

Hepatitis B

Grupo MBE Galicia

Integrado en la Red temática de Investigación sobre Medicina Basada en al Evidencia (Expediente FIS G03/090)

CAD. ATEN. PRIMARIA 2004; 11: 295-303

DE QUE HABLAMOS

La hepatitis B es una enfermedad infecciosa de origen viral cuyo responsable es el virus de la hepatitis B (VHB) de la familia de los hepadnavirus.

Las consecuencias que la infección tiene en el hombre son: agudas (hepatitis, seroconversión) o crónicas (cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular (CHC)), además del riesgo de que los portadores del VHB puedan transmitir la enfermedad a lo largo de varios años.

Se estima que más de un tercio de la población mundial se ha infectado por el VHB y de estos el 5% son portadores crónicos. El 25% desarrollarán enfermedad hepática: hepatitis crónica, cirrosis y CHC.

En el momento actual la disponibilidad de una vacuna efectiva, la puesta en marcha del screening optimizado de los donantes de sangre así como las mejoras en la esterilización de los productos y derivados sanguíneos han disminuido mucho su prevalencia.

Tres cuartas partes de la población mundial viven en áreas de alta prevalencia de infección (\geq al 8% de la población), como son el sudeste asiático y China, África subsahariana y algunas regiones del este de Europa, donde aproximadamente del 70 al 90% de la población se infecta por el VHB antes de los 40 años y del 8 al 20% son portadores. Las regiones de baja prevalencia (< del 2%) corresponden al norte y algunas zonas del sur de América, Australia y norte y oeste de Europa.

En la gran mayoría de los casos (70%) la infección ocurre de forma asintomática, y de los que tienen clínica menos del 1% tendrán una evolución fulminante. Las manifestaciones de la infección varían en función de la edad del paciente, de la situación inmunológica y del momento en el que se reconoce la enfermedad.

El periodo de incubación, dura de 6 a 24 semanas con una media de 60 a 90 días y se relaciona con la cantidad de carga viral del inóculo, el mecanismo de transmisión y el huésped. En este periodo, los pacientes pueden presentar un cuadro insidioso con astenia, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal en hipocondrio derecho, diarrea, coluria, ictericia (un 10% de los niños y entre un

30 a un 50% de los adultos) y febrícula. En ocasiones, se acompaña de un rash cutáneo y en un 10 a un 20% de artralgias. La ictericia suele desaparecer entre las 4 -12 semanas de su presentación y en algunos casos puede haber fatiga prolongada a pesar de normalizarse los niveles de transaminasas.

Tanto la hepatitis aguda como la crónica (10- 20%) pueden presentar manifestaciones clínicas extrahepáticas mediadas por inmunocomplejos circulantes, en forma de:

- Vasculitis aguda necrotizante (poliarteritis nodosa).
- Glomerulonefritis membranosa y con menos frecuencia glomerulonefritis membranaoproliferativa. En el caso de los niños suele remitir en un 30 - 60% de los casos coincidiendo con la desaparición del HBeAg. En los adultos tiene peor pronóstico
- Acrodermatitis papular de la infancia (síndrome de Gianotti-Crosti).

¿CÓMO SE TRANSMITE?

El reservorio natural del VHB es el hombre y se transmite por contagio percutáneo o permucoso. El virus no se contagia por las heces, alimentos contaminados, agua, insectos, ni tampoco por la leche materna. Solamente han demostrado ser infecciosos los fluidos vaginales y menstruales, la sangre y el semen.

Se conocen cuatro vías de transmisión:

- Parenteral*: a través de jeringuillas y productos sanguíneos infectados.
- Sexual*
- Perinatal* o *vertical*: de madre infectada a hijo en el momento del parto. Si la madre embarazada es portadora del VHB y además tiene el HBeAg positivo, su hijo tendrá una probabilidad del 90% de infectarse y ser portador, mientras que si la madre es solamente portadora del HBsAg la infección ocurre en alrededor del 10% de los recién nacidos.
- Horizontal*: a través del contacto con personas infectadas. El virus puede permanecer estable hasta 7 días en distintas superficies del medio ambiente y como consecuencia, contagiar a través de objetos contaminados

como son los cepillos de dientes, biberones, juguetes, cubiertos o equipamiento sanitario, por el contacto de membranas mucosas o heridas abiertas.

La transmisión perinatal es la más frecuente en las zonas de mayor prevalencia, mientras que la sexual y la parenteral lo son en las menos prevalentes. En un 35% de los casos no se identifica la fuente de infección.

Teniendo en cuenta estas vías de transmisión, existen grupos entre la población general con mayor susceptibilidad para infectarse y cronificarse: pacientes con inmunodeficiencia congénita ó adquirida (VIH), pacientes inmunodeprimidos ó pacientes en hemodiálisis. También existen grupos de riesgo elevado de contraer la infección como:

- Hijos de madres infectadas.
- Niños pequeños que acuden a guarderías o internados de áreas endémicas.
- Familiares convivientes y parejas sexuales de personas infectadas.
- Pacientes y empleados de centros de hemodiálisis.
- Personas adictas a drogas por vía parenteral y que comparten jeringuillas.
- Personas que utilizan material médico o de odontología sin esterilizar.
- Pacientes que realizan tratamiento acupuntor o tatuajes.
- Personas que viven o tienen que viajar a zonas endémicas.
- Parejas homosexuales o con múltiples parejas sexuales.

