

Hepatitis B: Diagnóstico y manejo

Óscar Beltrán G. MD¹, Marta Rosas. MD², Martín Garzón O. MD³

RESUMEN

La infección por hepatitis B, junto a la Hepatitis C y la enfermedad hepática por alcohol, son las principales causas de cirrosis y hepatocarcinoma en el mundo con alta morbi-mortalidad. Recientemente, se han publicado las guías, para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con Hepatitis crónica por Virus B, de varias asociaciones científicas: La Asociación Americana para el estudio de las enfermedades hepáticas (AASLD), la Asociación Europea para el estudio del Hígado (EASL), la Asociación del Asia Pacífico para el estudio del hígado (APASL) y la Asociación Gastroenterológica Americana (AGA). Nosotros revisamos, basados en estas guías, el diagnóstico y la terapia actual para la hepatitis B crónica.

Palabras Clave

Hepatitis B, diagnóstico, tratamiento.

SUMMARY

Hepatitis B virus (VHB) infection, together with hepatitis C and alcohol abuse, is among the leading causes of cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) worldwide. It thus represents a relevant cause of morbidity and mortality. There have been many changes in the management of chronic hepatitis B in the past few years. The AASLD has published also updated it's the guidelines on chronic hepatitis B; the EASL has published its consensus statement, the APASL has published the second version of Asian-Pacific consensus of hepatitis B, and the panel of US hepatologist (AGA) has developed the practical a comprehensive algorithm for the diagnosis, treatment and monitoring of patients with chronic hepatic B. This paper will review the current therapy of chronic hepatitis B.

Key Words:

Hepatitis B, diagnostic, treatment.

INTRODUCCIÓN

Avances recientes en el diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) nos motivaron a realizar una revisión sobre los aspectos clásicos y nuevos de la hepatitis B, utilizando como base 4 guías publicadas por sociedades científicas: La Asociación Americana para el estudio de las enfermedades Hepáticas (AASLD) (1,2), La

Asociación Europea para el estudio del Hígado (EASL) (3)(4), La Asociación del Asia Pacífico para el estudio del Hígado (APASL) (5)(6) y la Asociación Gastroenterológica Americana AGA (7). Además, artículos recientes de revisión con gran factor de impacto (8,9) y las guías de práctica clínica sobre Hepatitis B de algunos países (10, 11,12)

¹ Internista Gastroenterólogo, Epidemiólogo clínico(c)

Clínica San Pedro Claver - Clínica J N Corpas

² Gastroenteróloga Hospital Central de la Policía

³ Internista Gastroenterólogo Hospital de la Samaritana.

Fecha recibido: 20/05/2005 - Fecha aceptado: 15/06/2005

LA HEPATITIS B ES UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

Se estima aproximadamente, que 350 millones de personas tienen evidencia de infección crónica por el VHB y por lo menos medio millón de portadores mueren por cirrosis hepática y cáncer hepático anualmente. (13) La prevalencia de la infección por VHB y los patrones de transmisión varían ampliamente en las diferentes regiones, oscilando entre un 8% en áreas altamente endémicas como África, Asia (excluyendo Japón), la Cuenca del Pacífico y la Cuenca amazónica; a menos del 2% en los países occidentales EEUU y Europa. En las áreas de alta endemicidad, 70% a 90% de la población general tiene evidencia serológica de infección por VHB antigua o reciente. En estas áreas, la infección es transmitida perinatal o tempranamente en la infancia (< 5 años), mientras, que en áreas de endemicidad intermedia y baja, es probable que la transmisión ocurra tardíamente en la infancia o en edad adulta por vía horizontal (sexual, drogas endovenosas o exposición ocupacional. (13)

Colombia, es considerado un país de endemicidad intermedia, (prevalencia entre 2% y 5%) pero presenta algunas zonas (Amazonia, Orinoquia y zona bananera) donde la prevalencia de portadores de HBs Ag es similar a la encontrada en países endémicos. El comportamiento en el año 2004 ha mostrado una tendencia a la disminución de los casos reportados. Las tasas de infección VHB por regiones, evidencia diferencias importantes. Amazonía y Orinoquía con tasas superiores a la tasa nacional que fue del 1.9 por 100.000 habitantes para el 2004 con prevalencia de portadores del AgHBs superiores al 8% y en la Costa del Pacífico con una prevalencia de 0.57 por 100.000 habitantes. En el año 2004 se reportaron 904 casos nuevos, ocurriendo el 24,7% en Bogotá, aunque un 13.8% son casos importados de otros departamentos.

Se pueden clasificar los departamentos y distritos según la tasa por 100.000 mil habitantes así:

- Alta incidencia (>8): Guainía, Huila, La Guajira, Santa Marta, Tolima y Vaupés
- Media (2-7): Vichada, Arauca, caldas, Norte de Santander, Casanare, Chocó, Bogota DC., Magdalena, Boyacá y Cundinamarca
- Baja (<2): Caquetá, Cartagena, Nariño, San Andrés, Valle, Córdoba, Cauca y Atlántico.

Desde el año 1999 se ha observado un descenso de la incidencia notificada, con un pico discreto en 2002, que decreció en los años siguientes. (14)

DEFINICIONES Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS MÁS UTILIZADOS EN HEPATITIS B

El Instituto Nacional de Salud de los EE.UU. definió los términos clínicos usados para infección crónica del VHB y señaló los criterios diagnósticos que se utilizan hasta la fecha. (15)

Hepatitis B crónica

Enfermedad crónica necroinflamatoria del hígado causado por infección persistente del VHB. Se divide en: Hepatitis crónica HBe Ag (+) y Hepatitis crónica HBe Ag (-)

Criterios diagnósticos

1. HBs Ag positivo > 6 meses
2. DNA –VHB > 10⁵ copias/ml
3. Elevación persistente o intermitente de ALT/AST
4. Biopsia Hepática con hepatitis crónica (grado > 0 = 4)

Portador Inactivo del HBsAg (Antes portador sano)

Infección persistente del hígado sin enfermedad necroinflamatoria significativa

Criterios diagnósticos

1. HBs Ag positivo
2. HBe Ag negativo, Anti-HBe positivo
3. DNA viral <10⁵ copias/ml*
4. ALT/AST persistentemente normales
5. Biopsia Hepática sin inflamación significativa (Score < 4)

* Se ha propuesto recientemente <10³⁻⁴ copias/ml

Hepatitis B resuelta

Infección previa del virus sin evidencia histológica, serológica o bioquímica de infección activa o enfermedad

Criterios diagnósticos

1. Historia de Hepatitis B aguda o crónica o presencia de antiHBc(+/-) , anti-HBs positivo
2. HBsAg negativo
3. Indetectable DNA-VHB en suero
4. ALT normal

PATOGÉNESIS Y LA HISTORIA NATURAL DEL VHB

EL VHB no es un virus patógeno en sí mismo, la infección crónica por el VHB es un estado dinámico de interacciones entre el virus, el hepatocito y la respuesta inmune. Este virus replica su DNA vía un RNA intermediario, una estrategia inusual que genera una población heterogénea de variantes genéticas durante el curso de la infección para evadir la respuesta inmune. Pero su economía genética extrema, lograda por el uso de 4 fragmentos de lectura abierta (ORF), es su mayor limitante evolutivo, que podría explicar el desarrollo y mejoras de las terapias existentes. (16) .El DNA circular cerrado covalente (ccc DNA) juega un papel clave en el mantenimiento de la infección.

Cuatro (4) formas de VHB son importantes en la práctica clínica. El virus B tipo salvaje y 3 virus mutantes que ocurren frecuentemente: el mutante precore, el mutante promotor del core y los mutantes YMDD. Otras mutantes serán identificados con la aparición de nuevos medicamentos, como el descrito recientemente, el mutante resistente al adefovir (N236T).

