficie positivo
- b. Personas sexualmente activas que no tienen una relación monógama de largo plazo (más de un compañero sexual durante los últimos 6 meses)
- c. Personas buscando evaluación o tratamiento por enfermedad de transmisión sexual
- d. Hombres que tengan sexo con hombres
- e. Adictos a drogas inyectables recientes o actuales
- f. Contactos intradomiciliarios de personas HBs-Ag positivo
- g. Personal y paciente de instituciones para la atención de pacientes con discapacidades
- h. Trabajadores del área de la salud o relacionados con riesgo de exposición a sangre o a líquidos corporales contaminados con sangre
- i. Persona con enfermedad renal terminal incluyendo prediálisis, hemodiálisis, diálisis peritoneal y dializados a domicilio
- j. Receptores de transfusiones frecuentes
- k. Viajeros internacionales a regiones con niveles altos o intermedios de infección endémica por virus B (prevalencia de antígeno de superficie igual o mayor de 2%)
- l. Persona con enfermedad hepática
- m. Persona con infección por HIV positivo
- n. Privados de libertad
- o. Toda persona que busque protección de infección por virus B
- p. Hijos de madres portadoras del virus
- q. Hepatopatía crónica

Recomendación 1:

Se debe hacer Serología por Virus B a las siguientes personas o grupos: orientales; homosexuales; drogadictos I.V.; contactos sexuales e intradomiciliarios de HBsAg + crónicos; receptores de transfusiones frecuentes; HIV y enfermedades renales crónicas; trabajadores de la salud en contacto con pacientes; pacientes con enfermedades hepáticas crónicas.

Diagnóstico

La carga viral ha adquirido gran importancia para el manejo de los portadores crónicos por virus B. Si un paciente es portador crónico de virus B, se le debe realizar, al menos, una determinación de carga viral, siempre que sea posible. La realización de una biopsia hepática es importante, para definir un tratamiento en algunas situaciones clínicas.

La evaluación completa de estos pacientes requiere:

1. Determinación de transaminasas
2. Ultrasonido de hígado
3. Serología completa: HBsAg, AntiHBsAg, HBeAg, AntiHBeAg, Anticore Ig M, Anticore Total. Serología por virus C, HIV
4. Carga Viral (si es posible)
5. Alfa feto proteína

Recomendación 2:

- a. Realizar carga virales a todo paciente con hepatitis viral crónica por virus B.

Recomendación 3:

Realizar biopsia hepática en situaciones especiales:

A. Pacientes HBsAg e (positivo), se les realizará biopsia si:

- a1. Carga viral mayor de 10^5 copias/ml y ALT normales
- a2. Opcional si carga virales menor de 10^5 copias/ml y ALT normales
- a3. La biopsia hepática no es necesaria si la carga viral es mayor de 10^5 copias/ml y la ALT está elevada.

B. Para los Pacientes Antígeno e (negativo):

- b1 La biopsia hepática es opcional si la carga viral es $<10^4$ y ALT normales
 - b2 La biopsia hepática se debe hacer siempre si la carga viral es $>10^4$ y ALT nls
 - b3 No es necesaria para dar tratamiento, si ALT están elevadas y carga viral $>10^4$
- Requiere colocar unidades /ml

Clasificación histológica

La clasificación histológica recomendada en el ámbito nacional para ser reportada por todos los patólogos es la de Scheuer, modificada para hepatitis crónica, que es la siguiente:

1 Grado

A. Inflamación Portal y hepatitis interfase

- 0. Ausente o mínima
- 1. Solamente inflamación portal
- 2. Leve o hepatitis interfase localizada
- 3. Moderada o hepatitis interfase más extensa
- 4. Severa y hepatitis interfase esparcida

B. Actividad Lobular

- 0. Ninguna
- 1. Células inflamatorias pero sin daño hepatocelular
- 2. Necrosis focal o apoptosis
- 3. Severo daño hepatocelular
- 4. Necrosis en puente confluyente

2. Estadio

- 0. No fibrosis
- 1. Fibrosis confinada a los tractos portales
- 2. Septos periportales o portal-portal con relaciones vasculares intactas
- 3. Fibrosis con estructuras distorsionadas pero sin cirrosis obvia
- 4. Cirrosis probable o definitiva

Recomendación 4:

Estandarizar el reporte de las biopsias hepáticas, en los servicios de patología, con la clasificación de Scheuer.