¿CUÁNDO Y CÓMO REALIZAR SCREENING?

1. A todas las mujeres embarazadas en la primera visita prenatal, mediante la determinación del HBsAg [A].
2. A todas las personas que necesiten recibir vacunación de la hepatitis B, excepto a los recién nacidos. Se realizará la determinación de HbsAg y antiHBs IgG en los 6 meses previos a la primera dosis [A].
3. Las personas nacidas en áreas de elevada prevalencia [B]
4. Personas con promiscuidad sexual [B]
5. Personas adictas a drogas por vía parenteral [B]
6. Pacientes a tratamiento con hemodiálisis [B]
7. Pacientes con infección por VIH [B]
8. Miembros de la familia, cuidadores y parejas sexuales de personas infectadas por el VHB [B]

No existe en el momento actual evidencia suficiente para realizar la recomendación del screening a la población general asintomática [D].

El test inicial más sencillo para realizar el screening de la infección por el VHB a las personas que no se han vacuna-

do o a las que se desconoce su condición de infección es el anticuerpo contra el antígeno del core del virus de la hepatitis B (anti-HBc) [C]. Algunos autores recomiendan inicialmente la determinación del HbsAg [D].

¿CÓMO SE DIAGNÓSTICA LA INFECCIÓN POR VHB?

En la mayor parte de los pacientes el diagnóstico será casual. En aquellos que debuten con clínica de hepatitis aguda, deberá realizarse inicialmente una bioquímica de la función hepática, además de un hemograma y el tiempo de protrombina, que es el mejor indicador del pronóstico [D]. El análisis bioquímico de la infección aguda muestra una elevación de la ALT y AST, que alcanzan cifras superiores a 1000 – 2000 UI/L, siendo los niveles de la primera típicamente mayores. Estos valores suelen normalizarse en los cuatro primeros meses de la infección.

El diagnóstico de confirmación se realizará mediante la determinación de los antígenos y anticuerpos específicos en suero.

Los pacientes con hepatitis aguda y que mantienen concentraciones constantes del HBsAg, o en aquellos en que persiste el HBeAg de 8 a 10 semanas después de la resolución de las manifestaciones clínicas, tendrán un riesgo mayor de ser portadores y de desarrollar una hepatitis crónica. La determinación del HBeAg es determinante para valorar la infectividad.

Existen casos aislados en que las mutaciones virales cambian los antígenos del VHB y éstos no se detectan en el suero, haciendo difícil el diagnóstico de la infección.

En los casos en que se sospeche que la transmisión ha sido por vía sexual pueden solicitarse pruebas de laboratorio adicionales para el screening de otras enfermedades de transmisión por esta vía [B].

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

La forma aguda de la enfermedad suele resolverse sin dejar secuelas en un tiempo que varía de 4 a 8 semanas, dejando inmunidad natural permanente con el desarrollo de anticuerpos antiHBs. Sin embargo, el 10% de los adultos y el 90% de los niños la infección persistirá con la progresión a las siguientes posibilidades:

- Portadores asintomáticos, que constituyen el reservorio fundamental del virus.
- 5% desarrollarán hepatitis crónica, de los cuales hasta un 33% pueden evolucionar a cirrosis y/o CHC. Por último, en cerca de un 2% anual desaparecerá el HBsAg del suero.

TABLA 1

Serología diagnóstica en la infección por VHB

Estado de la infección	HbsAg*	Anti-HbsAg*	IgG-HBc**	IgM-HBc**	HbeAg***	Anti-Hbe***	DNA del VHB
Inmunización Natural	-	+	+	-	-	-	-
Vacunado	-	+	-	-	-	-	-
Infección aguda temprana	+	-	+	+	+	-	+
Infección aguda en resolución	+	-	+	+	-	+	-
Infección crónica con baja infectividad	+	-	+	-	-	+	-
Infección crónica con infectividad alta	+	-	+	-	+	-	+

*: Antígeno de superficie y anticuerpo contra el antígeno de superficie del VHB. **: Anticuerpos contra el antígeno del core del VHB.

***: Antígeno "e" y anticuerpo contra el antígeno "e" del VHB.

El riesgo de desarrollar infección crónica por el VHB varía de manera inversa con la edad, de tal forma que cerca del 90% de los niños infectados al nacer se cronifican, entre un 25 y un 50% de los niños infectados en edades comprendidas entre el año y los 5 años y de las personas infectadas después de los 5 años y la edad adulta, se cronifican del 1 al 5%.

No existe en la actualidad un tratamiento específico para la hepatitis B aguda y solamente se recomienda realizar un tratamiento sintomático de las náuseas, vómitos, fiebre y otros síntomas asociados [D].

Los corticoides no estarían indicados porque podrían prolongar el tiempo de resolución de la infección y favorecer el desarrollo de una hepatitis crónica.