La infección adquirida perinatal o tempranamente en la infancia es generalmente asintomática, llegando a ser crónica en el 90% y 30% de los casos respectivamente. Aproximadamente 30% de los pacientes con infección aguda en los adultos se presentan como una hepatitis icterica y solo 0.1%-0.5% desarrollan hepatitis fulminante. Infección

resuelve en > 95% de los adultos con pérdida del Ag HBs y la aparición de anti-HBs. La infección crónica se caracteriza por la persistencia del AgHBs, del antiHBc y por niveles de DNA –VHB detectables en suero por más de 6 meses.

La historia natural de la infección por el VHB puede ser dividido en tres fases consecutivas:

- La fase de tolerancia inmune
- La fase reactiva inmune
- La fase no replicativa.

La fase de tolerancia inmune corresponde al período de incubación en la infección aguda adquirida en el adulto (2 a 4 semanas), mientras que esta fase dura décadas en la infección adquirida perinatalmente. En esta fase, los individuos son asintomáticos, tienen las aminotransferasas normales o mínimamente elevadas, presentan altos niveles de HBV DNA >10⁵ copias/ml y AgHBe (+) y no hay necroinflamación en la biopsia. Se explica por falta o una débil respuesta contra los hepatocitos infectados.

Durante el curso de la infección por VHB , por razones desconocidas los pacientes evolucionan a una forma más activa de la enfermedad, denominada fase reactiva inmune, caracterizada por elevación de las aminotransferasas, disminución del DNA viral y variables grados de necroinflamación reflejando la respuesta inmune de huésped con lisis de los hepatocitos infectados.. La severidad y duración de la fase reactiva inmune determina el riesgo de complicaciones. . En la infección aguda por el VHB esta fase corresponde al periodo de síntomas clínicos e ictericia (3 – 4 semanas), mientras que en los pacientes con infección crónica por el VHB puede durar de meses a años.

La tercera fase, *no replicativa, o de baja replicación*, se inicia con la seroconversión del AgHBe a Anti-HBe, ya sea espontáneamente o con tratamiento, con declinación de los niveles de DNA VHB a menos de 10⁵ copias /ml, normalización de las enzimas hepáticas y resolución de la necroinflamación en la histología hepática. (17) Probablemente en las fases anteriores a la aparición del anti-HBe, tiene lugar la integración del VHB

(la codificante del HBs Ag) en el genoma del hepatocito. Esta integración además de producir abundante HBsAg, causa un riesgo de carcinogénesis independiente de si se ha o no producido cirrosis por el proceso inflamatorio.

Tras alcanzar la fase no replicativa, puede haber tres evoluciones diferentes: (18)

1. *Evolución a portador inactivo*: 67%-80%. Cursa con aminotransferasas normales y en la biopsia se observa mínimo componente inflamatorio y leve fibrosis. Tienen bajo riesgo de hepatocarcinoma y cirrosis (< 2% en 10 años). Aproximadamente 0.5% de los portadores inactivos, pueden aclarar el HBs Ag anualmente, desarrollando Anti-HBs, aunque persistiendo en el 50% de los casos DNA-VHB detectable por PCR, sin conocer su significado patogénico hasta la fecha.
2. *Evolución con brotes de reactivación*: 5%-10%. Episodios de elevación de las aminotransferasas (> 5 veces del límite superior normal), elevación del DNA -VHB con o sin seroconversión a HBeAg positivo. Estos episodios suelen ser asintomáticos y deben ser objeto de seguimiento, porque cuando son múltiples pueden aumentar la severidad de la lesión hepática.
3. *Evolución a "Hepatitis crónica HBeAg negativa"*: 5%. Son pacientes con elevación de las aminotransferasas pese a tener anti-HBe positivo, con DNA -VHB > 10⁵ copias/ml. La mayoría de los pacientes, tienen variantes mutantes del VHB, en la región core y promotora del core que bloquean la producción del HBeAg por la región precore.

TIPOS DE HEPATITIS B CRÓNICA

Existen dos tipos de Hepatitis B crónica, con o sin presencia del HBe Ag, con diferencias clínicas en cuanto a su pronóstico y respuesta al tratamiento.

Hepatitis B crónica HBeAg (+). Usualmente los pacientes son más jóvenes que los de hepatitis crónica HBe Ag (-), desarrollando cirrosis en 10%-24%. La

probabilidad de seroconversión espontánea anual del HBeAg oscila entre el 8% y 15% en niños y adultos con actividad inflamatoria, siendo menor en los niños asiáticos. Se reconocen como predictores de seroconversión del HBeAg: la edad, el género, actividad inflamatoria dada por ALT mayor de 5 veces y los genotipos.

Hepatitis B crónica HBeAg (-). Son pacientes de mayor edad que los anteriores, con prevalencia en ciertas áreas geográficas (Mediterráneo y Asia), con un perfil atípico, producido por las variantes mutantes que son incapaces de expresar el HBeAg. La más frecuente mutación es la del precore G₁₈₉₆A, variante asociada con el Genotipo D y la del promotor del core A₁₇₆₂T + G₁₇₆₄A. Tienden a tener menores niveles de DNA viral que los individuos con hepatitis crónica HBeAg positivo (10⁵ versus 10⁸ copias /ml) con curso fluctuante tanto de su carga viral como de las aminotransferasas, que puede dificultar la diferenciación con los portadores inactivos en las fases de remisión. Presentan severa necroinflamación (>50%) y en el Mediterráneo, 29% a 38% de los pacientes tienen cirrosis al momento del diagnóstico, sugiriendo la mayor edad y la mayor severidad histológica, una fase tardía de la historia natural de la infección crónica por el VHB. (1) (19)

IMPORTANCIA DE LOS GENOTIPOS

La variabilidad es una característica común de todos los virus, por errores durante el proceso de replicación viral, por las transcriptasas reversas. El VHB tiene una tasa de mutación 10 veces mayor que la de otros virus DNA. Con el descubrimiento del HBsAg, se hizo evidente esta heterogeneidad, encontrándose 4 determinantes antigénicos del HBsAg con 9 serotipos, que fueron utilizados inicialmente para clasificar el VHB. Pero con la secuencia del genoma, se documentaron 8 genotipos (A-H) basados arbitrariamente, en diferencias mayores del 8% en la secuencia del DNA. (20).

Contrariamente a la Hepatitis C, la determinación de los genotipos se considera una herramienta de

investigación y sus aplicaciones clínicas no están definidas. Los genotipos del VHB tienen una distinta distribución geográfica. El Genotipo A se encuentra en Norte América, Norte de Europa y África. El genotipo B y C en Asia el Genotipo D en el Sur de Europa, India y medio Oriente. El genotipo F y H en Sur y Centro-América y el Genotipo G en EE.UU. y Europa. (4)

Observaciones clínicas preliminares sugieren algunos aspectos relacionados con los genotipos (21).

Severidad de la enfermedad hepática: Mayor severidad del genotipo C comparado con el B, aunque a largo plazo la progresión a HCC parece ser similar.

Inducción de cronicidad: El Genotipo A induce mayor hepatitis crónica, mientras que el D es más prevalente en los casos de hepatitis aguda que en los portadores crónicos. La hepatitis HBe Ag negativa con cepas mutantes es mas frecuente en los genotipos B, C y D.

Y finalmente, con relación a la respuesta a la terapia viral, el genotipo B es asociado con mejor respuesta al Interferón que el C y el A fue asociado con mayor formación de cepas mutantes YMDD con la terapia con lamivudine que el Genotipo D.

