

ARTÍCULO ESPECIAL

Primer Consenso Nacional de Hepatitis B Crónica

Dr. Eduardo R. Marín López* y Grupo del Consenso de Hepatitis

* Servicio de Gastroenterología del Hospital de la Beneficencia Española de Puebla, Puebla, Pue.

Correspondencia: Dr. Eduardo R. Marín-López. Hospital de la Beneficencia Española de Puebla 19 Norte No. 1001, Col. Jesús García, Puebla, Pue. 72090. Correo electrónico: e_marin@prodigy.net.mx

RESUMEN. Ésta es la primera ocasión en nuestro país que un grupo de expertos en áreas afines a la hepatología se reúne con el objeto de revisar el estado actual de la infección por el virus de la hepatitis B constituyéndose así el Primer Consenso Mexicano sobre Hepatitis B Crónica. Con el advenimiento de nuevos métodos diagnósticos más sensibles, más antivirales capaces de inhibir la replicación del virus, el uso apropiado de inmunoprofilaxis activa y pasiva, y el mejor entendimiento de la historia natural de la enfermedad, estamos encontrando nuevas avenidas en el abordaje de grupos de alto riesgo y el manejo de enfermos con esta infección. El Consenso Nacional de Hepatitis B Crónica conjuntó a 34 líderes de opinión mexicanos en Hepatología, Gastroenterología, Infectología, Pediatría, Oncología, Patología y Biología Molecular. Durante estas jornadas se analizó la necesidad de incorporar nuevos conocimientos en hepatitis B en nuestra práctica clínica cotidiana y convertir a la infección producida por el virus B en un tema accesible y fácil de entender. Despejar temores sobre conocimientos básicos de biología molecular, análisis práctico de marcadores serológicos y metodología diagnóstica, y la indicación y empleo de nuevos agentes terapéuticos fueron también objetivos de esta reunión. Éste es el primer consenso que tendrá que cambiar conforme aparezcan nuevas herramientas en el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C a nivel internacional.

Palabras clave: hepatología, virus de la hepatitis B, nuevos agentes terapéuticos.

SUMMARY. This is the first time in our country that a group of experts in the field of hepatology gather to review the current status of HBV infection establishing the First National Consensus on Chronic Hepatitis B. With the new sensitive diagnostic methods, new antivirals capable of inhibiting viral replication, the appropriate use of passive and active immunoprophylaxis, and the better understanding of the natural history of the disease, we are finding new corners in the approach of high risk groups and management of infected patients. The National Consensus on Chronic Hepatitis B reunited 34 Mexican leaders in Hepatology, Gastroenterology, Infectology, Pediatrics, Oncology, Pathology and Molecular Biology. During these rounds the need of incorporating new knowledge on Hepatitis B in our daily clinical practice was analyzed in a way to transform Hepatitis B to an understandable and easy subject. Also, the fears on the knowledge of basic molecular biology, practical analysis of serologic markers, and diagnostic methodology as well as use and indications for new therapeutic agents was also discussed. This is a first consensus.

Key words: Hepatology, hepatitis B virus, new therapeutics agents.

INTRODUCCIÓN

MECÁNICA DEL CONSENSO

El consenso duró un día y medio. Los temas fueron presentados por los profesores invitados y después de cada presentación se desarrolló una mesa de discusión en donde se analizaron los puntos más sobresalientes.

Posteriormente se establecieron grupos de discusión para poder alcanzar consenso y cada grupo redactó un documento que se ha conjuntado para formar el texto principal de estas guías. El grupo acordó publicar el documento oficial en los órganos de difusión de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, Asociación Mexicana de Hepatología y de la Academia Nacional de Medicina.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del virus de la hepatitis B (VHB) en nuestro país, definida como la presencia de antígeno de superficie (HBsAg) positivo es de 0.001% de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud, y de 0.36-0.52% con base en reportes en donadores sanos del Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea; sin embargo, existen dudas sobre la exactitud de los resultados epidemiológicos disponibles y en particular sobre la prevalencia en diferentes grupos de riesgo. La prevalencia de acuerdo con el género (masculino/femenino) es similar (1:1.39). Los grupos de población de alto riesgo para desarrollar hepatitis B se muestran en el *cuadro 1*.

El VHB tiene ocho genotipos (A-H), de acuerdo con diferencias en la secuencia del ADN. La distribución de los mismos varía de acuerdo con el área geográfica, siendo el más común en Norteamérica el genotipo A, y en Centro y Sudamérica el genotipo G. La relación existente entre el genotipo, la progresión de la enfermedad, la respuesta a tratamiento y su utilidad en estudios epidemiológicos empieza a conocerse. Por el momento estos conocimientos no tienen un impacto claro o práctico en nuestro trabajo clínico.

PREVENCIÓN

La infección por el virus B se evita con la aplicación oportuna de la vacuna contra el virus B. En México la vacuna para hepatitis B es parte de la cartilla de vacunación.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por VHB se establece con base en datos clínicos, bioquímicos, serológicos, moleculares e histológicos

Hepatitis B aguda

Buscar la identificación de factores de riesgo asociados. La mayoría de los pacientes (90% en niños y 70% en adultos) se presentan asintomáticos o con síntomas inespecíficos como ataque al estado general, astenia, adinamia, fiebre, artralgias, etc. Al examen físico pueden detectarse anormalidades hasta en 20% de los pacientes, incluyendo ictericia, hepatomegalia dolorosa, artritis, vasculitis y en raros casos esplenomegalia. Un porcentaje pequeño de los pacientes se presentan con formas graves o fulminantes con encefalopatía hepática o con formas colestásicas con ictericia significativa y prolongada.

a) Marcadores bioquímicos. Los exámenes de laboratorio recomendados son: biometría hemática, tiempo de protrombina y parcial de tromboplastina, perfil bioquímico hepático completo (alanino aminotransferasa ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA), bilirrubinas. La anormalidad bioquímica más común es la elevación de aminotransferasas (10 veces arriba del rango normal). En hepatitis no complicada, los tiempos de coagulación y la albúmina no se modifican. En hepatitis fulminante, existe prolongación de los tiempos de coagulación.