Los pacientes deberán recibir consejo para que, mientras dure la fase infectiva, no mantengan relaciones sexuales sin protección si sus parejas todavía no están vacunadas [C]. En la fase activa de la infección deberán realizarse determinaciones semanales de la ALT en el suero hasta que ésta empiece a descender y determinaciones del tiempo de protrombina. Independientemente de los valores de la función hepática, se realizarán determinaciones del HBsAg a los 3 y 6 meses después del comienzo de la enfermedad, con el fin de descartar la posibilidad de una infección crónica [D].

¿QUÉ ES LA HEPATITIS CRÓNICA B?

La hepatitis B crónica se define como una infección persistente, al menos durante 6 meses, que se manifiesta por la presencia del HBsAg, de la inmunoglobulina IgG anti-HBcAg y la ausencia de respuesta inmune natural (anti-HBsAg), que además se acompaña de niveles elevados en suero de la ALT y cierto grado de inflamación crónica en la biopsia hepática. Tanto la presencia del DNA del virus como el HBeAg determinan si el paciente es contagioso.

Es importante diferenciar la hepatitis B crónica de los pacientes portadores asintomáticos que también tienen per-

sistencia del HBsAg más de 6 meses pero no presentan síntomas clínicos ni bioquímicos de alteración de la función hepática.

La mayoría de los pacientes no desarrollarán manifestaciones clínicas, alteraciones bioquímicas ni histológicas de enfermedad hepática, salvo algunos casos, en los que la replicación viral transitoria se acompaña de cambios bioquímicos y manifestaciones clínicas inespecíficas. De los pacientes con hepatitis crónica B, aproximadamente 1/3 desarrollarán cirrosis hepática.

La evolución natural de la infección crónica del VHB dependerá de la interacción entre la replicación viral y la respuesta inmune del huésped, además de otros factores como son el consumo concomitante de alcohol o la coinfección con otros virus que provoquen hepatitis.

En el curso de la hepatitis B crónica se reconocen tres fases evolutivas de replicación viral:

- *Fase de elevada replicación viral*: caracterizada por la presencia en suero del HBsAg, HBeAg, y del DNA del VHB con aumento de los niveles de transaminasas y con una actividad inflamatoria en la histología hepática moderada. En esta fase existe un riesgo elevado de desarrollar cirrosis.
- *Fase de replicación viral baja*: que se asocia con la desaparición en suero del HBeAg y del DNA del VHB y con la presencia de anti-HBe además de la disminución de la actividad inflamatoria en la histología hepática. Esta seroconversión ocurre entre un 10 a un 20% anualmente y se asocia con mejor pronóstico.
- *Fase de ausencia de replicación*: en la que los marcadores en suero de la replicación viral están ausentes y también la inflamación hepática. Sin embargo, si ya se ha establecido una cirrosis ésta persistirá indefinidamente.

En la infección perinatal, existe una fase de tolerancia inmune en la que la replicación del virus no se acompaña de enfermedad hepática activa.

En la mayoría de los pacientes con infección crónica por el VHB, la única anomalía bioquímica que podemos encontrar son unos niveles moderadamente elevados de la ALT (normalmente < de 100 IU/l) en más del 90% de los casos además de concentraciones elevadas de la alfa-fetoproteína por encima de 1000 ng/ml. Solamente en algunos casos aparecen elevaciones de las demás transaminasas, bilirrubina, albúmina y de la gammaglobulina, a veces anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso o antimitocondriales. Sin embargo en estadios avanzados de la enfermedad hepática, es habitual que los test bioquímicos de su función estén alterados de forma importante.

Algunos pacientes con infección crónica por el VHB, negativizan el HBsAg del suero en un porcentaje que alcanza aproximadamente entre el 1 y el 2% anual según las series y que en el caso de los pacientes no cirróticos este hecho mejora notablemente su pronóstico. Sin embargo la desaparición del HBsAg en suero no impedirá el futuro desarrollo de cirrosis o de CHC.

En los pacientes que inicialmente presentaron el HBeAg positivo:

- Se considera que han realizado la seroconversión cuando han negativizado el HBeAg, el DNA del VHB y presentan el anticuerpo anti-HBeAg en suero.
- En los pacientes que inicialmente presentan el HBeAg negativo, se considera que han realizado la seroconversión cuando negativizan el DNA del VHB y presentan el anticuerpo anti-HBeAg en suero.

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA DEL VHB

- A los pacientes portadores crónicos asintomáticos con el HBsAg positivo y niveles normales de la ALT deberemos realizarles bioquímicas hepáticas periódicas cada 6 meses con determinaciones de la ALT en cada visita, dado el riesgo de desarrollar enfermedad hepática activa a pesar de haber permanecido asintomáticos durante años [D].
- A los pacientes con el HBsAg positivo y niveles elevados de la ALT, habría que realizarles seguimientos más frecuentes con otras determinaciones bioquímicas de la función hepática [D].
- A los pacientes con HBeAg positivo y elevación de la ALT, antes de iniciarles el tratamiento antiviral, deberemos realizar seguimiento analítico durante 3 a 6 meses para descartar la seroconversión espontánea con la aparición de anticuerpos anti-HBe, [D].