El futuro de la determinación de los genotipos, dependerá de la disponibilidad de test sencillos, asequibles y de la relevancia de la información clínica sobre el papel de los genotipos en el manejo de la hepatitis B crónica. (20)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES CON HBs Ag (+) Y AMINOTRANSFERASAS ELEVADAS > 5 VECES (21)

Las probables explicaciones son:

1. Hepatitis B aguda: El anti-HBc IgM es el único marcador que permite sugerir fuertemente el diagnóstico de Hepatitis B aguda en presencia o ausencia del HBsAg.

2. Reactivación de Hepatitis B crónica : Anti HBc IgM (-) y marcada elevación de los niveles

de DNA-VHB $>10^5$ copias/ml. Ocasionalmente, el Anti HBc IgM puede ser positivo en una reactivación de una infección crónica del VHB, por tanto, la presencia del anticuerpo IgM debe ser evaluado como sugestivo de infección aguda y no como prueba de infección reciente.

3. Pérdida espontánea de la replicación viral en infección crónica del VHB:

La seroconversión de HBe a anti-HBe en los pacientes infectados con la cepa salvaje, se caracteriza por anti-HBc IgM (-) o detectable pero a bajos títulos, DNA-VHB (-) o detectable a bajas concentraciones, HBe Ag (-) con anti-HBe (+).

4. Sobre-infección por otro agente viral en pacientes con hepatitis B crónica:

Anti-HBc IgM (-) y ausencia de replicación viral con DNA VHB (-). El diagnóstico se basa en la detección de la infección por otros virus como hepatitis A, Hepatitis C, coinfección o superinfección por Virus D, Virus E o infrecuentemente en algunos pacientes por otros virus como Epstein Barr, Citomegalovirus y Herpes Simplex (7).

ALGORITMO DIAGNÓSTICO EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE LA HEPATITIS B

Los pacientes con infección crónica por VHB, típicamente son referidos, cuando una serología viral es informada con HBs Ag (+). (22)

El perfil virológico completo de los pacientes con sospecha de infección crónica por VHB involucra:

1. El estado del HBe Ag y de los anticuerpos contra el HBe Ag (anti HBe)
2. El estado del Anticuerpo contra el Core. (AntiHBc)
3. El perfil hepático, especialmente las aminotransferasas
4. DNA viral del VHB

Para determinar la naturaleza y fase de la infección se requieren:

Primera Etapa: Determinar si la infección es aguda o crónica

Una historia reciente de exposición al virus (sexual u otro contacto) con ictericia, astenia y aminotransferasas elevadas ($> 5-10$ veces) es sugestiva de infección aguda y usualmente es confirmado por el hallazgo de anti-HBc IgM (+). Si el anti-HBc IgM es negativo, es muy sugestivo de infección crónica.

Segunda etapa: Una vez que la infección aguda ha sido excluida, debe evaluarse el estado del HBeAg, conjuntamente con las aminotransferasas.

-Si el HBeAg es positivo, el paciente es virémico, y debe evaluarse las aminotransferasas.

Si las aminotransferasas son normales o casi normales (< 2 veces), es probable que el paciente esté en la fase de tolerancia inmune de la enfermedad y la terapia no se recomienda hasta que no haya evidencia de actividad. La medición del nivel de viremia es de poco valor diagnóstico, Si se mide el DNA VHB viral, es probable que sea alta (10^7-10^9 copias/ml). Se recomienda biopsia hepática para excluir Cirrosis y evaluar si hay actividad.

Si las aminotransferasas están elevadas, es probable que el paciente este en la fase reactiva inmune. Se debe realizar Biopsia Hepática para confirmar el diagnóstico y excluir cirrosis. Requiere iniciar terapia. La evaluación de la carga viral, no tiene implicaciones diagnósticas pero si terapéuticas, especialmente si un inhibidor de la transcriptasa reversa, se va a utilizar.

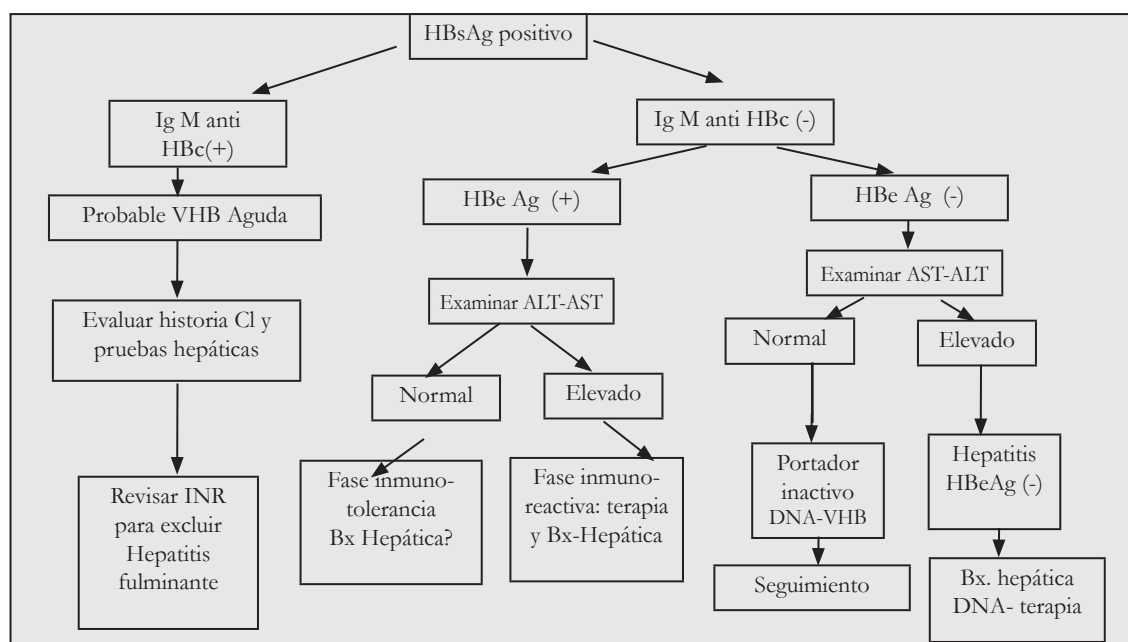
-Si el HBe Ag es negativo, debe evaluarse si es un portador inactivo o hepatitis B crónica HBe Ag (-). Las aminotransferasas nos orientan.

Si las aminotransferasas son normales, es un portador inactivo. Si se mide la carga viral (DNA-VHB) será menor de 10^4 copias / ml. Requiere seguimiento de aminotransferasas cada 6 a 12 meses.

Si las aminotransferasas son anormales, el diagnóstico más probable es una Hepatitis B crónica HBe Ag (-) producida por un virus mutante. Se requiere la medición del DNA-VBH ($>10^5$ copias/ ml). Diagnósticos alternativos deben considerarse como superinfección por delta o hepatotoxicidad por medicamentos etc., que se excluirán con la biopsia hepática. Sin embargo, 20-30% de estos pacientes, pueden tener una carga viral $< 10^5$ copias/ml con aminotransferasas normales, no pudiendo diferenciarse fácilmente de un portador inactivo. Se ha sugerido, que si tiene un DNA -VHB entre 10^4 y 10^5 copias/ ml se recomienda realizar biopsia hepática para poder descartar o confirmar una hepatitis B crónica HBe Ag (-). (4). (Figura 1).