Prevención

El control prenatal es básico para evitar la transmisión de madre a niño (vertical) del virus de hepatitis B. Se debe realizar el antígeno de superficie (HBsAg) durante la primera consulta prenatal y al momento del parto.

La prevención es el manejo más importante en las enfermedades virales crónicas, y se debe educar en forma adecuada, tanto a los portadores del virus como a la población en general con respecto a esta patología.

Se recomienda siempre usar preservativo en pacientes con virus B, excepto que el compañero o compañera tenga niveles de anti HBs mayores de 10 $\mu\text{U/L}$ por vacunación previa.

Recomendación 5:

- a. Se debe hacer antígeno de superficie (HbsAg) a toda embarazada al inicio del embarazo y al momento del parto.
- b. Se recomienda hacer guías de prevención contra el virus de hepatitis B por parte del Ministerio de Salud y la Caja Costarricense de Seguro Social para los portadores de virus B y para la población universal.
- c. Los pacientes portadores de virus B deben usar siempre preservativo, excepto que su compañero sexual esté vacunado y tenga anticuerpos contra el virus de hepatitis B (anti- HBs) mayor de 10 UI/ml.

Vacunación e inmuno-profilaxis

El uso de inmunoglobulinas y la vacunación son efectivos para prevenir la infección por hepatitis B.

Se considera protección en pacientes vacunados si Anti HBs (HBS Ac) $>$ a 10 mUI/ml.

Recomendación 6:

- A. Se recomienda vacunar a:
- a. Todos los recién nacidos y niños no vacunados entre los 12 y 14 años.
 - b. Personas discapacitadas y drogadictos (as) intravenosos.
 - c. Pacientes en hemodiálisis o tratamiento con hemoderivados.
 - d. Contacto sexual de paciente con hepatitis B
 - e. Personas con más de un compañero sexual en 6 meses, hombres que tienen sexo con hombres.

- f. Viajeros a países endémicos (alta o mediana prevalencia)
- g. Privados de libertad.
- h. Pacientes en programa de trasplante de órganos.
- i. Pacientes que solicitan evaluación o tratamiento de enfermedades de transmisión sexual
- j. Pacientes con infección por HIV
- k. Hepatopatía crónica
- l. Personas con riesgo ocupacional: trabajadores de la salud, trabajadores públicos expuestos a sangre o a otros fluidos corporales potencialmente infecciosos, trabajadores de instituciones que atienden pacientes con discapacidad
- m. Contactos domiciliarios con pacientes con hepatitis B
- n. Hombres que tienen sexo con hombres
- o. Cualquier paciente que solicite la vacunación

B. Las vacunas e inmunización pasiva se aplican de la siguiente manera :

Dosis adultos: 20 ug a los 0-1 y 6 meses. En pacientes en hemodiálisis e inmunosuprimidos doble dosis. (La dosis puede variar de acuerdo con el fabricante).

Se considera protección en pacientes vacunados si anti HBsAg (HBsAc ó AUSAB) a 10 mUI/ml.

C. Se utiliza inmunización pasiva gamma globulina hiperinmune (HB Ig) en:

- c1. Niños recién nacidos de madres con hepatitis B: 0.5 ml en primeras 12 horas de nacido.
- c2. Exposición por pinchazo o contacto sexual: 0.04 a 0.07 ml/ Kg de peso no más de 7 días posterior, y hacer vacunación.

Embarazo y transmisión perinatal

Las madres portadoras de virus B pueden transmitir la infección a sus hijos recién nacidos.

Recomendación 7:

El manejo durante el embarazo es el siguiente:

- a) Madre HBsAg (+), HBe (+) o (-) y carga viral >105: Tratar con lamivudina después de 28 semanas de gestación.