- A los pacientes que cumplen los criterios de hepatitis crónica B activa con persistencia del DNA del VHB y elevación de la ALT deberemos evaluar la posibilidad de realizarles una biopsia hepática [D].
- Puede ser recomendable remitir a los pacientes al segundo nivel asistencial en las siguientes circunstancias:
 - Cuando presenten elevaciones de la ALT por encima de 1.5 veces sus niveles normales
 - Si el HBsAg persiste positivo en el suero a los tres meses después del inicio de la enfermedad
 - En estadios finales de enfermedad hepática
 - Cuando el paciente presente síntomas y signos de una hepatitis fulminante.

El pronóstico de la infección crónica por el VHB, dependerá tanto de la situación clínica del paciente como de la situación de actividad viral (estado de portador inactivo del virus o enfermedad activa de la infección). La media estimada de progresión de la enfermedad a lo largo de 5 años es la siguiente: El 12-20% evoluciona a cirrosis compensada y el 6-15% a cirrosis descompensada.

Los factores asociados a un peor pronóstico y a un aumento de la mortalidad son:

- Tiempo prolongado de replicación viral.
- Edad avanzada.
- Cirrosis.
- Elevación persistente y mantenida de la ALT.
- Positividad persistente en suero del HBsAg y del DNA del VHB.
- Hipoalbuminemia.
- Trombocitopenia.
- Esplenomegalia.
- Hiperbilirrubinemia.

Por otro lado se asocian con un mejor pronóstico la desaparición en suero del HBeAg y del DNA del VHB.

Existe una estrecha relación entre la hepatitis crónica por el VHB y el CHC. Su incidencia varía con la raza, áreas geográficas, edad y sexo y es la causa del 90% de los tumores hepáticos malignos de origen primario en el adulto y en más del 80% de los cánceres hepáticos se demuestra la presencia del VHB.

Solamente el 5% de los pacientes con cirrosis por VHB desarrollan CHC, sin embargo entre un 60- 90% de los pacientes diagnosticado de CHC tienen una cirrosis subyacente. El riesgo de desarrollarlo, aumenta en:

- Los varones adultos
- Pacientes que han desarrollado cirrosis hepática
- Personas que contrajeron la enfermedad en la infancia

y que por lo tanto han tenido infección por el virus más de 35 años.

- De los pacientes con el HbsAg positivo, aquellos que presentan también el HBeAg positivo.

En la actualidad no se conoce cuál es la mejor prueba de screening para los pacientes con hepatitis crónica B, recomendándose la realización periódica de ecografía abdominal y alfafetoproteína (AFP) [D] en los siguientes casos:

- Pacientes de bajo riesgo de desarrollar CHC: no existen evidencias suficientes para recomendar el screening rutinario, salvo la realización periódica de AFP a los portadores de áreas endémicas [D]
- Pacientes de riesgo elevado de desarrollar CHC:

Con cirrosis: se debe realizar ecografía cada 6 meses y determinación de AFP cada 3 - 6 meses [D]

Sin cirrosis: se debe realizar ecografía anual y determinación de AFP cada 6 a 12 meses [D]

En casos seleccionados, se puede solicitar Resonancia Nuclear Magnética con ferrumóxidos [D].

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA B?

Los objetivos del tratamiento de la hepatitis crónica B se basan fundamentalmente en:

- Detener la progresión de la enfermedad inflamatoria hepática y por lo tanto el desarrollo de cirrosis y CHC.
- Eliminar la infectividad del paciente mediante la pérdida tanto en suero como en el tejido hepático de DNA del VHB, del HBeAg y del HBcAg y con ello prevenir el contagio a otras personas.
- Mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

Los tratamientos más habituales en esta enfermedad, de los que se tiene amplia experiencia, son el interferón (INF) [A], la lamivudina [A] y el adefovir [B]. En el momento actual no existe un consenso claro de cuál es la mejor opción para iniciar la monoterapia. Entre las ventajas del INF está su tiempo limitado de administración y la ausencia de desarrollo de resistencias; como desventajas sus efectos secundarios más molestos y su precio más elevado. Por otro lado, aunque parece que el tratamiento con adefovir tiene una eficacia similar a la lamivudina, se dispone de más experiencia de uso con éste, hay estudios a más largo plazo y carece de toxicidad renal. Su mayor desventaja es el desarrollo de resistencias con mayor frecuencia que el adefovir. Así, la decisión de iniciar el tratamiento con cualquiera de estos fármacos deberá consensuarse de forma cuidadosa entre el clínico y el paciente en función de su situación clínica. Por

otro lado, es también recomendable realizar una biopsia hepática antes de iniciarlo [D].

