

Recomendaciones

para el manejo

de la hepatitis B

en el medio penitenciario

Coordinador

Pablo Sáiz de la Hoya

C.P. Fontcalent (Alicante) (S.E.S.P.)

Esta obra ha sido promovida por GEISESP,
Grupo de Enfermedades Infecciosas de la SESP



© 2009 Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria
Coordinación editorial: Farmalia Comunicación, S.L.

ISBN:

Depósito Legal:

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ÍNDICE DE AUTORES

Javier García-Samaniego Rey

Unidad de Hepatología. Hospital Carlos III. CIBERehd. Madrid.

Carmen Hoyos Peña

Especialista en Medicina de Familia. Servicios Médicos del Centro Penitenciario de Cáceres.

Antonio Madejón Seiz

Unidad de Hepatología. Hospital Carlos III. CIBERehd. Madrid.

Carlos Martín Ruiz

Servicio de Medicina Interna. Unidad de Infecciosas. Complejo Hospitalario de Cáceres.

Miriam Romero Portales

Unidad de Hepatología. Hospital Carlos III. CIBERehd. Madrid.

Vicente Soriano Vázquez

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III. CIBERehd. Madrid.

| | |
|---|----|
| PRÓLOGO de José Manuel Arroyo | 9 |
| PRÓLOGO de Julio García Guerrero | 11 |
| PRESENTACIÓN de Carmen Hoyos | 13 |
| INTRODUCCIÓN | 15 |
| ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VHB | 17 |
| 1. ETIOLOGÍA | 17 |
| 1.1. Estructura del VHB | 18 |
| 1.2. Ciclo replicativo del VHB | 19 |
| 1.3. Patogenia de la infección por VHB | 19 |
| 1.4. Variabilidad genética del VHB | 20 |
| 2. EPIDEMIOLOGÍA | 21 |
| 2.1. Mecanismos de transmisión | 21 |
| 2.1.1. Transmisión parenteral | 22 |
| 2.1.2. Transmisión sexual | 22 |
| 2.1.3. Transmisión intrafamiliar | 22 |
| 2.1.4. Transmisión vertical o perinatal | 23 |
| 2.2. Prevalencia | 23 |
| BIBLIOGRAFÍA | 26 |
| HISTORIA NATURAL Y DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VHB | 29 |
| 1. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VHB | 29 |
| 1.1. Infección aguda por VHB | 29 |
| 1.2. Infección crónica por VHB | 30 |
| 1.2.1. Fase de inmunotolerancia | 31 |
| 1.2.2. Fase de inmunoadactividad | 31 |

| | |
|--|----|
| 1.2.3. Fase de portador inactivo | 32 |
| 1.2.4. Hepatitis crónica HBeAg (-) | 32 |
| 1.2.5. Fase HBsAg (-) | 32 |
| 1.3. Progresión a cirrosis y hepatocarcinoma | 33 |
| 2. DIAGNÓSTICO, CLASIFICACIÓN Y MANEJO DE LA INFECCIÓN POR VHB | 33 |
| 2.1. Marcadores virales | 33 |
| 2.1.1. HBsAg y anti HBs | 34 |
| 2.1.2. HBeAg y anti HBe | 34 |
| 2.1.3. Anti HBc | 35 |
| 2.1.4. DNA-VHB | 35 |
| 2.1.5. Genotipos de VHB | 36 |
| 2.1.6. Detección de resistencias de VHB | 36 |
| 2.2. Utilización clínica de la serología | 37 |
| 2.2.1. Patrón anti HBc (+) aislado | 38 |
| 2.2.2. Patrón HBsAg (+) anti HBc (+) anti HBs (+) | 38 |
| 2.3. Normas generales para pacientes con infección crónica VHB | 39 |
| 2.4. Evaluación inicial | 40 |
| 2.5. Diagnóstico de los pacientes con infección crónica VHB | 40 |
| 2.6. Seguimiento de portadores inactivos | 42 |
| 2.7. Seguimiento de portadores tolerantes | 42 |
| RECOMENDACIONES | 42 |
| BIBLIOGRAFÍA | 43 |
| | |
| COINFECCIÓN VIH, VHC Y VHD | 47 |
| 1. COINFECCIÓN VIH-VHB | 47 |
| 2. COINFECCIÓN VHC-VHB | 48 |
| 3. COINFECCIÓN VHD-VHB | 48 |
| RECOMENDACIONES | 49 |
| BIBLIOGRAFÍA | 49 |
| | |
| PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VHB | 51 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 51 |
| 2. LA EDUCACIÓN PARA LA SALUD (EPS) | 51 |
| 3. PROGRAMAS DE REDUCCIÓN DEL DAÑO EN DROGODEPENDIENTES | 52 |
| 4. VACUNACIÓN | 52 |
| 4.1. Indicación | 53 |
| 4.2. Pautas de vacunación | 54 |
| 4.3. Controles postvacunales | 56 |
| 5. PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN | 57 |

| | |
|--|-----------|
| CONCLUSIONES | 58 |
| COMENTARIO | 59 |
| BIBLIOGRAFÍA | 59 |
| TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B | 61 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 61 |
| 2. TERAPIA CON INTERFERÓN | 62 |
| 3. TERAPIA CON ANÁLOGOS DE NUCLEÓS(T)IDO | 65 |
| 3.1. Lamivudina | 65 |
| 3.2. Adefovir | 67 |
| 3.3. Entecavir | 69 |
| 3.4. Telbivudina | 71 |
| 3.5. Tenofovir | 72 |
| RECOMENDACIONES EN EL TRAMIENTO | 74 |
| RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON COINFECCIÓN POR VIH | 75 |
| CONCLUSIONES | 77 |
| BIBLIOGRAFÍA | 77 |

PRÓLOGO

Los Centros Penitenciarios se han convertido en unos magníficos observatorios epidemiológicos capaces de detectar y tratar enfermedades en poblaciones tradicionalmente alejadas de los circuitos asistenciales convencionales, provenientes de grupos sociales excluidos o automarginados.

Este valor añadido de los Servicios Sanitarios penitenciarios todavía no es suficientemente apreciado por los gestores sanitarios de la comunidad. Enfermedades transmisibles asociadas a hábitos de vida que se relacionan con algún comportamiento delictivo, como es el caso de algunas graves infecciones de transmisión parenteral, hepatitis, SIDA, etc., muy unidas al consumo intravenoso de drogas, están sobre-representadas en la población penitenciaria debido a la conexión entre el consumo de drogas y la delincuencia. Por esta razón entre otras, la tasa de infecciones por Hepatitis B en los reclusos triplica a la de la población general.

Lejos de afrontar este hecho como una situación insostenible, en las prisiones españolas, desde hace una década, se ha hecho un enorme esfuerzo por parte de profesionales sanitarios y administración para planificar acciones eficientes que abordaran este problema desde diferentes puntos de vista, promoción de la salud, prevención de las infecciones y finalmente detección y curación de los enfermos. Creo que este esfuerzo está dando y ha dado ya sus frutos; España hoy en día está considerada en Europa un ejemplo en su planteamiento ante este tipo de problemas de salud. La Sanidad Penitenciaria es un modelo para otros países, en gran parte debido al buen hacer de sus profesionales; baste como prueba la presente obra que contribuye a actualizar y a poner en su justo lugar a la hepatitis B como una de las infecciones sobre las que hay que actuar en la población penitenciaria, sin que otras como la del VIH, la HC, TBC, etc., que parecen haber ganado protagonismo, hagan olvidar su potencial letalidad.

Quiero felicitar a los autores por su iniciativa y animar al resto de profesionales de la Sanidad Penitenciaria española a que sigan sus pasos publicando sus trabajos, ya que con ello favorecen el conocimiento de esta parte de la medicina pública y contribuyen a mejorar su calidad.

José Manuel Arroyo Cobo
Subdirector General de Coordinación de Sanidad Penitenciaria

PRÓLOGO

Siempre es una satisfacción prologar el trabajo de un compañero, pero en esta ocasión ésta es doble.

Primero, porque las líneas siguientes hablan de una enfermedad sobre la que hay muy poco escrito en nuestro ámbito. Probablemente por las masivas campañas de vacunación que llevamos a cabo, la hepatitis B crónica mantiene en prisión unas tasas muy similares a las de la población general, lo que hace que hablemos poco de ella y que no le demos la importancia que realmente tiene, por lo que su tratamiento en prisiones es escaso hasta ahora; este volumen cierra esa laguna y lo hace de una forma amena y didáctica.

El segundo motivo de satisfacción es comprobar que la actividad del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la SESP es continua y variada, y las iniciativas no paran de surgir en su seno. El grupo, liderado por la doctora Carmen Hoyos del Centro Penitenciario de Cáceres, ha hecho un magnífico trabajo. Mi agradecimiento a ellos como médico, porque me proporcionan una útil herramienta de consulta en mi práctica diaria y mi reconocimiento como Presidente de la Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria, porque este trabajo nos prestigia a todos.

*Julio García Guerrero
Presidente de la SESP*

PRESENTACIÓN

El día a día de nuestro quehacer como Equipos de Atención Primaria en el medio penitenciario nos ha comprometido con el abordaje de los importantes problemas de salud de la población a nuestro cargo, como son la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, tuberculosis, hepatitis virales, toxicomanías y patología dual, enfermedades mentales, etc. Ello ha supuesto un importante reto para los profesionales de la Sanidad Penitenciaria que, con gran esfuerzo, hemos conseguido un nivel asistencial en dichas patologías muy por encima del que podría corresponder a un Equipo de Atención Primaria. El reconocimiento de ello lo avalan, principalmente, los cambios de actitudes de nuestros pacientes y su confianza en nuestras actuaciones, lo que les hace considerar, en muchos casos, su estancia en prisión como una "puesta a punto" en sus patologías crónicas.

Las peculiaridades que presentan los internados en prisión, y el medio penitenciario en sí mismo, hacen muy complejo el abordaje de estas patologías, y así, el seguimiento de sus problemas de salud se convierte en "todo un arte". Pero la población penitenciaria y las prisiones evolucionan junto a las sociedades de las que proceden, y esa evolución provoca la emergencia de nuevos problemas de salud íntimamente relacionados con cambios sociales (incremento de la población extranjera, cambio en prácticas de riesgo, etc.). De esta forma, estamos viendo emerger la sífilis, ciertas parasitosis, patologías dermatológicas, enfermedades mentales especialmente difíciles de explorar y diagnosticar por dificultades idiomáticas y por el desconocimiento de sus connotaciones sociales y culturales, etc.

La infección por el Virus de la Hepatitis B pertenece a las patologías que hemos visto incrementadas en estos últimos años, tras la llegada a nuestro medio de internos procedentes de lugares de alta endemia como el Este Asiático y el África Subsahariana. Este hecho, unido a los nuevos avances terapéuticos, capaces al menos de controlar la replicación viral, que como sabemos está unida a su posible evolución a cirrosis y hepatocarcinoma, entre otros, y también los nuevos conceptos de etiquetaje de la infección, han determinado que consideráramos, desde el Grupo de Trabajo en Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria (GEISESP), la necesidad de elaborar un documento práctico que facilite la actualización de los profesionales de la Atención Primaria Penitenciaria, en el conocimiento y manejo evolutivo de la infección por el VHB.

Ha sido un privilegio contar para la realización de este Documento con dos coautores de gran prestigio: el Dr. Carlos Martín Ruiz, Infectólogo del Complejo Hospitalario de Cáceres, estudioso del VHB, gran didacta y clínico entusiasta, que sabe trasladar ese entusiasmo a pacientes y alumnos en su diario quehacer clínico, y que se entregó al proyecto desde el primer día de su planteamiento, y el Dr. Javier García- Samaniego, Hepatólogo del Hospital Carlos III de Madrid con sobrado reconocimiento en el ámbito de las hepatopatías infecciosas y numerosas colaboraciones con la Sanidad Penitenciaria, quien ha sido parte imprescindible en este proyecto. Su cercanía y amplia experiencia han facilitado esta apuesta.

Mi agradecimiento más sincero también al Dr. Pablo Saíz de la Hoya que, como coordinador del GEISESP e incansable motor en el campo de la investigación en nuestro medio, me animó en el proyecto, me trasladó toda la orientación que esta tarea requería y que bien conoce por su amplia experiencia en proyectos similares. Su aportación como coordinador del proyecto ha sido vital.

Finalmente, reconocer el apoyo prestado por la compañía Bristol- Myers Squibb, y por Farmalia Comunicación, en la edición del trabajo.

*Carmen Hoyos Peña
Miembro GEISESP
Servicios Médicos. Centro Penitenciario de Cáceres*

INTRODUCCIÓN

La infección por virus de la hepatitis B (VHB) constituye un problema de salud de primer orden a escala mundial. Independientemente de las posibles complicaciones de la hepatitis aguda, se estima que unos 350 millones de personas en el mundo se encuentran infectadas de forma crónica por el VHB y que, aunque la mayoría no desarrollará ninguna complicación, entre el 15 y el 40% presentará a lo largo de su vida cirrosis, descompensación hepática o hepatocarcinoma.

En España, los programas de vacunación sistemática a recién nacidos, adolescentes y a las poblaciones de riesgo, el cribado sistemático de las embarazadas y la adopción de medidas profilácticas en el recién nacido, junto con otras medidas de salud pública, han reducido notablemente la magnitud del problema. En ese sentido, cabe destacar las medidas adoptadas por la Sanidad Penitenciaria, que incluyen el cribado sistemático de todas las personas que ingresan en prisión, su posterior evaluación y seguimiento, la vacunación si procede y la educación para la salud. No obstante, a pesar de todas estas medidas, probablemente entre el 1 y el 2% de la población general se encuentra infectada de forma crónica y, en personas con determinadas prácticas de riesgo (varones que practican sexo con varones y UDVP), la proporción es mayor. Adicionalmente, no debemos olvidar que en España, según el Instituto Nacional de Estadística, residen más de 5 millones de inmigrantes regulares, a los que hay que añadir una cifra no determinada de inmigrantes irregulares, y que muchos de ellos proceden de zonas de África, Asia y Latinoamérica con una elevada prevalencia de la infección por el VHB.

En nuestros Centros Penitenciarios, tanto los usuarios de drogas intravenosas (UDIs) como los inmigrantes se encuentran "sobre-representados". Así, según datos de la Dirección General de Instituciones Penitenciarias, en la actualidad más del 35% de los reclusos en España son de origen extranjero y, según el estudio Prevalhep, realizado en 2009 por el Grupo de Trabajo en Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria (GEISEP), un 23,4% de los reclusos tienen antecedentes de uso de drogas intravenosas. Según este mismo estudio, la prevalencia de la positividad del HbsAg en el medio penitenciario es del 2,6%, por lo que, como cabía esperar, la infección por VHB supone en el medio penitenciario un problema cuantitativamente mayor

que en la población general. Hay que destacar que el medio penitenciario constituye un escenario idóneo para el diagnóstico de la infección por VHB, la educación sanitaria de los portadores y la vacunación, cuando sea procedente.

Por último, cabe señalar que, en los últimos años, no sólo las herramientas de diagnóstico y clasificación de los infectados por VHB (DNA-VHB cuantitativo, genotipado, detección de resistencias), se han incrementado notablemente, sino que también lo ha hecho el arsenal terapéutico disponible (interferón, interferones pegilados, lamivudina, adefovir, tenofovir, entecavir, telbivudina), con lo que la detección de pacientes infectados supone en la actualidad la oportunidad de instaurar tratamientos cada vez más eficaces.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VHB

Carmen Hoyos Peña

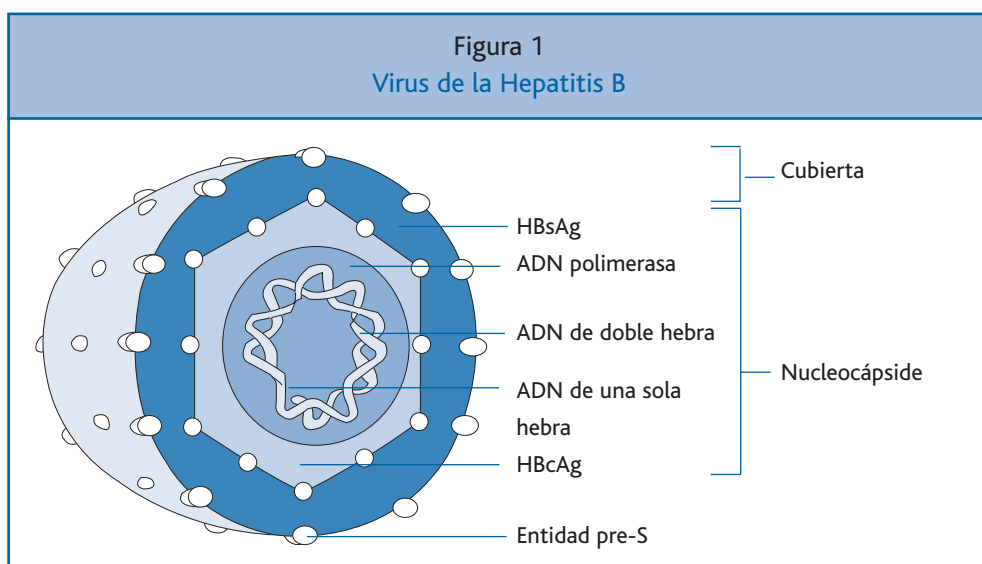
1. ETIOLOGÍA

A mediados de los años 60, los estudios epidemiológicos permitieron distinguir dos tipos de hepatitis: una de transmisión fecal-oral y rápida incubación (hepatitis de tipo A), y otra de transmisión parenteral y larga incubación (hepatitis de tipo B). A finales de los 60 se descubrió el virus que ocasionaba la mayoría de las hepatitis de tipo B y, a principios de los 70, el que ocasionaba la mayoría de las hepatitis de tipo A; por razones obvias fueron denominados respectivamente virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis A (VHA). A finales de los 70 fue descrito el virus Delta (VHD). Una vez que se dispuso de pruebas serológicas para diagnosticar las hepatitis por VHA y por VHB, se pudo comprobar que quedaba un número relevante de hepatitis no producidas por estos virus -ni por otros que, como el virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV), virus herpes simple (VHS), y virus varicela zóster (VBZ), pueden afectar al hígado en el contexto de una infección sistémica-, a las que se denominó de forma genérica "hepatitis noA noB". Desde el punto de vista epidemiológico, algunas de estas hepatitis parecían transmitirse por vía parenteral y otras no; entre estas últimas existían algunas de aparición esporádica y otras de aparición epidémica. El descubrimiento a finales de los 80 de los virus C (VHC) y E (VHE) permitió explicar la mayoría de las hepatitis noA-noB parenterales y no parenterales esporádicas (VHC) y la mayoría de las no parenterales epidémicas (VHE). Persisten, no obstante, hepatitis no explicables por estos virus, y se han descrito nuevos virus como el VHG, virus TT y virus SEN, cuya relación con hepatitis clínicamente relevantes es menos clara. En resumen, en la actualidad se conocen **8 tipos de hepatitis víricas**: hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D o Delta, hepatitis E, hepatitis G, hepatitis TT y hepatitis por virus SEN. Los VHC, VHB y VHD se transmiten preferentemente por vía parenteral y pueden dar lugar a hepatitis aguda o crónica, mientras que el VHA y VHE son de transmisión entérica y no se han descrito casos de cronificación.

1.1. Estructura del VHB

El virus de la hepatitis B (VHB) pertenece a la familia *Hepadnaviridae*. El virión completo es una partícula de aproximadamente 42 nm de diámetro que recibe el nombre de partícula de Dane (Figura 1). En su estructura puede diferenciarse la envoltura y la partícula central (core). La envoltura es una cubierta lipoproteica formada por constituyentes del hepatocito y tres glicoproteínas de origen viral, denominadas, de acuerdo con su peso molecular, S (de *small*), M y L. La más abundante es la proteína S, que se reconoce serológicamente como antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). En menor proporción se encuentra la proteína M (antígeno pre-S₂), cuya función es desconocida y la proteína L (antígeno pre-S₁), que parece relacionarse tanto con la unión del virión con el hepatocito como con la liberación del virus¹. El core viral está formado por una cápside proteica en la que predomina la proteína del core (antigénicamente HBcAg), que contiene en su interior el DNA vírico y el complejo polimerasa. El VHB también tiene capacidad para inducir la síntesis por parte del hepatocito de otras partículas, esféricas o filamentosas, más abundantes que las partículas de Dane, formadas exclusivamente por proteínas de la envoltura (con capacidad antigénica HBsAg) y que, al no contener el genoma vírico en su interior, carecen de capacidad infecciosa. Finalmente, en determinadas circunstancias, los hepatocitos pueden excretar, en forma soluble, una proteína no estructural, que representa una forma truncada en el extremo carboxílico de la proteína del core junto con una secuencia de aminoácidos añadida al extremo amino terminal; esta proteína se reconoce serológicamente como antígeno de la hepatitis (HBeAg). La función de la proteína no se conoce con exactitud; su presencia en el suero indica replicación activa; sin embargo, no es imprescindible para ésta, ya que existen variantes del VHB que replican sin producir HBeAg. Dado que muchos

Figura 1
Virus de la Hepatitis B



pacientes con hepatitis crónica HBeAg (+) en tratamiento con antivirales experimentan notables disminuciones del DNA-VHB sin perder el HBeAg, se ha sugerido que HBeAg, más que un marcador de replicación viral, podría representar un índice del número de hepatocitos infectados².

El DNA del VHB es una molécula de doble hélice que adopta una forma circular incompleta y que está constituida por cuatro secuencias de lectura que codifican diferentes proteínas. Estas cuatro secuencias son: pre-S-S, pre-C-C, X, y P. La región pre-S-S codifica las tres proteínas de la envoltura: S, M y L (respectivamente HBsAg, pre-S2 y pre-S1). La región pre-C-C codifica la síntesis de las proteínas de la cápside, y contiene dos señales de iniciación de la transcripción que definen dos regiones, la pre-core (pre-C) y la core (C), que codifican la síntesis de la proteína del core (con reactividad HBcAg) y la proteína e (con reactividad HBeAg). En el área mediterránea son muy frecuentes las variantes en la región pre-core, que impiden la expresión del HBeAg. Se han descrito, asimismo, mutaciones en la región del promotor básico del core que disminuyen la expresión de HBeAg. El gen P codifica la síntesis de la DNA polimerasa y el gen X codifica una proteína no estructural, la proteína X, cuyo papel en el ciclo viral es desconocido, pero que parece relacionarse con la patogenicidad del hepatocarcinoma (HCC).