CUADRO 1 GRUPOS DE POBLACIÓN DE ALTO RIESGO PARA ADQUIRIR HEPATITIS B

- Personas residentes en áreas de alto riesgo
- Hijos de mujeres embarazadas portadoras del virus B
- Parejas sexuales y contactos caseros de pacientes infectados
- Hombres y mujeres con múltiples parejas sexuales
- Trabajadores al cuidado de la salud
- Estudiantes de nuevo ingreso a carreras del área médico-biológica
- Usuarios de drogas endovenosas y trabajadores sexuales
- Hombres que tienen sexo con hombres
- Pacientes con uso de sangre y hemoderivados, donadores remunerados de plasma
- Pacientes en hemodiálisis
- Pacientes con infección por VIH, hepatitis C, diabetes, trasplantados y pacientes con enfermedades que cursan con inmunosupresión
- Personal que realiza o aplica tatuajes y personas con tatuajes.
- Personal que realiza o se hace perforaciones en el cuerpo (para colocación de aretes, dijes u otros)
- Pacientes sometidos a cirugías y procedimientos dentales
- Personas que se realizan acupuntura
- Personal de instituciones penitenciarias, orfanatorios y enfermos mentales

CUADRO 2
SUGERENCIAS Y RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN DE HEPATITIS B

1. Introducción de la vacuna contra el virus B en el Esquema Nacional de Vacunación.
 - Aplicación a todos los niños a los dos, cuatro y seis meses de edad
 - Aplicación a adolescentes jóvenes
2. Aplicación de la vacuna contra el virus B a individuos en grupos de alto riesgo (*Cuadro 1*).
3. Estandarizar las condiciones, tiempo de desinfección y esterilización de instrumental y accesorios empleados en consultorios médicos, odontológicos, peluquerías, clínicas de belleza, etc.
 - Material crítico (con penetración a tejido): esterilización (autoclave, gas y químico)
 - Material semicrítico (contacto externo con tejidos): desinfección por 30 minutos
4. Búsqueda sistemática de portadores del virus B de la hepatitis en pacientes que serán sometidos a intervenciones quirúrgicas o en mujeres embarazadas.
5. Prevención en grupos especiales.
 - Neonatos de madres con hepatitis B: vacunación inmediata postparto (primeras 12 horas) y aplicación de una dosis de gammaglobulina hiperinmune. La dosis recomendada de gammaglobulina hiperinmune es de 0.04-0.07 mL/kg en adultos y de 0.5 mL/kg en neonatos.
 - Trabajadores de la salud con exposición accidental con sangre o derivados: aplicación de gammaglobulina hiperinmune, vacuna contra el virus B o nada según el estado serológico del accidentado.
 - Individuos con contacto sexual con portadores del virus de la hepatitis B: aplicación de gammaglobulina hiperinmune y vacuna
 - Pacientes con insuficiencia renal: dosis doble de vacuna
 - Pacientes con hepatitis B crónica sometidos a trasplante de hígado: Utilización de gammaglobulina hiperinmune y un nucleótido o nucleósido análogo.

MMRWR 1991;40:1-7.

b) Marcadores serológicos. La prueba serológica que confirma el diagnóstico de hepatitis B aguda es la variedad IgM del anti-HBc. También se identifican grados variables de replicación viral con HBeAg positivo y VHB-ADN. El cuadro serológico se completa con el HBsAg. La recuperación de la hepatitis B aguda se asocia a desaparición de los antígenos, aparición de los anticuerpos correspondientes (anti-HBs, anti-HBe e IgG anti-HBc) y disminución progresiva del VHB-ADN hasta su desaparición. Los criterios serológicos de hepatitis B en sus diferentes presentaciones y estadios se muestran en el *cuadro 5*.

Hepatitis B crónica

La presentación más común de hepatitis B crónica es con elevación asintomática de las aminotransferasas. Algunos pacientes presentan únicamente fatiga o

debilidad. También pueden detectarse pacientes con aminotransferasas normales o enfermedad avanzada con manifestaciones clínicas o estigmas de insuficiencia hepática crónica (compensada o descompensada).

a) Marcadores bioquímicos. De acuerdo con el estadio de la enfermedad, pueden fluctuar los niveles séricos de las aminotransferasas, la bilirrubina y el tiempo de protrombina. Conforme la enfermedad avanza pueden detectarse grados variables de disminución en los niveles de albúmina o prolongación del tiempo de la protrombina.

b) Marcadores serológicos y virológicos. Los pacientes con hepatitis viral B crónica son HBsAg positivos. Cuando la replicación es alta se detecta positividad al HBeAg y cargas virales altas (VHB-ADN $> 10^6$). Los

CUADRO 3
NOMENCLATURA INTERNACIONAL DE ANTÍGENOS Y ANTICUERPOS DEL VHB

HBsAg:	Antígeno de superficie del virus de hepatitis B
Anti-HBs:	Anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de hepatitis B
HBeAg:	Antígeno “e” del virus de hepatitis B
Anti-HBe:	Anticuerpo contra el antígeno “e” del virus de hepatitis B
HBcAg:	Antígeno core del virus de hepatitis B
Anti-HBc:	Anticuerpo contra el antígeno core del virus de hepatitis B
ADNccc:	ADN circular cerrado covalentemente

pacientes portadores con carga viral baja (VHB -ADN $<10^4$) se presentan sin HBeAg y típicamente con positividad al anti-HBe. Los portadores con carga viral baja tienen un perfil similar a los pacientes con mutación pre-core, sin embargo estos últimos presentan cargas virales típicamente altas (VHB-ADN $>10^4$) (*Cuadro 5*). La prueba más sensible para identificar presencia de replicación viral es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Existen otras pruebas alternativas para medir el ADN viral. La sensibilidad y rango de detección viral varía de acuerdo con el tipo de prueba utilizada.