A. Tratamiento con interferón

En el momento actual están aprobados para su uso el interferón alfa-2a y el interferón alfa-2b, ambos con propiedades antivirales, inmunomoduladoras y antiproliferativas. Habitualmente se administra de forma subcutánea con dosis de 5 millones de unidades (MU)/día ó 10MU tres veces por semana. En el caso de los niños la dosis deberá reducirse inicialmente en un 25-50%. La duración media de tratamiento con interferón es de 16 semanas, pudiendo ser de más tiempo en los pacientes que al finalizarlo, sigan presentando una ligera replicación viral. Entre sus efectos secundarios destacan el denominado síndrome-flu, que consiste en febrícula, malestar, cansancio, artralgias y disminución de los leucocitos y de las plaquetas en el hemograma. También es frecuente la depresión, el insomnio, pérdida de peso, alopecia e irritabilidad. Todos ellos reversibles al suspender el tratamiento.

Para que un paciente sea candidato a este tratamiento debe cumplir las siguientes *condiciones*:

- Un mínimo de infección conocida de 6 meses.
- Elevación del nivel de transaminasas en suero con una persistencia elevada de la ALT en al menos tres o más determinaciones bioquímicas por encima del doble del límite superior normal.
- Un patrón serológico de infectividad viral activa con la positividad del HBeAg y/o del DNA del VHB.

Existen además unos *factores predictores de respuesta positiva* en los pacientes con HbeAg positivo:

- Niveles elevados de la ALT previos al tratamiento.
- Niveles bajos del DNA del VHB previos al tratamiento.
- Infección adquirida en el adulto.
- Histología de hepatitis activa.
- Sexo femenino.
- Anticuerpos HIV y VHD negativos.

Los dos primeros son los predictores más importantes de la respuesta al tratamiento tanto con INF como con la lamivudina o el adefovir.

Las *contraindicaciones* para el tratamiento con el interferón son:

- Infección aguda por el VHB.
- Estadios finales de enfermedad hepática con descompensación: albúmina < 3.0g/l, bilirrubina > 30mg/l y aumento del tiempo de protrombina > 3.0s
- Hipertensión portal: varices sangrantes, ascitis y encefalopatía.

- Enfermedades psiquiátricas: psicosis, depresión severa o intento de suicidio.
- Enfermedades autoinmunes: poliarteritis nodosa, artritis reumatoide, tiroiditis.
- Embarazo.
- Adictos activos a drogas por vía parenteral.
- Enfermedades concomitantes como fallo cardíaco, enfermedades obstructivas de la vía aérea, diabetes descompensada, infección bacteriana activa, neutropenia o trombocitopenia severa.
- Pacientes poco cumplidores de los tratamientos o con inestabilidad psicosocial.
- Pacientes consumidores en exceso de alcohol.

Entre los beneficios del tratamiento con interferón están los siguientes:

- Proporciona una remisión mantenida del 35% de los pacientes con hepatitis crónica B consiguiendo la normalización de las transaminasas así como la desaparición en suero de los marcadores de actividad viral (HBeAg, DNA del VHB y del HBsAg) y por lo tanto mejora tanto la clínica como la supervivencia a largo plazo.
- En estudios observacionales de pacientes con cirrosis, se ha asociado también con una reducción del riesgo de CHC en aproximadamente un 40% y sobre todo en aquellos con importantes niveles en suero del DNA del VHB.
- En los pacientes con cirrosis estable y el HBeAg positivo en suero, la remisión del virus y la normalización de la bioquímica hepática tras este tratamiento también se asocia con una mayor supervivencia.

Con las evidencias disponibles hasta el momento no se recomienda el uso de glucocorticoides antes del tratamiento con interferón alfa, porque no han demostrado mejoría significativa en el resultado clínico (influencia en la mortalidad, calidad de vida, histología y bioquímica hepática) de los pacientes con hepatitis B crónica [B]

B. Tratamiento con lamivudina

Entre sus principales indicaciones de uso destacan:

- Tratamiento inicial de los pacientes con hepatitis B crónica con evidencia de replicación viral activa e inflamación en el tejido hepático [A]
- Pacientes que no han tenido una respuesta favorable al INF [B].
- En pacientes coinfectados con el VIH la lamivudina y el famciclovir pueden suprimir la replicación viral mientras

se mantiene y con ello retrasar el daño hepático [C]. La curación en estos pacientes es muy rara y habitualmente desarrollan una resistencia antiviral después del tratamiento prolongado con monoterapia, incluso puede darse una reactivación de la hepatitis si se suspende el tratamiento o si aparece una resistencia al fármaco [D].

- En los pacientes que presenten cirrosis hepática descompensada de forma coordinada con los centros de trasplante hepático [B], dado que en estos casos está contraindicado el tratamiento con interferón.
- Administración conjunta con la inmunoglobulina de la hepatitis B (IGHB), para prevenir la recurrencia de la hepatitis B después del trasplante hepático.

Entre sus efectos, el más importante es que es capaz de inhibir la replicación del VHB, efecto que se consigue solamente mientras se administra el fármaco. La dosis recomendada es de 100mg administrados de forma oral en toma única diaria y aunque habitualmente se tolera bien, existe un riesgo escaso de desarrollar pancreatitis y acidosis láctica. Sus principales inconvenientes son el riesgo de desarrollar resistencias, no conocer cuál es la duración óptima del tiempo de tratamiento y tampoco cuáles son sus efectos por encima de un año de uso.