- b) En caso de no contar con carga viral, si la madre es HBe Ag (+), iniciar lamivudina a las 28 semanas de gestación.
- c) Aplicar vacuna al recién nacido 0-1-2 y 6 m (1° dosis primeras 12 horas) y HB Ig 0.5 cc I.M. en primeras 12 horas, o primeros 7 días repitiendo a los 2 meses. Hacer serología: 9-15 meses
- d) Madre HBsAg (+), Hbe (+ / -) y carga viral <105: Aplicar el esquema sólo al niño.
- e) Madre con serología desconocida: Aplicar sólo vacuna y hacer serología a la madre lo antes posible.
- f) Recién nacido de pretérmino: vacunar cuando su peso sea >2 Kg.
- g) El embarazo o la lactancia no son contraindicación para vacunación
- h) No se debe prohibir la lactancia materna a las portadoras crónicas o enfermas de virus B
- i) En portadoras o enfermas de virus B embarazadas, la vía del parto (vaginal, cesárea) no es relevante.
- j) K. Toda embarazada debe realizarse una prueba de HBs Ag en la primera consulta del control prenatal y en el parto si hay factores de riesgo o no se realizó previamente.

Accidente laboral con HBV

Se define como pinchazo, corte o contacto de piel no intacta o mucosas con fluidos corporales de paciente con HVB. El riesgo de infección es de 37 a 62% si la fuente es HBe (+) y de 23 a 37% si la fuente es HBe (-).

Recomendación 8:

- a) Se debe vacunar a todo trabajador de salud en riesgo de contacto con esquema de vacunación usual.
- b) Se debe confirmar desarrollo de inmunidad en los vacunados 2 meses después de la última dosis.
- c) En todo Hospital Central y Regional deben existir programas de prevención de exposición, protocolos de atención de accidentes y clínica de seguimiento, disponibilidad de HB Ig (Gamma globulina hiper-inmune para virus B) y vacunas. Todo lo anterior debe ser gestionado mediante el programa de salud ocupacional.
- d) La dosis de HB Ig es de 0.06 ml / Kg de peso, aplicado intramuscular en las primeras 24 horas, y el estudio serológico debe hacerse a los 45 días, 3, 6 y 12 meses post exposición.

El tratamiento se realiza de acuerdo con el siguiente esquema:

Situación del individuo expuesto	Fuente HBs Ag +	Fuente HBs Ag -	Fuente desconocida
Vacunado HbsAc > 10 U/ml	No recibe tratamiento	No recibe tratamiento	No recibe tratamiento
Vacunado HbsAc < 10 U/ml	Recibe HB Ig e inicia vacunación o doble dosis de HB Ig	No recibe tratamiento	Grupo de alto riesgo: Tratar como si fuera HBs Ag +
No vacunado o no sabe	Recibe HB Ig e inicia vacunación	Inicia vacunación	Grupo de alto riesgo: Recibe HB Ig e inicia vacunación

Transmisión de trabajadores a pacientes

Los trabajadores de la salud pueden transmitir enfermedades infecciosas a sus pacientes durante procedimientos propensos a exposición.

Recomendación 9:

- Según la literatura, los trabajadores de la salud con infección por virus B y HBeAg (+) o carga viral > a 10⁵ cop/ml deberían evitar realizar dichos procedimientos y recibir tratamiento, pero en este punto no hubo consenso.
- Los trabajadores de la salud deben ser tamizados para detectar infección y ser vacunados tempranamente en su formación.

Tratamiento

Hay dos tipos de tratamiento:

- Tratamiento de plazo fijo (interferón pegilado): trabaja sobre el virus y el área inmunológica del huésped, y su meta es la posibilidad de curación (aunque por el momento se reportan tasas bajas);
- Tratamiento de tiempo indeterminado (análogos de nucleós(t)idos), el cual trabaja sobre la replicación viral, tiene como meta la seroconversión a Ac e, VO.

Los análogos de nucleós(t)idos se clasifican en 3 grupos de acuerdo con su estructura química: a) L nucleósidos: lamivudina, emtricitabina, telvivudina y clevidina; b) fosfonatos acíclicos: adefovir, tenofovir y pradefavir; c) anillo pentano/ciclopentano: entecavir, carbovir, abacavir.

La similitud en estructura correlaciona con similitud en patrón de resistencia y tipos de mutaciones que inducen.