PAPEL DEL MONITOREO DEL DNA-VHB

La cuantificación del DNA-VHB, un marcador directo de replicación viral, se ha convertido en el parámetro más importante para indicar el tratamiento y valorar la respuesta a éste, como respuesta a un objetivo terapéutico clave, la supresión viral sostenida y prolongada por la mejoría histológica y clínica demostrada en los pacientes con hepatitis B crónica. Existen diversas pruebas de laboratorio para cuantificar la carga viral del VHB. Inicialmente fueron utilizadas pruebas de hibridización molecular basadas en la amplificación de la señal con límites de sensibilidad de 10^5-10^6 copias /ml y las nuevas técnicas como la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) pueden detectar viremias en muestras negativas por técnicas de hibridización, con límites de detección hasta de 10-100 copias / ml. (23) (24). Dado los problemas de estandarización de las diversas pruebas comerciales, la Organización Mundial de la Salud, ha establecido un estándar universal para cuantificación de la carga viral definiendo la Unidad Internacional (UI) de DNA VHB. Cada UI es igual a aproximadamente 5.4 genomas-equivalentes. La existencia de este estándar permitirá comparar los datos de diferentes laboratorios. Cada prueba debe covertir sus datos a Unidades Internacionales Por ejemplo, el factor de conversión de Amplicor Monitor Cobas es 5.26 (DNA VHB copias x ml) / 5.26: IU x ml)

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de hepatitis B crónica

El umbral del nivel de DNA que se asocia con enfermedad hepática progresiva se desconoce. En el consenso sobre Hepatitis B del Instituto Nacional de Salud de los EE.UU. (NIH), se consideró arbitrariamente como respuesta virológica y sin significación clínica la detección del DNA VHB $< 10^5$ copias/ml (2×10^4 UI/ml) por técnicas de hibridización. Con las nuevas técnicas de PCR, se observó en algunos pacientes, que aún con niveles inferiores a 10^5 copias /ml, pueden tener riesgo de progresión de la enfermedad, aunque en una menor extensión que aquellos con niveles superiores a 10^5 copias /ml. (4).

Los usos prácticos de la cuantificación del DNA-VHB son (25):

1. Algunos casos de infección aguda. El primer marcador en aparecer en suero en casos de infección aguda es el HBs Ag, pero es muy sugestivo de infección aguda la presencia del. IgM antiHBc. No tiene papel en el diagnóstico de infección aguda el DNA viral. Pero en casos de accidente ocupacional, en pacientes con alto riesgo de exposición, puede usarse la carga viral para diagnóstico, por presentarse el DNA-VHB 21 días antes de que aparezca en suero el HBs Ag
2. En Hepatitis B crónica para distinguir un estado replicativo de un no-replicativo. Se considera como replicación viral positiva la presencia de valores de DNA-VHB $> 10^5$ copias/ml en pacientes HBe (+) y $> 10^4$ copias en HBe(-) y sin significación clínica $< 10^4$ copias /ml .
3. Marcador de Severidad y pronóstico. La presencia de DNA VHB se ha asociado con mayor riesgo de progresión de la infección crónica del VHB a cirrosis y hepatocarcinoma, aunque esta por definirse el umbral de severidad.
4. Selección de la óptima terapia: Los paciente con “bajo” nivel de DNA viral pueden tener mayor tasa de respuesta sostenida al interferón (INF) que los pacientes con carga viral alta. Mientras que éstos pacientes con niveles “altos” podrían ser mejores candidatos a terapia viral con análogos de nucleosidos. Aunque el preciso nivel de DNA-VHB “alto” o “bajo” pretratamiento, no se ha definido.
5. Monitoreo del tratamiento: La cuantificación del DNA VHB junto con el nivel de aminotransferasas

y el estado del HBe Ag es crítico en el monitoreo de los pacientes con hepatitis crónica HBe (+). Los pacientes No respondedores al INF no tienen cambios en el DNA, mientras que los respondedores tienen disminución de los niveles por debajo de los puntos de corte.

Pequeñas cantidades de DNA VHB son detectables con las técnicas más sensibles en los pacientes anti-HBs. En pacientes, en tratamiento con análogos de nucleósidos, la carga viral rápidamente disminuye, pero cuando se presenta resistencia del VHB, muy frecuente con lamivudine, se produce elevación del DNA-VHB, que precede en meses a la elevación de las aminotransferasas. Se recomienda seguimiento en este grupo de pacientes, para detectar la resistencia tempranamente, midiendo la carga viral cada 6 meses.

¿QUÉ ES UNA INFECCIÓN OCULTA DEL VHB?

Son individuos HBs Ag (-) con o sin marcadores serológicos de previa infección por VHB (anti HBs y/o Anti HBc) con DNA VHB detectable en suero o tejido hepático. Una observación importante en estos pacientes es su bajo nivel de DNA, 10^{2-3} copias / ml en el suero y 0.01-0.1 copias/células hepáticas. La mayoría de las infecciones ocultas por VHB están relacionadas con niveles indetectables de HBsAg y no con mutantes del VHB que no pueden expresar la proteína S. (26)

La infección oculta por VHB se presenta en 7%-19% de los donantes en áreas endémicas y 0-9% en países como los EE.UU. donde menos del 5% de la población tiene previa exposición a VHB. La prevalencia de la infección oculta es mayor en pacientes con marcadores de exposición para VHB (anti HBc únicamente o anti HBs), que en personas que no tengan ningún marcador.

La infección oculta puede ocurrir en 4 condiciones clínicas: (27) (28)

1. Después de la recuperación de una infección aguda dado por anti HBs (+). Se pueden encontrar niveles muy bajos de DNA VHB (5-1000 copias/ml)

2. Mutantes del VHB de la región S en el determinante antigénico "a", presentes por presión inmune (inmunización pasiva con inmunoglobulinas anti-VHB usadas en neonatos o en trasplante hepático, o en vacunados).

3. Individuos con Anti HBc únicamente. Como único marcador, se encuentra en 0.4-1.7% en áreas de baja prevalencia y entre 10-20% en áreas endémicas. Puede ser visto en:

- Durante el período de ventana después de una infección aguda VHB resuelta, (desaparición del HBsAg y antes de que aparezca el anti HBs).
- Infección anterior por VHB, con niveles indetectables del anti HBs pero con respuesta anamnésica a la vacunación.
- Una verdadera infección oculta por virus B, confirmada con medición del DNA viral (10-20%)
- Falsos positivos (50-80%). Menos frecuentes con la mejoría de las técnicas de enzimo inmunoanálisis. No se detecta el DNA VHB y presentan respuesta normal a la vacunación. La evaluación de anti HBc únicamente, debe incluir: repetir el Anti HBc, HBsAg, Anti-HBe y anti HBs. Aquellos que permanecen anti HBc aislado, se les debe solicitar IgM anti HBc para descartar una infección reciente. Con presencia de enfermedad hepática, debe evaluarse el DNA-VHB para excluir una infección oculta.

4. Infección oculta sin marcadores serológicos de VHB. Se ha observado asociado a pacientes en diálisis, con infección por VHC o inmunodeprimidos, en pacientes con hepatitis criptogénica o con Hepatocarcinoma (HCC). Recientemente, en pacientes en hemodiálisis, se documentó infección oculta por VHB en 3.8% de los pacientes examinados comparado con 0.8% de los casos HBs Ag (+), recomendándose en las unidades renales, realizar tamización con DNA-VHB. (29).

La importancia de la infección oculta se desconoce para los portadores. El desarrollo de inmunosupresión

(quimioterapia o HIV) puede inducir reactivación de la infección oculta, sugiriendo indirectamente pruebas de que la supresión inmunológica del virus B juega un papel central en la inducción del estado oculto del virus salvaje. La transmisión de infección por VHB de individuos HBs Ag (-) antiHBc (+) se ha documentado en receptores de órganos particularmente en trasplante hepático y en raros casos de hepatitis B post-transfusional. Pero sin embargo, la infección oculta por VHB, aunque puede acelerar la progresión a cirrosis en pacientes con infección por VHC o ser un cofactor para HCC en otras etiologías; en si misma, es incapaz de producir un daño hepático clínicamente relevante. (30)

¿CUÁL ES EL OBJETIVO DEL TRATAMIENTO EN HEPATITIS B CRÓNICA?