1.2. Ciclo replicativo del VHB

Al igual que en los retrovirus, el ciclo replicativo del VHB incluye la transcripción inversa (síntesis de DNA a partir de RNA). Tras la unión del VHB con receptores aún no identificados de la membrana del hepatocito (en un proceso en el que interviene la proteína pre-S1), se produce la fusión entre la membrana celular y la envoltura viral, liberando el core en el interior del citoplasma. A continuación se produce la decapsidación del virus, y el genoma es transportado al núcleo, en donde se produce la síntesis de DNA hasta completar un DNA circular cerrado covalentemente (DNAccc). A partir del DNAccc, se transcribe el RNA que se dirige al citoplasma para transcribir las diversas proteínas que conforman el VHB. Los componentes de la nucleocápside engloban en su interior ese RNA y el complejo polimerasa, quienes, a través de la transcripción inversa, darán lugar a una cadena de DNA vírico que se unirá a otra cadena para formar la molécula de doble hélice circular incompleta, característica del core del VHB. A partir de ese momento, la mayoría de los cores con genoma maduro adquieren la envoltura viral en la membrana del hepatocito y salen de la célula, mientras que algunos son transportados de nuevo al núcleo, repitiéndose el proceso³.

1.3. Patogenicidad de la infección por VHB

El VHB y su proceso replicativo no son directamente citopáticos; sin embargo, en algunos pacientes, la infección por VHB puede originar un proceso necroinflamatorio

agudo o crónico. Eso es así porque la lesión hepática se produce como resultado de la respuesta inmune de las células T dirigida contra los hepatocitos que expresan en su membrana antígenos virales^{4,5}. Por lo tanto, las consecuencias clínicas de la infección por VHB dependen de un complicado (y poco conocido) balance entre la respuesta inmune del paciente y diversos factores del virus.

Tras la infección aguda por VHB se activan múltiples mecanismos de la respuesta inmune (innata y adaptativa), encaminados a la erradicación de la infección. Cuando la respuesta inmune celular es apropiada, la infección se resuelve; eso es lo que sucede en el 95% de los adultos sanos y, de hecho, la elevación de las aminotransferasas en la hepatitis aguda por VHB ocurre cuando se desencadena la respuesta inmune celular específica contra el virus que elimina los hepatocitos infectados⁶. Por el contrario, una respuesta inmune celular débil y "tolerante", tal como sucede en más del 90% de los neonatos infectados por vía vertical, conduce a la persistencia de la infección. Paradójicamente, la tolerancia inmune puede determinar que no se produzca lesión hepática significativa, tal como sucede en los portadores inactivos. Así, la hepatitis crónica por VHB sería la consecuencia de una respuesta inmune subóptima que destruiría algunos hepatocitos que expresan antígenos virales, pero que no sería capaz de eliminar todos los hepatocitos infectados, con lo que la persistencia viral desencadenaría un proceso necroinflamatorio crónico que activa la fibrogénesis^{7,8}.

1.4. Variabilidad genética del VHB

El VHB posee una gran capacidad replicativa, muy superior a la del VIH o a la del VHC. Las características de su ciclo replicativo (que incluye una transcripción inversa), y la ausencia de función correctora de los errores de la polimerasa hace que su tasa de mutación sea mucho más elevada que la habitual en virus DNA (aunque no tan alta como la de los virus RNA). Por esos motivos, el VHB presenta una marcada variabilidad genética.

En la proteína S (reactividad serológica HBsAg) se han descrito cuatro determinantes antigénicos mayores, cuyas combinaciones dan lugar a los nueve serotipos conocidos del HbsAg (ayw1, ayw2, ayw3, ayr, adw2, adw4, adrq+ y adrq-).

Basándose en divergencias del 8% o más en la secuencia de nucleótidos del genoma del VHB, se han identificado ocho genotipos del VHB (A-H) que presentan una distribución geográfica y étnica característica (Tabla 1), y que probablemente correlacionan con el pronóstico y la respuesta al tratamiento^{9,10}. En Europa y en personas procedentes de países europeos predominan los genotipos A y D, que en España suponen el 90% de los casos estudiados, seguidos del genotipo F¹¹(muy frecuente en Sudamérica). La correlación entre serotipo y genotipo no es total y, de hecho, un determinado serotipo puede

Tabla 1
Distribución geográfica de grupos genómicos del VHB

- Genotipo A en norte de Europa, Estados Unidos y África subsahariana
- Genotipo B y C en Sudeste Asiático y lejano Oriente
- Genotipo D de distribución mundial aunque predomina en Área Mediterránea, Oriente Medio e India
- Genotipo E en el oeste de África subsahariana.
- Genotipo F en América Central y del Sur

ser clasificado en diferentes genotipos, y un determinado genotipo puede dar lugar a diferentes serotipos¹².

Como ya se ha comentado, existen variantes virales con mutaciones en la región del precore/core que impiden la expresión de HbeAg. La más frecuente es la mutación G1896A en el precore, habitual en el área mediterránea, aunque se han descrito otras. Las mutaciones en el promotor básico del core (A1762T y G1764A) originan una disminución de la expresión de HbeAg. Aunque con menor frecuencia, se han descrito mutaciones en la región pre-S-S que originan variantes del VHB con modificaciones en la envoltura que pueden conducir al fracaso de la vacuna o a perfiles serológicos atípicos [HBsAg (-)]. Por último, en el transcurso del tratamiento antiviral pueden seleccionarse mutaciones que confieren resistencia a uno o varios fármacos.

2. EPIDEMIOLOGÍA

2.1. Mecanismos de transmisión

El reservorio del VHB es el ser humano y se transmite por contacto percutáneo o mucoso. El VHB está presente en grandes cantidades en la sangre de los pacientes infectados, en el semen y en las secreciones vaginales y, aunque en menores proporciones, en la saliva, líquido ascítico y orina. Por otra parte, el virus puede sobrevivir y mantener su capacidad infectiva fuera del organismo durante periodos prolongados de tiempo (más de 7 días)¹³. Se trata de un virus relativamente resistente: soporta 10 horas a 60° C y 5 minutos a 100° C, el éter, el alcohol, la congelación y los rayos ultravioletas¹⁴, lo que puede justificar algunas de las infecciones por VHB en las que no es evidente el mecanismo de transmisión¹⁵.

Se admiten cuatro vías de transmisión: parenteral, sexual, horizontal no sexual (básicamente intrafamiliar) y perinatal o vertical. El virus no se contagia a través de las heces, alimentos, agua o insectos.

2.1.1. Transmisión parenteral

La inoculación directa de sangre o de hemoderivados infectados constituye el mecanismo de transmisión entre los usuarios de drogas intravenosas (UDIs) que comparten material de inyección, en la transmisión yatrogénica (uso de material quirúrgico o de inyección reciclable, transfusiones de sangre o hemoderivados, trasplantes, hemodiálisis), en la transmisión accidental al personal sanitario y en la transmisión mediante tatuajes o acupuntura. Entre los UDIs, el miedo a la infección por VIH, los programas de intercambio de jeringuillas, la educación para la salud, y las campañas de vacunación, probablemente están disminuyendo la prevalencia de la infección en este colectivo. La transmisión por uso de material reciclable no esterilizado, transfusiones, trasplantes o hemodiálisis es, en la actualidad, excepcional en España y en el resto de los países industrializados, aunque en países de recursos limitados continúa siendo frecuente. De la misma manera, la adopción de las precauciones universales y la vacunación sistemática han disminuido la transmisión accidental al personal sanitario.

2.1.2. Transmisión sexual

La presencia de virus B en semen y secreciones vaginales está documentada, por lo que la infección por VHB se considera una enfermedad de transmisión sexual¹⁶ y, de hecho, constituye la vía más frecuente de adquisición del virus en los países industrializados. El número de parejas sexuales, los antecedentes de otras enfermedades de transmisión sexual y el coito anal receptivo, constituyen los factores que se asocian a un mayor riesgo de infección. Aunque no hay datos fiables, es probable que el miedo a la infección por VIH y la extensión, por tanto, del uso del preservativo entre varones que practican sexo con varones haya disminuido la transmisión del VHB en este colectivo en la pasada década; sin embargo, en los últimos años, parece detectarse una cierta relajación en cuanto a la adopción de medidas preventivas, en especial entre los más jóvenes. Finalmente, es preciso señalar que es probable que el incremento de personas de ambos sexos procedentes de zonas de alta prevalencia que practican la prostitución constituya un riesgo adicional. Por lo tanto, las actividades de educación para la salud, y en especial el fomento del uso del preservativo, constituyen un arma crucial en la lucha contra la infección por VHB¹⁷.

2.1.3. Transmisión intrafamiliar

El VHB puede transmitirse de persona a persona mediante el contacto estrecho no sexual, presumiblemente a través de heridas o úlceras¹⁸. Por otra parte, como hemos comentado, el virus puede sobrevivir fuera del organismo durante periodos prolongados de tiempo (hasta 7 días), de manera que puede contaminar objetos (cepillos de dientes, juguetes, biberones, sanitarios, etc.) que, al contactar con heridas, úlceras o mucosas, vehiculen la infección. Éste es el mecanismo de infección más frecuente en niños de áreas hiperendémicas¹⁹.

2.1.4. Transmisión vertical o perinatal

Las mujeres infectadas por el VHB pueden transmitir la infección a sus hijos. La transmisión se produce fundamentalmente en el momento del parto, cuando el recién nacido tiene contacto con la sangre y otras secreciones de la madre. En ausencia de profilaxis, el 70-90% de los recién nacidos de una madre HBeAg (+) y algo menos del 10% de los recién nacidos de una madre HBeAg (-) sufrirán una infección crónica por VHB¹⁹⁻²¹. Adicionalmente, se han descrito unos pocos casos de hepatitis aguda fulminante en recién nacidos infectados por vía perinatal²². La lactancia materna no parece incrementar el riesgo de infección para el recién nacido²³. En España, como en el resto de los países desarrollados, el cribado sistemático de todas las embarazadas para la infección por VHB y la adopción de medidas profilácticas (gammaglobulina hiperinmune para VHB + vacuna anti VHB) en los casos positivos, han reducido drásticamente la transmisión vertical; sin embargo, continúa siendo el mecanismo de infección predominante en países de escasos recursos y alta prevalencia.

2.2. Prevalencia

La infección por VHB constituye un importante problema de salud pública a nivel mundial. La OMS estima que unos 2.000 millones de personas se han infectado por VHB y que de ellas, 350 millones son portadoras crónicas, lo que equivale a un 5% de la población mundial^{24,25}. Entre el 15 y el 40% de los portadores crónicos desarrollarán cirrosis, fallo hepático o hepatocarcinoma²⁶, de manera que la infección crónica por VHB es responsable de entre 500.000 y 1,2 millones de muertes cada año²⁷ y la décima causa de muerte a nivel mundial²⁵. La incidencia del hepatocarcinoma se ha incrementado notablemente y supone en la actualidad el quinto cáncer más frecuente en el mundo²⁸.

La infección por VHB tiene una distribución universal, pero la prevalencia varía notablemente entre diferentes áreas geográficas (Figura 2) y entre diferentes subgrupos de población. Se consideran zonas de alta prevalencia (tasa de infección crónica por VHB > 8%) China, Sudeste asiático, África subsahariana y algunas zonas del este de Europa y de Sudamérica (Amazonía); en ellas predomina la transmisión vertical y la intrafamiliar durante la infancia. Se consideran zonas de prevalencia intermedia (2-7%) el Área Mediterránea, Rusia y el este de Sudamérica. Son zonas de baja prevalencia (< 2%) Norteamérica (salvo Alaska y el norte de Canadá), norte de Europa, Australia y cono sur americano; en ellas la transmisión es fundamentalmente sexual y parenteral^{29,30}.

España, como el resto de los países del área mediterránea, se ha clasificado tradicionalmente como zona de prevalencia intermedia. Sin embargo, tras la introducción de la vacuna contra la hepatitis B en el calendario de vacunaciones del Sistema Nacional de Salud y la vacunación sistemática a los colectivos de riesgo (Tabla 2), muy probablemente la prevalencia sea inferior al 1-2%. Existen pocos estudios sobre la infección por

Figura 2
Áreas de prevalencia en la infección VHB

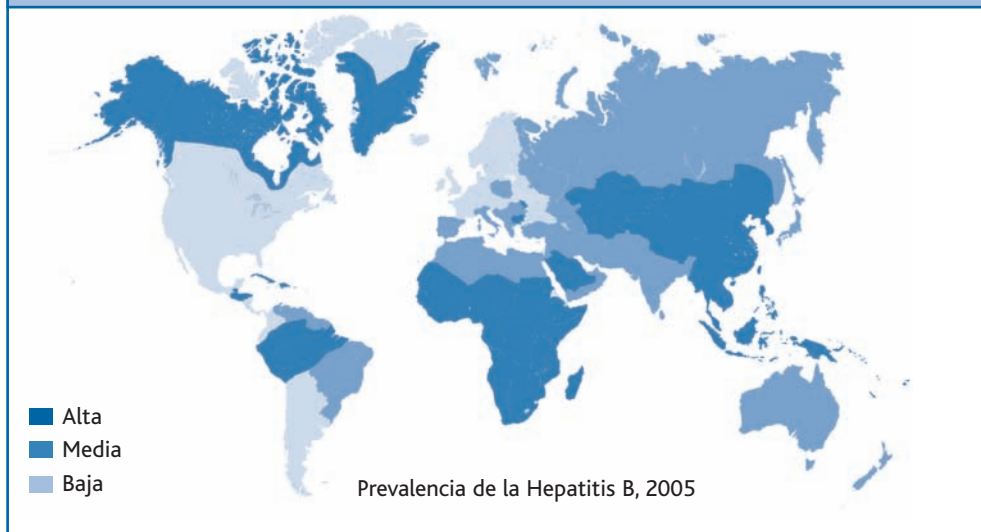


Tabla 2
Grupos de riesgo de infección VHB

- Recién nacidos de madres portadoras de HBsAg
- Compañeros/as sexuales de portadores del HBsAg
- Homosexuales masculinos
- Usuarios de drogas intravenosas
- Pacientes en hemodiálisis
- Pacientes politransfundidos
- Inmunodeprimidos
- Profesionales sanitarios
- Personas ingresadas en instituciones cerradas

VHB en nuestro país y no se dispone de una fuente de información sistemática que monitoree la infección crónica por VHB, pero la encuesta nacional de seroprevalencia de enfermedades infecciosas de 1996 señala una prevalencia de HBsAg (+) tan sólo el 0,8% en la población general³¹. En un estudio serológico realizado en Cataluña en pacientes de 15 a 24 años para evaluar la eficacia de los programas de vacunación, se señala que la prevalencia de anti HBc (+) en este grupo etario fue del 9,3% en 1986 y de tan sólo el 0,9% en 2001³². En un estudio transversal realizado asimismo en Cataluña, el HBsAg se detectó en tan sólo el 1,69% de 2.194 muestras en la población general³³. En ese sentido, en un estudio realizado en la Clínica Sandoval entre 7.827 per-

sonas pertenecientes a colectivos de riesgo (5% UDVP, 21% varones homosexuales, 38% mujeres que ejercían la prostitución, 50% extranjeros), la prevalencia del HBsAg (+) fue de tan solo el 1,2%³⁴. El impacto del cada vez mayor número de inmigrantes procedentes de zonas de alta prevalencia que viven en España está por determinar.

En lo relativo a la coinfección por VHB en pacientes infectados por VIH, en un estudio multicéntrico de GESIDA efectuado en 2002 en 2.820 pacientes VIH (+), la prevalencia de HBsAg (+) fue del 5%, aunque el 75% tenía marcadores de contacto con el virus. Dependiendo de la categoría de transmisión, el HBsAg resultó positivo en el 5,1% de los UDIs, en el 6,1% de los varones homosexuales y en el 3,4% de los que habían adquirido el VIH por vía heterosexual³⁵.

Los escasos datos disponibles sobre la infección por VHB en el medio penitenciario en la era prevacunal señalaban una prevalencia elevada de marcadores de contacto con el VHB [anti HbC (+)]: 50,7% en el Centro Penitenciario de Valladolid³⁶, 55,1% entre reclusos jóvenes de Barcelona³⁷ y, un 58,1 y un 59,9% respectivamente en los años 1984 y 1989 en el Centro Penitenciario de Granada^{38,39}. La prevalencia de la infección [HbsAg (+)] oscilaba entre el 7,1³⁶ y el 7,9%³⁹.

La introducción de la vacuna de la hepatitis B ha originado una notable disminución del número de personas que se infectan por el virus, en especial entre los jóvenes, dado que en las campañas de vacunación universal se incluyeron inicialmente los preadolescentes y, posteriormente, los recién nacidos. Así, en un estudio realizado en el Centro Penitenciario de Jóvenes de Barcelona, la prevalencia de anti HbC (+) cayó desde el 57,3% en 1987 hasta el 10,9% en 1998⁴⁰ y sólo el 3,6% de los 3.935 internos analizados en los 10 años de duración del estudio tenía HbsAg (+).

En el año 1998 se llevó a cabo un estudio transversal en centros dependientes de la Dirección General de Instituciones Penitenciarias (Tabla 3) en el que el 45,6% de los internos tenían algún marcador de contacto con el VHB, de los cuales el 3,8% eran HBsAg (+), aunque con notables diferencias entre los que tenían antecedentes de UDI

| Tabla 3 | | | |
|-----------------------------|--------------------|----------------------|--------------------------|
| Estudio transversal de 1998 | | | |
| | <i>UDIs</i> | <i>No UDIs</i> | <i>Estimación global</i> |
| Contacto con VHB | 71% (68,1-74,8) | 29,0% (26,1-31,8) | 45,6% (42,9-48,3) |
| HBsAg + | 5,1% (3,5-6,7) | 2,9% (1,8-3,9) | 3,8% (2,9-4,7) |

[serología de contacto 71%, HBsAg (+) 5,1%] respecto a los que no referían ese antecedente [serología de contacto 29%, HbsAg (+) 2,9%]⁴⁰. En el año 2000, sólo el 27,1% de las 384 personas que ingresaron por primera vez en un centro penitenciario de la Comunidad de Madrid presentaba anti HBc (+)⁴¹ (Tabla 4). Los datos más recientes proceden del estudio Prevalhep⁴², un estudio transversal realizado por el Grupo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria (GEISESP) en junio de 2008, en el que se señala que un 30,4% de los internos analizados había estado en contacto con el VHB [anti HBc (+) y/o HBsAg (+)] y, de ellos, un 2,6% eran portadores del virus [(HBsAg (+)); el 32,1% presentaba inmunidad postvacunación [anti HBs (+) aislado], y el 37,5% todos los marcadores negativos.

| Tabla 4 Estudio Madrid | | | | |
|---------------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|
| | <i>UDIs</i> | <i>No UDIs</i> | <i>No consta</i> | <i>Global</i> |
| AntiHBc + | n = 22 50,0% | n = 119 22,7% | n = 243 37,4% | n = 384 27,1% |

UDIs: Usuarios de drogas por vía intravenosa

BIBLIOGRAFÍA

1. Klingmüller U, Schaller H. Hepadnavirus infection requires interaction between the viral pre-S domain and a specific hepatocellular receptor. *J Virol*. 1993;67:7414-22.
2. Neuman AU. Hepatitis B viral kinetics: a dynamic puzzle still to be resolved. *Hepatology*. 2005;42:249-54.
3. Santos Corraliza E, Fuertes A. Aspectos actuales de la patogenia, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis B. *Med Clin (Barc)* 2007;128:579-583.
4. Bertolotti A, Naoumov N. Translation of immunological knowledge into better treatments of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39:115-124.
5. Ganem D, Prince A. Hepatitis B virus infection - Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-1129.
6. Thimme R, Wieland S, Steiger C, Ghayeb J, Reimann K, Purcell R et al. CD8(+) T cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. *J Virol* 2003;77:68-76.
7. Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol* 2005 ; 5 : 215-229.
8. Baumert T, Thimme R, von Weizsacker F. Pathogenesis of hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2007 ; 13 : 82-90.

9. Fung SK, Lok ASF. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection? *Hepatology*. 2004;40: 790-792.
10. Wai CT, Fontana RJ. Clinical significance of hepatitis B virus genotypes, variants and mutants. *Clin Liver Dis*. 2004;8:321-352.
11. Rodríguez-Frías F, Jardi R, Buti M, Schaper M, Hermsilla E et al. Hepatitis B virus genotypes and G1896A pre-core mutation in 486 Spanish patients with acute and chronic HBV infection. *J Viral Hepat* 2006;13:343-350.
12. Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, Sastrosowignioi R, Imai M, Miyakawa Y et al. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol* 1988;69:2575-2583.
13. Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet* 1981;1:550-551.
14. Bronowicki JP. L'infection nosocomiale par le virus de l'hépatite B : un risque à ne pas méconnaître. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:1346-1348.
15. Kramer A, Shwrbke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis* 2006; 6:130.
16. Alter MJ, Marjolis HS. The emergente of hepatitis B as a sexually transmitted disease. *Med Clin North Am* 1990; 74:1529-541.
17. Mak R. Epidemiology and prevention of hepatitis B in migrants and sex workers. *Viral hepatitis* 1999;8:6-7.
18. Petersen NJ, Barrett DH, Bond WW, Berquist KR, Favero MS, Bender TR, Maynard JE. Hepatitis B surface antigen in saliva, impetiginous lesions, and the environment in two remote Alaskan villages. *Appl Environ Microbiol* 1976;32:572-574.
19. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005;54:1-31.
20. Okada K, Kamiyama I, Inomata M, Imai M, Miyakawa Y. e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med* 1976;294:746-749.
21. Stevens CE, Toy PT, Tong MJ, et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States: prevention by passive-active immunization. *JAMA* 1985;253:1740-1745.
22. Fawaz KA, Grady GF, Kaplan MM, Gellis SS. Repetitive maternalfetal transmission of fatal hepatitis B. *N Engl J Med* 1975;293:1357-1359.
23. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breastfeeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975;2(7938):740-741.
24. World Health Organization. *Hepatitis B*. World Health Organization Fact Sheet 204. Accesible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
25. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97-107.
26. Lok AS. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002;346(22):1682-1683.

27. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337(24):1733-1745.
28. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94(2):153-156.
29. Alter MJ. Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Semin Liver Dis.* 2003;23:39-46.
30. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Iloeje U, Veenstra DL, Kowdley KV. Global epidemiology of hepatitis B virus. *J. Clin Gastroenterol.* 2004;38 suppl 10:158-168.
31. Salleras L, Bruguera M, Taberner JL, Domínguez A, Batalla J, Buti M et al. Efectividad del programa masivo de vacunación antihepatitis B de los preadolescentes en las escuelas de Cataluña. *Med Clin (Barcelona)* 2003; 121 (Supl 1):79-82
32. Solá R, Cruz de Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jardí R, et al. Prevalencia de la hepatitis B y C en diversas comarcas de Cataluña: Estudio Transversal. *Med. Clin (Barcelona).* 2002;119:90-95.
33. Rodríguez C, Castilla J, del Romero J, Lillo A, Puig ME, García S. Prevalencia de infección por el virus de la hepatitis B y necesidades de vacunación en colectivos de alto riesgo. *Med Clin (Barc)* 2003;121:697-699.
34. González-García J, Mahillo B, Hernández S, Pacheco R, Diz S, García P et al. Estudio multicéntrico sobre prevalencia de las coinfecciones por virus de hepatitis, indicación de tratamiento de hepatitis crónica C y necesidad de trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH en España. Estudio GESIDA 29/02-FIPSE 12185/01. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2005;23:340-348.
35. Eiros J, Ortiz R, Orduña A, Perlado A, Bratos M, Rodríguez-Torres A. Seroepidemiología de la infección por virus de la hepatitis B (V.H.B) y virus de la hepatitis Delta (V.H.D.) en población reclusa. *Rev Esp Microb Clin* 1990;5:190-194.
36. Bayas J, Bruguera M, Martín V, Mayor A, Laliga A, Salleras L. Hepatitis B y delta en reclusos jóvenes. *Med Clin (Barc)* 1990; 94:164-168.
37. Maroto MC, Girela B, Bernal MC, Carrion P, Treceño E, Piedrola G. Estudio de la infección por VHB y agente Delta en Instituciones Penitenciarias de Andalucía Oriental. *Infectología* 1986 ; 7 : 24-27.
38. Maroto MC, Quirós E, Girela B, Carrion P, García F, Piedrola G. Estudio comparado (1984-1989) de la prevalencia de hepatitis vírica B y SIDA en un centro penitenciario. *Rev San Hig Pub* 1991;65:537-544.
39. Bedoya A, Leal M, Torrez E, Busquet E, Guerrero R, Marrón T et al. Evolución de la infección por virus de la hepatitis B en un Centro Penitenciario de Jóvenes: 1987-98. *Vacunación. Rev Esp Sanid Penit* 2000;2:37-40.
40. Dirección General de Instituciones Penitenciarias. Subdirección General de Sanidad Penitenciaria. Estudio transversal sobre Sanidad Penitenciaria. 22 de junio de 1998.
41. Estudio Madrid. Hepatitis víricas en el medio penitenciario. Situación actual y protocolos de actuación. Ministerio del Interior. Ministerio de Sanidad y Consumo. Subdirección General de Sanidad Penitenciaria. Pág 1-4. 2002.
42. Estudio Prevalhep. Grupo de Enfermedades Infecciosas de la SESP. Datos pendientes de publicación.

HISTORIA NATURAL Y DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VHB

Carlos Martín Ruiz

1. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VHB

El VHB se transmite por exposición perinatal, percutánea o sexual, así como por contacto íntimo de persona a persona, presumiblemente por heridas o úlceras, en especial entre niños en áreas hiperendémicas¹. Tras la infección aguda, que puede o no manifestarse clínicamente, algunos pacientes son capaces de eliminar el virus, mientras que en otros la infección se hace crónica. Las manifestaciones de la infección crónica oscilan entre la situación de portador asintomático hasta la hepatitis crónica, la cirrosis y el hepatocarcinoma (HCC).

1.1. Infección aguda por VHB

Tras la infección por VHB, y tras un periodo de incubación de 1 a 4 meses, aproximadamente el 70% de los pacientes sufrirá una hepatitis subclínica o anictérica, un 30% desarrollará el cuadro clásico de hepatitis icterica y entre el 0,1 y el 0,5% un fallo hepático fulminante. Si existen manifestaciones clínicas, suelen consistir en síntomas constitucionales, anorexia, náuseas y dolorimiento en el hipocondrio derecho, acompañados o no de ictericia. Los análisis revelarán elevaciones en la concentración de aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT), a menudo superiores a 1.000 UI/L, y de forma característica con ALT > AST, e incrementos variables de la bilirrubina. El alargamiento del tiempo de protrombina constituye el mejor marcador aislado de severidad. Los marcadores virológicos incluyen la positividad de HBsAg y de IgM anti HBe (adicionalmente puede detectarse HBeAg y DNA-VHB). De forma infrecuente, los pacientes pueden presentarse con HBsAg (-) y anti HBs (-), en cuyo caso, IgM anti HBe constituye el único marcador (periodo de ventana); esta situación es más frecuente en los casos de hepatitis fulminante, en los que el aclaramiento de HBsAg tiende a ser más rápido. En los pacientes que se recuperan de la infección, los síntomas desaparecen en

el plazo de 1-3 meses (aunque algunos pacientes pueden referir astenia prolongada, incluso tras la normalización de la ALT), la ALT se normaliza en 1-4 meses, desaparecen HBsAg, HBeAg y DNA-VHB y pueden detectarse anti HBs, anti HBe y anti HBc.

1.2. Infección crónica por VHB

El riesgo de desarrollar una infección crónica por VHB, definida como la persistencia de HBsAg (+) durante más de 6 meses, depende básicamente de la edad y de la vía de transmisión. Así, la infección se cronifica en más del 90% de los infectados por vía perinatal, en un 25-30% de los niños menores de 5 años y en menos del 5% de los casos en adultos². Como cabría esperar, los pacientes inmunodeprimidos, como por ejemplo los infectados por VIH, tienen más probabilidades de desarrollar una infección crónica que la población general^{3,4}.

En áreas de baja-intermedia prevalencia, solamente un 30-50% de los pacientes con infección crónica refieren antecedentes de hepatitis aguda; mientras que en los pacientes procedentes de áreas de elevada prevalencia (con transmisión perinatal predominante), ese antecedente falta en la mayoría de los casos.

En ausencia de cirrosis descompensada o HCC, la infección crónica por VHB es usualmente asintomática; sin embargo, algunos pacientes refieren síntomas inespecíficos como astenia o dolorimiento en el hipocondrio derecho, cuya relación con la infección es difícil de valorar. Algunos pacientes pueden tener síntomas de hepatitis aguda durante las exacerbaciones y, de forma excepcional, la infección crónica por VHB puede acompañarse de manifestaciones de vasculitis, poliarteritis nodosa clásica o glomerulonefritis.

La historia natural de la infección crónica por VHB depende de la compleja interrelación entre diferentes factores virales, del huésped y del entorno, que influyen en la progresión de la enfermedad y en sus consecuencias a largo plazo; por lo tanto, es muy heterogénea⁵. En general, podemos considerar cinco fases, no necesariamente secuenciales y que no siempre suceden en todos los pacientes^{6,7} (Tabla 1).

| Tabla 1 Fases de la infección crónica por VHB | | | | | |
|--|-------|-------|-----------------|---------|------------------------------|
| | HBsAg | HBeAg | DNA-VHB (UI/mL) | ALT | Histología |
| Inmunotolerancia | + | + | > 20.000 | Normal | Normal o cambios mínimos |
| Inmunoactividad | + | + | > 20.000 | Elevada | Hepatitis crónica |
| Portador inactivo | + | - | < 2.000 | Normal | Normal o lesiones residuales |
| Hepatitis crónica HBeAg (-) | + | - | > 2.000 | Elevada | Hepatitis crónica |
| Fase HBsAg (-) | - | - | -/+ | Normal | Normal o lesiones residuales |

1.2.1. Fase de inmunotolerancia

Por razones no esclarecidas, el sistema inmunológico parece "tolerar" la presencia de hepatocitos infectados, con escasa o nula respuesta inmune. Se caracteriza por la presencia de HBeAg (+), niveles elevados de DNA-VHB y ALT normal o mínimamente elevada. La histología presenta actividad necroinflamatoria ausente o mínima y no se produce progresión de la fibrosis, o es muy lenta. Dados los elevados niveles de viremia, los pacientes son muy contagiosos. Esta fase, característica de los pacientes infectados perinatalmente, puede persistir de 10 a 30 años y, durante la misma, menos del 15% de los pacientes aclararán el HBeAg de forma espontánea, por lo que muchos desarrollarán hepatitis crónica HBeAg (+) en la edad adulta^{8,9}. Por el contrario, la fase de inmunotolerancia suele estar ausente o ser muy corta entre los infectados en la infancia o en la edad adulta.

1.2.2. Fase de inmuoactividad

Cuando se pierde la tolerancia inmune al virus, el sistema inmunológico comienza a eliminar los hepatocitos infectados. Puede detectarse HBeAg, los niveles de DNA-VHB tienden a disminuir (aunque permanecen usualmente superiores a 20.000 UI/mL) y la ALT está elevada. En el hígado puede detectarse actividad necroinflamatoria moderada a severa y, por tanto, se produce una mayor tasa de progresión de la fibrosis. Esta fase, que clínicamente se traduce en una hepatitis crónica por VHB HBeAg (+) o "clásica", puede ocurrir tras años o décadas de inmunotolerancia en los infectados perinatalmente y, desde el comienzo, en los infectados en la edad adulta; a su vez, puede durar unas semanas o persistir durante años. Habitualmente se trata de pacientes en la tercera o cuarta década de la vida, con mayor frecuencia varones que mujeres.

En la mayoría de los casos se perderá el HBeAg y se desarrollarán anticuerpos anti HBe (seroconversión HBeAg)¹⁰. Entre los pacientes con infección perinatal y ALT elevada, la tasa de seroconversión HBeAg está en torno al 10-20% anual¹¹⁻¹³; en un estudio realizado en Alaska, el 70% de 1.536 pacientes infectados en la edad adulta perdieron el HBeAg en 10 años¹¹. La tasa de aclaramiento del HBeAg es muy inferior entre los adultos con ALT normal y en los inmunodeprimidos. Independientemente de la edad de adquisición y de los niveles de ALT, en Asia el genotipo B parece asociarse a mayores tasas de pérdida espontánea del HBeAg que en genotipo C.

Aunque no siempre, la seroconversión HBeAg suele acompañarse de notables incrementos de ALT, casi siempre asintomáticos (detectados en los análisis rutinarios de seguimiento), pero que a veces se acompañan de síntomas de hepatitis aguda, lo que puede llevar al diagnóstico erróneo de infección aguda por VHB¹⁴. Tras la seroconversión HBeAg, un 67-80% de los pacientes pasa a la fase de portador inactivo¹⁵, mientras que en el resto de los casos persiste la actividad necroinflamatoria hepática a pesar de la ausencia de HBeAg.

1.2.3. Fase de portador inactivo

La consecuencia más importante de la respuesta inmunológica es el paso a la fase de portador inactivo, caracterizada por la negatividad del HBeAg con anti HBe (+), DNA-VHB indetectable o menor de 2.000 UI/mL, ALT normal y ausencia de actividad histológica^{6,16}. En general, estos pacientes tienen buen pronóstico, pero un 4-20% sufrirá uno o más episodios de reversión a HBeAg (+)⁶ y un 15-24% una reactivación, desarrollando una hepatitis crónica HBeAg (-)^{17,18}, por lo que se requiere un seguimiento, en principio de por vida, de todos los portadores inactivos del virus^{6,7}. La pérdida espontánea de HBsAg y la seroconversión a anti HBs es del 1-3% anual^{14,19}, habitualmente tras varios años de DNA-VHB persistentemente indetectable¹⁹. Sin embargo, incluso en esos pacientes, aunque de forma infrecuente, se ha descrito la progresión a cirrosis y el desarrollo de HCC²⁰, por lo que también se aconseja un seguimiento indefinido.

1.2.4. Hepatitis crónica HBeAg (-)

En un 10-30% de los pacientes, la actividad necroinflamatoria persiste a pesar de la seroconversión HBeAg. Esta fase se caracteriza por la ausencia de HBeAg con presencia de anti HBe, y elevaciones fluctuantes de ALT y DNA-VHB (> 2000 UI/mL), que reflejan reactivaciones periódicas de la hepatitis. Adicionalmente, un 15-24% de los inicialmente catalogados como portadores inactivos puede desarrollar una reactivación (a pesar de persistir la presencia de anti HBe). Por lo tanto, ocasionalmente es difícil distinguir si un paciente se trata de un "auténtico" portador inactivo, o si sufre una hepatitis por VHB HBeAg (-) en una fase de remisión espontánea; por esa razón, todos los pacientes inicialmente etiquetados como portadores inactivos deben ser vigilados frecuentemente durante al menos el primer año (ej. : ALT y DNA-VHB cada 3 meses), con el fin de detectar las fluctuaciones de la actividad características de la hepatitis crónica HBeAg (-)^{7,21}.

Los pacientes con hepatitis crónica HBeAg (-) suelen ser de mayor edad y con fibrosis más avanzada en el diagnóstico, lo que refleja una mayor duración de la infección. La remisión espontánea de la enfermedad es rara y el riesgo de desarrollar cirrosis, cirrosis descompensada y HCC, mayor que el de los pacientes con hepatitis crónica HBeAg (+). La negatividad de HBeAg en presencia de replicación activa, se debe a que estos pacientes están infectados por variantes del VHB con sustituciones de nucleótidos en la región del precore y/o del promotor del core^{6,7}, con incapacidad para expresar HBeAg.

1.2.5. Fase HBsAg (-)

Se han descrito casos de portadores de larga evolución que pueden llegar a perder el HBsAg, con persistencia del DNA-VHB en el hígado (infección por VHB oculta)²². En estos pacientes, normalmente no se detecta DNA-VHB en el suero, y habitualmente no presentan actividad histológica, aunque pueden tener grados variables de fibrosis residual, como consecuencia de la actividad anterior de la enfermedad. La relevancia clínica de estos hallazgos no está bien esclarecida⁷, aunque la inmunodepresión (como consecuencia de una enfermedad o de un tratamiento) puede seguirse de la reactivación

del VHB con aparición de una enfermedad hepática con HBsAg, DNA-VHB e incluso reaparición del HBeAg.

1.3. Progresión a cirrosis y hepatocarcinoma

Los portadores inactivos del VHB tienen un riesgo muy bajo de desarrollar cirrosis ($< 0,1$ por 100 personas-año)²³. Los pacientes europeos con hepatitis crónica HBeAg (+) tienen una tasa de incidencia de cirrosis de 3,8 por 100 personas-año, con una incidencia acumulada del 17% en 5 años; en hepatitis crónicas HBeAg (-), la tasa es de 9,7 por 100 personas-año con una incidencia acumulada del 38% a los 5 años²⁴. A diferencia de lo que sucede con el HCC, las tasas de progresión a cirrosis son menores en pacientes asiáticos. Los factores que se han asociado a mayores tasas de progresión a cirrosis han sido la edad avanzada (probablemente por una mayor duración de la infección), el sexo masculino, el genotipo C, los niveles elevados de DNA-VHB, la coinfección por VHC, VHD y VIH y el consumo de alcohol^{12,25}. Por otra parte, la severidad de la fibrosis en el momento del diagnóstico²⁶ y las exacerbaciones agudas recurrentes¹⁸, se asocian con un mayor riesgo de progresión a cirrosis.

Los pacientes infectados por VHB tienen entre 5 y 15 veces más probabilidades que la población general de desarrollar un HCC. Las tasas de incidencia oscilan entre 0,02 por 100 personas-año entre portadores inactivos, 0,3 en hepatitis crónica sin cirrosis y 2,2 en pacientes con cirrosis, y la incidencia acumulada a 5 años es del 0,1%, 1% y 10%, respectivamente²⁴. Los factores asociados a un mayor riesgo de desarrollar un HCC son la edad avanzada, el sexo masculino, la historia familiar de HCC, el genotipo C, los niveles elevados de DNA-VHB, el HBeAg (+), las mutaciones en el promotor del core, los antecedentes de episodios de reversión de anti HBe a HBeAg (+), la coinfección por VHC y, en especial, la cirrosis hepática^{12,14,27-32}. Aunque la cirrosis es el principal factor de riesgo, dado que entre el 30 y el 50% de los HCC asociados a VHB se diagnostica en pacientes sin cirrosis³², todos los portadores de VHB deben ser periódicamente cribados para descartar HCC.

La muerte por causa hepática es infrecuente en pacientes con hepatitis crónica sin cirrosis ($< 0,1$ por 100 personas-año), asciende a 3,3 por 100 personas-año (incidencia acumulada a 5 años del 15%) en pacientes con cirrosis compensada²⁴, y se incrementa de forma muy notable una vez que tiene lugar la primera descompensación (mortalidad del 70-85% a los 5 años)¹².

2. DIAGNÓSTICO, CLASIFICACIÓN Y MANEJO DE LA INFECCIÓN POR VHB

2.1. Marcadores virales

La infección por el VHB da lugar a la producción de moléculas proteicas codificadas por el virus (antígenos virales) presentes en el suero (HBsAg y HBeAg), o en los hepa-

tocitos (HBcAg); por su parte, la respuesta inmunológica del huésped origina la presencia en el suero de anticuerpos dirigidos contra esos antígenos (antiHBs, anti HBc y anti HBe). La detección de estos antígenos y anticuerpos mediante enzimoimmunoensayos automatizados permite conocer la situación de los pacientes respecto a la infección por VHB. Adicionalmente, las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) posibilitan la detección y cuantificación de los ácidos nucleicos virales (DNA-VHB), así como su caracterización (genotipos y variantes).

2.1.1. HBsAg y anti HBs

Inicialmente denominado "Antígeno Australia", por haber sido detectado por primera vez en un aborigen australiano, el HBsAg es el determinante antigénico de la proteína S de la cubierta viral. Dicha proteína se produce en exceso, por lo que puede formar parte del VHB (formando la envoltura del virus), o constituir partículas no infecciosas (en cuyo interior no existe el "core" viral). Por tanto, la presencia de HBsAg es indicativa de que se están fabricando componentes de la envoltura viral, y, por tanto, de infección por VHB, pero no constituye un marcador de replicación, ya que puede detectarse en todos los infectados, independientemente de la actividad replicativa.

No hay falsos positivos, por lo que la presencia de HBsAg indica infección por VHB. Sin embargo, su ausencia no necesariamente excluye la infección por VHB y, de hecho, puede observarse la presencia de DNA-VHB con HBsAg (-) en el periodo de ventana en la infección aguda, en un pequeño porcentaje de pacientes con patrón "anti HBc aislado", tras la resolución espontánea o tras un tratamiento con interferón de una infección crónica (en situaciones en las que tras la pérdida de HBsAg se siguen detectando bajos niveles de DNA-VHB), y como consecuencia de mutaciones en el determinante "a" del HBsAg.

Los anti HBs son anticuerpos dirigidos contra el HBsAg e indican inmunidad. En general, HBsAg y anti HBs son mutuamente excluyentes. Así, en los pacientes que se recuperan de una infección aguda por VHB y desarrollan inmunidad, se pierde el HBsAg y aparece anti HBs (ocasionalmente con un periodo de ventana en el que sólo la positividad de IgM anti HBc permite diagnosticar la infección), es decir, se detecta HBsAg (-) y anti HBs (+), mientras que en los pacientes en los que la infección se hace crónica no aparecen anti HBs, y permanecen con HBsAg (+) y anti HBs (-). Es preciso señalar que, en algunos pacientes con infección crónica por VHB, pueden coexistir HBsAg y anti HBs sin que exista una explicación definitiva para ese hecho. Por último, en los pacientes vacunados de hepatitis B, anti HBs es el único marcador positivo y, en general, un título superior a 10mUI/mL se considera indicativo de inmunidad.

2.1.2. HBeAg y anti HBe

El HBeAg es el determinante antigénico de una proteína no estructural originada por la modificación de la proteína codificada por la región core durante la replicación viral;

por lo tanto, su presencia en el suero indica replicación activa. Sin embargo, su ausencia no puede interpretarse como ausencia de replicación, ya que existen variantes del VHB que impiden la expresión del HBeAg, fundamentalmente variantes en la región precore (stop G1896A codón 28 y destrucción del codón de iniciación 1814-1816), muy frecuentes en el área mediterránea. Se han descrito asimismo mutaciones en la región del promotor básico del core que disminuyen la expresión del HBeAg. Los pacientes con esas mutaciones pueden presentar replicación vírica activa en ausencia de HBeAg. Por otra parte, el hecho de que muchos pacientes con hepatitis crónica HBeAg en tratamiento con antivirales experimenten una marcada disminución del DNA-VHB sin pérdida del HBeAg, ha hecho especular con la posibilidad de que HBeAg, más que un marcador de replicación viral, podría representar un índice del número de hepatocitos infectados³³.

La desaparición en el suero del HBeAg se sigue de la aparición de anticuerpos dirigidos contra el HBeAg (seroconversión HBeAg). En muchos casos, la seroconversión HBeAg indica el paso a la fase de portador inactivo, pero el desarrollo de variantes en la región del precore o en la del promotor básico del core, hace que pueda existir replicación activa en pacientes HBeAg (-) anti HBe (+).

2.1.3. Anti HBc

Son anticuerpos dirigidos contra el antígeno del core del VHB (HBcAg), determinante antigénico de las proteínas de la cápsida viral, solo detectable en los hepatocitos. Aparecen de forma precoz tras la infección aguda, y permanecen detectables durante toda la vida del paciente, sea cual sea el curso de la infección. Su presencia indica que el paciente ha estado en contacto con el VHB, pero no permiten distinguir entre infección actual o resuelta. Por el contrario, los anti HBc de tipo IgM (IgM anti HBc) aparecen tras la infección aguda por VHB y sólo permanecen positivos durante los primeros 6 meses tras la misma; por lo tanto, constituyen el mejor marcador de infección aguda por VHB y, de hecho, en los casos en los que entre la desaparición de HBsAg y la aparición de anti HBs transcurran unas semanas (periodo de ventana), pueden constituir el único marcador de infección aguda por VHB. En ocasiones puede detectarse IgM anti HBc en pacientes con infección crónica durante las reactivaciones, pero siempre a títulos mucho menores.

2.1.4. DNA-VHB

La cuantificación del DNA-VHB mediante ensayos de PCR en tiempo real constituye en la actualidad la técnica de elección para valorar la replicación viral y constituye una herramienta imprescindible en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con infección crónica por VHB. En el pasado, las técnicas empleadas para su detección y cuantificación han sido muy heterogéneas, con lo que los resultados eran difíciles de comparar. La Organización Mundial de la Salud ha definido un estándar internacional para normalizar la expresión de la concentración de DNA-VHB, que, en la actualidad debe expresarse en UI/mL (equivalencia aproximada 1 UI = 5,7 copias). El mayor problema a

la hora de interpretar los test de replicación vírica consiste en definir el punto de corte para los valores de DNA-VHB que deben tomarse como referencia para tomar decisiones. En efecto, se han descrito bajos niveles de DNA-VHB en individuos que se recuperan tras una infección aguda y presentan HBsAg (-) anti HBs (+)³⁴, y en muchos portadores inactivos, con lo que parece claro que niveles bajos de DNA-VHB no se asocian con progresión de la lesión hepática. De forma arbitraria, se eligió el valor de > 20.000 UI/mL como criterio diagnóstico de hepatitis crónica por VHB³⁵ y, en el momento actual, se sigue manteniendo este criterio para definir las hepatitis HBeAg (+)⁶. Sin embargo, dado que en pacientes HBeAg (-), menores niveles de DNA-VHB pueden asociarse a actividad necroinflamatoria y progresión de la enfermedad hepática, se considera el valor de > 2.000 UI/mL como punto de corte para la hepatitis HBeAg (-)^{6,7}. No obstante, estas cifras deben considerarse como orientativas y pueden ser sometidas a revisión; en cualquier caso, dado que algunos pacientes con hepatitis crónica por VHB presentan grandes fluctuaciones de los niveles de DNA-VHB, la monitorización seriada resultaría de mayor utilidad que una simple determinación aislada.