Recomendación 10:

- De acuerdo con las características de los pacientes, se considera tratamientos de primera elección cualquiera de los siguientes: interferón pegilado, lamivudina, telvivudina, entecavir o adefovir.
- Hay factores que influyen, favorablemente, la respuesta al tratamiento con Interferón pegilado: niveles bajos de HBV DNA, niveles altos de ALT, niveles bajos de Hbe y genotipos AyB.
En los pacientes portadores de enfermedad crónica Age+, Age-, sin cirrosis, con niveles de ALT mayores de 2x valor superior normal, sin contraindicaciones para el tratamiento, se debe considerar el tratamiento con Interferón Pegilado.
- El Interferón Pegilado se utilizará como monoterapia por un lapso de 48 semanas tanto en antígeno e positivo como negativo.
- Se debe considerar el tratamiento para pacientes Age+, Age-, con enfermedad hepática crónica compensada, con niveles de ALT por arriba de 2 veces el valor basal o con carga viral mayor de 10⁴ copias (2 mil UI/mL) si es e negativo o mayor de 10⁵ copias (20mil UI/mL) si es e positivo.
- Previo a la utilización de lamivudina a todos los pacientes debe hacerse tamizaje por HIV.
- Al documentarse resistencia a lamivudina, se debe agregar un agente de otro grupo para evitar resistencia cruzada.
- Es indispensable contar con "agentes de rescate", al iniciar tratamiento con lamivudina.
- Los pacientes en tratamiento antiviral deben tener monitoreo de PFH y PFR cada 3 meses.
- El seguimiento de los pacientes en tratamiento, será determinado por el medicamento utilizado.
- Si el paciente tiene contraindicaciones para interferón pegilado, la primera elección será tratamiento con cualquiera de los siguientes análogos de nucleós(t)idos: adefovir, lamivudina, telvivudina o entecavir.

Monitoreo de pacientes en tratamiento con medicamentos orales análogos de nucleot(s)idos

Las guías de manejo usualmente nos dan pautas para decidir a que pacientes tratar y con cuales medicamentos,

pero no contemplan los lineamientos de seguimiento que se deben realizar. Este adendum pretende establecer algunas definiciones y pautas al respecto.

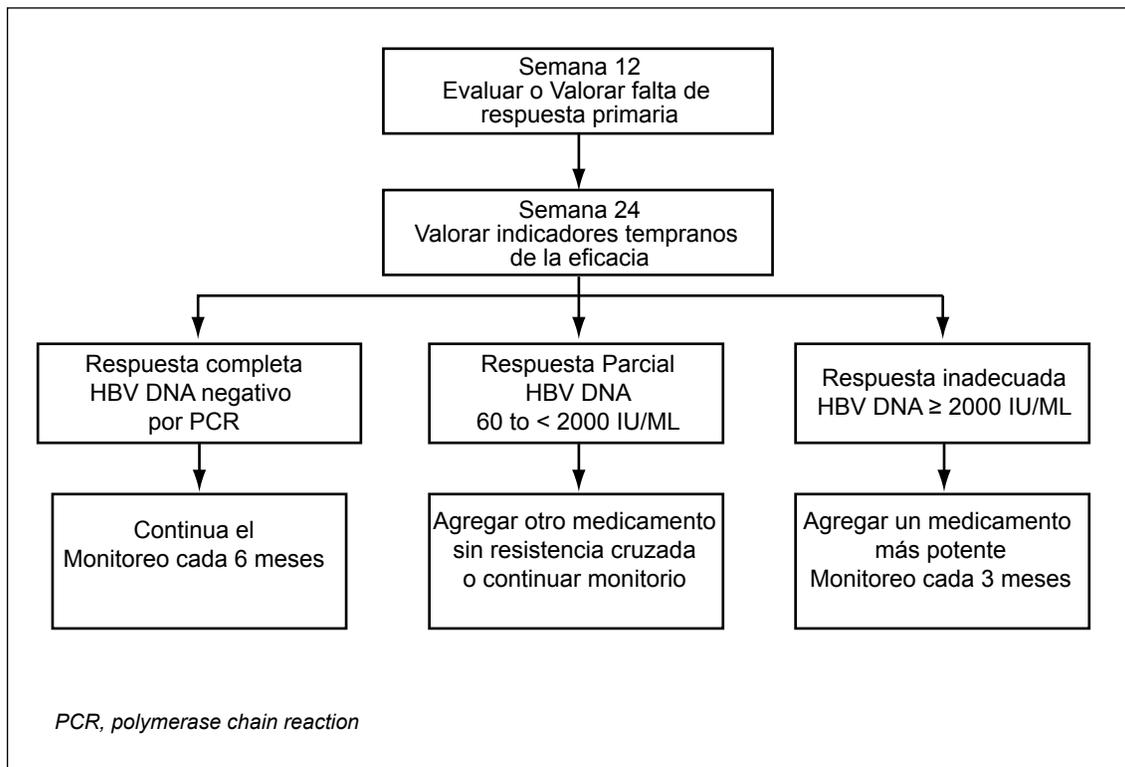


Figura 1.