El objetivo a largo plazo del tratamiento de la hepatitis B es prevenir la progresión de la enfermedad a cirrosis, falla hepática y carcinoma hepatocelular.

La completa erradicación del virus, como en hepatitis C, no es un objetivo realista terapéutico tanto en hepatitis crónica HBsAg (+) como HBsAg (-). La erradicación del virus es difícil de lograr a causa de la presencia de reservorios extrahepáticos del VHB, la integración del VHB al genoma y la presencia de una vía de conversión intracelular que reaprovisiona la plantilla transcripcional (cccDNA-VHB) en el núcleo del hepatocito sin necesidad de reinfección. (31)

Con estas consideraciones iniciales podemos decir que los objetivos de la terapia son: (7)

Ideal: La erradicación del VHB

Realista: Supresión sostenida del VHB

HBe Ag (+): Seroconversión sostenida de HBe-Ag a anti-HBe

HBe Ag (-): Respuesta bioquímica y virológica sostenida.

Los tipos de respuesta para el tratamiento de la Hepatitis crónica por VHB (HCB) son:

Respuesta bioquímica:

Normalización de las aminotransferasas.

Respuesta Viroológica:

HCB HBe-Ag (+): Pérdida del HBe y aparición del anti-HBe y DNA viral $<10^5$ copias/ml

HCB HBe-Ag (-): Indetectable DNA por PCR o quizás $<10^4$ copias /ml.

Respuesta Viroológica completa:

Respuesta virológica y bioquímica, así como pérdida del HBs-Ag,

Respuesta Histológica:

Disminución de la actividad necroinflamatoria (<2 puntos) sin empeoramiento de la fibrosis, comparado con los hallazgos histológicos basales.

Respuesta sostenida:

Mantenimiento de la respuesta, 12 meses después de terminado el tratamiento.

¿A QUIÉNES DEBEMOS TRATAR?

Hepatitis B aguda

La terapia no es necesaria en este grupo de pacientes, por su recuperación en el 95 % de los pacientes. Existen reportes de series de casos de uso de lamivudina en casos de hepatitis aguda severa (encefalopatía, bilirrubina >10 mg y INR >1.6), por 3 a 6 meses, induciendo mejoría clínica, pero se desconoce su impacto sobre la aparición de cepas de VHB resistentes a lamivudina (32)

Hepatitis B crónica

El tratamiento se recomienda únicamente para pacientes en quienes la progresión de la enfermedad hepática puede ser prevenida o retardada y cuando los beneficios (probabilidad de respuesta, severidad de la enfermedad) sobrepasa los riesgos (eventos adversos, resistencia de los medicamentos y costos).

HBe-Ag (+)

El mejor predictor de respuesta al tratamiento, es la ALT elevada pre-tratamiento. Únicamente, se recomienda tratamiento, a los pacientes con ALT > 2 veces el límite superior de normalidad (LSN). Esta recomendación es unánime en todas las guías. Los pacientes con ALT, persistentemente normales, el tratamiento no está indicado, dada la falta de beneficio (Seroconversión del HBeAg), cuando se compara con el placebo. (Tabla 1). En los pacientes con ALT entre 1 o 2 veces no hay consenso sobre la conducta más adecuada.

Tabla 1. Recomendaciones de tratamiento para hepatitis crónica HBeAg (+)

ALT	DNA	Recomendación
<2 x LSN	<10 ⁵ copias/ml	No dar tratamiento. Seguimiento cada 6-12 meses
Zona gris (Controversial) 1-2 x LSN ó	>10 ⁵ copias/ml con ALT normales	Se recomienda biopsia hepática si hay inflamación severa o moderada o fibrosis Dar tratamiento
>2 x LSN	>10 ⁵ copias/ml	Iniciar tratamiento

HBe Ag (-)

La supresión del DNA VHB y la normalización de las aminotransferasas son las mediciones prácticas sobre respuesta al tratamiento. Aproximadamente la mitad de los pacientes con Hepatitis crónica HBeAg (-) tienen DNA-VHB < 10⁵ copias /ml al momento del diagnóstico y a causa de que este tipo de hepatitis crónica, presenta menores niveles de DNA-VHB que los pacientes con hepatitis B crónica HBeAg (+), algunos expertos recomiendan un nivel inferior de DNA para decidir tratamiento. Las recomendaciones son señaladas en la tabla 2 (6)(33)

Tabla 2. Recomendaciones de tratamiento para hepatitis crónica HBeAg (-)

ALT	DNA	Recomendación
Normal	<10 ⁴ copias/ml	No tratamiento Seguimiento cada 6-12 meses
Normal o 1-2 veces LSN	>10 ⁴ copias/ml	Considerar biopsia. Si hay necroinflamación >F2 o Metavir 2, dar tratamiento.
>2 x LSN	> 10 ⁴ copias/ml	Iniciar tratamiento

¿CUÁL ES EL MEJOR TRATAMIENTO PARA LA HEPATITIS B CRÓNICA?

Aunque en el momento en que se publicaron las guías existían tres tratamientos aprobados por la FDA, actualmente existen cinco tratamientos aprobados para el tratamiento de la hepatitis B crónica: Interferón estándar, Interferón pegilado, lamivudina, adefovir y entecavir. (31)

El interferón, la Lamivudine y el adefovir son medicamentos aceptados como terapia de primera línea para el tratamiento de los pacientes con Hepatitis B crónica. (Las ventajas y desventajas de los tres son señaladas en la tabla 3) (34)

Tabla 3. Diferencias entre los diferentes tratamientos para hepatitis B crónica

	Interferón	Lamivudina	Adefovir
Ventajas	-Duración finita de la terapia -Respuesta persistente después del tratamiento -No resistencia -Posibilidad de curación (desaparición del HBsAg)	Oral No efectos secundarios Menor costo	Oral Efectivo contra mutantes resistentes a lamivudina Baja resistencia (0% 1 año, 6% a 3 años)
Desventajas	Inyección Efectos colaterales frecuentes Costos	Terapia indefinida Alto riesgo de resistencia (20% 1 año, 70%-5 Años)	Terapia indefinida Toxicidad renal (4% en 3 años) Costos

INTERFERÓN ALFA ESTANDAR:

ADULTOS: 5 MU diarias o 10 MU tres veces por semana

DURACIÓN: Hepatitis crónica HBe Ag-positivo: 16 a 24 semanas
Hepatitis crónica HBe Ag-negativo: 48 semanas

Datos clínicos:

El Interferón estándar (INF) es el principal tratamiento desde 1980. Un metáanálisis reciente (24 experimentos clínicos controlados- ECC) en pacientes con Hepatitis B crónica HBe Ag (+) demostró (35):

- A) Pérdida del HBe en 24% (IC 95% 8.3 -30.4) con un número necesario de tratar (NNT) de 4, comparado con ningún tratamiento.
- B) Pérdida sostenida del DNA-VHB en 23.4 % (IC 95% 17.9-28.8); NNT 4
- C) Desaparición del HBsAg 5.6% (IC 95% 3.5-7.6) NNT 18. Entre los respondedores sostenidos, se incrementa a 11%-25% a 5 años.

En pacientes con Hepatitis B crónica HBe (-) un metáanálisis de 7 ECC, mostró una supresión sostenida del DNA-VHB 21% (IC95% 6.8 -35%) y la tasa de pérdida del HBsAg oscila entre 4.5% a 13%.