Este tratamiento administrado durante un año proporciona una respuesta positiva (que alcanza desde un 15 a un 40% de los pacientes), de forma prolongada y consigue aumentar la proporción de pacientes con respuesta positiva. Sin embargo, conlleva un aumento del riesgo de desarrollar resistencias antivirales (del 14% en el tratamiento de 12 meses y pueden alcanzar un 50% a los 36 meses de tratamiento).

Las resistencias del fármaco por mutación del virus deberán sospecharse cuando los niveles de la ALT y de la AST aumenten de forma significativa después de iniciar un descenso con la introducción del fármaco o con la reaparición del DNA del VHB.

C. Tratamiento con Adefovir

Este tratamiento tiene aprobado su uso:

- Como tratamiento inicial en monoterapia de pacientes con HBeAg positivo o negativo y elevaciones de la ALT [B].
- En los casos de desarrollo de resistencias a la lamivudina de los pacientes con infección crónica por el VHB tanto en los pacientes con enfermedad hepática compensada como descompensada.

Sus principales efectos radican en su capacidad de mejorar la histología hepática, favorecer la seroconversión así

como favorecer la pérdida del HBeAg y la disminución del DNA del VHB.

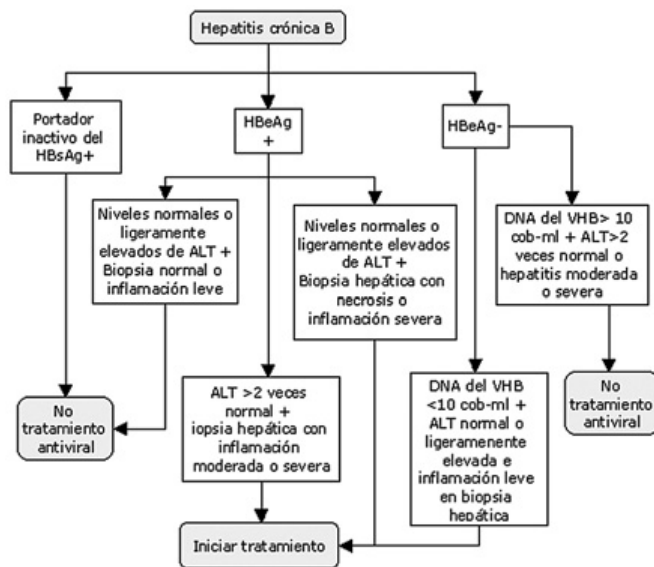
El fármaco se administra en dosis de 10mg/ día de forma oral durante una media de 48 semanas y aunque habitualmente se tolera bien entre sus efectos secundarios más frecuentes destacan la astenia, cefalea y el dolor abdominal y con menor frecuencia toxicidad renal (6% después de tres años de tratamiento en pacientes con enfermedad hepática compensada), además existe un menor riesgo de desarrollar resistencias que con la lamivudina.

D. Otros tratamientos

En la actualidad se están llevando a cabo diferentes estudios para el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHB de forma aislada o combinada con interferón y lamivudina, así como con distintos fármacos como famciclovir, timosina alfa-1, entecavir o ribavirina, entre otros. Además, dado que la monoterapia habitualmente es insuficiente para erradicar la infección crónica por el VHB en la mayoría de los pacientes, actualmente se están ensayando distintas combinaciones de estos fármacos aunque por el momento no concluyen cuáles pueden ser las mejores asociaciones.

FIGURA 1

Algoritmo



PACIENTES SUSCEPTIBLES DE TRATAMIENTO Y SU SEGUIMIENTO

A. *Pacientes con hepatitis crónica B y con el HBeAg positivo:*

- a. Se recomendar iniciar tratamiento a los pacientes con niveles de la ALT por encima de dos veces los

niveles normales y con una inflamación severa o moderada de la biopsia hepática [A].

- b. En los pacientes con niveles normales o mínimamente elevados de la ALT (que no superan el doble del nivel normal), no debería iniciarse tratamiento excepto que presenten un necrosis o inflamación severa en la biopsia hepática [B].
- c. Se debe recomendar el tratamiento a los niños con hepatitis crónica B que presenten elevaciones de la ALT superiores al doble de sus niveles normales [B], tanto con interferón alfa como con lamivudina dado que los dos han demostrado también una eficacia similar en estos casos.

B. *Pacientes con hepatitis crónica B y con el HBeAg negativo:*

En estos pacientes se les recomienda iniciar tratamiento si presentan elevaciones en suero del DNA del VHB > de 10 copias /ml, elevación de la ALT por encima del doble de su valor normal o con hepatitis moderada o severa en la biopsia hepática [B].

Aunque la curación de la enfermedad se alcanza solamente en un pequeño porcentaje de pacientes con este tratamiento si puede modificarse el curso y el pronóstico de la enfermedad.