Tomado de : Road Map for On-Treatment Management of Chronic Hepatitis B

Emmet B. Keeffe, MD, MACP
Professor of Medicine Emeritus
Stanford University School of Medicine
Stanford, California

Clinical Care Options - Hepatitis

Nuevos tratamientos

Recomendación 11:

- a. Los tratamientos con emtricitabina, clevudina, valtorcitabine, amdoxovir, lobucavir, pradefovir y heteroarilhidropiridinas, son medicamentos que requieren más investigación para establecer su rol dentro del manejo de esta patología.

Documentación de Resistencia

Recomendación 12:

- a) En un paciente en tratamiento, se documentará resistencia, con determinación cada 6 meses de carga viral (CV).
- b) En caso de no contar con determinaciones periódicas de CV, la resistencia se definirá por evaluación de cuadro clínico y Transaminasas

Reinfección, recaídas y no respondedores

No respondedores: pacientes que han sido tratados con interferones o análogos de nucleót(s)idos, sin respuesta en la supresión de carga viral o que no logren seroconversión de Ag e a anticuerpo e.

Recaídas post tratamiento: pacientes con supresión de la replicación viral mientras están con tratamiento con Interferón, que recaen en el seguimiento del DNA HBV, a la semana 12/24. Pueden tener negativo el antígeno e y luego aparecer positivo.

Reinfección: pacientes con trasplante de hígado por enfermedad terminal por virus B, que vuelven a tener cargas virales positivas post trasplante.

Recomendación 13:

- a. Para determinar el tratamiento adecuado de los no respondedores se requiere más investigaciones clínicas.
- b. A los pacientes con recaída post tratamiento con interferón pegilado, se les puede iniciar tratamiento con inhibidores de nucleós(t)idos.

Casos y situaciones especiales:

A. Portadores inactivos sometidos a inmunosupresión

Del 20 al 50% de los portadores inactivos del virus B activan enfermedad cuando reciben inmunosupresión o quimioterapia. Lamivudina o adefovir reducen la reactivación y complicaciones.

Recomendación 14:

- a) Se debe tamizar para virus B a los pacientes que serán sometidos a inmunosupresión o quimioterapia
- b) En pacientes con tiempo de tratamiento indefinido se debe monitorear carga viral y ALT, y dar tratamiento si aumentan
- c) En pacientes con tiempo de tratamiento definido se debe iniciar junto con lamivudina o adefovir y suspender 6 meses después de terminada la inmunosupresión.

B. Alcohol y virus B

Los alcohólicos tienen mayor incidencia de infección por virus B y mayor riesgo de hepatocarcinoma. El alcohol aumenta la necrosis e inflamación hepáticas y acelera el desarrollo de enfermedad crónica. También el alcohol puede provocar exacerbaciones agudas de hepatitis B crónica.

Recomendación 15:

- a- Se debe vacunar contra el virus B a todos los alcohólicos
- b- Todo paciente con virus B debe abstenerse de consumir alcohol.

C. Coinfección HBV y HIV

La coinfección con virus B y HIV afecta la evolución, pronóstico y tratamiento de ambas enfermedades. En coinfectados la inmunosupresión hace que las transaminasas estén normales o bajas en enfermedad activa. La infección con virus B aumenta la hepatotoxicidad de los antirretrovirales.

Recomendación 16:

- a- Los pacientes con HVB deben ser tamizados para HIV y viceversa.
- b- Los pacientes con HIV deben ser vacunados según el siguiente esquema:

-CD-4	>350	Esquema normal (20 ug, 0,1 y 6 meses)
-CD-4	< 350	No vacunar hasta inicio de tratamiento antirretroviral.

- c- En pacientes coinfectados con HBV y HIV la decisión de tratamiento y la escogencia de los fármacos se realiza de la siguiente manera:
 - 1) Si el paciente no necesita terapia anti retroviral, ni tiene indicación para tratamiento de la hepatitis B se debe monitorear al paciente con transaminasas cada 3 meses carga viral HVB cada 6 meses y discutir conveniencia de biopsia hepática
 - 2) Si el paciente necesita terapia anti retroviral y también tratamiento para virus B: incluir lamivudina (o emtricitabina) más tenofovir (o adefovir) o considerar uso de interferón.
 - 3) Si el paciente no necesita terapia antiretroviral pero sí necesita tratamiento para virus B usar interferón si es HBe + o adefovir si es HBe -, o como alternativa considerar la terapia antiretroviral más temprano.