Los mejores predictores de respuesta son: ALT elevada y DNA bajo pre-tratamiento y la dosis total > 200 MU, con OR de 2.05 de posibilidad de aclaración del HBeAg cuando se compara con dosis de <200 MU. (OR 1.37). El INF, no protege contra el HCC y sugiere una tendencia favorable a demorar o prevenir la descompensación hepática aunque sin significación estadística. (35).

INTERFERÓN PEGILADO

Hepatitis HBe Ag (+): Interferón pegilado alfa 2a 180 mcg/semanal ó Interferón pegilado alfa 2b 1.5 mcg/kg semanal : 6 meses.

Hepatitis HBe Ag (-): Interferón pegilado alfa 2a ó 2b: 12 a 24 meses

El proceso de pegilación al unirse a una molécula de polietilenglicol produce una molécula de mayor tamaño con disminución de su excreción renal y prolongación del efecto biológico, administrándose una sola dosis semanal. A la fecha han sido publicados 8 ECC con interferón pegilado en Hepatitis B Crónica solo o en combinación con lamivudina. (36). Un estudio preliminar comparando interferón pegilado alfa 2a, con interferón estándar demostró seroconversión del HBe Ag en 37% y 33% (90 y 180 mcg respectivamente) versus 25% del interferón estándar, y la respuesta fue mas favorable en el genotipo B que C. (36). En las guías asiáticas del 2005, por ser las más recientes, fue incluido como una alternativa para iniciar tratamiento, especialmente en los pacientes con aminotransferasas elevadas y probablemente, en un futuro podría convertirse en el tratamiento de primera línea. Las terapias combinadas no han demostrado mayor beneficio que las monoterapias tanto en pacientes HBe (+) como HBe (-).

El interferón estándar y el interferón pegilado no deben ser administrados a pacientes con aminotransferasas normales y con cirrosis. Está contraindicado en pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica activa (psicosis o tendencias suicidas), trasplante de órganos excepto el hepático, convulsiones no controladas, enfermedades autoinmunes, neutropenia o trombocitopenia y diabetes Mellitus no controlada.

LAMIVUDINA

Fue el primer análogo nucleósido aprobado para la Hepatitis B en 1998 en EE.UU. Es un inhibidor competitivo de la transcriptasa reversa viral y la DNA polimerasa.

El objetivo de la terapia con lamivudina es la supresión de la replicación viral por periodos prolongados, porque se asocia a mejoría histológica

tanto en inflamación como fibrosis. El DNA-VHB disminuye 3 a 4 log(1000 a 10000 veces), con DNA negativo por PCR en el 25% de los pacientes a un año.

La lamivudina también produce: Seroconversión del HBe y desarrollo de Anti HBe en dos tercios de los pacientes después de 3 años de tratamiento (37). Previene la aparición de carcinoma hepatocelular en pacientes con avanzada fibrosis (38). La pérdida del HBsAg a 1 año es rara. En pacientes HBeAg(-) la supresión viral y la normalización de las aminotransferasas se logra en el 48% -90%, sin embargo solo el 39%, mantienen la respuesta después de 3 años.

Duración de la respuesta Datos iniciales, sugieren que quienes logran la seroconversión del HBe Ag, es probable que se mantenga la respuesta, pero la duración es menor que con el interferón. A 3 años, la recaída se presentó en el 54% de los pacientes con lamivudina versus 32% con el Interferón y 22% con la terapia combinada. La duración de la respuesta es menor en los pacientes HBe Ag (-).

Resistencia YMDD El problema de la lamivudina es el desarrollo de resistencia, que es dependiente del tiempo. La resistencia a 1, 2, 3 y 5 años se presenta en 15-32, 40, 55, 66 y 69% de los pacientes respectivamente. Se debe sospechar en un paciente con terapia viral prolongada, que presenta un incremento de 1 Log (10 veces) del DNA-VHB, precediendo en meses, la elevación de las aminotransferasas. Pese a que la mayoría de los pacientes con mutaciones relacionadas con la lamivudina mantienen niveles de DNA, ALT y actividad histológica por debajo de los niveles basales previos a la terapia, la mejoría histológica (> 2 puntos) que ocurre en el 64% en los pacientes sin mutaciones YMDD, solo ocurre en el 15% de los pacientes con YMDD y el empeoramiento que sólo se presenta en el 5% (sin resistencia), se sucede en el 31% de aquellos con mutaciones YMDD. (39)

Duración y dosis de la terapia:

La dosis recomendada de lamivudina para adultos sin enfermedad renal y sin co-infección con VIH es de 100 mg. Para pacientes con HBe Ag (+) la duración mínima recomendada es 1 año. Para pacientes con HBe Ag (-) la duración debe ser más de 1 año, pero la duración óptima no se ha establecido. Se debe monitorizar cada 6 meses el DNA-VHB para detectar tempranamente la aparición de resistencia.

¿Cuándo suspender la terapia? :

- Seis (6) meses después de la seroconversión del HBe (documentada en 2 ocasiones con diferencia de más de 2 meses).
- Si no hay seroconversión del HBe, la lamivudina debe ser administrada indefinidamente, porque la posibilidad de seroconversión aumenta con el tiempo.
- Si hay resistencia (aumento del DNA), debe hacerse la transición a adefovir. La decisión de ser administrado en monoterapia o en combinación con el Lamivudine depende de la severidad de la enfermedad hepática. Si es una enfermedad hepática avanzada, se recomienda agregar el adefovir a la lamivudina, por los riesgos de aparición del virus B salvaje al suspender la lamivudina con la posibilidad hasta del 37% de exacerbación de la hepatitis. No hay respuestas en el momento, sobre la duración de la terapia combinada.

ADEFOVIR

Es un análogo nucleósido de la adenosina, que es administrado oralmente como una pro-droga: adefovir dipivoxil, y ejerce su actividad contra el VHB inhibiendo la transcriptasa reversa y la DNA polimerasa, aunque tiene un efecto antiviral adicional, aumentando la producción de interferón y estimulando las células naturales asesinas.

Un año de terapia con la dosis de 10 mg, produce reducción del DNA a < 400 copias /ml en el

21% versus 0 (placebo), mejoría histológica (disminución de 2 puntos en el score de Knodell) (53% versus 25%), Seroconversión del HBe Ag (12% versus 6%), Pérdida del HBe (24% versus 11%) y normalización de las aminotransferasas (48% versus 16%). Pacientes con terapias mayores a 48 semanas aumentan el porcentaje de respuesta virológica y serológica con mayor beneficio clínico. La durabilidad de la respuesta (seroconversión del HBe) parece ser sostenible, por lo menos a 1 año.

La seguridad del adefovir es similar a la del placebo. La toxicidad renal definida como aumento de los niveles de creatinina > 0.5 mg/dl, es rara, y el ajuste de la dosis se recomienda con depuración de creatinina < 50 ml/min.

La principal ventaja del adefovir es la muy baja aparición de resistencia (1.6% a 2 años), convirtiéndolo en un candidato para la terapia de mantenimiento por largo plazo en el manejo de los pacientes con hepatitis B crónica. Otra ventaja, es su utilidad en las cepas de VHB resistentes a la lamivudina. Su desventaja es su costo y se desconoce su seguridad y eficacia a largo plazo. Un estudio reciente, a 144 semanas en pacientes HBeAg(-), muestra que la respuesta virológica se pierde si se suspende el tratamiento a las 48 semanas, pero aumenta ligeramente sin efectos colaterales, si se continua la terapia por 3 años, con baja presencia de resistencia. (5.9%) (40). Reportes de casos, muestran que en caso de resistencia al adefovir, los pacientes responden a la lamivudina.