2.1.5. Genotipos de VHB

Se han descrito ocho genotipos diferentes del VHB (A-H), cuya prevalencia varía dependiendo de la localización geográfica y que pueden determinarse mediante diferentes técnicas. Aunque los datos no son concluyentes, crece la evidencia en el sentido de que el genotipo viral correlaciona con el curso clínico y la respuesta al tratamiento de la infección crónica por VHB^{36,37}. Se ha señalado que en pacientes asiáticos, el genotipo B se asocia a mucho mejor pronóstico que el genotipo C³⁶ y que los genotipos A y B se asocian a una mejor respuesta al tratamiento con interferón³⁸, aunque no parece influir en la respuesta a análogos de nucleósidos o nucleótidos³⁷. En España, en donde los genotipos A y D parecen ser los más frecuentes³⁹, el A tendría mejor pronóstico que el D, mientras que el F se asociaría a una mayor mortalidad de causa hepática⁴⁰. Sin embargo, en el momento actual no se considera que el nivel de evidencia justifique por el momento su detección rutinaria en la práctica clínica⁶.

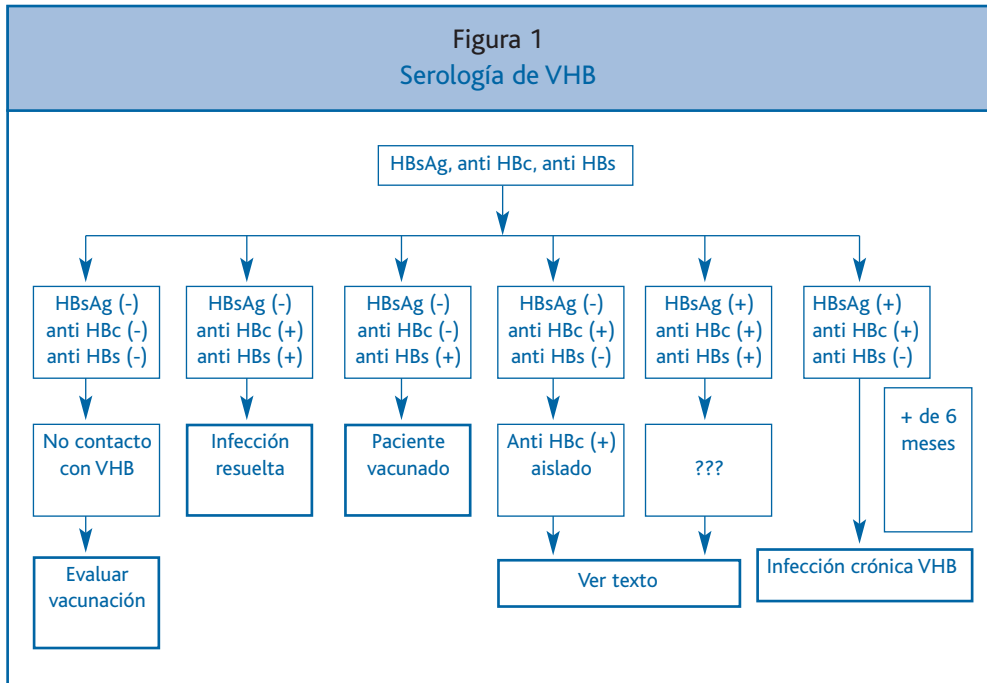
2.1.6. Detección de resistencias de VHB

El beneficio clínico de los nuevos antivirales se ve comprometido por la emergencia de variantes virales con mutaciones en el gen de la polimerasa que les confieren resistencia a uno o varios fármacos. En la actualidad es posible su identificación mediante técnicas de genotipado. En general, el genotipado previo al tratamiento no resulta de utilidad, puesto que las poblaciones con mutaciones que confieren resistencia son minoritarias y, por lo tanto, no detectables. Cuando las variantes portadoras de mutaciones que confieren resistencia se vuelven mayoritarias ante la presión selectiva del fármaco, se producirá la reactivación viral y las mutaciones serán detectables. Por tanto, la mayor utilidad del genotipado para detección de resistencias radica en los casos de fracaso virológico durante el tratamiento, como ayuda para la selección de un nuevo fármaco.

2.2. Utilización clínica de la serología

Se recomienda efectuar serología de VHB a personas procedentes de zonas endémicas (África, Asia, Oriente Medio salvo Israel, Islas del Pacífico sur y oeste, Amazonía y Caribe), a personas con factores de riesgo para VHB (contactos familiares o sexuales con portadores de VHB, personas con múltiples parejas sexuales o antecedentes de infecciones de transmisión sexual, hombres que practican sexo con hombres, antecedentes de uso de drogas por vía parenteral, pacientes infectados por VIH o por VHC, pacientes en diálisis, pacientes con elevación de aminotransferasas), a todas las embarazadas y a todos los internados en un Centro Penitenciario^{1,6}. De hecho, en España se oferta la realización de serología para VHB a todos los reclusos de los Centros Penitenciarios.

El cribado inicial (Figura 1) debe incluir la detección de HBsAg, anticuerpos anti HBs y anti HBc. Si los 3 marcadores son negativos, el paciente no ha tenido contacto con el VHB y se recomienda la vacunación. Los pacientes HbsAg (-), anti-HBs (+) y anti-HBc (+) han superado la infección por VHB y se encuentran inmunizados. La serología HbsAg (-), anti-HBc (-) y anti-HBs (+) debe interpretarse como sugerente de vacunación previa. La presencia de HBsAg (+) durante más de 6 meses, junto con anti HBc (+) y anti HBs (-), es diagnóstica de infección crónica por VHB. Mayores dificultades existen para interpretar las situaciones de anti HBc (+) [aislado con HBsAg (-) y anti HBs (-)] y la infrecuente situación en la que los tres marcadores resultan positivos.



2.2.1. Patrón de anti HBc (+) aislado

El hallazgo de anti HBc (+) como único marcador de infección por VHB es relativamente frecuente (en un estudio realizado en España fue el patrón encontrado en el 5% de 3.900 muestras analizadas⁴¹); sin embargo, ha sido escasamente estudiado. En principio, esta serología puede ser compatible con, al menos, cuatro situaciones diferentes:

- **Fase de ventana en la infección aguda por VHB:** En ocasiones, en las infecciones agudas en vías de resolución, entre la desaparición del HBsAg y la aparición de anti HBs transcurren unas semanas en las que los anti HBc constituyen los únicos marcadores de infección. En estos casos puede detectarse IgM anti HBc.
- **Falso positivo:** Es la posibilidad más frecuente en personas sin factores de riesgo en áreas de baja prevalencia. Estos individuos responden a la vacunación de forma similar a los que no presentan ningún marcador de infección por VHB^{42,43}.
- **Marcador de inmunidad:** Tras una infección resuelta, en ocasiones los niveles de anti HBs disminuyen hasta hacerse indetectables. Estos individuos presentan una respuesta anamnésica de anti HBs tras una sola dosis de vacuna⁴².
- **Marcador de infección crónica por VHB:** El HBsAg ha disminuido hasta hacerse indetectable (infección oculta), pero la infección persiste y puede detectarse DNA-VHB en el hígado y, ocasionalmente, en el suero. Esta situación es rara, excepto en áreas de alta prevalencia y en pacientes infectados por VIH o por VHC⁴⁴.

La conducta a seguir en este tipo de pacientes no está bien estandarizada y las decisiones deben tomarse de forma individualizada. En general, los individuos con función hepática normal y sin factores de riesgo no requieren ninguna medida especial y deben ser vacunados^{6,42}. En los pacientes UDVP, con elevada prevalencia de infección por VHB, suele interpretarse como inmunización frente a VHB y, por tanto, sin indicación de vacunación ni de otras medidas especiales salvo seguimiento posterior⁴⁵. Dada la baja prevalencia de casos con DNA-VHB (+), no parece justificada su detección sistemática en todos los casos de anti HBc (+) aislado, aunque puede considerarse indicada en pacientes con evidencia de enfermedad hepática sin causa conocida, en pacientes con infección por VIH o VHC, y en potenciales donantes de órganos^{42,46}.

2.2.2. Patrón HBsAg (+) anti HBc (+) anti HBs (+)

En los pacientes con infección aguda, es rara la presencia simultánea de HBsAg (+) y anti HBs (+); sin embargo, este patrón atípico puede detectarse en algunos pacientes con infección crónica, sin que exista una explicación definitiva para ese fenómeno. Se ha especulado con la posibilidad de que VHB estableciera una infección latente en algún tejido no identificado y que, en presencia de inmunodepresión, se reactivara y reanudara la producción de HBsAg. Una explicación alternativa sería la reinfección por

VHB con mutaciones que eludirían los anticuerpos anti-HBs inducidos por la infección primitiva. En cualquier caso, la presencia de anti HBs en pacientes con infección crónica VHB carece de significado clínico conocido y, por lo tanto, debe valorarse la presencia o ausencia de replicación activa mediante el estudio de marcadores adicionales (HBeAg, anti HBe) y del DNA-VHB.

2.3. Normas generales para pacientes con infección crónica VHB (Tabla 2)

Todos los portadores del VHB que carezcan de inmunidad para VHA (IgG anti VHA negativos), deben recibir vacunación anti hepatitis A. Debe informarse al paciente de la posibilidad de transmitir el VHB a otras personas e instruirle sobre las formas de evitarlo (fundamentalmente vacunación de sus parejas sexuales, utilización del preservativo con parejas no vacunadas ni inmunes, no compartir cepillos de dientes ni utensilios de afeitado, cubrir los cortes y heridas, limpiar posibles salpicaduras de sangre con detergente o lejía y no donar sangre, esperma ni órganos). De igual manera debe ser instruido acerca del riesgo que comportaría la sobreinfección por VHC o VHD y la forma de evitarlo. Asimismo, el paciente debe ser informado de que puede realizar todas las acti-

| Tabla 2 Normas generales para pacientes con infección crónica por VHB |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Todos los pacientes susceptibles (IgG anti VHA -) deben ser vacunados contra la hepatitis A • Deben ser informados de los riesgos de transmisión del VHB a otras personas y del modo de evitarlos <ul style="list-style-type: none"> ○ Vacunación de parejas sexuales ○ Uso de preservativo con parejas no inmunes ○ No compartir cepillo de dientes ni maquinillas de afeitado ○ Cubrir los cortes y heridas ○ Limpiar con detergente o lejía las manchas de sangre ○ No donar sangre, esperma ni órganos • Deben ser informados del riesgo de sobreinfección por VHC o VHD y el modo de evitarlo • Evitar alcohol y hepatotóxicos • Cribado para hepatocarcinoma <ul style="list-style-type: none"> ○ Riesgo elevado (cirrosis, antecedentes familiares de HCC, mayores de 40 años con elevaciones persistentes o intermitentes de ALT y/o DNA-VHB > 2.000 UI/mL, asiáticos mayores de 40 años y africanos mayores de 20 años) <ul style="list-style-type: none"> ■ Alfabetoproteína y ecografía cada 6 meses ○ Bajo riesgo <ul style="list-style-type: none"> ■ Alfabetoproteína y ecografía cada 12 meses |

vidades habituales -incluyendo deportes de contacto- y que puede compartir alimentos, cubiertos o utensilios de cocina sin ningún riesgo. Debe recomendársele evitar el alcohol y otros hepatotóxicos. Por último, todos los infectados crónicamente por VHB deben ser cribados periódicamente para HCC: alfafetoproteína y ecografía abdominal cada 6 meses en pacientes de alto riesgo (cirrosis hepática, antecedentes familiares de HCC, edad superior a 40 años y elevación persistente o intermitente de ALT y/o DNA-VHB > 2.000 UI/mL, africanos de edad superior a 20 años y asiáticos de edad superior a los 40 años)^{6,47}, y cada 12 meses en el resto de los casos.

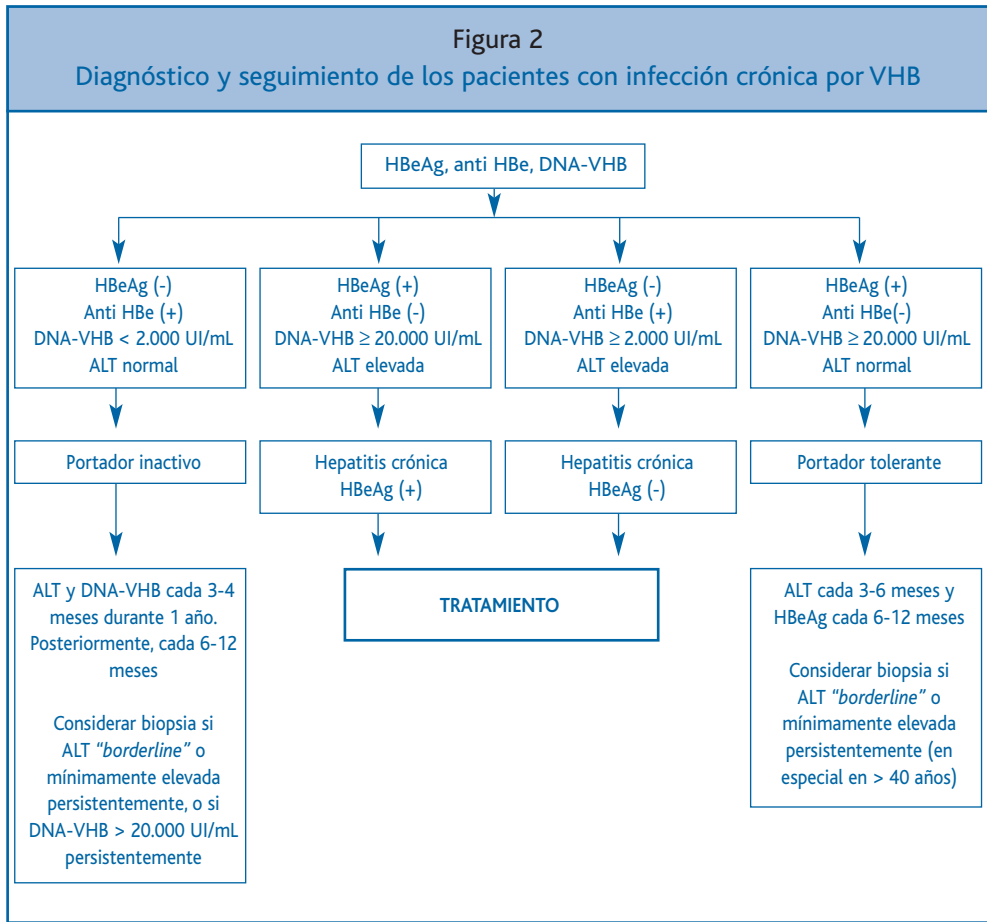
2.4 Evaluación inicial (Tabla 3)

Como ya hemos comentado, los pacientes con HBsAg (+) durante más de 6 meses tienen una infección crónica por VHB. En estos casos, la evaluación inicial debe incluir una anamnesis y exploración clínica completa (con especial énfasis en los antecedentes familiares de enfermedades hepáticas y de HCC, factores de riesgo para coinfección y abuso de alcohol), una analítica que incluya al menos hemograma, coagulación y bioquímica hepática, test de replicación vírica (HBeAg, anti HBe y DNA-VHB cuantitativo), test para descartar coinfección por VHC, VHD y VIH, IgG anti VHA (para determinar la necesidad de vacunación anti hepatitis A), y cribado para HCC (alfafetoproteína y, en pacientes de alto riesgo, ecografía abdominal)^{6,47}.

| Tabla 3 Evaluación inicial de pacientes con infección crónica por VHB |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Anamnesis (antecedentes familiares de hepatocarcinoma u otras hepatopatías, factores de riesgo para coinfección, abuso de alcohol) • Exploración física completa • Analítica general (hemograma, coagulación, bioquímica hepática) • Test de replicación vírica (HBeAg, anti HBe, DNA-VHB) • Test para VHC, VHD, VIH • IgG anti VHA • Alfafetoproteína • Ecografía abdominal |

2.5 Diagnóstico de los pacientes con infección crónica VHB (Figura 2)

En la mayor parte de los casos, los resultados permiten clasificar a los pacientes en cuatro grupos: portadores inactivos, portadores tolerantes, hepatitis B HBeAg (+) y hepatitis B HBeAg (-). Así, los pacientes con HBeAg (-), anti-HBe(+), DNA-VHB < 2.000



UI/mL y ALT normal de forma persistente, pueden etiquetarse de portadores inactivos de VHB y no requieren tratamiento. En el otro extremo, los pacientes con HBeAg (+), anti-HBe (-), DNA-VHB ≥ 20.000 UI/mL y ALT elevada (de forma persistente o intermitente) padecen una hepatitis crónica por VHB HBeAg (+), y los pacientes con HBeAg (-), anti-HBe (+), DNA-VHB ≥ 2.000 UI/mL y ALT elevada (de forma persistente o intermitente), una hepatitis crónica por VHB HBeAg (-), y ambos deben ser tratados. Los pacientes con HBeAg (+) anti HBe (-) y cifras elevadas de DNA-VHB y ALT normal, se encuentran en la fase de inmunotolerancia y, en principio, no requieren tratamiento, aunque sí un seguimiento estrecho.

En el momento actual, la biopsia hepática constituye el único método para determinar el grado de actividad necroinflamatoria y el estadio de fibrosis en la hepatitis crónica B, por lo que constituye una herramienta importante para establecer un pronóstico y la necesidad de tratamiento, así como para evaluar otras posibles causas de enfermedad hepática (esteatosis, esteatohepatitis, etc.). No obstante, se trata de una explo-

ración invasiva no exenta de riesgos, por lo que, en general, no se considera imprescindible en los pacientes que claramente cumplen criterios de portador inactivo, hepatitis crónica HBeAg (+) o hepatitis crónica HBeAg (-)⁶, o en los que existen evidencias clínicas que sugieren cirrosis⁷. Sin embargo, resulta imprescindible en los casos en los que los datos clínicos y analíticos no permiten la clasificación clara del paciente en uno de los cuatro grupos descritos anteriormente, y en los pacientes clasificados como portadores inactivos o portadores tolerantes en los que las cifras de ALT o DNA-VHB durante el seguimiento plantean dudas respecto a la situación de actividad de la enfermedad. Tal como sucede en la hepatitis por VHC, existe un creciente interés en el uso de métodos no invasivos (marcadores séricos⁴⁸ y elastografía⁴⁹) que permitan conocer el grado de fibrosis hepática sin necesidad de biopsia, pero, por el momento, estos métodos no están totalmente validados para la hepatitis crónica por VHB.

2.6 Seguimiento de portadores inactivos

En primer lugar, es necesario asegurarse de que se trata de un "auténtico" portador inactivo, por lo que se recomienda un seguimiento estrecho (p. ej. ALT y DNA-VHB cada 3-4 meses) durante el primer año y, si es persistentemente normal, ALT cada 6-12 meses a partir de entonces^{6,7}. Si en el seguimiento posterior la ALT se eleva, deben excluirse otras causas de lesión hepática (VHC, VHD, alcohol, fármacos) y determinarse el DNA-VHB. En casos de ALT próxima al límite superior de la normalidad, o mínimamente elevada de forma reiterada, o cifras de DNA-VHB persistentemente superiores a 2.000 UI/mL, debe considerarse la biopsia hepática y tratar si se observa inflamación moderada/severa o fibrosis significativa. En ese sentido, se ha señalado que quizá los límites superiores de la normalidad para la ALT deberían rebajarse a 30 U/L en varones y 19 U/L en mujeres⁵⁰, y que pacientes con ALT cerca del límite superior de la normalidad pueden tener alteraciones histológicas y un incremento del riesgo de mortalidad por causa hepática, en especial por encima de 40 años. La decisión de biopsiar o no debe, por tanto, sopesarse en cada caso, teniendo en cuenta la edad y los niveles de ALT y DNA-VHB.

2.7 Seguimiento de portadores tolerantes

Se recomienda determinar ALT cada 3-6 meses y el HBeAg cada 6-12 meses. Si la ALT se encuentra de forma persistente en los límites superiores de la normalidad o mínimamente elevada, considerar biopsia, en especial en mayores de 40 años.

RECOMENDACIONES

- A todas las personas que ingresan en un Centro Penitenciario debe recomendárseles el cribado para infección por VHB (HBsAg, anti HBs, anti HBc).
- Los pacientes con HBsAg (+) que carezcan de inmunidad para VHA (IgG anti VHA -) deben ser vacunados de la hepatitis A.
- Los pacientes HBsAg (+) deben ser instruidos acerca de la posibilidad de transmitir la infección a otras personas y de los riesgos de sobreinfectarse por VHC o VHD, así como sobre la forma de evitarlo.
- Todos los pacientes HbsAg (+) deben ser periódicamente cribados para hepatocarcinoma: alfafetoproteína y ecografía abdominal anual y, en pacientes de alto riesgo, cada 6 meses.
- En los denominados "portadores inactivos" [HBsAg (+) HBeAg (-) DNA-VHB < 2.000 UI/mL y ALT normal], se recomienda un seguimiento estrecho durante el primer año (ALT y DNA-VHB cada 3-4 meses) y ALT cada 6-12 meses a partir de ese momento.
- A todos los pacientes HBsAg (+) se les debe realizar HBeAg, anti HBe, DNA-VHB y anti VHD.
- Todos los pacientes con HBs Ag (+) y con transaminasas elevadas o ADN-VHB > 2.000 UI/mL deben ser valorados por un experto en el tratamiento de la hepatitis B.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005;54:1-31.
2. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Diseases* 1985;151:599-603.
3. Horvath J, Raffanti SP. Clinical aspects of the interactions between human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses. *Clin Infect Dis* 1994;18:339-347.
4. Bodsworth N, Donovan B, Nightingale BN. The effect of concurrent human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B: a study of 150 homosexual men. *J Infect Dis* 1989;160:577-582.
5. Ganem D, Prince A. Hepatitis B virus infection - Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1118-1129.
6. Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. *AASLD Practice Guidelines. Hepatology* 2007 ; 45 : 507-539.