D. Coinfección virus B y C

Es controversial si la coinfección con virus B y C aumenta la progresión a cirrosis y el riesgo de hepatocarcinoma. La presencia de ambos virus frecuentemente, hace que uno inhiba la replicación viral del otro o haya una inhibición mutua.

Recomendación 17:

En la bibliografía se recomienda establecer cuál es el virus dominante mediante carga viral y tratar de acuerdo con lo establecido para ese virus, pero en este punto no se logró consenso.

E. Transplante hepático y virus B

Pacientes con enfermedad hepática avanzada por virus B pueden beneficiarse con un trasplante.

Recomendación 18:

- a. Las indicaciones para trasplante son:
 - a1) Expectativa de vida < a 2 años.
 - a2) Historia de peritonitis bacteriana espontánea recurrente
 - a3) Encefalopatía crónica / recurrente.
 - a4) Ascitis refractaria
 - a5) Sangrados digestivos recurrentes a pesar de tratamiento endoscópico de várices
- b. El tratamiento pre trasplante es el siguiente:
 - b1) Paciente HBs Ag (+) y carga viral <105: no dar tratamiento.
 - b2) Paciente HBs Ag (+) y carga viral >105: tratar con Lamivudina o Adefovir por 4 semanas o más previo a trasplante.
- c. El tratamiento con gamma globulina hiperinmune (HB Ig) post trasplante es:
 - c1) Fase anhepática: 10.000 U I.V.
 - c2) 1º semana posterior a trasplante: 10.000 U I.V. c /día x 6 d.
 - c3) DNA (-): medir niveles de anti HBsAc c/ semana, si es < de 100-150 UI/L aplicar otra dosis
 - c4) DNA (+): medir niveles de anti HBsAc c/ semana, si es < de 500 UI/L aplicar otra dosis y continuar Lamivudina o Adefovir.

F. Insuficiencia renal y H.V.B.

La infección por virus B produce daño renal glomerular por depósitos de antígenos (G.N membranosa y membrano-proliferativa) o daño vascular (poliarteritis nodosa) La infección por virus B contraindica el uso de inmunosupresores y complica el tratamiento de enfermedades renales.

Recomendación 19:

- a) Pacientes con IRC con HBs Ag (-) deben vacunarse, preferible doble dosis y refuerzos.
- b) Pacientes en diálisis hacer serología para HBV dos veces/año
- c) Vacunar al personal de salud de hemodiálisis

- d) Separar equipos usados en pacientes infectados.
- e) Controlar a los vacunados con niveles de anti HBs Ac
- f) El tratamiento es similar a cualquier paciente con hepatitis B crónica, excepto que no se debe usar adefovir por su toxicidad renal
- g) En vasculitis se puede usar ciclos cortos de esteroides y plasmaferesis si es severa.

G. Hemofilia y HBV

Los pacientes hemofílicos tienen mayor riesgo de hepatitis B transmitida por hemoderivados.

Recomendación 20:

- a) Todos los pacientes con desórdenes de sangrados, deberán ser vacunados contra Hepatitis A y B. Preferir vacunas S.C
- b) Los pacientes tratados con concentrados que no están inactivados para virus (previo a 1992) deberán realizarse estudios de Hepatitis A y B, antes de la inmunización
- c) Los pacientes que no responden a la vacuna de Hepatitis B, deberán recibir un esquema con doble dosis.
- d) Los respondedores deben ser revacunados cada 5 años.

Tamizaje por HCC y seguimiento en portadores

La incidencia anual de HCC en pacientes portadores del virus B de hepatitis es de 1-6%, lo que justifica el intentar realizar la detección temprana de esta patología en estos.

Recomendación 21:

- a) Los métodos de elección de tamizaje para detección temprana de HCC, en pacientes con Virus B, actualmente son la determinación de AFP y el US hígado, cada 6 meses.
- b) Hay grupos de mayor riesgo, en los cuales la vigilancia debe ser mayor: Hombres mayores de 45 años, portadores de HbsAg con cirrosis o una historia familiar de HCC. Estos deben de evaluarse cada 3 meses durante 2 años, luego si son normales, cada 6 meses.
- c) Los pacientes que han sido portadores del virus, aun si son portadores asintomáticos o ya hayan aclarado el virus, deben de monitorizarse al menos, una vez al año.