c) Genotipos virales. Existen ocho genotipos del VHB (A-H), basados en diferencias en la secuencia del ADN. La distribución varía de acuerdo al área geográfica. En Norteamérica el genotipo más común es el A, y en Centro y Sudamérica el genotipo G. La relación existente entre el genotipo, la progresión de la enfermedad, la respuesta a tratamiento y su utilidad en estudios epidemiológicos empieza a conocerse. Es esperable que el uso de genotipos en la práctica clínica se generalice en el futuro.

d) Marcadores histológicos. La biopsia hepática no es necesaria para confirmar el diagnóstico de hepatitis B crónica; sin embargo, su utilidad radica en su objetividad para medir la actividad necroinflamatoria y la fibrosis. También es útil para establecer diagnósticos diferenciales. Con técnicas de inmunohistoquímica puede identificarse el HBcAg en el núcleo de los hepatocitos y el HBsAg en el citoplasma (aspecto del citoplasma en “vidrio esmerilado”). La biopsia hepática puede realizarse como un procedimiento percutáneo “ciego” o bajo guía radiológica (ultrasonido o tomografía computada). En pacientes con contraindicaciones para biopsia hepática percutánea (tiempos de coagulación prolongados, trombocitopenia, ascitis, etc.) el procedimiento puede realizarse por vía transyugular.

PROGRESIÓN

La historia natural de la infección por VHB es compleja y variable. Los factores más relevantes que influyen en su historia natural se muestran en el *cuadro 6*. La infección crónica por VHB es un proceso dinámico con fases de alta y baja replicación, basado en la interacción del virus y el huésped. Existen tres fases potenciales:

1. Inmunotolerancia. (HBsAg +, HBeAg +, VHB-ADN elevado, ALT normal o elevada): Representa: fase de replicación viral
2. Inmunoactividad. (ALT elevada, disminución VHB-ADN): Representa una respuesta inmune contra hepatocitos infectados
3. Baja o no replicación. (Desaparición del HBeAg, aparición de anti-HBe, VHB-ADN bajo o no detectable, ALT normal): Representa remisión de la actividad necroinflamatoria del hígado.

La duración de estas fases es variable. Depende de los factores pronósticos (*Cuadro 6*).

La posibilidad de seroconversión espontánea en pacientes con HBeAg + es de 50-70% a 5-10 años. Los factores predictivos asociados a seroconversión espontánea son: edad avanzada, género femenino, y niveles altos de aminotransferasas. Los pacientes sin HBeAg cursan con niveles fluctuantes de aminotransferasas y viremia. La remisión sostenida es poco frecuente.

El estado de portador inactivo (*Cuadros 4 y 5*), se caracteriza por la presencia de HBsAg positivo, ADN viral bajo o no detectable, ALT normal y actividad necroinflamatoria baja o nula. El significado de detectar niveles bajos de ADN aún no se ha definido. En 20-30% de los casos puede haber reactivación de la hepatitis. La tasa anual de eliminación del HBsAg es 1-2%.

CUADRO 4
DEFINICIÓN DE LAS VARIEDADES DE HEPATITIS B

Hepatitis B aguda

Enfermedad necroinflamatoria aguda del hígado con evidencia virológica, bioquímica y clínica de infección y enfermedad activa por el VHB

Hepatitis B resuelta

Infección previa con el VHB sin evidencia virológica, bioquímica o histológica de infección o enfermedad activa

Hepatitis B crónica

Enfermedad necroinflamatoria crónica del hígado causada por la infección persistente del VHB. Puede subdividirse en hepatitis B crónica con HBeAg positivo o con HBeAg negativo (mutación precore)

Estado de portador inactivo

Infección persistente por el VHB, con HBsAg, sin marcadores de replicación viral en suero, sin evidencia de enfermedad necroinflamatoria y aminotransferasas normales

Exacerbación aguda de hepatitis B

Elevaciones intermitentes de aminotransferasas a más de 10 veces el valor normal.

Reactivación de hepatitis B

Reaparición de enfermedad necroinflamatoria aguda del hígado en una persona con hepatitis B resuelta o en un portador inactivo

Depuración de HBeAg

Pérdida del HBeAg en una persona HBeAg positivo

Seroconversión de HBeAg

Pérdida del HBeAg y detección de anti-HBe asociada a disminución del VHB-ADN en suero a $< 10^5$ copias/mL

Reversión de HBeAg

Reaparición de HBeAg en una persona previamente HBeAg negativo y anti-HBe positivo

Coinfección

Coexistencia del VHB con otros virus, incluyendo hepatitis D, hepatitis C y VIH, entre otros

Hepatitis B oculta

Coexistencia de HBsAg negativo, anti-HBs positivo o negativo, con presencia del VHB-ADN en sangre periférica

Hepatitis fulminante

Cambios en el estado mental del paciente (encefalopatía hepática), coagulopatía, falla orgánica múltiple. Alta tasa de mortalidad.

Keeffe, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 87-106. Lok A, McMahon B. *Hepatology* 200; 34: 1225-41.

En pacientes con hepatitis B crónica que desarrollan cirrosis, la incidencia anual de descompensación hepática es 3%. Las manifestaciones principales de descompensación son ascitis (49%), ictericia (12%) y sangrado variceal (9%). En 30% de los pacientes se presenta más de una complicación.

Los pacientes con VHB pueden desarrollar hepatocarcinoma a partir de hepatitis crónica. El ADN viral se integra al genoma del huésped, provocando mutaciones y muchas veces hepatocarcinogénesis. El riesgo de hepatocarcinoma en hepatitis B crónica es 0.2-0.6% por año y se incrementa a 2% por año ante la presencia de cirrosis. El riesgo de carcinoma hepatocelular es ma-

yor en pacientes con replicación viral activa. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de hepatocarcinoma se muestran en el cuadro 7. La tasa de mortalidad es de 14-20% a cinco años en pacientes con cirrosis compensada, y 70-86% en enfermos con cirrosis descompensada.