7. European Association for the study of the liver. EASL Clinical Practice Guidelines : Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009 ; 50 : 227-242.
8. Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, Ni YH, Chen JS, Chen DS. The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis B e antigen before 3 years of age. *Hepatology* 1995;22:1387-1392.
9. Lok AS, Lai CL. Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Incidence, predisposing factors and etiology. *J Hepatol* 1990;10:29-34.
10. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005;25(Suppl 1):3-8.
11. Lok A, Lai C, Wu P, Leung E, Lam T. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 197; 92:1839-843.
12. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003 ; 23 : 47-68.
13. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B : summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007 ; 45 : 1056-1075.
14. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball MM. Serologic and clinical outcomes 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001:759-768.
15. Chu C, Liaw Y, Pao C, Huang M. The etiology of acute hepatitis superimposed upon previously unrecognized asymptomatic HBsAg carriers. *Hepatology* 1989 ; 9 : 452-456.
16. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005;25(Suppl 1):3-8.
17. Chu CM, Hung SJ, Lin J, Tai DI, Liaw YF. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med* 2004 ; 116 : 829-834.
18. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D´Onofrio M, Martone E, Donato F. Long term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients : mortality after 25 years. *Gut* 2008; 57 : 84-90.
19. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham B, Olivier S et al. Serum hepatitis B DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol* 2002 ; 36 : 543-546.
20. Yuen M, Wong D, Sablon E, Tse E, Ng I, Yuan H et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese : virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology* 2004 ; 39 : 1694-1701.
21. Hadziyannis S, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001 ; 34 : 617-624.
22. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2008 ; 49: 652-657.
23. Manno M, Camma C, Schepis F, Bassi F, Gelmini R, Giannini F et al. Natural history of chronic HBV carriers in Northern Italy : morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004 ; 127 : 756-763.
24. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B : Special emphasis on disease progression and prognosis factors. *J Hepatol* 2008 ; 48 : 335-352.
25. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *HEPATOLOGY* 2006; 43:S173-181.

26. Park BK, Park YN, Ahn SH, Lee KS, Chon CY, Moon YM et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage. *J Gasroenterol Hepatol* 2007 ; 22: 383-388.
27. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sanchez-Tapias J, Almasio P, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology* 1995;21:77-82.
28. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006; 43:S173-181.
29. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis Be antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *New Engl J Med* 2002;347:168-174.
30. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:265-272.
31. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
32. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9:191-211.
33. Neuman AU. Hepatitis B viral kinetics: a dynamic puzzle still to be resolved. *Hepatology*. 2005;42:249-54.
34. Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med* 1996;2:1104-1108.
35. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000-summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828-1853.
36. Fung SK, Lok ASF. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection? *Hepatology*. 2004;40: 790-2.
37. Wai CT, Fontana RJ. Clinical significance of hepatitis B virus genotypes, variants and mutants. *Clin Liver Dis*. 2004;8:321-52.
38. Janssen HL, Van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarka US, Cakaloglu Y, et al; HBV 99-01 Study Group; Rotterdam Foundation for Liver Research. Pegylated interferon alfa 2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet*. 2005;365:123-9.
39. Echevarría JM, León P. Hepatitis B virus genotypes identified by a Line Probe Assay (LiPA) among chronic carriers in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004 ; 22 : 452-454.
40. Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodes J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-ter outcome of chronic B in western patients. *Gastroenterology*. 2002;123: 1848-56.
41. Colomina-Rodríguez J, González-García D, Burgos-Teruel A, Fernández-Lorenzo N, Guerrero-Espejo A. Significado de la reactividad aislada anti HBc como único marcador de infección de la hepatitis B. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(2):80-5.
42. Lok AS, Lai CL, Wu PC. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: implications in hepatitis B vaccination programs. *HEPATOLOGY* 1988;8:766-770.

43. McMahon BJ, Parkinson AJ. Clinical significance and management wheantibody to hepatitis B core antigen is the sole marker for HBV infection. *Viral Hep Rev* 2000;6:229-236.
44. Gandhi RT, Wurcel A, Lee HC, McGovern B, Boczanowski M, Gerwin R, et al. Isolated antibody to hepatitis B core antigen in human immunodeficiency virus type-1-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2003;36: 1602-1605.
45. Quaglio G, Lugoboni F, Vento S, et al. Isolated presence of antibody to hepatitis B core antigen in infection drug users: do they need to be vaccinated? *Clin Infect Dis* 2001;32:E143- 4.
46. Alhabadi F, Sallam T, Tong W. The significance of "anti-HBc only" in the clinical virology laboratory. *J Clin Virol* 2003;27:162-9.
47. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
48. Myers RP, Tainturier MH, Ratzu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003 ; 39 : 222-230.
49. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Lédínghen V et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009 ; 29 : 242-247.
50. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:1-10.

COINFECCIÓN VIH, VHC Y VHD

Carlos Martín Ruiz

1. COINFECCIÓN VIH-VHB

Tanto el VIH como el VHB pueden adquirirse por vía vertical, sexual y parenteral, por lo que resulta frecuente la infección por ambos virus de forma simultánea o sucesiva. Se calcula que en Europa Occidental y en los EEUU, entre el 6 y el 14% de los infectados por VIH estarían también infectados por VHB y que la prevalencia dependería del grupo de riesgo: 4-6% en heterosexuales, 7-10% de los usuarios de drogas inyectadas y 9-17% de varones que practican sexo con varones¹. En pacientes procedentes de zonas en las que ambos virus son endémicos, como el África subsahariana, esta proporción podría ser aún mayor². Sin embargo, en España, la prevalencia parece ser menor y así, en un estudio multicéntrico efectuado en 39 centros españoles, con 2.820 pacientes VIH (+), aunque el 60-67% habían estado expuestos al VHB (anti HBc +), menos del 5% sufrían una infección crónica por VHB³. Por categoría y transmisión, la frecuencia de HBsAg (+) fue de 3,2-3,6% en heterosexuales, 5-7,2% en homosexuales y 4,7-5,4% entre usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP)³. La extensión del uso de la vacuna contra el VHB entre la población general y, aunque de modo aún insuficiente, entre los colectivos en riesgo, y el descenso del número de nuevos UDVP, hace que el número de nuevas coinfecciones VIH-VHB se haya reducido en los últimos años, y es de esperar que esa tendencia se mantenga⁴.

La coinfección VIH-VHB se asocia con niveles elevados de DNA-VHB, menores probabilidades de seroconversión HBeAg, mayores grados de fibrosis y de progresión a cirrosis y de un incremento en la mortalidad de causa hepática⁵⁻⁷. Adicionalmente, la reconstitución inmunológica tras el inicio del tratamiento antirretroviral (TAR) en pacientes inmunodeprimidos puede acompañarse de episodios de actividad necroinflamatoria en el hígado⁶. Por el contrario, no hay evidencias de que la infección por VHB altere la historia natural de la infección por VIH, excepto en lo que se refiere a una mayor toxicidad de los antirretrovirales.

La evaluación, diagnóstico y normas generales para pacientes VIH (+) infectados por VHB son las mismas que para la población general^{8,9}. Sin embargo, dado que se ha descrito replicación activa de VHB y actividad necroinflamatoria hepática en ausencia de HBsAg (infección por VHB oculta), debe determinarse el DNA-VHB en los VIH (+) que presenten un patrón serológico de anti HbC aislado^{5,6}.

Los pacientes VIH (+) sin marcadores serológicos de infección por VHB deben ser vacunados de la hepatitis B. Los pacientes con menos de 200 CD-4 pueden tener una peor respuesta a la vacuna, por lo que podría considerarse diferir la vacunación hasta que el TAR origine la recuperación inmunológica por encima de ese nivel⁶⁻⁸; sin embargo, se puede correr el riesgo de sufrir una infección por VHB durante la espera, o que se pierda el seguimiento del paciente, por lo que la decisión debe tomarse de forma individualizada en cada caso.

2. COINFECCIÓN VHC-VHB

El VHC puede transmitirse por vía sexual y parenteral, por lo que la infección por ambos virus es frecuente, en especial en pacientes UDVP¹⁰. Aunque los datos son limitados, parece que tanto la infección simultánea por ambos virus, como la sobreinfección VHC en infectados crónicamente por VHB y la sobreinfección VHB en infectados crónicamente por VHB se asocian a un mayor riesgo de hepatitis graves y de fallo hepático fulminante^{11,12}. Se calcula que un 10-15% de los portadores de VHB pueden estar infectados crónicamente por VHC¹⁰ y se sabe que los coinfectados tienen mayores tasas de progresión a cirrosis y desarrollo de hepatocarcinoma que los mono infectados por cualquiera de los dos virus^{13,14}. El diagnóstico de coinfección VHB-VHC puede verse dificultado por el hecho de que ambos virus suprimen mutuamente la replicación del otro, lo que ocasiona menores niveles de de DNA-VHB y de RNA-VHC^{15,16}. Tal como sucede con la infección por VIH, la coinfección por VHC puede asociarse con una infección "oculta" por VHB [HBsAg (-)]¹⁷, por lo que, en pacientes infectados por VHC con patrón "anti HbC aislado" debe determinarse el DNA-VHB¹⁸.

3. COINFECCIÓN VHD-VHB

El VHD, al igual que el VHB, se transmite por vía sexual y parenteral. Es más frecuente en los países mediterráneos (norte de África, sur de Europa y Oriente próximo) y en determinadas zonas de Sudamérica, mientras que en el norte de Europa y en los USA se circunscribe casi exclusivamente a los UDVP. Se trata de un virus defectuoso que sólo puede infectar los hepatocitos cuando está presente el VHB, por lo que la vacunación anti hepatitis B y otras medidas de salud pública han originado una notable disminución de su prevalencia en la Europa Mediterránea¹⁹.

La infección por VHD y VHB puede suceder de forma simultánea, a través de un inóculo que contenga ambos virus (coinfección propiamente dicha), o por la infección por VHD de un portador crónico de VHB (sobreinfección). La **coinfección** simultánea [IgM anti HBc (+) IgM anti VHD (+)] ocasiona hepatitis agudas graves y fallo hepático fulminante más frecuentemente que la infección exclusivamente por VHB, pero muy rara vez da lugar a infección crónica. La **sobreinfección** [(IgM anti HBc (-) IgM anti VHD (+)), origine o no un cuadro clínico o bioquímico de hepatitis aguda, conduce casi invariablemente a una infección crónica por ambos virus [(HBsAg (+) anti VHD (+), RNA-VHD (+)]. Los pacientes con infección crónica VHB-VHD desarrollan cirrosis, hepatopatía descompensada y hepatocarcinoma de forma mucho más frecuente que los pacientes mono infectados por VHB²⁰.

RECOMENDACIONES

- Todos los pacientes infectados por VHB deben ser testados para VIH, VHC, VHA y VHD.
- La evaluación, diagnóstico y normas generales para pacientes VIH (+) infectados por VHB son las mismas que para la población general.
- En los pacientes con patrón serológico "anti HBc (+) aislado" e infección por VIH o VHC debe solicitarse DNA-VHB.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. J Hepatol 2006;44:S6-S9.
2. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. MMWR Recomm Rep 2005;54:1-31.
3. González García J, Mahillo B, Hernández S, Pacheco R, Diz S, García P et al. Estudio multicéntrico sobre prevalencia de las coinfecciones por virus de hepatitis, indicación de tratamiento de hepatitis crónica C y necesidad de trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH en España. Estudio GESIDA 29/02-FIPSE 12185/01. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005;23(6):340-348.
4. González García J, Guerra L, et al. Coinfección por VIH y virus de las hepatitis A, B y C en pacientes adultos. Revisión y recomendaciones de GESIDA/PNS: <http://www.gesidaseimc.org>
5. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, Phair J, Visscher B, Munoz A, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). Lancet 2002;360:1921-1926.
6. Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel. AIDS 2005;19:221-240.

7. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42:615-624.
8. Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. AASLD Practice Guidelines. *Hepatology* 2007;45:507-539.
9. European Association for the study of the liver. EASL Clinical Practice Guidelines : Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-242.
10. Strader DB. Understudied populations with hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(Suppl):S226-S236.
11. Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. *Gut* 1999;45: 613-617.
12. Liu Z, Hou J. Hepatitis B Virus (HBV) and Hepatitis C Virus (HCV) Dual Infection. *Int J Med Sci.* 2006;3(2):57-62.
13. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998;75:347-354.
14. Liaw YF, Chen YC, Sheen IS, Chien RN, Yeh CT, Chu CM. Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2004;126:1024-1029.
15. Schuttler CG, Fiedler N, Schmidt K, Repp R, Gerlich WH, Schaefer S. Suppression of hepatitis B virus enhancer 1 and 2 by hepatitis C virus core protein. *J Hepatol.* 2002;37:855-862.
16. Zarski JP, Bohn B, Bastie A, Pawlotsky JM, Baud M, Bost-Bezeaux F, Tran van Nhieu J. et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol.* 1998;28:27-33.
17. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Orlando ME, Raimondo G. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med.* 1999;341:22-26.
18. Alhabadi F, Sallam T, Tong W. The significance of "anti-HBc only" in the clinical virology laboratory. *J Clin Virol* 2003;27:162-9.
19. Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, Ascione T, Stornaiuolo G, Lobello S, et al. Chronic hepatitis D: a vanishing disease? An Italian multicenter study. *Hepatology* 2000;32:824-827.
20. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut* 2000;46:420-426.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VHB

Carmen Hoyos Peña

1. INTRODUCCIÓN

Como es habitual en las enfermedades infecciosas, la prevención de la infección por VHB es fundamental en la lucha contra esta enfermedad. La educación para la salud, los programas de reducción del daño en drogodependientes, la vacunación, el diagnóstico precoz de la infección y de sus complicaciones, y la profilaxis post-exposición, constituyen los pilares básicos de la actividad preventiva.

2. LA EDUCACIÓN PARA LA SALUD (EPS)

Está considerada como un instrumento fundamental en la prevención de la infección por el VHB, tanto a nivel de población general como en población de riesgo (promiscuidad sexual, homosexualidad masculina, trabajadores-as del sexo, drogodependientes, personas que se someten a tatuajes y piercing, etc.), y tanto en la prevención primaria como en la secundaria o terciaria.

En el medio penitenciario, en el que es tan elevada la prevalencia de enfermedades infectocontagiosas en unión a la elevada marginalidad de su población, la EpS es un arma de crucial importancia que ha hecho que, en los últimos años, se desarrollen programas educativos multidisciplinares tendentes a la adquisición de hábitos saludables en relación con la prevención de ésta y otras infecciones. Las tareas educativas van dirigidas a:

- Identificar el riesgo que supone el consumo de drogas inyectadas.
- Fomentar el uso del preservativo en las relaciones sexuales homosexuales y heterosexuales. Se trata de uno de los grandes retos educativos en nuestro medio al

enfrentarnos a connotaciones culturales muy arraigadas entre ciertos colectivos, que asocian su uso a rechazos afectivos y otros tipos de “tabúes”.

- Evitar que los tatuajes y piercing se realicen durante los ingresos penitenciarios, y se reserven para cuando puedan ser realizados por personal autorizado para ello, adecuadamente formado en los procedimientos higiénicos necesarios (lavado de manos, guantes estériles, material de un solo uso, desinfección de superficies, etc.).
- No compartir instrumentos de esnifado.
- No compartir artículos de cuidado personal, como cepillos de dientes, maquinillas de afeitado, etc.

3. PROGRAMAS DE REDUCCIÓN DEL DAÑO EN DROGODEPENDIENTES

Entre estos Programas se encuentra el Programa de Intercambio de Jeringuillas (PIJ), que intenta evitar que los usuarios de drogas por vía intravenosa (UDIs) activos ingresados en prisión compartan el material de inyección por lo que, a los incluidos en dicho programa, se les hace entrega de material de desinfección y se les intercambia material de inyección desechable. También debe destacarse el PMM (Programa de Mantenimiento con Metadona), ampliamente difundido y desarrollado en la desintoxicación y deshabituación de dependientes de opiáceos.

4. VACUNACIÓN

Las vacunas contra la hepatitis B obtenidas a partir de plasma de personas HBsAg (+) (vacunas plasmáticas) están disponibles desde principios de los años 80. No obstante, al obtenerse de plasma humano, su disponibilidad era limitada, por lo que se reservó su uso para recién nacidos de madres infectadas y para población adulta de alto riesgo. A partir de la segunda mitad de los 80, la posibilidad de obtener vacunas mediante recombinación genética (vacunas recombinantes), más baratas y seguras, hizo posible extender la vacunación a grupos más amplios de población.

En España, como en la mayoría de los países desarrollados con endemicidad intermedia-baja, se optó inicialmente por la vacunación de los preadolescentes; posteriormente, se decidió vacunar a todos los recién nacidos. Por tanto, en el momento actual, en nuestro país se ha adoptado la estrategia de vacunación universal a los recién nacidos, vacunación en la preadolescencia a todos los no vacunados previamente y vacunación de las personas con riesgo elevado independientemente de su edad¹.

En España se encuentran comercializadas tres vacunas recombinantes: Engerix B[®], HB Vaxpro[®] y Fendrix[®] (Tabla 1). Las dos primeras se utilizan en la población general, mientras que Fendrix[®] (HBsAg junto con el coadyuvante AS04) está indicada para la inmuni-

Tabla 1
Vacunas de la hepatitis B registradas en España

| Nombre | Antígeno | Volumen dosis | Edad |
|------------------|--------------------------------------|---------------|----------------------------|
| Engerix B® 10 µg | 10 µg de HBsAg | 0,5 ml | 0-15 años |
| Engerix B® 20 µg | 20 µg de HBsAg | 1 ml | > 15 años |
| HB Vaxpro® 40 µg | 40 µg de HBsAg | 1 ml | Adultos en hemodiálisis |
| HB Vaxpro® 5 µg | 5 µg de HBs Ag | 0,5 ml | 0-15 años |
| HB Vaxpro® 10 µg | 10 µg de HBs Ag | 1 ml | > 15 años |
| Fendrix® 20 µg | 20 µg de HbsAg adyuvado por ASO4C | 0,5 ml | >15 años. Ins. renal |

zación de pacientes con insuficiencia renal. Todas ellas deben ser conservadas en frigorífico a temperatura de entre 2 y 5° C, y debe tenerse en cuenta que al congelarse pierden su efectividad, por lo que deben ser desechadas.

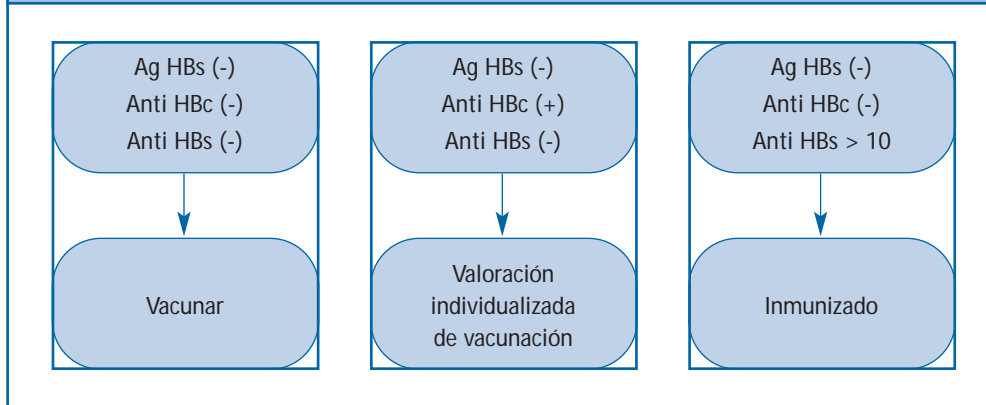
Se recomienda la administración intramuscular profunda, habitualmente en el deltoides (en recién nacidos y niños de corta edad en la cara anterolateral del muslo), salvo en pacientes con importantes alteraciones de la coagulación, en los que será necesario recurrir a la vía subcutánea, menos efectiva y con mayores posibilidades de reacciones locales. En general se trata de una vacuna muy segura, aunque en un 25% de los casos se producen reacciones locales (dolor, induración y rubor en la zona de inyección), usualmente leves. Las reacciones de tipo general (febrícula, náuseas, diarrea, artromialgias o malestar general) son raras y se resuelven en 24-48 horas. No está contraindicada en embarazadas ni en la lactancia materna.

4.1. Indicación (Figura 1)

Los exámenes serológicos prevacunales no se consideran indicados en las estrategias de vacunación universal, pero sí entre los grupos de riesgo. Dado que, como ya hemos comentado (ver capítulo 2), el estar ingresado en un Centro Penitenciario se considera un factor de riesgo², a todos los internos se les ofrece la realización de la serología para VHB.

Debe ofertarse la vacunación a todos los internos con serología negativa a VHB [HBsAg (-), anti HBs (-) y anti HBc (-)] y a los que refieren antecedentes de vacunación (no documentada) con títulos de anti HBs inferiores a 10 UI/L. Si se dispone de documentación que acredite la administración de 1 ó 2 dosis de vacuna, debe completarse

Figura 1
Protocolo de vacunación VHB

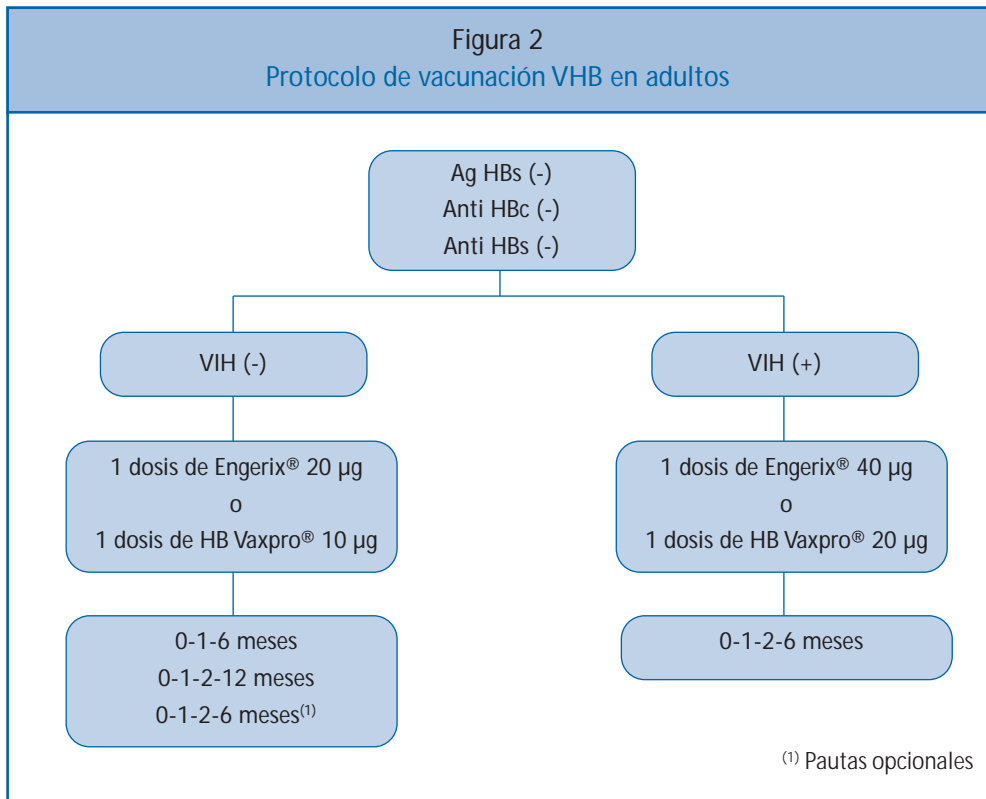


la vacunación (0 y 5 meses en caso de haber recibido una dosis y una sola dosis en caso de haber recibido dos). Si puede documentarse que se efectuó la vacunación completa, no es necesario revacunar¹.