HEPATITIS B – GRUPOS ESPECIALES

HEPATITIS B EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL

La incidencia de infección por el virus de la Hepatitis B (VHB) en pacientes con enfermedad renal terminal en programas de hemodiálisis esta declinando en los países industrializados. Los factores responsables son: Tamización de hemoderivados para HBs Ag y anti-HBc, Implementación de medidas de

control de infección, Reducción de la necesidad de transfusiones con el uso de la eritropoyetina y la vacunación contra la hepatitis B.

La prevalencia de HBsAg entre los pacientes en hemodiálisis en los Estados Unidos ha decaído de 7,8% en 1976 a 3,8% en 1980 y a 0,9% en 2001. La incidencia anual de infección por VHB en el 2001 en pacientes en diálisis en EE.UU. fue de 0.05%. La información sobre la epidemiología de la infección por el VHB en pacientes en diálisis en países subdesarrollados es limitada. (41)

La infección aguda por el VHB en pacientes en hemodiálisis usualmente resulta en hepatitis crónica. Pueden presentar elevación leve de las aminotransferasas, usualmente permanecen anictéricos y raramente desarrollan síntomas típicos de hepatitis aguda. Hay un aumento en la cronicidad del VHB en los pacientes en hemodiálisis comparada con la población general (80% vs. $< 10\%$); sin embargo, hay datos que sugieren que la infección por el VHB no altera el resultado del paciente. La mortalidad por enfermedad hepática es usualmente baja en la población de hemodializados. Una revisión multicéntrica demostró que el riesgo de cáncer hepático es significativamente mayor en los pacientes con enfermedad renal terminal tratados en hemodiálisis comparado con la población general. Esto esta probablemente relacionado a una mayor prevalencia de coinfección con VHB y virus de hepatitis C (VHC) en estos pacientes. La cirrosis hepática no es una comorbilidad frecuente en los pacientes en diálisis, pero la tasa de muerte para los pacientes en diálisis con cirrosis es 35% mas alta que para los no cirróticos. Los pacientes con HBsAg-positivo en diálisis es más probable que mueran “con” infección más que “de” la infección por VHB.

El CDC recomienda un esquema de vacunación de 40 mcg intramuscular a los 0,1 y 6 meses lo más temprano posible, en el curso de la enfermedad renal. La administración de dosis de refuerzo a pacientes con niveles de anticuerpos < 10 UI/ml

parece prudente. Se recomienda realizar niveles de anti-HBs 1 o 2 meses después de completar el esquema de vacunación y posteriormente en forma anual. La tasa de seroprotección (niveles anti-HBs > 10 UI/ml) ha sido estimada en 50-60% después del esquema inicial de vacunación en la población de hemodiálisis. (42)

TERAPIA ANTIVIRAL PARA VHB EN POBLACIÓN DE DIÁLISIS.

Las manifestaciones de la hepatitis B crónica en pacientes en diálisis son idénticas a la de los pacientes sin insuficiencia renal. Sin embargo, la hipotransaminasemia es una característica reconocida en los pacientes en diálisis con o sin enfermedad hepática. Se sugiere que el rango de normalidad debe ser ajustado, 24UI/L y 17 UI/L de AST y ALT en pacientes en diálisis.

Dado que la evaluación bioquímica no es un marcador de severidad histológica, para propósitos prácticos, la biopsia Hepática debe considerarse cuando el tratamiento antiviral se ha planteado y especialmente antes del trasplante renal para determinar la actividad inflamatoria y el grado de cirrosis, dado que la cirrosis sería una contraindicación relativa, aunque el trasplante hepático y renal puede ser recomendado en casos de enfermedad hepática severa.

La decisión del tratamiento depende de la evidencia de actividad de la enfermedad dada por documentación de replicación viral sugerida por HBe Ag (+) o DNA >10⁵ copias/ml, aminotransferas elevadas, preferiblemente corroborada por histología.

El interferón alfa para el tratamiento de la enfermedad hepática relacionada al VHB y VHC en pacientes en diálisis está asociado con mayores efectos secundarios en comparación con los pacientes con hepatitis viral crónica y función renal normal. Esta frecuencia de efectos secundarios se explica por alteración del perfil farmacocinética del interferón en la uremia crónica y aumento en la síntesis de interferón al final de cada diálisis. En general, el interferón alfa no ha

jugado un mayor papel en la terapia de la infección por el VHB en los pacientes con enfermedad renal en estadio terminal. (43)

Pese a la existencia de escasos estudios, se recomienda la lamivudina para la infección por VHB de pacientes en diálisis, por lo menos 1 año. No se han observado efectos adversos no anticipados. La Lamivudina fue administrada a dosis de 50 – 100 mg después de cada sesión de diálisis 3 veces/semana o a dosis de 10-20 mg/día. La normalización bioquímica fue obtenida en todos los pacientes estudiados. No hay datos sobre respuesta bioquímica o virológica sostenida con la Lamivudina que estén disponibles. Su utilidad es limitada por la incidencia de resistencia, sin embargo, la duración óptima y el manejo de las cepas mutantes VHB resistentes a la lamivudina no se ha determinado. Se ha sugerido que podría suministrarse el adefovir 10 mg cada 7 días post hemodiálisis. Otra opción potencial sería el entecavir. (43)

TERAPIA ANTIVIRAL EN EL POSTTRANSPLANTE RENAL

El uso del Interferón está contraindicado en los receptores de trasplante renal por precipitación de rechazo del injerto, irreversible y resistente a la terapia con esteroides. La terapia con interferón también puede deteriorar la función del injerto por otros mecanismos, tales como nefrotoxicidad directa, inducción de nefritis intersticial aguda e inducción de citoquinas. La eficacia y seguridad de la monoterapia con Lamivudina en receptores de trasplante renal con infección crónica por VHB ha sido recientemente evaluada en un metanálisis que incluye 14 estudios clínicos. Se encontró aclaramiento del DNA VHB en el 91%, aclaramiento del HBeAg del 27%, normalización de la ALT en el 81% y resistencia a la Lamivudina en el 18%. El aumento en la duración de la terapia con Lamivudina fue asociado pérdida frecuente del HBeAg (P= 0,039) y resistencia a la Lamivudina (P= 0,019). La Lamivudina es excretada por la orina. Una reducción en la dosis es necesaria en los pacientes con alteración renal. (44)

El Adefovir fue aprobado recientemente para el tratamiento de la infección crónica por VHB. No existen datos todavía de su uso en pacientes con enfermedad renal en estado terminal o en aquellos en postransplante renal.

En conclusión, la infección por el VHB puede no alterar el curso de la enfermedad renal en estado terminal en pacientes en hemodiálisis. El VHB en los trasplantados renales ha disminuido la supervivencia del paciente y del injerto después de los 10 años comparados con los pacientes sin VHB. Mientras que hay datos limitados del interferón en hemodializados, esta contraindicado después del trasplante renal debido a su asociación con rechazo. Dado este problema de seguridad después del trasplante, la terapia con Lamivudina es el único tratamiento actualmente disponible para el VHB después del trasplante renal; sin embargo, hay riesgo de resistencia con la administración prolongada. Nuevos agentes antivirales están actualmente bajo estudio.