**EVALUACIÓN PARA TRATAMIENTO
DE PACIENTES CON HEPATITIS B CRÓNICA**

Los enfermos con infección crónica por virus B de la hepatitis deben ser sometidos a una evaluación inicial así como un seguimiento. Esta evaluación se muestra en el cuadro 8.

CUADRO 5
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS POR BIOLOGÍA MOLECULAR, BIOQUÍMICA E HISTOLOGÍA

Hepatitis B aguda

HBsAg, IgM anti-HBc, HBeAg positivo. VHB-ADN $>10^5$ copias/mL. Elevación de ALT/AST. Habitualmente no se requiere de biopsia hepática

Hepatitis B resuelta

HBsAg y HBeAg negativos. Anti-HBc, anti-HBs y anti-HBe positivos. VHB-ADN indetectable, ALT/AST normales

Hepatitis B crónica

HBsAg positivo por > 6 meses, anti-HBc total positivo. VHB-ADN $>10^5$ copias/mL, HBeAg positivo o HBeAg negativo (mutación precore). Elevación persistente o intermitente de ALT/AST, biopsia hepática con actividad necroinflamatoria y grados variables de fibrosis.

Estado de portador inactivo

HBsAg positivo por > 6 meses, HBeAg negativo. Anti-HBe positivo. VHB-ADN $<10^5$ copias/mL. ALT/AST persistentemente normales. Biopsia hepática sin actividad o mínima actividad necroinflamatoria.

Seroconversión de HBeAg

HBeAg negativo, anti-HBe positivo. El cambio se asocia a disminución de la carga viral (VHB-ADN $< 10^5$ copias/mL)

Hepatitis B oculta

HBsAg negativo, anti-HBs positivo o negativo. VHB-ADN $> 10^5$ copias/mL

Mutación pre-central (“pre-core”)

Mutación del VHB en la región precentral o precore o del promotor del core. El HBeAg no se produce o no se secreta. El paciente es HBeAg negativo, anti-HBe positivo y el VHB-ADN es positivo.

Variante YMDD

Mutación del VHB en la región de la transcriptasa reversa. Aparece durante el tratamiento con lamivudina, y se asocia a reaparición de ADN viral y elevación de ALT, recaída histológica y reactivación clínica. Se han descrito mutaciones en la región de la transcriptasa reversa asociadas al empleo de otros nucleósidos y nucleótidos análogos.

Keffe, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 87-106. Lok A, McMahon B. *Hepatology* 2001; 34: 1225-41.

BIOPSIA HEPÁTICA

El propósito de la biopsia hepática es:

1. Evaluar el grado de daño hepático.
2. Eliminar otras causas de daño hepático.
3. El diagnóstico histológico de la hepatitis crónica B debe incluir:
 - a) Etiología
 - b) Grado (actividad necroinflamatoria)
 - c) Estadio (cantidad de fibrosis)

La biopsia hepática es un procedimiento que puede tener complicaciones. Éstas deberán ser discutidas con el paciente. No es recomendable el uso rutinario y repe-

tido de biopsias en el seguimiento de pacientes con hepatitis B crónica. El tamaño ideal de la biopsia percutánea es de 15 mm. No es recomendable realizar biopsias en cuñas. Se pueden utilizar tinciones de inmunohistoquímica para la detección de HBsAg y HBcAg.

MANEJO Y PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DE HEPATITIS CRÓNICA B

El objetivo del tratamiento de la hepatitis B crónica es erradicar o suprimir la replicación del virus B y prevenir la progresión a cirrosis, insuficiencia hepática y desarrollo de hepatocarcinoma.

En México, los tratamientos disponibles y aprobados para hepatitis B crónica son: interferón alfa y adefovir

CUADRO 6
FACTORES PRONÓSTICOS DE PROGRESIÓN EN HEPATITIS B

- Género masculino
- Edad de adquisición de la infección
 - Etapa perinatal → cronicidad 90%
 - Niñez (1-5 años) → cronicidad 30%
 - Edad adulta → cronicidad 5%
 - Hepatitis crónica → cirrosis 2-10%
- Nivel de replicación del VHB
- Persistencia de HBsAg y HBeAg en sangre
- Producción de HBeAg
 - HBeAg positivo → progresión a cirrosis 2-5% por año; seroconversión 50-70% a 10 años
 - HBeAg negativo → progresión a cirrosis 8-10% por año; seroconversión rara
- Presencia de fibrosis en la biopsia
- Estado inmune del huésped
 - Edad avanzada → mayor riesgo de progresión a cirrosis
- Coinfección o sobreinfección con otros virus (C,D)
- Uso concomitante de alcohol

CUADRO 7

**FACTORES DE RIESGO PARA HEPATOCARCINOMA EN
HEPATITIS B CRÓNICA**

- Género masculino
- Edad > 40 años
- Historia familiar de hepatocarcinoma
- HBeAg positivo
- Coinfección con virus C
- Coinfección o sobreinfección con virus D
- Presencia de cirrosis
- Uso concomitante de alcohol

dipivoxil. Lamivudina ha sido exclusivamente aprobada para el tratamiento de pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH); sin embargo, como ocurre con otros medicamentos cuya indicación primaria es otra, este nucleósido también se utiliza en pacientes con hepatitis B crónica. Existen múltiples medicamentos en fase de desarrollo clínico (entecavir, tenofovir, timosina, interferón pegilado, telbivudina, emtricitabina, clevudina) que están siendo evaluados en diversos ensayos a nivel mundial y que probablemente serán agregados a la lista de tratamientos disponibles en el futuro cercano.