Mención especial requiere la conducta a seguir ante pacientes con patrón serológico "anti HBc aislado" (ver capítulo 2), en los que las decisiones deben tomarse de forma individualizada. En general, los individuos con función hepática normal y sin factores de riesgo no requieren ninguna medida especial y deben ser vacunados^{2,3}. En los pacientes usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), con elevada prevalencia de infección por VHB, suele interpretarse como inmunización frente a VHB y, por tanto, sin indicación de vacunación ni de otras medidas especiales, salvo seguimiento posterior⁴. En pacientes infectados por VIH y/o VHC, se considera indicada la detección del DNA-VHB, procediendo a la vacunación en caso de que éste sea negativo^{3,4}. De forma alternativa, algunos autores proponen que, en el caso de los VIH (+) con anti HBc aislado, se administre una sola dosis de vacuna y se determinen los títulos de anti HBs al mes: si hay respuesta anti HBs, completar la vacunación, y si no hay respuesta anti HBs, determinar el DNA-VHB⁵.

4.2. Pautas de vacunación

En adultos sanos mayores de 15 años se recomienda, en general, la pauta "estándar", consistente en la administración de tres dosis (0, 1 y 6 meses) de 10 µg de HB Vaxpro® o de 20 µg de Engerix B® (Figura 2). En determinadas circunstancias puede utilizarse la pauta "rápida" (utilizando las mismas dosis en los meses 0, 1 y 2), que proporciona protección más rápidamente, y que, presumiblemente, facilita el cumplimiento; sin embargo, en este caso, es preciso administrar una cuarta dosis a los 6-12 meses



(pauta 0, 1, 2, 6-12 meses) para asegurar la protección a largo plazo^{6,7}, ya que los títulos de anti HBs que se consiguen después de la tercera dosis son generalmente inferiores a los de la pauta estándar. Otra pauta menos habitual es la pauta “acelerada” (0, 7, 21 días, 6-12 meses)⁷. En las recomendaciones de la Subdirección General de Instituciones Penitenciarias y la Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA relativas a la vacunación frente a la hepatitis por VHB en el medio penitenciario^{8,9}, se contemplan ambas pautas. La pauta estándar (0, 1, 6 meses) sería de elección para internos con estancias previstas superiores a 6 meses, mientras que la pauta acelerada (0, 1, 2, 12 meses) se recomienda para preventivos o estancias previstas inferiores a 6 meses. Cabe señalar que las alteraciones moderadas de la pauta (por ejemplo, alargar el intervalo entre las dosis) influyen poco en el resultado final, por lo que, en general, se recomienda proseguir las pautas interrumpidas sin que sea necesario volver a empezar.

En infectados por el VIH, la respuesta inmunogénica vacunal con la pauta estándar es menor¹⁰, en especial en pacientes con bajos recuentos de linfocitos CD4⁵. Por lo tanto, de forma ideal, debe procederse a la vacunación en las fases tempranas de la enfermedad, antes de que la cifra de linfocitos T CD-4 descienda. Una posible estrategia para incrementar la eficacia de la vacuna sería esperar a la recuperación inmunoló-

gica con la terapia antirretroviral (TAR); sin embargo, dado el riesgo de sobreinfección por VHB durante la espera, y la posibilidad de que no se administre la vacuna por pérdida de seguimiento, no se recomienda diferir la vacunación¹¹. Otras posibilidades serían aumentar la dosis de vacuna¹² o la cantidad de dosis administradas¹³. Aunque existen pocos datos de la eficacia de estas estrategias, tanto el CDC⁸ como las recomendaciones de GESIDA/PNS¹⁴, sugieren (Figura 2) adoptar un esquema de cuatro inyecciones (0, 1, 2, 6 meses) con el doble de la dosis estándar (20 µg de HB Vaxpro® o 40 µg de Engerix B®), y documentar la eficacia de la vacuna con la realización de anti HBs un mes después de finalizar la pauta¹¹.

4.3. Controles postvacunales

La eficacia protectora de la vacuna ha sido demostrada en varios ensayos controlados efectuados en varones homosexuales, personal sanitario, hemodializados y recién nacidos de madres HBsAg (+), oscilando entre el 80 y el 100%¹⁵. No se dispone de ensayos controlados en jóvenes sanos, pero, dado que en esos estudios los títulos de anti HBs superiores a 10 mU/mL garantizaban una protección total, y esa respuesta se obtiene casi siempre en adolescentes y adultos jóvenes, cabe esperar que la eficacia protectora de la vacuna se aproxime al 100%.

La posibilidad de alcanzar niveles de anti HBs > 10 mU/mL depende fundamentalmente de la edad y del estado del sistema inmune. Así, los adolescentes y adultos jóvenes sanos son los que mejor responden, mientras que la respuesta es menor en mayores de 40 años y en inmunodeprimidos (infección por VIH, hemodiálisis, trasplante, etc.), así como en pacientes con síndrome de Down, tabaquismo, obesidad y enfermedades cardiopulmonares crónicas¹⁵⁻¹⁷. Por lo tanto, la determinación de anti HBs postvacunación no se considera necesaria en jóvenes sanos, mientras que se recomienda su detección (un mes después de finalizar la vacunación) en pacientes en los que su edad o condiciones patológicas puedan comprometer la eficacia inmunogénica de la vacuna¹⁸. En estos casos, un 25-50% responden a una dosis de recuerdo y un 44-100% a una tanda de tres dosis de revacunación, con mejores resultados si pueden detectarse anti HBs (aunque < 10 mU/mL) que si no¹⁸. En consecuencia, los VIH (+) que no alcanzan títulos protectores de anti HBs deben ser revacunados¹¹. Se ha sugerido que doblar la dosis en la pautas de revacunación podría aumentar la eficacia¹⁹, pero otros estudios no confirman estos hallazgos²⁰, por lo que, al menos por el momento, no se recomienda esa actitud. Los individuos que no alcanzan niveles protectores de anti HBs tras una pauta de revacunación deben considerarse como no respondedores primarios y en ellos subyace, muy probablemente, una base genética²¹.

La duración de la protección que confiere la vacuna no está bien establecida, pero es probable que en los individuos sanos vacunados antes de los 40 años, persista de por vida²¹, por lo que no se recomienda en estos casos la administración de dosis de recuer-

do²², ni aún en el caso de que se detecten niveles de anti HBs < 10 mU/mL, ya que la memoria inmunológica hace que, ante el contacto con el virus, se desencadene un respuesta anamnésica. Por el contrario, en pacientes inmunodeprimidos -por ejemplo, VIH (+)- puede considerarse la determinación anual de anti HBs y la administración de dosis de recuerdo, si los niveles descienden por debajo de 10mU/mL.

5. PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN

Cuando un profesional sanitario sufre un pinchazo accidental o un corte con un objeto punzante contaminado con sangre u otro fluido biológico, sufre una salpicadura en las mucosas, o el fluido entra en contacto con la piel no intacta, está en riesgo de infectarse por los virus transmitidos por la sangre como el VHB, VHC y/o VIH. En la población general, las punciones accidentales con agujas abandonadas o en poder de otras personas, el compartir material de inyección entre drogodependientes, la práctica de tatuajes, colocación de piercing o sesiones de acupuntura en condiciones sanitarias no adecuadas, o las relaciones sexuales sin preservativo, son las situaciones más frecuentes con riesgo de infectarse por esos virus.

Para prevenir la infección por VHB tras una exposición ocupacional o no, se utilizan vacunas recombinantes anti hepatitis B e inmunoglobulina hiperinmune anti hepatitis B (IGHB). La IGHB se obtiene del plasma de donantes con títulos elevados de anti HBs, sin evidencia de infección por VHB, VHC o VIH, al que se somete a técnicas para la inactivación de virus, por lo que su uso resulta muy seguro. Proporciona protección contra la infección durante 3-6 meses. Tanto la profilaxis combinada (activa-pasiva) utilizando vacuna e inmunoglobulina, como la profilaxis activa aislada (vacuna anti hepatitis B) han demostrado ser muy eficaces en la profilaxis postexposición¹⁸. La administración de IGHB sólo también es eficaz, pero generalmente se utiliza como adyuvante a la vacuna, excepto en los individuos no respondedores a la vacunación, en los que constituye el principal medio de protección. El factor más importante para que la profilaxis sea eficaz es el tiempo transcurrido entre la exposición y la administración de la primera dosis de la vacuna; aunque los datos son limitados, parece que el intervalo máximo sería de unos 7 días tras exposición parenteral y unos 14 tras exposición sexual²³. Por tanto, la IGHB a dosis de 0,06 ml/kg con una dosis máxima de 5 ml se administrará lo antes posible, siendo lo ideal entre las 12-24 horas postexposición y, simultáneamente (en una zona corporal distinta), la primera dosis de vacuna. No existe contraindicación en el embarazo ni durante la lactancia²³. El día del accidente se realizará serología VHB. Si anti HBs < 10 UI/L, se proseguirá con la pauta vacunal convencional, rápida o acelerada, en función del riesgo de la exposición y la necesidad urgente de protección. Si anti HBs >10 UI/L o inmunidad natural, no es necesaria otra ninguna medida. Si el personal expuesto no respondió en su día a la vacunación, se aplicará nueva dosis de IGHB a las cuatro semanas y otra segunda serie vacunal completa que consigue la protección en un 40% de casos²³.

En las exposiciones parenterales accidentales en el entorno no ocupacional, cuando no exista evidencia de inmunización, se aconseja también la doble profilaxis pasiva y activa, iniciada lo antes posible^{6,7}.

En personas no inmunizadas que han mantenido relaciones sexuales no seguras con pacientes con hepatitis aguda B o portadores crónicos del VHB, se recomienda también la profilaxis pasiva y activa cuanto antes y, como máximo, en los primeros 14 días desde el contacto^{6,7}.

CONCLUSIONES

- La Educación para la Salud y los Programas de Reducción del Daño en drogodependientes son armas de gran importancia en la prevención de la infección por el VHB.
- La vacuna antihepatitis B es altamente eficaz y segura.
- En España, para la población general, están comercializadas dos vacunas antihepatitis B: Engerix B[®] y HB Vaxpro[®].
- A todos los ingresados en prisión se les debe ofrecer exámenes serológicos del VHB (Ag HBs, AntiHBc y AntiHBs).
- Están aceptadas tres pautas de vacunación:
 - Pauta estándar: 0, 1, 6 meses.
 - Pauta rápida: 0, 1, 2, 6-12 meses.
 - Pauta acelerada: 0, 7, 21 días, 6-12 meses (sólo autorizada en adultos).
- En VIH + se aconseja pauta de 0, 1, 2, 6 meses, con doble dosis.
- Se cree que la protección de la vacuna, en individuos sanos vacunados antes de los 40 años, persiste de por vida. Por lo tanto, no está indicado en ellos administrar dosis de recuerdo, ni aunque se detecten anti HBs < 10mU/mL.
- En pacientes VIH (+) o hemodializados, trasplantados, mayores de 40 años, obesos, cardiópatas, broncópatas, o con otros procesos que puedan comprometer la respuesta inmune a la vacuna, está contemplada la determinación de anti HBs al mes de finalizada la pauta vacunal; si ésta es < 10 U/L, debe procederse a su revacunación. En caso contrario (anti HBs >10 U/L), se realizarán controles anuales administrando dosis de recuerdo si los niveles son < 10mU/mL.
- La profilaxis postexposición al VHB (en personas no inmunizadas o que desconocen si lo están) consiste en la administración, lo antes posible, de inmunoglobulina hiperinmune antihepatitisB (idealmente en las 12-24 primeras horas a razón de 0,06 ml/kg, con dosis máxima de 5 ml), y la primera dosis de vacuna antihepatitis B. Si en el estudio serológico, que deberá realizarse antes de iniciar el tratamiento postexposición, anti HBs < 10 UI/L, deberá proseguirse con la vacunación completa.
- Tanto la vacuna antihepatitis B como la IGHB no están contraindicadas en embarazadas ni en lactancia materna.

RECOMENDACIONES

Tras lo expuesto, sería quizás interesante, considerar la modificación de las actuales recomendaciones vacunales en el medio penitenciario⁸ con el fin de hacer más dinámica su aplicación y programación informática, aconsejándose pautas vacunales rápidas (0-1-2-6 meses) que podrían así abarcar a VIH+ (con doble dosis), VIH (-), preventivos, o penados con previsión de estancias en prisión cortas o largas.

Asimismo, se deberá considerar la vacunación tras la valoración individualizada de los pacientes con patrón Anti HBC aislado²⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Accesible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/vacunaciones/programa/vacunaciones.htm>
2. Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. AASLD Practice Guidelines. *Hepatology* 2007 ; 45 : 507-539.
3. Lok AS, Lai CL, Wu PC. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: implications in hepatitis B vaccination programs. *Hepatology* 1988;8:766-770.
4. Alhabadi F, Sallam T, Tong W. The significance of "anti-HBc only" in the clinical virology laboratory. *J Clin Virol* 2003;27:162-9.
5. Rivas P. Vacunación frente al virus B en pacientes VIH+. En Soriano V, González-Lahoz J (eds.). *Coinfección VIH y hepatitis B*. Publicaciones Permanyer, Barcelona 2009.
6. CDC. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part 2 : immunization of adults. *MMWR* 2006; 55 RR-16:1-33.
7. Torres Salinas M. Hepatitis B en situaciones especiales. Consenso para el tratamiento de las hepatitis B y C Gastroenterol Hepatol 2006; 29 (Supl 2) 76-81.
8. Subdirección General de Sanidad Penitenciaria y Plan Nacional sobre el SIDA. Hepatitis víricas en el medio penitenciario. Situación actual y protocolos de actuación. 5-12. 2002.
9. Subdirección General de Sanidad Penitenciaria. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Normas de Higiene y Recomendaciones para la Prevención y Control de Enfermedades Transmisibles en Instituciones Penitenciarias. 189-204. 2007.
10. Rivas P, Herrero M, Puente S, Ramírez-Olivencia G, Soriano V. Immunizations in HIV-infected adults. *AIDS Rev* 2007 ; 9 : 173-187.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2009;58/RR-4 ,1-202.

12. Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, Barone AA, Heloisa Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine* 2005;23:2902–2908.
13. Rey D, Krantz V, Partisani M, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients: effects on HIV-1 viral load. *Vaccine* 2000;18:1161–5.
14. González-García J, Guerra L y el Grupo de trabajo para la elaboración de recomendaciones sobre las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH. Coinfección por VIH y virus de las hepatitis A, B y C en pacientes adultos. Revisión y recomendaciones de GESIDA/PNS. Accesible en <http://www.gesidaseimc.com>
15. Salleras L. Vacunación antihepatitis B. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29(Supl 2):2-6.
16. Mast E, Mahoney F, Kane MA, Margolis HS. Hepatitis B vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. 4.a ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 299-338.
17. Koff RS. Hepatitis A, hepatitis B, and combination hepatitis vaccines for immunoprophylaxis. An Update. *Digest Dis Sciences.* 2002;47:1183-94.
18. Mast E, Weibaum C, Fiore A, Alter M, Bell B, Finelli L et al. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of Adults. *MMWR.* 2006; 55 (RR-16), 1-25.
19. Bertino JS Jr, Tirrell P, Greenberg RN, et al. A comparative trial of standard or high-dose S subunit recombinant hepatitis B vaccine versus a vaccine containing S subunit, pre-S1, and pre-S2 particles for revaccination of healthy adult nonresponders. *J Infect Dis* 1997; 175:678-81.
20. Goldwater PN. Randomized, comparative trial of 20 micrograms vs 40 micrograms Enderix B vaccine in hepatitis B vaccine non-responders. *Vaccine* 1997;15:353-6.
21. Alper CA, Kruskall MS, Marcus-Bagley D, et al. Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 1989;321:708-12.
22. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med.* 1986;315:209-14.
23. CDC. Update US Public Health Service guidelines for the Management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 2001; 50RR-11: 1-42.
24. Lok, AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. *AASLD Practice Guidelines Hepatology* 2009;50:4.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B

Javier García-Samaniego, Miriam Romero, Antonio Madejón y Vicente Soriano

1. INTRODUCCIÓN

A pesar de la existencia de una vacuna eficaz desde hace más de dos décadas, la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) continúa representando un problema muy importante de salud pública. Las estimaciones de la OMS cifran en 350 millones el número de personas con hepatitis crónica B en el mundo y cada año mueren más de 500.000 pacientes por cirrosis hepática o carcinoma hepatocelular en relación con el VHB.

El principal objetivo del tratamiento de la hepatitis B es prevenir la aparición de esas complicaciones y ello requiere la supresión persistente de la replicación viral que permita alcanzar la remisión de la enfermedad hepática¹. En la actualidad está bien establecida la relación entre la presencia de replicación activa del VHB y la progresión de la enfermedad. La inhibición intensa y sostenida de la replicación del virus reduce y previene la evolución a cirrosis y disminuye el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular². Por el contrario, la erradicación del VHB constituye un objetivo muy difícil de alcanzar en la práctica clínica, porque el ciclo biológico del virus da lugar a un *pool* de ADN circular "cerrado de forma covalente" (cccADN) en el núcleo de los hepatocitos que es resistente a la acción de la mayoría de los fármacos antivirales y es responsable de la reaparición de la replicación del virus una vez suspendido el (los) tratamiento(s).

En la actualidad se dispone de siete fármacos con el registro de las autoridades sanitarias para el tratamiento de la hepatitis B: interferón estándar, inteferón pegilado alfa 2a, lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina y tenofovir. De acuerdo con las recientes recomendaciones de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), la definición de respuesta al tratamiento varía en función de la estrategia utilizada, es decir, tratamientos basados en interferón o en análogos de nucleos(t)ido³. En los pacientes

tratados con interferón, la respuesta virológica se define por una cifra de ADN VHB inferior a 2.000 UI/ml a las 24 semanas de tratamiento, y la respuesta serológica cuando se produce la seroconversión del HBeAg en pacientes con hepatitis crónica HBeAg-positivo. En los pacientes que reciben análogos, la respuesta virológica se define por la indetectabilidad de la viremia analizada por técnicas de PCR en tiempo real en las primeras 48 semanas de tratamiento. Cuando existe viremia detectable pero se ha alcanzado una disminución mayor de $1 \log_{10}$, se habla de respuesta virológica parcial, mientras que el aumento por encima de $1 \log_{10}$ del ADN VHB sobre el valor basal se define como *breakthrough* virológico.

2. TERAPIA CON INTERFERÓN

El interferón (IFN) es un fármaco con propiedades antivirales, antiproliferativas, inmunomoduladoras, antiinflamatorias, antifibrogénicas y antiangiogénicas. El IFN estándar fue el primer medicamento con acción antiviral utilizado para el tratamiento de la hepatitis crónica B. El IFN ejerce su acción antiviral a través de la inducción de diferentes proteínas (PKR, Mx, 2'-5' oligoadenilatosintetasa, RNAsL) que actúan en muchos pasos del ciclo viral limitando la amplificación y diseminación del virus. Además, estimula funciones efectoras de las células NK, linfocitos citotóxicos y macrófagos, aumenta la expresión de moléculas HLA de clase I en la superficie de los hepatocitos mejorando el reconocimiento de los antígenos virales y aumenta la producción de TNF alfa que posee actividad antiviral.

La dosis de IFN utilizada en pacientes HBeAg-positivo es 5 MU diarios o 9-10 MU tres veces por semana por vía subcutánea durante 4-6 meses. Durante el tratamiento se observan descensos de los valores de ADN VHB, pero la seroconversión del antígeno "e" puede ocurrir incluso meses después finalizar el IFN. Por ello, la respuesta se debe valorar, al menos, de seis meses a un año después del inicio de tratamiento. En dos terceras partes de los casos, la seroconversión HBe es precedida por una elevación brusca de la cifra de transaminasas como reflejo de la respuesta inmune del huésped. Este "pico" de ALT suele ser asintomático, si bien en casos de cirrosis hepática puede acompañarse de manifestaciones de insuficiencia hepatocelular.

En los pacientes HBeAg-positivo, varios estudios controlados han demostrado la superioridad del IFN frente al placebo con una tasa de pérdida/seroconversión del HBeAg del 33% de los casos y un mantenimiento de la respuesta en el 80-90% de los pacientes cuando ha tenido lugar la seroconversión HBe. En un metaanálisis realizado por Craxi et al⁴ sobre un total de 1.299 pacientes se demostró la eficacia del IFN estándar para el tratamiento de la hepatitis B con una tasa de negativización del HBeAg del 25%. Recientemente, Luo et al⁵ demostraron el beneficio de continuar el tratamiento con IFN más allá de seis meses si los niveles de ADN VHB continuaban disminuyendo.

Los pacientes que continuaron el tratamiento alcanzaron una tasa de respuesta del 40% frente al 28% en los pacientes que lo interrumpieron a los seis meses.

Los factores que predicen la respuesta al tratamiento con IFN son los niveles basales bajos de ADN VHB, cifras elevadas de transaminasas, datos histológicos de actividad necroinflamatoria, edad adulta, historia de hepatitis aguda, raza no asiática y ausencia de inmunosupresión⁶. Para el subgrupo de pacientes con cifras bajas de ALT, con menores posibilidades de respuesta, se han sugerido otras pautas como la administración de un ciclo de corta duración (4-6 semanas) de tratamiento con corticoides, previo a la terapia con IFN. En un metaanálisis⁷ que incluyó 790 pacientes de 13 estudios controlados, se demostró que esta estrategia se asociaba con un mayor porcentaje de pérdida del HBeAg (OR 1,41 $p=0,03$) y negatividad del ADN VHB (OR=1,51 $p=0.008$), en comparación con el tratamiento con IFN sólo, particularmente en pacientes asiáticos. Por el contrario, el tratamiento previo con corticoides no influyó significativamente en la tasa de seroconversión HBe, pérdida del HBsAg o la normalización de las transaminasas. La estrategia del pretratamiento con esteroides debe utilizarse con precaución en pacientes con fibrosis hepática avanzada o cirrosis por el riesgo de desarrollar episodios de descompensación/efectos secundarios graves.