Pacientes con cirrosis

Debe darse tratamiento antiviral a los pacientes portadores de cirrosis descompensada, para prevenir la progresión hacia enfermedad hepática terminal. En caso de que sean candidatos a trasplante para estabilizar a los pacientes antes de la cirugía, retrasar la necesidad del mismo.

Recomendación 22:

- a) El tratamiento con interferón, está contraindicado en los pacientes con cirrosis descompensada.
- b) El tratamiento con lamivudina en pacientes con cirrosis descompensada es seguro y está indicado.
- c) Adefovir es un tratamiento factible para los pacientes con cirrosis descompensada y la dosis recomendada es de 10 mg/d.
- d) En los pacientes con cirrosis descompensada si se documenta resistencia a la lamivudina, se debe cambiar el tratamiento a adefovir, si no tiene insuficiencia renal.




PEGASYS[®]
peginterferon alfa-2a (40KD)

LIDERANDO EL CAMINO AL ÉXITO

Índice

Terminología y abreviaturas <i>Hernando González-Quiros</i>	5	Lamivudina. <i>Olger Rodríguez -Jenkins</i>	40
Inmunopatogenia y fisiopatología de la hepatitis por virus B. <i>Luis Daniel Quesada-Mora</i>	7	Adefovir Dipivoxil. <i>Francisco Javier Hevia-Urrutia</i>	41
Hepatitis B-cuadro clínico <i>Jorge Patiño-Masis</i>	9	Entecavir. <i>William Piedra-Carvajal</i>	42
Determinación de la cuantificación del virus de Hepatitis B por la técnica PCR tiempo real (Abbott molecular diagnosis)	11	Telbivudina. <i>César Quirós-Santana</i>	44
Diagnóstico serológico de la hepatitis B. <i>Zaida García-Solano</i>	13	Nuevos tratamientos para el manejo de la Hepatitis B. <i>Federico Salom-Macaya</i>	45
Histología de la Biopsia Hepática: marcadores histológicos, hepatopatía crónica, fibrosis, clasificaciones (enfoque para el clínico). <i>Fernando Brenes-Pino</i>	19	Manejo terapéutico en reinfección postratamiento, recaídas no respondedores. <i>León de Mezerville-Cantillo</i>	47
Histopatología de cirrosis y hepatocarcinoma por Virus B. <i>José A. Ramírez-Corrales</i>	22	Portadores asintomáticos que serán sometidos a inmunosupresión. <i>Alejandro Cañas-Coto</i>	48
Prevención en Hepatitis B. <i>Flor Guillén-Mora</i>	24	Alcohol y virus de hepatitis B. <i>Rodolfo Hidalgo-Cuadra</i>	49
Vacunación contra Hepatitis B. <i>Allan Quesada-Olivares</i>	25	Coinfección de Hepatitis B e infección por VIH. <i>María Paz León-Bratti</i>	50
Hepatitis crónica por el virus B embarazo y prevención de la transmisión perinatal. <i>Sandra Chaves-Monge</i>	27	Hepatitis B y trasplante hepático. <i>María Amalia Matamoros-Ramírez</i>	54
Tratamiento del virus de Hepatitis B en el accidente laboral. <i>Henry Zamora-Barquero</i>	29	Guías de manejo hepatitis por virus B en insuficiencia renal crónica y hemodiálisis. <i>Álvaro Adolfo Herrera-Muñoz</i>	55
Transmisión de Hepatitis B de trabajadores de la salud a los pacientes. <i>Ricardo Barahona-García</i>	31	Hemofilia y hepatitis B. <i>Guillermo Jiménez-Cruz</i>	57
¿A quién tratar?. <i>Marianella Madrigal-Borloz</i>	32	Tamizaje por hepatocarcinoma y estrategia de seguimiento en portadores del virus de hepatitis B <i>Javier Cabas-Sánchez</i>	58
Virus B e interferón. <i>Gerardo Avendaño-Alvarado</i>	36	Manejo cirrosis descompensada. <i>Pablo Navarro-Castillo</i>	61
		Concenso de manejo de HBV Recomendaciones finales	65