Para determinar la seroconversión de los pacientes que reciben tratamiento se recomienda realizar determinaciones del HBeAg, DNA del VHB y del anti-HBeAg cada 3 meses [D]. La respuesta completa al tratamiento significa la normalización de las enzimas hepáticas, el aclaramiento del virus que viene determinado por la ausencia del DNA del VHB medido por PCR y la seroconversión, acompañada de una mejoría clínica mantenida.

INFECCIÓN DE VHB Y VIRUS DE LA HEPATITIS DELTA (VHD)

El virus de la hepatitis delta (VHD) es un virus incompleto de ARN (ácido ribonucleico), que sólo es infeccioso en presencia de infección activa del VHB. La infección puede ocurrir en forma de coinfección con el VHB o como una superinfección en los pacientes portadores del mismo. Tanto una forma como otra de infección incrementan el riesgo de hepatitis fulminante.

Las vías de transmisión son similares a las del VHB y la población de riesgo abarca principalmente a personas adictas a drogas por vía parenteral, a sus parejas sexuales, prostitutas y con menor frecuencia a otros grupos.

La sospecha clínica de la infección por el VHD deberá realizarse cuando la hepatitis B aguda curse de forma severa,

si un paciente portador crónico del VHB sufre un cuadro de hepatitis aguda o si la enfermedad hepática de un paciente con hepatitis crónica B cursa de forma rápidamente progresiva.

El diagnóstico se confirma por la presencia en suero del anticuerpo anti-VHD o con el test de determinación del ARN del VHD.

Cuando la infección ocurre como una coinfección normalmente tiende a resolverse, sin embargo los pacientes que cursan con una superinfección tendrán con frecuencia una infección crónica por el VHD y una hepatitis crónica activa con mayor riesgo de desarrollar una cirrosis hepática. La respuesta a los distintos tratamientos antivirales, incluida la lamivudina, es escasa.

La forma más eficaz de prevenir la infección por el VHD es vacunando frente a la hepatitis B a la población susceptible de infectarse.

ASOCIACIÓN DE INFECCIÓN POR VHB Y VHC

Se estima que aproximadamente del 10 al 15% de los pacientes con hepatitis crónica, cirrosis hepática y CHC asociada a la presencia del VHB, coexisten con el VHC, dando lugar a un daño hepático más severo a expensas del VHC y a un aumento del riesgo de desarrollar CHC que cualquiera estas infecciones por separado.

Cuando se produce una coinfección con el VHC en un paciente con infección aguda por el VHB aumenta el riesgo de hepatitis fulminante, pero también disminuye el periodo de permanencia en suero del HbsAg y las cifras de ALT son menores que en la infección única por VHB.

La superinfección de los pacientes con portadores del HBsAg con el VHC reduce los niveles del DNA del VHB tanto a nivel hepático como en suero y aumenta la proporción de seroconversión del HBsAg.

¿CÓMO SE PREVIENE LA INFECCIÓN POR EL VHB?

Actualmente el método más eficaz para prevenir la infección del VHB es la administración de la vacuna contra la hepatitis B. Para ello:

1. *Se recomienda la administración de la vacuna de la hepatitis B en las siguientes circunstancias:*

A todos los recién nacidos de forma universal [B]. Además deberá administrarse tanto la IGHB como la vacuna de la hepatitis B a todos los recién nacidos de madres con infección por el VHB en las primeras horas del nacimiento y posteriormente completar el resto de las dosis de vacuna según el calendario

vacunal [A]. La cumplimentación de esta recomendación ha conseguido reducir la infección del VHB en un 85-95% de los recién nacidos de madres infectadas si se realiza en las primeras 24 horas después del nacimiento.

A todos los niños y adolescentes no vacunados previamente [C].

A los niños recién nacidos en zonas de elevada prevalencia [A].

Parejas homosexuales [A].

Personas adictas a drogas por vía parenteral [A].

Pacientes en hemodiálisis [A].

Pacientes con infección por VIH [A].

Miembros de la familia, cuidadores y parejas sexuales de personas infectadas por el VHB [A].

2. *Se recomienda comprobar la respuesta de la vacuna en los siguientes casos [A]:*

Recién nacidos de madres con el HbeAg a los 3 y 9 meses de administrarse la vacuna.

Trabajadores de la salud al mes y 6 meses.

Pacientes en hemodiálisis anualmente.

Actualmente no se conoce bien la duración máxima de la inmunidad proporcionada por la vacuna, pero se estima que es mayor de 15 años, y en el momento actual una vez finalizado el calendario de vacunación y las dosis completas no se recomienda la administración de dosis de recuerdo ni tampoco la administración conjunta de la IGHB excepto en los casos comentados.

3. *Para prevenir la transmisión de la hepatitis B de las personas con infección crónica por el VHB se recomienda:*

Mientras los pacientes estén en fase de infectividad se les debe aconsejar que no mantengan relaciones sexuales sin protección con sus parejas, si estas todavía no están vacunadas [C].

Se les debe explicar con detalle la enfermedad que padecen, sobre todo las implicaciones para su salud y la de sus parejas a largo plazo, las vías de transmisión del virus y advertirles de que no deben donar sangre [D].

Dar consejo a los portadores sobre los mecanismos de transmisión [A].