En los pacientes HBeAg-negativo se requieren dosis menores (5 MU tres veces por semana), pero por un periodo más prolongado (12 meses). En estos pacientes, la respuesta al tratamiento se define como la negatividad o disminución significativa del ADN VHB y la normalización de las transaminasas. La respuesta al final del tratamiento oscila del 38 al 90%, según los distintos estudios. Sin embargo, la mitad de los pacientes respondedores recidivan incluso hasta cinco años después de haber finalizado el tratamiento. La respuesta se relaciona con la duración del tratamiento y es más duradera en los pacientes que reciben IFN durante 12 o más meses⁸. En los pacientes que alcanzan respuesta persistente, la desaparición del HBsAg se produce en, aproximadamente, el 20-25% durante periodos largos de seguimiento.

Los estudios clínicos publicados en los últimos años sugieren que la eficacia del interferón pegilado (PEG-IFN) en el tratamiento de la hepatitis B es superior a la del IFN estándar. El PEG-IFN posee una mejor farmacocinética que el IFN convencional, lo que le confiere una vida media más prolongada y permite su administración una única vez por semana. En 2005, la Agencia Europea del Medicamento aprobó la indicación de tratamiento de la hepatitis crónica B (con o sin positividad del HBeAg) con el PEG-IFN alfa 2a, y hoy en día se puede afirmar que este tratamiento ha desplazado al IFN estándar en el abordaje terapéutico de la hepatitis crónica B.

En el primer gran estudio controlado publicado en 2003, Cooksley et al⁹ trataron a 194 pacientes con hepatitis crónica HBeAg-positivo a los que se asignó aleatoriamente una dosis de PEG-IFN alfa 2a de 90, 180 ó 270 mg una vez por semana, o IFN estándar.

dar alfa 2a administrado tres veces por semana. La duración del tratamiento fue de 24 semanas. Al final del periodo de seguimiento (también de 24 semanas), el PEG-IFN alfa-2a fue superior al IFN convencional en el porcentaje de seroconversión del HBeAg, disminución de la carga viral B y normalización de la cifra de transaminasas. Las interrupciones del tratamiento se observaron únicamente en el 2% y 4% de los pacientes tratados con PEG-IFN e IFN convencional, respectivamente.

En el mayor estudio publicado hasta la fecha, Lau et al¹⁰ trataron a 824 pacientes HBeAg-positivos, mayoritariamente asiáticos, con PEG-IFN alfa 2a (180 mg/semana) con o sin lamivudina (100 mg/día), o con lamivudina en monoterapia. El PEG-IFN alfa 2a fue significativamente superior a la lamivudina en la tasa de supresión viral, seroconversión del HBeAg y normalización de la cifra de transaminasas. Aunque al final del tratamiento la mayor disminución de la viremia se produjo en el grupo de combinación, la seroconversión del HBeAg fue similar en los tres grupos de tratamiento y significativamente mayor en los que recibieron PEG-IFN frente al grupo de lamivudina en monoterapia a las 24 semanas de suspender el tratamiento (32 y 27% vs 19%). Estudios posteriores realizados con PEG-IFN alfa-2b demostraron resultados similares.

Los factores que predicen la respuesta al tratamiento con PEG-IFN alfa 2a en los pacientes HBeAg-positivo son los mismos que para el IFN estándar: cifra elevada de transaminasas, títulos bajos de viremia y edad joven. Además, el estudio de Lau y cols¹⁰ demostró la relación entre el genotipo del VHB y la respuesta al tratamiento, y evidenció una mayor tasa de seroconversión del HBe en los pacientes con genotipo A (y en menor medida con genotipo B) en comparación con la observada en los pacientes con genotipos C y D.

En pacientes con hepatitis crónica HBeAg-negativo, la administración de PEG-IFN alfa 2a a la dosis de 180 mg/semana, en monoterapia o en combinación con lamivudina, fue significativamente más eficaz que la lamivudina en monoterapia en términos de respuesta virológica al final del periodo de seguimiento, definida por una cifra de ADN VHB inferior a 20.000 copias/ml (43% y 44% vs 29%), y de respuesta bioquímica (59% y 60% vs 44%). En este estudio, realizado por Marcellin et al¹¹, con un diseño idéntico al utilizado por Lau et al (PEG-IFN alfa-2a + placebo, PEG-IFN alfa-2a + lamivudina o lamivudina en monoterapia durante 48 semanas), se incluyeron 537 pacientes; al final del seguimiento no se observaron diferencias en la tasa de respuesta entre los que recibieron PEG-IFN alfa 2a en monoterapia y los tratados con la combinación de PEG-IFN alfa 2a y lamivudina. La emergencia de mutaciones de resistencia a lamivudina en este estudio fue inferior en el grupo de pacientes en los que se coadministró PEG-IFN. Ningún paciente tratado con lamivudina negativizó el HBSAg frente a 12 de los pacientes tratados con PEG-IFN. Por último, en un estudio reciente de Moucari et al¹² que incluyó 48 pacientes HBeAg-negativo tratados con PEG-IFN alfa 2a, se observó que la disminución precoz de los títulos de HBSAg constituye un factor predictor de respuesta sostenida y desaparición del HBSAg.

El tratamiento con PEG-IFN alfa 2a fue aceptablemente tolerado en los estudios comentados y la tasa de interrupción por efectos secundarios graves fue inferior al 7%, una cifra inferior a la comunicada en los estudios de tratamiento de la hepatitis C. Es de destacar que en el estudio de Marcellin et al¹¹, la incidencia de depresión (5%) fue significativamente inferior a la comunicada en pacientes con hepatitis crónica C tratados con PEG-IFN alfa 2a.

3. TERAPIA CON ANÁLOGOS DE NUCLEÓS(T)IDO

3.1. Lamivudina

La lamivudina (LAM) fue el primer análogo de los nucleósidos aprobado para el tratamiento de la hepatitis B. LAM produce una inhibición intensa de la replicación del VHB, bloqueando de forma competitiva la actividad ADN-polimerasa, tanto dependiente de ARN (es decir, actividad transcriptasa inversa) como dependiente de ADN. Mediante este segundo mecanismo puede ejercer, además, una acción antiviral, interrumpiendo la formación de cccADN y evitar la incorporación de nuevos viriones al hepatocito. Sin embargo, este efecto es modesto y la persistencia de un *pool* estable de cccADN condiciona el fracaso virológico en la mayoría de los pacientes después de la suspensión del fármaco.

LAM se administra en una única dosis de 100 mg/día. En la infección por VIH, la dosis de LAM es de 300 mg/día, que también pueden administrarse en una sola dosis, razón por la que los pacientes con coinfección VIH-VHB son tratados con esta pauta. En los pacientes HBeAg-positivos, LAM debe administrarse hasta que tenga lugar la seroconversión del antígeno "e" y mantenerse al menos durante seis-doce meses más. Por el contrario, en los pacientes HBeAg-negativo se desconoce la duración óptima del tratamiento. Debe considerarse su interrupción si se produce la seroconversión del HBsAg o en caso de pérdida de eficacia. Numerosos estudios han demostrado que LAM suprime de forma muy eficaz la replicación del VHB, pero su principal inconveniente es la aparición de resistencias que se incrementa desde un 15-20% el primer año de tratamiento hasta el 70% a los cinco años.

Los resultados del tratamiento con LAM en los pacientes HBeAg-positivo fueron similares en los estudios clínicos realizados en pacientes asiáticos y norteamericanos^{13,14} y concluyeron que la terapia con 100 mg/día mejoraba la actividad necroinflamatoria en la biopsia hepática. Por el contrario, la tasa de seroconversión del HBeAg es baja (15%-16%). Algunos estudios posteriores han sugerido que una mayor actividad inflamatoria se asocia a una mejor respuesta al tratamiento, concluyendo que la acción antiviral de LAM podría ser más eficaz en pacientes con mejor respuesta inmune al VHB. La prolongación del tratamiento a 2 y 3 años incrementa la tasa de seroconver-

sión. Sin embargo, los datos sobre la respuesta sostenida una vez suspendido el tratamiento son dispares y oscilan entre el 30 y el 80%¹⁵. Se ha sugerido que la duración del tratamiento tras la seroconversión es un factor fundamental, de forma que a mayor duración del tratamiento menor es la posibilidad de serorreversión.

La cifra de ALT antes de comenzar el tratamiento constituye, probablemente, el factor predictor de respuesta más importante. En pacientes asiáticos tratados con LAM durante un año, la tasa de seroconversión del HBeAg fue del 5% en los que tenían una cifra de transaminasas menor de dos veces el límite superior de la normalidad, del 21% en los que la ALT estaba entre dos y cinco veces, y del 47% en aquellos que estaban por encima de cinco veces. Los pacientes con transaminasas normales se benefician escasamente del tratamiento con LAM. Por otro lado, el ser portador del genotipo C del VHB y la edad avanzada son factores desfavorables para mantener la respuesta virológica.

En pacientes HBeAg-negativo alrededor del 60% presenta viremia indetectable al finalizar el primer año de tratamiento. La mejoría histológica se produce también en porcentajes similares al final del periodo terapéutico. Sin embargo, la mayoría de los pacientes (hasta el 90%) experimentan recaída, en algunos casos con marcados brotes de citolisis, después de la suspensión del fármaco, y la respuesta se mantiene únicamente en el 10% de los casos. Desafortunadamente, la prolongación del tratamiento se acompaña de un aumento del riesgo de aparición de mutaciones de resistencia a LAM, de tal forma que el fármaco va perdiendo eficacia virológica de forma progresiva y la respuesta se produce únicamente en el 40% de los pacientes tratados durante más de 30 meses. La seroconversión del HBsAg es excepcional en estos pacientes.

Como ya se ha comentado, extender la duración del tratamiento consigue una buena respuesta inicial, pero posteriormente resulta en una menor tasa de respuesta debido a la aparición de resistencias (14% al primer año, 38, 49, 66 y 69% a los 2, 3, 4 y 5 años, respectivamente). Estos datos fueron corroborados en el estudio retrospectivo de Di Marco et al¹⁶ que incluyó a 656 pacientes que recibieron LAM durante 4 años. Al final del primer año, el 86% de los pacientes presentaba ADN VHB indetectable o inferior a 10.000 cop/ml. Sin embargo, la tasa de respuesta mantenida al cuarto año fue del 39%. El análisis multivariado demostró que la presencia de cirrosis y el *breakthrough* virológico se asociaron a mayor mortalidad y desarrollo de carcinoma hepatocelular.

En los pacientes con cirrosis hepática, LAM también ha demostrado importantes beneficios. En un estudio realizado por Liaw et al¹⁷ que incluyó 651 pacientes con cirrosis o fibrosis avanzada tratados con LAM o placebo durante un periodo máximo de 5 años, cuyo objetivo principal fue el tiempo de progresión de la enfermedad (desarrollo de descompensación hepática, carcinoma hepatocelular, peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal o muerte relacionada con

enfermedad hepática), la hepatopatía empeoró en el 7,8% de los pacientes tratados con LAM frente al 17,7% de los que recibían placebo ($p=0,001$). El carcinoma hepatocelular apareció en el 3,9% de los pacientes con LAM y en el 7,4% de los enfermos del grupo placebo. Con estos resultados, el estudio fue interrumpido después de una media de 32 meses. Los autores concluyeron que el tratamiento con LAM retrasa la evolución de la enfermedad en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis y disminuye el riesgo de carcinoma hepatocelular.

La principal limitación del tratamiento con LAM es la aparición de resistencias. Las mutaciones confieren una disminución de la susceptibilidad al fármaco y producen una pérdida de eficacia del tratamiento con reaparición de la viremia y elevación de las transaminasas. En los pacientes con enfermedad hepática avanzada, la aparición de mutaciones puede ser causa de descompensaciones graves. Las resistencias son más frecuentes en los pacientes con niveles elevados de ADN VHB, y muy particularmente en los que la viremia continúa elevada seis meses después del comienzo del tratamiento¹⁸. En la actualidad, una vez detectada la resistencia, no tiene sentido continuar el tratamiento con LAM en monoterapia y debe sustituirse o asociarse con otros fármacos antivirales, especialmente análogos de nucleótido.

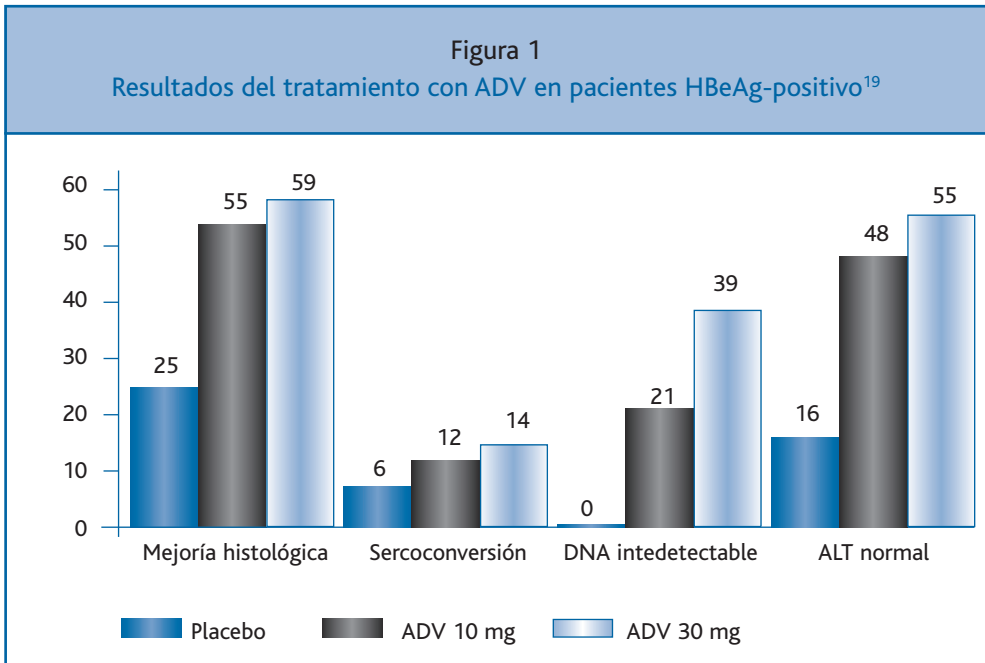
Por último, LAM es un fármaco con un perfil de seguridad excelente y muy bien tolerado. En la mayoría de los ensayos clínicos la incidencia de efectos adversos fue similar a la observada en los pacientes que recibieron placebo. Los efectos adversos comunicados con más frecuencia fueron malestar, astenia, cefalea, dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Raramente se han descrito casos de pancreatitis.

3.2. Adefovir

El adefovir dipivoxil (ADV) es el primer análogo de nucleótido que se aprobó para el tratamiento de la hepatitis B. ADV es un profármaco de adefovir que actúa inhibiendo la ADN polimerasa del VHB. El fármaco es convertido rápidamente a formas monofosfato y difosfato. ADV inhibe competitivamente la incorporación del dATP al ADN viral y produce la interrupción de la cadena de ADN, abortando la replicación viral.

ADV está contraindicado cuando existe hipersensibilidad al fármaco y en la insuficiencia renal moderada-grave. De hecho, la nefrotoxicidad representa su principal efecto adverso y fundamentalmente se caracteriza por una afectación tubular. La incidencia y gravedad de la tubulopatía es dosis-dependiente, y se ha relacionado también con la duración del tratamiento. A la dosis utilizada para la hepatitis B (10 mg/día) no hay evidencias de nefrotoxicidad clínica, y es por encima de 30 mg/día cuando el riesgo de afectación renal se incrementa significativamente. La toxicidad renal se manifiesta por un incremento gradual de las cifras de creatinina, que generalmente ocurre después de 24 semanas de tratamiento con dosis de 30 mg/día o superiores.

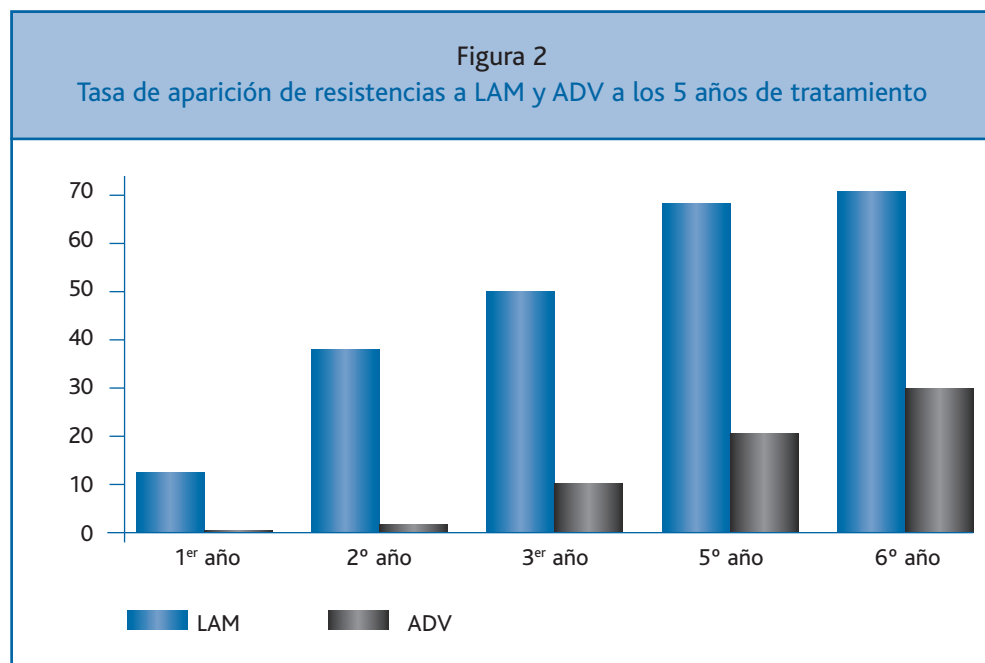
El estudio de registro de ADV en pacientes HBeAg-positivo incluyó 515 pacientes¹⁹. Después de 48 semanas de tratamiento con ADV, la carga viral B descendió 3,52 log₁₀ y el 21% de los pacientes presentaban niveles indetectables de ADN-VHB frente al 0% en el grupo placebo (p < 0,001). El análisis de las biopsias hepáticas pre y post-tratamiento demostró una disminución tanto de los parámetros necroinflamatorios como del estadio de fibrosis en el 71% y el 41%, respectivamente, de los pacientes tratados con 10 mg/día de ADV. Por último, el 12% desarrollaron seroconversión anti-HBe. La seroconversión se asoció con la normalización de las transaminasas, la supresión mantenida de la replicación viral y la mejoría histológica. En la Figura 1 se resumen estos datos y los resultados de viremia y transaminasas. Cuando se prolongó el tratamiento a 96 y 144 semanas²⁰, se observó un incremento de la seroconversión HBe (29 y 43% respectivamente).



ADV: Adefovir

ADV ha demostrado también su eficacia en pacientes HBeAg-negativo. En un estudio controlado con placebo realizado por Hadziyannis et al²¹ que incluyó 185 pacientes tratados durante un año, el 72% de ellos normalizó la cifra de transaminasas, el 51% alcanzó cifras indetectables de ADN VHB y el 64% presentó mejoría histológica al finalizar el periodo terapéutico. Posteriormente, los mismos autores evaluaron la respuesta a 3 y 5 años de tratamiento y concluyeron que las tasas de respuesta virológica y bioquímica se mantienen en más del 70% de los pacientes. De forma adicional, el tratamiento con ADV durante 5 años produjo una mejoría en el grado de fibrosis y pérdida del HBsAg en el 5% de los pacientes.

La principal ventaja del tratamiento con ADV frente a LAM es que el primero presenta una barrera genética más elevada y el desarrollo de resistencias es menos frecuente (Figura 2). Los cambios de nucleótidos que originan las sustituciones rtN236T y/o rtA181V/T son las mutaciones características asociadas con resistencia a ADV. La primera de ellas es susceptible al tratamiento con LAM, entecavir y telbivudina. La supresión viral subóptima y la monoterapia secuencial son factores relacionados con la aparición de resistencias a ADV.



LAM: Lamivudina. ADV: Adefovir

3.3. Entecavir

Entecavir (ETV) es un nucleósido análogo de la 2'-desoxiguanosina con una potente acción antiviral frente al VHB. La forma intracelular activa, el trifosfato de ETV, inhibe la replicación del VHB a tres niveles: bloquea la unión covalente de la ADN polimerasa a su sustrato natural, deoxiguanosina trifosfato; inhibe la conversión del ARN mensajero pregenómico en la banda negativa del ADN viral y bloquea la síntesis del ADN de doble cadena. Los estudios *in vitro* han demostrado que ETV es más potente que LAM y ADV en la supresión de la replicación viral y activo frente algunas cepas con mutaciones de resistencia a LAM, si bien con menor eficacia que frente a las variantes "salvajes". ETV se presenta en tabletas de 0,5 y 1 mg y en solución oral (0,05 mg/ml). La dosis aconsejada es 0,5 mg/día en pacientes adultos que no han recibido tratamiento previo con nucleósidos y 1 mg/día para los pacientes pre-tratados con LAM.

El estudio de registro de ETV en pacientes HBeAg-positivo²² demostró que el fármaco es superior a LAM en la proporción de pacientes con mejoría histológica (72 vs 62%), carga viral indetectable (67 vs 36%) y normalización de la cifra de ALT (68 vs 60%). Por el contrario, no se observaron diferencias significativas en la tasa de seroconversión del antígeno HBe (21 vs 18%). En los pacientes con negatividad del ADN VHB al final del primer año en los que persistía positivo el HBeAg, la continuación del tratamiento durante un año más proporcionó una tasa adicional de seroconversión del 11% en el grupo de pacientes tratados con ETV y del 13% en los que recibían LAM. La viremia permaneció indetectable en el 81% de los pacientes en tratamiento con ETV frente al 39% del grupo de LAM.