Las combinaciones medicamentosas aún requieren de estudios de investigación más amplios para asegurar sus ventajas. Algunos estudios que utilizaron lamivudina e interferón en combinación sugieren efectos benéficos potenciales. El uso de nucleósidos o nucleótidos en combinación con interferón pegilado está siendo evaluado en la actualidad. La terapia combinada

parece ser un camino lógico hacia el futuro, sin embargo, la eficacia de este concepto terapéutico aún deberá confirmarse.

Los *cuadros 9 y 10* muestran las estrategias de tratamiento en pacientes HBeAg positivo y pacientes HBeAg negativo.

DOSIS UTILIZADAS DE LOS MEDICAMENTOS

Interferón alfa

Diez millones de unidades (10 MUI) por vía subcutánea cada 3er día o cinco millones de unidades (5 MUI) diarios por 16-24 semanas. Este tratamiento encuentra su mejor indicación en pacientes con enfermedad hepática crónica (HBeAg positivo o negativo). No debe indicarse en enfermos con cirrosis hepática descompensada.

Adefovir dipivoxil

Por vía oral: 10 mg diarios. Su eficacia y tolerabilidad han sido demostradas. Este tratamiento es útil en pacientes con hepatitis crónica (HBeAg positivo o negativo), cirrosis (compensada o descompensada) y en resistentes a lamivudina. La duración del tratamiento es un tema en debate. Mientras que algunos autores sugieren tratamientos indefinidos (supresión), otros suspenden el tratamiento toda vez que no hay indicios de replicación activa (HBeAg negativo, Anti-HBe positivo y VHB-ADN negativo).

CUADRO 8
EVALUACIÓN DE TRATAMIENTO DE ENFERMOS CON HEPATITIS B CRÓNICA

Evaluación inicial

- Historia clínica
- Pruebas de laboratorio que evalúen la enfermedad hepática: biometría completa con cuenta plaquetaria, ALT, AST, FA, bilirrubinas, albúmina, tiempo de protrombina.
- Pruebas que midan la presencia y replicación del virus B: HBsAg, HBeAg, VHB-ADN
- Pruebas para establecer un diagnóstico diferencial: Anti-VHC, autoinmunidad, hemocromatosis, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina, etc.
- Pruebas de monitoreo para hepatocarcinoma: alfa-fetoproteína y ultrasonido hepático
- Biopsia hepática

Sugerencias para seguimiento de pacientes que no son candidatos a tratamiento

Paciente con hepatitis B crónica HBe Ag-positivo con VHB-ADN $> 10^5$ copias/mL y ALT normal:

- ALT cada 3 a 6 meses
- Considerar biopsia hepática y/o tratamiento si ALT aumenta
- Monitoreo de carcinoma hepatocelular

CUADRO 9
RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON HBEAG POSITIVOS

HBeAg	VHB-AADN	ALT	Recomendaciones
Positivo	$< 10^5$	Normal	No tratar, monitorizar cada 6-12 meses Considerar tratamiento en pacientes con daño hepático aún ante baja replicación viral
Positivo	$\geq 10^5$	Normal	Considerar biopsia. Usar interferón, adefovir o lamivudina
Positivo	$\geq 10^5$	Elevada	Interferón, adefovir o lamivudina.

Lamivudina

No está oficialmente registrada en México para el tratamiento de la infección de VHB. En México la formulación existente es en suspensión de 50 mg/5 mL y tabletas de 150 mg (dosis para el tratamiento de VIH). En otros países hay una formulación específica de 100 mg para el tratamiento de la hepatitis B crónica. Salvo en resistentes a lamivudina, este nucleósido puede utilizarse en los mismos grupos de pacientes anotados para adefovir dipivoxil.

Ante el empleo de lamivudina o adefovir dipivoxil en pacientes con insuficiencia renal es necesario ajustar la dosis de acuerdo con la depuración de creatinina.

CRITERIOS DE RESPUESTA

Existen varios criterios para determinar que el paciente ha tenido respuesta al tratamiento (*Cuadro 11*). Dentro de éstos tenemos: normalización o mejoría de las aminotransfe-

rasas, negativización o disminución de la carga viral, desaparición de los antígenos y seroconversión (aparición de anti-HBe y anti-HBs), y mejoría en los parámetros histológicos de actividad necroinflamatoria y fibrosis.

La respuesta terapéutica puede ser parcial, total o sostenida (*Cuadro 12*). En el primer caso hay mejoría en los parámetros analizados (*Cuadro 11*) sin alcanzar el criterio de respuesta total. En el caso de respuesta sostenida, hay negativización de todos los criterios de infección activa, es decir, normalización de las aminotransferasas, negativización de los marcadores serológicos, incluyendo aparición de anti-HBs, y mejoría en el puntaje necroinflamatorio.

PACIENTES RESISTENTES A LAMIVUDINA

La resistencia a lamivudina se define como elevación de ALT, elevación en los niveles séricos del VHB-ADN, regresión de la mejoría histológica y en algunos casos progresión de la enfermedad hepática con exacerbacio-

nes graves. La mutación resistente puede presentarse en pacientes con hepatitis crónica, cirrosis compensada y descompensada, en pacientes trasplantados de hígado y en coinfectados con VIH. Existen factores predictivos de resistencia a lamivudina: niveles altos del VHB-ADN antes del tratamiento, índice de masa corporal elevado, sexo masculino y raza (especialmente en no-asiáticos). La incidencia de resistencia a lamivudina es directamente proporcional al tiempo de utilización de este nucleósido análogo: 19-27% a un año, 44% a dos años y 60% a cuatro años (promedio de 20% por año de tratamiento).

El tratamiento recomendado en resistentes a lamivudina es adefovir dipivoxil en monoterapia (10 mg/día por vía oral).

PACIENTES CON CIRROSIS

El tratamiento con interferón alfa es efectivo y seguro en pacientes con cirrosis compensada; sin embargo, no deberá utilizarse en pacientes con cirrosis descompensada.