Deberá realizarse determinación del HBsAg y del anti-HBsAg a las parejas sexuales y familiares que conviven con personas portadoras del VHB y en el caso de ser negativo administrarles la vacuna de la hepatitis B [A].

Las madres infectadas por el VHB pueden dar lactancia materna [D] teniendo en cuenta que el VHB no se transmite por la leche, sin embargo sí podría transmitirse por grietas sangrantes del pezón.

Administrar dos dosis de vacuna contra la hepatitis A en los pacientes con infección crónica por el virus B, de forma separada a los 6 y 18 meses, excepto en áreas de elevada prevalencia donde debe realizarse una determinación previa de los anticuerpos frente al virus de la hepatitis A (VHA) [D].

La administración conjunta en las primeras 48 horas, de una dosis de vacuna de la hepatitis B y de una dosis de IGHB, en las personas no vacunadas y que han tenido un contacto sexual sin protección o por vía parenteral, incluido un pinchazo accidental, con una persona infectada [A]

BIBLIOGRAFÍA

- American Association for the Study of Liver Diseases. Chronic hepatitis B. 2001 [NGC]
- Anna SF Lok, MD. Clinical manifestations and natural history of hepatitis B virus infection. [Internet]. Mayo de 2003. [Acceso 2-8-04]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
- Anna SF Lok, MD. Adefovir dipivoxil in the treatment of chronic hepatitis B virus infection. [Internet]. Abril de 2003. [Acceso 2-8-04]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
- Anna SF Lok, MD. Interferon therapy for chronic hepatitis B virus infection. [Internet]. Abril de 2003. [Acceso 2-8-04]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
- Anna SF Lok, MD. Lamivudine monotherapy for chronic hepatitis B virus infection. [Internet]. Abril de 2003. [Acceso 2-8-04]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
- Anna SF Lok, MD. Combination therapy for chronic hepatitis B virus infection. [Internet]. Abril de 2003. [Acceso 2-8-04]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
- Anna SF Lok, MD. Newer treatments of chronic hepatitis B virus infection. [Internet]. Abril de 2003. [Acceso 2-8-04]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
- Association for Genitourinary Medicine (AGUM), Medical Society for the Study of Venereal Disease (MSSVD). 2002 national guideline on the management of the viral hepatitis A, B, and C. [Internet]. London: Association for Genitourinary Medicine (AGUM), Medical Society for the Study of Venereal Disease (MSSVD); Agosto de 1999, revisada en 2002. [Acceso 2-8-04]. Disponible en: <http://www.bashh.org/guidelines/2002/viral%20hepatitides%2007%2002b.pdf>
- BC Centre for Disease Control (BCCDC). Hepatitis B. [Internet]. Canadá; Agosto de 2003. [Acceso 2-8-04]. Disponible en: <http://www.bccdc.org./topic.php?item=59>
- British Columbia Medical Association. Clinical management of chronic hepatitis B. (Internet). Junio 2002. [Acceso 2-8-04]. Disponible en: http://www.hlth.gov.bc.ca/msp/protoguides/gps/hepb/hepatitis_b.pdf
- Finnish Medical Society Duodecim. EBM Guidelines. Viral hepatitis. [Internet]. [Acceso 2-8-04]. Disponible en: <http://www.ebm-guidelines.com/index.html>
- Hepatitis B prevention. Clin Evid 2004;11:979-994
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology 2001 Dec;34(6):1225-41 [Medline, actualización 2004] [Texto completo] [NGC]
- Møllerup MT, Krosgaard K, Mathurin P, Glud C, Poynard T. Combinación secuencial de glucocorticoesteroides y alfa interferón versus alfa interferón solo para la hepatitis B crónica HBeAg positiva. En: La Cochrane Library plus en español. Oxford: Update Software. [Resumen] [Texto completo en español en: Cochrane Plus]
- Singapore Ministry of Health. Chronic hepatitis B infection. [Internet]. Singapore: Singapore Ministry of Health; Marzo de 2003. [Acceso 2-8-04]. Disponible en: http://guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3749&nbr=2975&string=hepatitides
- Royal College of Midwives. Hepatitis B: a serious hazard. (Internet). Marzo 1999. [Acceso 2-8-04]. Disponible en: <http://www.rcm.org.uk/files/info/documents/190602121840%2D73%2D1%2Edoc>
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis B infection. [Internet]. Febrero 2004. [Acceso 2-8-04]. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspshpb.htm>
- Saconato H, Atallah AN, Souza GM, Parise ER. Beta-interferon for chronic hepatitis B (Protocol for a Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. [Texto completo en español en: Cochrane Plus]
- Saconato H, Silva Filho CR, Atallah AN, Parise ER. Alpha-interferon for chronic hepatitis B (Protocol for a Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. [Resumen] [Texto completo en español en: Cochrane Plus]
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis B infection, february 2004. <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspshpb.htm>
- Wun YT, Dickinson JA. Alpha-fetoprotein and/or liver ultrasonography for liver cancer screening in patients with chronic hepatitis B (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. [Texto completo en español en: Cochrane Plus]