En pacientes HBeAg-negativo Lai et al²³ incluyeron 648 pacientes sin tratamiento previo, utilizando el mismo diseño del estudio anterior: dos brazos de tratamiento con asignación aleatoria 1:1 (0.5 mg/día de ETV vs 100 mg/día de LAM). En la Tabla 1 pueden observarse los principales resultados de este estudio: ETV fue significativamente superior a LAM en la proporción de pacientes que alcanzaban ADN VHB indetectable y en la tasa de respuesta histológica. En un ensayo clínico posterior de continuación de tratamiento, se prolongó el esquema terapéutico hasta la semana 96 en 26 y 28 pacientes tratados, respectivamente, con ETV y LAM que previamente habían alcanzado una cifra de viremia B -determinada por bDNA- inferior a 0.7 meq/ml y ALT mayor de 1,25 veces el límite superior de la normalidad. Al final del estudio, el 94% de los pacientes con ETV mantuvo la respuesta virológica frente al 77% de los tratados con LAM. Adicionalmente, el 88% de los pacientes tratados con ETV presentó normalización de las transaminasas, frente al 81% del grupo de tratamiento con LAM. En otro estudio²⁴ en el que se incluyeron pacientes HBeAg-positivo con respuesta subóptima a LAM tratados con 1 mg/día de ETV, el 55% presentó mejoría histológica, el 19% negativizó la viremia, el 10% perdió el HBeAg, el 8% desarrolló seroconversión HBe y el 61% normalizó la cifra de transaminasas.

Recientemente se han comunicado los datos de eficacia a largo plazo de ETV en una cohorte de 146 pacientes HBeAg-positivo tratados durante 5 años²⁵. Los resultados de

Tabla 1
Resultados de ETV a las 48 semanas de tratamiento^{22, 23}

| | ALT normal | | DNA < 300 cop/ml | | Seroconversión a antiHBe | | Mejoría histológica | |
|---------|------------|-----|---------------------|-----|-----------------------------|-----|------------------------|-----|
| | ETV | LAM | ETV | LAM | ETV | LAM | ETV | LAM |
| HBeAg + | 68% | 60% | 67% | 36% | 21% | 18% | 72% | 62% |
| HBeAg - | 78% | 71% | 90% | 72% | - | - | 70% | 61% |

ETV: Entecavir. LAM: Lamivudina

este estudio demostraron que el 94% de los pacientes continuaba con viremia B indetectable al final del seguimiento, es decir, en situación de máxima supresión viral, y el mantenimiento de la respuesta se asociaba con la regresión de la lesión hepática; en un análisis de la evolución histológica de 57 pacientes con hepatitis crónica B HBeAg-positivo y negativo con una mediana de intervalo entre la primera y la segunda biopsia hepática de 6 años, la mayoría presentó mejoría o normalización de la lesión histológica con regresión de lesiones de fibrosis avanzada/cirrosis²⁶

En los estudios de registro en pacientes *naïve* comentados anteriormente no se han detectado resistencias a ETV durante el primer año de tratamiento y la tasa es inferior al 1% al final del segundo año. Recientemente se han publicado los datos de resistencia a los 5 años en este grupo de pacientes, manteniéndose la tasa en torno al 1%. Por el contrario, en los pacientes tratados previamente con LAM, la incidencia de resistencias es mayor, pudiendo alcanzar el 39% a los 4 años, y alrededor del 50% a los 5 años de tratamiento²⁷. El desarrollo de resistencias a ETV requiere la existencia previa de mutaciones a LAM y el posterior desarrollo de sustituciones de residuos de la transcripción reversa: T184, S202 o M250.

El perfil de seguridad de ETV es similar al de LAM, es decir, no presenta problemas de tolerancia y no interfiere en la síntesis del ADN mitocondrial ni en el metabolismo oxidativo mitocondrial. El fármaco es muy bien tolerado, con un perfil de efectos adversos similar al de LAM y debe administrarse sin alimentos.

3.4. Telbivudina

Telbivudina (TVD) es un β -L nucleósido con actividad potente y específica frente al VHB. Su mecanismo de acción presenta algunas particularidades, porque TVD interfiere en la síntesis de la cadena de ADN viral inhibiendo la síntesis de la segunda hebra de ADN a diferencia de LAM, cuya inhibición de la replicación viral tiene lugar en la etapa de síntesis de la primera hebra de ADN desde el ARN pregenómico viral. TVD se administra en una dosis única diaria por vía oral de 600 mg.

El estudio de registro de TVD se denomina GLOBE²⁸ y sus resultados han demostrado su superioridad frente a LAM. El GLOBE es el mayor estudio de registro realizado en pacientes con hepatitis crónica B e incluyó 1.367 pacientes estratificados por la presencia de HBeAg (921 e-positivo y 446 e-negativo) procedentes de 20 países. Se definió como respuesta terapéutica la disminución en el ADN VHB por debajo de $5 \log_{10}$ asociado a la normalización de ALT o la pérdida del HBeAg. Al final del primer año de tratamiento, los pacientes tratados con TVD alcanzaron una reducción de la viremia significativamente mayor que los que recibieron LAM, tanto en el grupo HBeAg-positivo ($-6,5 \log_{10}$ vs $-5,5 \log_{10}$; $p < 0,01$) como en el HBeAg-negativo ($-5,2 \log_{10}$ vs $-4,4 \log_{10}$; $p < 0,01$). Por el contrario, no se observaron diferencias en el porcentaje de seroconver-

sión HBe entre los dos grupos de pacientes (22% en el grupo que recibió TVD y 21% en los tratados con LAM).

El estudio GLOBE ha puesto de manifiesto la importancia de la supresión viral precoz en la hepatitis B: los pacientes con viremia B inferior a $3 \log_{10}$ en la semana 24 de tratamiento presentaron mejores tasas de respuesta en términos de normalización de transaminasas, negatividad en la prueba de ADN VHB por PCR y seroconversión HBe al final del tratamiento, y una incidencia reducida de mutaciones de resistencia, en comparación con los que presentaban una cifra de viremia superior a $3 \log_{10}$.

Los resultados a dos y tres años del estudio GLOBE²⁹ confirman la superioridad de TVD frente a LAM (Tabla 2): 63% frente a 48% de respuesta terapéutica en pacientes HBe-positivo y 78% frente a 66% en HBe-negativo al final del segundo año. No se observaron diferencias significativas en la tasa de seroconversión HBe. La tasa de resistencia al final del segundo año de tratamiento fue del 25% en los pacientes e-positivo tratados con TVD y del 39.5% en los tratados con LAM, y del 11% vs 26% en los pacientes e-negativo.

| Tabla 2 Resultados del estudio GLOBE a los dos años de tratamiento ²⁸ | | | | | | | | |
|---|-----------------------|-----|----------------------|-------|------------------|-------|--------------|-------|
| | Respuesta terapéutica | | DNA VHB < 300 cop/ml | | Pérdida de HBeAg | | Resistencias | |
| | TVD | LAM | TVD | LAM | TVD | LAM | TVD | LAM |
| AgHBe + | 63% | 48% | 55% | 38% | 35,2% | 29,2% | 25,1% | 39,5% |
| AgHBe - | 78% | 66% | 82% | 56,7% | – | – | 10,8% | 25,9% |

TDV: Telbivudina. LAM: Lamivudina

3.5. Tenofovir

Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) es el primer inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de los nucleótidos comercializado para el tratamiento de la infección por VIH y en 2008 se autorizó su uso para el tratamiento de la hepatitis B. TDF es un fármaco de elección en el tratamiento de la coinfección VHB/VIH. El descenso medio en las cifras de carga viral B en los pacientes tratados es de, aproximadamente, $4 \log_{10}$. En un análisis retrospectivo que incluyó 65 pacientes con coinfección VIH-VHB, TDF demostró ser una excelente opción, como parte de la terapia antirretroviral, en el tratamiento de los pacientes HBeAg-positivo y negativo, con o sin mutaciones de resis-

tencia a LAM. En otro estudio controlado, doble-ciego, denominado ACTG 5127 que incluyó 60 pacientes con coinfección VHB-VIH, TDF fue superior a ADV en conseguir la supresión de la replicación del VHB. La mediana de disminución de la carga viral B fue superior en más de 1 log₁₀ en el grupo de pacientes que recibieron TDF en comparación con ADV. TDF se administra también por vía oral en una dosis única diaria de 300 mg/día.

Recientemente se han publicado los resultados de los estudios de registro que compararon la eficacia de TDF frente a ADV³⁰. Se incluyeron 266 pacientes con hepatitis crónica B HBe-positivo y 375 pacientes HBe-negativo. Se definió como variable primaria de eficacia la combinación de una cifra de ADN VHB inferior a 400 cop/ml y la reducción en dos o más puntos del índice de actividad histológica de Knodell sin empeoramiento de la fibrosis. Se analizaron también otras variables como la normalización de ALT, la pérdida del HBeAg y la seroconversión anti-HBe. En los dos grupos del estudio, los pacientes que recibieron TDF alcanzaron la variable primaria de eficacia en una proporción significativamente mayor que los tratados con ADV (71 vs 49% en pacientes HBe-negativo y 67% vs 12% en pacientes HBe-positivo). Los resultados correspondientes a las variables secundarias se recogen en la Tabla 3. A las 48 semanas de tratamiento no se observaron mutaciones de resistencia en los pacientes tratados con TDF, mientras que en los que recibieron ADV un paciente desarrolló la mutación rTN236T y tres pacientes la rtA181T.

| | ALT normal | | DNA < 400 cop/ml | | Seroconversión a antiHBe | | Respuesta histológica | |
|---------|------------|-----|------------------|-----|--------------------------|-----|-----------------------|-----|
| | TDF | ADV | TDF | ADV | TDF | ADV | TDF | ADV |
| AgHBe + | 68% | 54% | 76% | 13% | 21% | 18% | 74% | 68% |
| AgHBe - | 76% | 77% | 93% | 63% | — | — | 72% | 69% |

TDV: Tenofovir. ADV: Adefovir

En el último congreso de la EASL celebrado en Copenhague en abril de 2009 se han presentado los resultados de ambos estudios a 96 semanas³¹. A partir de la semana 48 todos los pacientes recibían TDF. El 98% de los pacientes HBe-negativo tenía ADN VHB indetectable, y el 94% con respuesta subóptima durante el tratamiento con ADV respondió al cambiar a TDF. La respuesta subóptima a TDF en la semana 24 no fue buen predictor de respuesta en las semanas 48 y 72. En los pacientes HBe-positivo se observaron resultados similares.

Con respecto a la seguridad de TDF, se han descrito casos de nefrotoxicidad en forma de tubulopatía proximal en pacientes VIH-positivo, alguno como síndrome de Fanconi, con hipofosfatemia, hiperfosfaturia y aminoaciduria. Durante el seguimiento de los pacientes en tratamiento con TDF, se debe monitorizar periódicamente la función renal y los niveles de calcio y fósforo.

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO

Como ya se ha mencionado, se debe considerar el tratamiento en todos los pacientes con viremia persistente por encima de 2.000 UI/ml, elevación de la cifra de ALT por encima del límite de la normalidad y biopsia hepática (o marcadores incruentos) con datos de actividad inflamatoria y fibrosis.

Los pacientes inmunotolerantes (jóvenes, con ALT persistentemente normal, cifras muy elevadas de viremia B, a menudo por encima de 10^7 UI/ml y sin sospecha de enfermedad hepática avanzada) no requieren tratamiento antiviral, si bien deben ser seguidos periódicamente. Por encima de los 35 años se debe evaluar la indicación de biopsia hepática y tratamiento si existe actividad histológica y/o fibrosis.

En los pacientes con cirrosis hepática compensada y ADN VHB detectable se debe considerar el tratamiento con cifras normales de transaminasas y cifras de viremia por debajo de 2.000 UI/ml. En los pacientes con cirrosis descompensada se debe iniciar el tratamiento lo más pronto posible, porque la inhibición de la replicación viral es clave en este grupo de enfermos, especialmente sin son candidatos a trasplante hepático.

En la actualidad, los antivirales de segunda generación, particularmente ETV y TDF, constituyen las mejores opciones en primera línea debido a su potencia antiviral y a la elevada barrera genética a la resistencia. TVD, otro antiviral de segunda generación, es también un muy potente, pero su barrera genética es más baja que la de ETV y TDF, y la incidencia de resistencia es elevada en pacientes con cifras muy elevadas de viremia y en aquellos con ADN VHB detectable después de 24 semanas de tratamiento.

Los antivirales de primera generación (LAM y ADV) presentan limitaciones evidentes para ser considerados fármacos de primera línea: LAM es un fármaco potente y barato, pero origina resistencia en un porcentaje muy elevado de pacientes, y ADV es menos potente que TDF y ETV y con una barrera genética inferior.

Los tratamientos basados en IFN (más concretamente en PEG-IFN) tienen la ventaja de una duración definida (los pacientes que reciben análogos deben ser tratados por periodos muy prolongados de tiempo o indefinidamente), la ausencia de resistencia y sus efectos inmoduladores en una enfermedad, como la hepatitis B, donde la respues-

ta inmune del huésped está alterada. Sin embargo, el tratamiento es con frecuencia mal tolerado, provoca efectos secundarios que inciden en la calidad de vida de los pacientes, debe administrarse con precaución en pacientes cirróticos y está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

La experiencia adquirida en el tratamiento de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha sugerido la conveniencia de utilizar terapia de combinación en los pacientes con hepatitis B crónica. Las ventajas potenciales del tratamiento combinado incluirían una mayor potencia antiviral, sinergismo entre los diferentes fármacos y una disminución del riesgo de aparición de resistencias frente al observado con la monoterapia. Sin embargo, el nivel de evidencia para justificar la terapia de combinación de inicio en la práctica clínica habitual es insuficiente en la actualidad. Los datos disponibles demuestran que los pacientes que reciben tratamiento combinado desarrollan menos resistencia que los tratados con un sólo fármaco. Esta observación puede ser la base para la indicación del tratamiento combinado en determinadas situaciones: 1) Pacientes cirróticos compensados y descompensados. 2) Pacientes en lista de espera de trasplante hepático y en la prevención de la reinfección después del trasplante. 3) Pacientes con cifras muy elevadas de ADN VHB con alto riesgo de desarrollo de resistencias.

En los pacientes con respuesta virológica parcial (ADN VHB detectable después de 24 semanas de tratamiento con antivirales de barrera genética baja o de 48 semanas con fármacos de barrera genética elevada) se debe cambiar a un antiviral más potente o añadir un medicamento sin resistencia cruzada.

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON COINFECCIÓN POR VIH

- La infección por VIH ejerce un efecto negativo sobre la evolución de la hepatitis B. Los pacientes coinfectados por el VHB presentan niveles más elevados de ADN-VHB y en ellos es más frecuente la detección del antígeno "e" del VHB (HBeAg), la pérdida precoz del anticuerpo frente al antígeno de superficie (anti-HBs) y un aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad por enfermedad hepática crónica. En la actualidad, sabemos que la inmunodeficiencia producida por el VIH altera la historia natural de la hepatitis crónica B e incrementa el riesgo de progresión a cirrosis y enfermedad hepática terminal. Por otro lado, la coinfección se asocia con una mayor frecuencia de hepatotoxicidad secundaria a los fármacos antirretrovirales y a una mayor tasa de reactivación clínica de la hepatitis cuando se interrumpe el tratamiento de la infección por VHB.
- En todos los pacientes infectados por VIH hay que descartar la existencia de infección por VHB. En los casos de positividad de HBsAg se debe de realizar una serolo-

gía completa que incluya el estudio de HBeAg y anti-HBe y la cuantificación de la viremia B.

- Todos los pacientes coinfectados deben ser evaluados para el tratamiento de la hepatitis B, cuya indicación se establecerá de acuerdo con la existencia de replicación viral y enfermedad activas. Algunos de los análogos de los nucleos(t)idos que se utilizan como antirretrovirales tienen también actividad anti-VHB.
- Si la infección por VIH necesita ser tratada y coexiste con una infección activa por VHB, se debe considerar la prescripción de fármacos como TDF, LAM o emtricitabina (FTC) (análogo de nucleósido con actividad frente a VIH y VHB sin la indicación para el tratamiento de la hepatitis B), preferentemente en combinación, como la primera opción terapéutica. Las guías establecen las mismas indicaciones de tratamiento que en los pacientes sin infección por VIH. Un aspecto particularmente importante es la indicación de terapia antirretroviral. Si el único virus que precisa tratamiento es el VHB, una buena opción puede ser la del PEG-IFN, especialmente si el paciente es HBe-positivo, con enfermedad hepática compensada y transaminasas elevadas. La elección de los análogos de nucleos(t)ido anti-VHB se debe basar en su eficacia en diferentes situaciones. Si no se requiere terapia antirretroviral, tanto ADV como TVD constituyen buenas alternativas por su ausencia de efecto antirretroviral. El ETV, por su potencia antiviral, podría ser también una buena elección en aquellos sujetos coinfectados por VHB/VIH que no requieran tratamiento anti-VIH, pero los datos recientes sobre su actividad antirretroviral y la selección de mutaciones que pueden comprometer el tratamiento con LAM y FTC, aconsejan su uso con precaución en estos pacientes.
- La monoterapia con LAM, FTC o TDF se debe evitar en los pacientes coinfectados porque favorece la rápida selección de mutaciones resistentes del VIH. El tratamiento antirretroviral con fármacos tipo LAM, FTC y TDF podría interrumpirse en algunos pacientes que alcanzan respuesta completa de la infección por VHB. En cualquier caso, el tratamiento debe continuarse al menos 9-12 meses después de la respuesta (p. ej. seroconversión anti-HBe) para minimizar el riesgo de recaídas después de la retirada de los fármacos.
- En los pacientes que reúnen criterios tanto de tratamiento antirretroviral como de la infección por VHB deben utilizarse pautas triples que incluyan LAM, FTC y TDF. En los casos en los que la indicación del tratamiento anti-VHB no sea clara, se pueden incluir como parte de la TARGA fármacos activos contra el VHB para evitar picos de actividad necro-inflamatoria en el contexto de la reconstitución inmune. En los pacientes con viremia B detectable y datos de buen cumplimiento terapéutico (p. ej. viremia VIH indetectable) que reciben LAM debe sospecharse la existencia de resistencia. En esta situación, el tratamiento con FTC no resulta útil y se

recomienda añadir TDF. Si la replicación del VIH ya se ha suprimido, la opción razonable es añadir ADV o ETV.

- Finalmente, los pacientes coinfectados que no reciben tratamiento para la hepatitis B deben someterse regularmente a controles bioquímicos y virológicos (cada 3-6 meses) para reevaluar la necesidad de tratamiento anti-VHB. En los pacientes con cirrosis se recomienda la determinación de α -fetoproteína y la realización de ecografía abdominal en periodos de seis meses para la detección precoz de carcinoma hepatocelular. No existe acuerdo acerca del periodo de tiempo en el que se debe repetir la biopsia hepática en los pacientes sin o con mínima actividad en una primera biopsia, pero la disponibilidad de nuevas herramientas incruentas (elastografía de transición, tests bioquímicos) para evaluar la fibrosis hepática ha resuelto en parte este problema. La monitorización periódica con estos procedimientos es de particular ayuda en los pacientes con coinfección VIH/VHB en los que la tasa de progresión a enfermedad hepática terminal es más elevada.

CONCLUSIONES

El arsenal terapéutico para la hepatitis B se ha incrementado considerablemente en los últimos años. En la actualidad, disponemos de fármacos antivirales de segunda generación que combinan potencia antiviral, barrera genética elevada y un excelente perfil de seguridad. Ello permite que en una gran mayoría de pacientes se alcance la máxima supresión viral y se detenga la progresión de la enfermedad. La elección de un tratamiento basado en interferón o análogos de nucleos(t)ido debe individualizarse en función del perfil clínico, factores relacionados con el virus y la edad del paciente.

BIBLIOGRAFIA

1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539.
2. Liaw YF, Leung N, Kao JH et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008.
3. European Association for the study of the liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009. (En prensa).
4. Craxi A, Di Bona D, Camma C. Interferon α for the HBeAg+ chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39 suppl 1: 99-105.
5. Luo K, Mao Q, Karayiannis P et al. Tailored regimen of interferon alpha for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a prospective controlled study. *J Viral Hepat* 2008; 15: 684-689.

6. García Buey L, González Mateos F, García-Samaniego J. Interferon estándar y pegilado en el tratamiento de la hepatitis crónica B. En J García-Samaniego: *Vademecum de la hepatitis virales*. Ed Permanyer. Barcelona 2006.
7. Mellerup MT, Krogsgaard K, Mathurin P et al. Sequential combination of glucocorticosteroids and alfa interferon versus alfa interferon alone for HBeAg positive chronic hepatitis B. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3):CD000345.
8. Lampertico P, del Ninno E, Manzin A et al. A randomized, controlled trial of a 24 months course of interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e antigen in serum. *Hepatology* 1997; 26: 1621-25.
9. Cooksley G, Piratvisuth T, Lee S, et al. Peginterferon alfa 2 a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003; 10: 298-305.
10. Lau GK, Piratvisuch T, Luo Kx et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine and the combination for HBeAg-positive hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682-95.
11. Marcellin P, Lau G, Bonino F et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone and the two combination in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351: 1206-17.
12. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009. (En prensa).
13. Lai, Cl, Chien RN, Leung NW et al. A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *Asia Hepatitis Lamivudine Study*. *N Engl J Med* 1998;339: 61-68.
14. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in United States. *N Engl J Med* 1999; 341: 1256-63.
15. Planas R, Morillas R. Tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. Estado actual y perspectivas. *Gastroenterol y Hepatol* 2008;31:349-55.
16. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004; 40: 883-91.
17. Liaw YF, Sung JY, Chow WC et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced disease. *N Engl J Med* 2004; 351:1521-31.
18. Buti M. Análogos de nucleósidos y nucleótidos en el tratamiento de la hepatitis crónica por el virus B. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2008; 26 Supl 7: 32-38.
19. Marcellin P, Chang TT, Lim SG et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808-16.
20. Marcellin P, Chang TT, Lim SG et al. Increasing serologic, virologic and biochemical response over time to adefovir dipivoxil (ADV) 10 mg in HBeAg+ chronic hepatitis B (CHB) patients. *J Hepatol* 2005; 42 suppl 2: 31.
21. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 800-807.
22. Chang TT, Gish RG, De Man R et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1001-10.
23. Lai CL, Shouval D, Lok As et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1011-20.

24. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006; 130: 2039-49.
25. Han S, Chang T, Chao Y, et al. Five years of continuous entecavir for nucleoside-naïve HBeAg (+) chronic hepatitis B: results from studies ETV 022/901. *Hepatology* 2008; 48 (suppl1): A893.
26. Liaw Y, Chang T, Wu S, et al. Long-term entecavir therapy results in a reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with HBeAg (+) and (-) chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008; 48 (suppl1): A894.
27. Tenney D, Rose R, Baldick C, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009; 49: 1503-14.
28. Lai CL, Gane E, Liaw YF et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007; 357: 2576-88.
29. Liaw YF, Gane E, Leung N et al. 2-year Globe trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009 Feb;136(2):486-95.
30. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359:2442-55.
31. Tan J, Degertekin B, Wong SN et al. Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations. *J Hepatol* 2008; 48: 391-98.