En pacientes con cirrosis compensada con carga viral $\geq 10^4$ copias/mL (10,000 c/mL) con o sin HBeAg positivo, el tratamiento de primera elección es lamivudina o adefovir. Los pacientes cirróticos compensados con carga viral baja ($< 10^4$ copias/mL) podrían ser únicamente vigilados; si se opta por el tratamiento se indicará lamivudina o adefovir.

Todos los pacientes cirróticos descompensados con carga viral igual $> 10^3$ copias/mL deben ser considera-

CUADRO 10

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON HBEAG NEGATIVOS

HBeAg	VHB-ADN ^a	ALT	Recomendaciones
Negativo	$< 10^5$	Normal	No tratar, monitorizar cada 6-12 meses. Considerar tratamiento en pacientes con daño hepático conocido aún con baja replicación
Negativo	$\geq 10^5$	Normal	Eficacia baja para IFN, adefovir o lamivudina. Considerar biopsia y si existe enfermedad, tratar.
Negativo	$\geq 10^5$	Elevada	Adefovir, lamivudina, o IFN En pacientes con VHB-ADN alto usar adefovir o lamivudina

^a = Copias/mL. Modificadas de Keeffe E, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 87-106.

CUADRO 11

CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Criterios de respuesta al tratamiento	Parámetros
Bioquímico	Normalización o mejoría de aminotransferasas
Viroológico	Negativización o disminución del VHB-ADN
Serológico	Desaparición del HBeAg y seroconversión anti-HBe, desaparición del HBsAg y seroconversión anti-HBs
Histológico	Disminución o desaparición de la actividad necroinflamatoria y de la fibrosis

CUADRO 12

ETAPAS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

	Parcial	Completa	Sostenida
ALT	Disminución del 50%	Normales	Normales
ADN	Disminución 2 log ó $< 10^5$ c/mL	ADN $< 10^2$ copias/ml	Negativo
Histología	Mejoría	Mejoría	Mejoría
Serología	Sin cambios	HBeAg(-), anti-HBe(+)	HBsAg (-), anti-HBs (+)

CUADRO 13
RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CIRROSIS

HBeAg	VHB ADN ^a	Cirrosis	Recomendaciones
Positivo o Negativo	< 10 ⁴	Compensada	Adefovir, interferón o lamivudina. Observar
Positivo o Negativo	≥ 10 ⁴	Compensada	Adefovir, interferón o lamivudina.
Positivo o Negativo	≥ 10 ³	Descompensada	Se prefiere adefovir por su bajo índice de mutantes resistentes Adefovir se prefiere por su baja tasa de mutantes resistentes. Evaluación para trasplante hepático

^a = Copias/mL

Número de copias de VHB-ADN según el exponente (base 10)

10 ¹	10 copias/mL
10 ²	100 copias/mL
10 ³	1,000 copias/mL
10 ⁴	10, 000 copias/mL
10 ⁵	100,000 copias/mL
10 ⁶	1,000,000 copias/mL

dos para tratamiento. Adefovir es la primera elección; el adefovir se prefiere por su baja generación de mutantes resistentes. La duración del tratamiento en los cirróticos debe ser indefinida con seguimientos periódicos (cada 2-3 meses) (*Cuadro 13*).

GRUPOS Y POBLACIONES ESPECIALES

Coinfección con virus de inmunodeficiencia humana y virus B

La coinfección del virus B y el virus de la inmunodeficiencia humana tienen una prevalencia de 7 a 10% en México. El VIH y el VHB comparten formas de transmisión. El VHB es transmitido más eficientemente que el VIH tanto en hombres que tienen sexo con hombres, como en usuarios de drogas endovenosas. El 50% a 90% de los pacientes con VIH tienen evidencia de infección antigua por VHB. En nuestro país alrededor de 8% de pacientes con VIH tienen hepatitis crónica.

El VIH modifica la historia natural de la infección por VHB:

- Tasa más alta de cronicidad.
- Niveles más altos de replicación.
- Tasa más baja de pérdida espontánea del HBeAg
- Tasa más baja de seroconversión anti-HBe
- El efecto de la coinfección sobre la progresión de VIH no está claramente definido.

Recomendaciones de tratamiento en coinfección VIH-VHB. Este grupo de pacientes debe ser individualizado para el tratamiento. Las dosis recomendadas de los diferentes medicamentos se muestran a continuación:

1. Lamivudina. Es efectiva en ambas infecciones VIH y VHB. La dosis habitual para VHB es de 100 mg al día y para VIH 150 mg. Ante coinfección, la tasa de mutaciones resistentes a lamivudina es cercana a 90% con tratamientos prolongados.
2. Adefovir dipivoxil. Adefovir no es efectivo contra VIH. Adefovir (10 mg diarios) es efectivo (contra el VHB) como monoterapia para pacientes infectados con o sin resistencia a lamivudina. Logra disminuir el VHB-ADN y normalizar las aminotransferasas.

Otras alternativas

1. Pacientes que requieren tratamiento para VIH, pero no para VHB:
 - a) Tratamiento: HAART (Highly Active Anti Retroviral Therapy). Preferentemente no incluir lamivudina o tenofovir.
2. Pacientes que requieren tratamiento para VIH y para VHB.
 - Tratamiento: HAART.
 - a) Preferentemente dos agentes activos contra VHB. En pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, se recomienda lamivudina + tenofovir.

En pacientes con uso previo de lamivudina, se recomienda no suspenderla y agregar adefovir.

Coinfección con virus de la hepatitis B y C

La coinfección de hepatitis B y C se asocia a una enfermedad de curso más acelerado. Se observa con mayor frecuencia en drogadictos endovenosos. Existe un fenómeno de interferencia viral que induce la expresión de una infección más que la otra. Suele predominar la infección por VHC.

Recomendaciones de tratamiento para coinfección por virus B y C. En pacientes coinfecados se debe utilizar el tratamiento estándar de interferón pegilado y ribavirina. Realizar una prueba de PCR del virus de la hepatitis B a los tres meses, si es negativa continuar el tratamiento. Si la prueba de PCR no muestra cambios, agregar al tratamiento adefovir o lamivudina

Coinfección con virus delta

1. Coinfección (hepatitis B y D agudas).
 - a) Tiene alta mortalidad y presentación clínica grave. Evoluciona pocas veces a la cronicidad.
2. Superinfección (hepatitis D aguda en portador crónico del VHB)
 - a) Exacerbación clínica en pacientes con hepatitis B crónica
 - b) Evolución frecuente a la cronicidad
 - c) Mayor frecuencia de complicaciones (cirrosis, descompensación y CHC)

Recomendaciones de tratamiento en coinfección hepatitis B y D. El objetivo del tratamiento es suprimir la replicación del VHD, esto se acompaña de la normalización de aminotransferasas y de mejoría histológica.

- La eficacia del INF alfa es menor que en pacientes únicamente infectados con VHB
- Se recomienda el uso de dosis elevadas de INF por plazos largos 9 MU tres veces por semana por un año y posteriormente dosis de mantenimiento

Pacientes en quimioterapia e inmunosupresión con VHB

La infección por VHB se reactiva en 20 a 50% de los portadores crónicos que se someten a inmunosupresores

o quimioterapia. En pacientes que serán sometidos a estos tratamientos deberá iniciarse tratamiento con lamivudina o adefovir de manera profiláctica. El tratamiento se iniciará 2-4 semanas antes del inicio de la quimioterapia o la inmunosupresión y se continuará por el tiempo necesario, suspendiéndose 3-6 meses después de haber suspendido la inmunosupresión o quimioterapia.

Hepatitis B en niños

Los niños que adquieren la infección por VHB durante el periodo perinatal, tienen 90% de riesgo de desarrollar hepatitis B crónica. La mayoría de estos pacientes tienen aminotransferasas normales y cambios necroinflamatorios mínimos en la biopsia hepática. Pueden evolucionar asintomáticos hasta desarrollar complicaciones de enfermedad hepática avanzada o cirrosis hepática.

La principal estrategia en niños, es prevenir la infección promoviendo la vacunación universal. Los medicamentos disponibles para hepatitis crónica B en niños son interferón alfa o lamivudina con criterios semejantes a los utilizados en adultos. La dosis de interferón es de seis millones de unidades (6MUI) por m^2 de superficie corporal tres veces por semana con un máximo de 10 millones de unidades (10 MUI). La dosis de lamivudina es de 3 mg/kg/día con un máximo de 100 mg/día. El tratamiento óptimo en el futuro irá de la mano de la introducción de medicamentos más eficaces, con menos efectos secundarios, y con respuestas sostenidas prolongadas.

Hepatitis B y embarazo

Lamivudina y adefovir son medicamentos catalogados como categoría C. Se sugiere posponer el tratamiento ante enfermedad hepática leve. Se debe considerar el tratamiento durante el tercer trimestre con objeto de disminuir el riesgo de transmisión al neonato. El recién nacido deberá recibir inmunoglobulina hiperinmune y vacunación contra la hepatitis B.

Vigilancia de pacientes con hepatitis B y resistencia al tratamiento

Se confirma resistencia al tratamiento antiviral al detectar un incremento de 1-log10 (ejemplo: 1,000 a 10,000 copias de VHB-ADN). En pacientes bajo terapia con lamivudina el monitoreo de mutantes resistentes es cada 3-6 meses. En enfermos tratados con adefovir los ran-

gos de tiempo de monitoreo de resistencia son más laxos y en general se inician hacia el segundo año de tratamiento.

TRASPLANTE DE HÍGADO

Los pacientes con cirrosis hepática descompensada deben ser evaluados, y de ser posible, listados en un programa de trasplante hepático. Se recomienda que estos pacientes sean inmediatamente tratados, de preferencia con adefovir, para lograr la supresión del virus y la compensación del paciente antes del trasplante. El uso de lamivudina en estos casos es discutible dado el riesgo de generación de mutaciones resistentes, exacerbación de la enfermedad y muerte.

En el periodo postrasplante, la tasa de supervivencia del paciente y del aloinjerto es apropiada toda vez que se utilice inmunoprofilaxis con gammaglobulina hiperimmune y un nucleósido o nucleótido análogo ($> 70\%$ a cinco años). Los protocolos de tratamiento profiláctico varían según cada programa de trasplante. Ejemplo de profilaxis:

- IGHB 10,0000 UI, intravenoso, fase antihepática.
- IGHB 10,0000 UI, intravenoso, diario por seis días en el postoperatorio inmediato.
- IGHB 10,0000 UI, intravenoso, mensualmente, manteniendo títulos de anti-HBs $> 100-500$ mIU/mL según el grado de replicación antes del trasplante y un nucleósido o nucleótido análogo.

El uso combinado de gammaglobulina hiperimmune y lamivudina o adefovir aumenta la supervivencia a niveles equivalentes a lo observado en pacientes transplantados por otras etiologías y disminuye la tasa de recurrencia (alrededor del 10%). En los casos en donde se detecta recurrencia de la enfermedad postrasplante debe iniciarse tratamiento con adefovir o lamivudina.

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer a los profesores mexicanos que compartieron sus experiencias y conocimientos para poder desarrollar este Primer Consenso y Guías Prácticas de Tratamiento en Hepatitis B. Al Dr. Mauricio Lisker Melman un especial reconocimiento a su profesionalismo y buena disposición de enseñanza como profesor invitado. De igual manera a la Casa Glaxo-Smith-Kline por su apoyo irrestricto para la realización de este even-

to. Gracias al Dr. Octavio Gómez Escudero por su ayuda y colaboración en el manuscrito y mi agradecimiento a la LDG Adriana Gómez Muñoz por su excelente asistencia en la redacción de estas guías.

Dr. Eduardo R Marín-López

Presidente Asociación Mexicana de Gastroenterología 2004

Profesor invitado

Dr. Mauricio Lisker-Melman

Washington University
Saint Louis Missouri, EUA.

Profesores Nacionales

Jesús Aguirre García

Hospital General de México
México, D.F.

Roberto Calva Rodríguez

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Puebla, Pue.

Octavio Campollo Rivas

Centro Universitario de Ciencias de la Salud
Guadalajara, Jal.

Roberto Cervantes

Instituto Nacional de Pediatría
México, D.F.

Laura Esthela Cisneros Garza

Hospital Regional UMAE No. 25, IMSS
Monterrey, N.L.

Margarita Dehesa Violante

Hospital de Esp. CMN Siglo XXI, IMSS
México, D.F.

Judith Flores

Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, IMSS
México, D.F.

Julio Garrido Palma

Hospital Escuela O'Horan S.S.
Mérida, Yuc.

Sarai González Bueso

ISSEMYM
Toluca, Estado de México.

Octavio Gómez Escudero

Hospital General de Puebla
Puebla, Pue.

Solange Heller Rouassant

Hospital General CMN La Raza IMSS
México, D.F.

Alberto Juárez Navarro

Hospital Especialidad CMN Siglo XXI, IMSS
México, D.F.

David Kershenobich Stalnikowitz

Medicina Experimental U.N.A.M.
México, D.F.

René Malé Velázquez

Hospital del Carmen, Guadalajara, Jal.
Guadalajara, Jal.

Eduardo Marín López

Sociedad Española de Beneficencia de Puebla
Puebla, Pue.

Ricardo Mondragón Sánchez

ISSEMYM
Toluca, Estado de México

Rosario Moreno Alcazar

Hospital Especialidad CMN Siglo XXI, IMSS
México, D.F.

Linda Muñoz Espinosa

Hospital Universitario de Monterrey
Monterrey, Nuevo León.

Francisco Ochoa Carrillo

Instituto Nacional de Cancerología
México, D.F.

Marco Antonio Olivera

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
México, D.F.

Arturo Panduro Cerdá

Hospital Civil de Belén
Guadalajara, Jal.

Jorge Luis Poo Ramírez

CIF-BIOTEC, Fundación Clínica Médica Sur
México, D.F.

Mayra Ramos Gómez

Hospital General “20 de Noviembre”, ISSSTE
México, D.F.

Ma. Teresa Rizo Robles

Hospital General CMN La Raza IMSS
México, D.F.

José Ignacio Santos Preciado

Hospital Infantil de México
México, D.F.

Laura Verónica Sánchez

Hospital Civil de Belén
Guadalajara, Jal.

Francisco Sánchez Ávila

Fundación Clínica Médica Sur
México, D.F.

Sergio Arturo Sánchez Guerrero

Centro Nacional de Transfusión Sanguínea
México, D.F.

Luis Enrique Soto Ramírez

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
México, D.F.

Rocío Torres

Hospital General CMN La Raza IMSS
México, D.F.

Patricia Volkow Fernández

Instituto Nacional de Cancerología
México, D.F.

Enrique Wolpert Barraza

Clínica Lomas Altas
México, D.F.

REFERENCIAS**Epidemiología y prevención**

1. Alter M. Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Sem Liv Dis* 2003; 23: 39-46.
2. McQuillan GM, Coleman PJ, Kruszon-Moran D, et al. Prevalence of hepatitis B virus infection in the United States. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1976 through 1994. *Am J Public Health* 1999; 89: 14-18.
3. Locarnini S, McMillan J, Bartholomeusz A. The hepatitis B virus and common mutants. *Sem Liv Dis* 2003; 23: 20.

4. Kershenobich D, Hurtado R, Collawn, C, et al. *Rev Invest Clin* 1990; 4: 251-6.
5. Alberu, J, Lisker-Melman M., Gonzalez M, et al. *Transplant Proc* 1996; 28(6): 3298.
6. Tanaka J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. *Vaccine* 2000; 18(Suppl. 1): S17-9.

Diagnóstico

7. Lok A, McMahon B. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 1225-41.
8. Lung C, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003; 362: 2089-94.
9. Lee W. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.
10. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 617-24.
11. Mendez-Sanchez N, Aguilar-Ramirez JR, Reyes A, et al. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol* 2004; 3(1): 30-3.

Progresión

12. McMahon BJ, Alward WLM, Hall DB, et al. Acute hepatitis B infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985; 151: 599-603.
13. De Jongh FE, Janssen HL, de Man RA, et al. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992; 103: 1630-5.
14. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Sem Liv Dis* 2003; 23: 47-58.

Tratamiento y recomendaciones de manejo

15. Keeffe E, Dieterich D, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatology* 2004; 2: 87-106.
16. Lok A, Heathcote J, Hoofnagle J. Management of hepatitis B: 2000-Summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120: 1828-53.
17. Esteban R. Management of chronic hepatitis B. *Sem Liv Dis* 2002; 22(S1): S1-S6.
18. Hadziyannis S, Papatheodoridis G, Vassilopoulos D. Treatment of HbeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *Sem Liv Dis* 2003; 23: 81-8.
19. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808-16.
20. Hadziyannis SJ, Tassopoulos N, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 800-7.
21. Heathcote J. Treatment of HBe antigen-positive chronic hepatitis B. *Sem Liv Dis* 2003; 23: 69-80.
22. Marcellin P. Advances in therapy for chronic hepatitis B. *Sem Liv Dis* 2003; 23: 33-6.

Grupos especiales

23. Fontana R. Management of patients with decompensated HBV cirrhosis. *Sem Liv Dis* 2003; 23: 89-100.
24. Broderick A, Jonas M. Hepatitis B in Children. *Sem Liv Dis* 2003; 23: 59-68.
25. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study. *Lancet* 2001; 358: 718-23.
26. Puoti M, et al. *AIDS Rev* 2002; 4: 27-35.
27. Thomas C, et al. *AIDS Patient Care* 2003; 17: 623-33.