HEPATITIS B EN PACIENTES COINFECTADOS (VHB/VIH)

La prevalencia de portadores crónicos del HBsAg es menor del 1% de la población general. Entre las personas con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) esta prevalencia es aproximadamente 10 veces más alta. La superposición en las rutas de transmisión de las hepatitis B, C y el VIH resulta en una alta tasa de coinfección. La prevalencia de VHB y VHC en pacientes infectados con el VIH en Europa es muy alta, estimándose en un 40% para el VHC y 8% para VHB (positividad del HBs Ag)

La historia natural de la infección crónica por VHB es modificada por la coinfección con el VIH. No hay evidencia que el VHB afecte la progresión de la enfermedad por el VIH. Después de la infección inicial por el VHB, el desarrollo y la persistencia de la infección crónica por VHB (Hepatitis B Crónica) son mayores en pacientes con infección previa por

el VIH. Un alto nivel de replicación del VHB o la presencia de HBeAg es común en las personas con coinfección VIH/VHB. Esas 2 condiciones pueden ser predictoras de pobre supervivencia. La infección con el VHB y el daño hepático relacionado es una importante causa de morbilidad y mortalidad entre los pacientes infectados con el VIH y en la era de la terapia antiretroviral se ha reportado una más alta incidencia de cirrosis y mortalidad en los pacientes co-infectados con VHB/VIH comparado con las personas mono-infectadas. En los pacientes infectados con el VHB, el VIH puede llevar a más altas tasas de cronicidad, disminución de las tasas de seroconversión a anti-HBe y anti-HBs y aumento en la replicación viral. Los factores que afectan la progresión a cirrosis en pacientes co-infectados son desconocidos. Probablemente sea a través del compromiso de la respuesta inmune innata y adaptativa celular y humoral. La coinfección con VHB/VIH y VHC/VIH esta asociada con un aumento en la progresión de la fibrosis hepática y en la tasa de descompensación hepática, cirrosis, carcinoma hepatocelular y mortalidad asociada a enfermedad hepática.

No hay evidencia que el VHB altere la respuesta del VIH a la terapia antiretroviral (AR). Pero el inicio de la misma puede estar asociado con un riesgo aumentado de reactivación de las aminotransferasas. Esto puede reflejar restauración inmune contra la enfermedad por el VHB y/o toxicidad por drogas y la hepatotoxicidad relacionada a la terapia antiretroviral puede contribuir al empeoramiento del daño hepático. Así, las estrategias y el manejo de la terapia anti-VHB en las personas con VIH deben tomar en consideración las dos infecciones virales.

El manejo de la hepatitis B crónica en los pacientes con VIH ha sido estudiado en forma insuficiente. Todos los pacientes VIH positivos deben ser evaluados para la presencia de HBsAg y anti-HBc e historia de vacunación. Si son HBsAg positivo investigar la presencia de anticuerpos contra virus Delta (anti-HVD).

Las drogas actualmente aprobadas para el tratamiento de la Hepatitis B crónica incluyen el interferón estándar alfa-2a y 2b, el interferón pegilado, la Lamivudina y el Adefovir. Los datos de la eficacia de estas drogas en los pacientes coinfectados con VHB/VIH son todavía muy limitados y no hay grandes estudios aleatorizados, controlados a gran escala que hayan sido realizados para definir su eficacia y seguridad cuando son utilizados solos o en combinación. Por lo tanto, las recomendaciones para el tratamiento del VHB en pacientes coinfectados deben ser derivados de lo que se sabe del tratamiento del VHB en pacientes monoinfectados y de los datos disponibles y limitados en pacientes coinfectados.

El algoritmo diagnóstico y las opciones de tratamiento varían dependiendo de los diferentes escenarios que deben ser tomados en cuenta: Niveles de DNA-VHB, actividad de la enfermedad hepática (ALT e histología), conteo de CD4, indicación para tratamiento AR, contraindicaciones y tratamientos previos para el VHB.

El tratamiento de la hepatitis B debe ser considerado en todos los pacientes infectados con el VIH positivos para el HBsAg, con niveles detectables de DNA-VHB y niveles elevados de aminotransferasas. Los mejores resultados son vistos en pacientes con altos niveles de ALT y bajos títulos de DNA-VHB.

En los individuos en quienes la terapia AR no es prescrita y teniendo niveles de $CD4 > 500$ células/mL y baja carga viral, el tratamiento con IFN o PEG-IFN alfa-2a puede ser considerado. El PEG-IFN alfa-2a debe ser administrado por 48 semanas independientemente del estado del HBeAg/anti-HBe. Sin embargo, la respuesta al IFN en coinfectados es pobre. En pacientes con $CD4 > 500$ células/mL y con contraindicaciones para el uso de IFN (enfermedad hepática avanzada y cirrosis, intolerancia al IFN o no respondedores al IFN) el Adefovir a dosis de 10 mg/día puede ser una opción. En pacientes con conteo de $CD4 < 500$ células/ml la mejor opción es considerar el inicio temprano de

la terapia AR incluyendo 2 drogas con actividad dual contra el VHB y VIH (Tenofovir mas lamivudina o emtricitabina).

El tratamiento con análogos nucleósidos (Lamivudina y/o Tenofovir) debe ser considerado en pacientes quienes necesitan ser tratados con terapia AR. Los resultados más promisorios han sido obtenidos con el Tenofovir. Hasta el momento, el papel del Adefovir es controversial en pacientes coinfectados. Se ha visto que es seguro y efectivo contra el VHB y podría ser considerado en pacientes que no reciben terapia AR y que no pueden recibir o han fallado a un curso previo de IFN. En los casos en que se utilice la Lamivudina, esta debe ser administrada a dosis de 300 mg/día y no a dosis de 100mg/día.

Los nuevos análogos nucleósidos representan las drogas más atractivas para el tratamiento de la infección por VHB. El Entecavir es un agente promisorio y específico contra el VHB con una alta potencia y un buen perfil de seguridad y el cual esta actualmente bajo evaluación en pacientes coinfectados con VIH. Dado el riesgo de seleccionar cepas resistentes, el éxito de la terapia contra el VHB probablemente aumentara utilizando terapia combinada.

HEPATITIS B CRÓNICA Y CIRROSIS

De 2 billones de personas que han sido infectadas por el VHB (5% de la población mundial) con una incidencia anual de 4 millones de casos, la cirrosis hepática se desarrolla en aproximadamente el 25% de los casos. Las muertes relacionadas a la hepatitis B crónica, incluyendo el carcinoma hepatocelular (HCC), responden por aproximadamente 1 millón de muertes al año. Los factores que influyen la progresión de la enfermedad hepática y el riesgo de cirrosis son la edad, la replicación viral activa (definida por la presencia del HBeAg) y la presencia de actividad necroinflamatoria en la biopsia hepática. Una vez la cirrosis es establecida, la mortalidad es alta en los pacientes no tratados. Los pacientes compensados

tienen una tasa de mortalidad a 5 años del 16% mientras que en los pacientes descompensados es del 86%. En los pacientes con cirrosis compensada, aquellos que tienen pérdida del HBe Ag tienen una tasa de supervivencia a 5 años del 97% comparado con 72% en los pacientes con HBeAg-positivo. En los Estados Unidos la enfermedad hepática relacionada al VHB es la sexta causa de trasplante hepático y responde por 5% de los trasplantes realizados anualmente. (7)

La incidencia anual de HCC en las personas infectadas por el VHB sin cirrosis es de 0,5% y de 2,5% en los pacientes con cirrosis. El tamizaje para HCC en pacientes portadores del VHB debe realizarse en pacientes de alto riesgo (hombres >45 años, con cirrosis y con historia familiar de HCC). El HCC puede ser detectado tempranamente con la alfa-fetoproteína (AFP) y la ecografía, detectando tumores < 5 cms en 64% y 83% de los pacientes infectados con VHB. Se recomienda realizarlos cada 6 meses. Aunque la AFP tiene una menor sensibilidad que la ecografía, tiene un mayor valor predictivo negativo (99%) (7)

A pesar del rápido progreso en el desarrollo de agentes farmacológicos con excelentes perfiles de seguridad, eficacia y bajas tasas de resistencia viral, no hay un consenso uniforme en algunos aspectos del tratamiento. Parece haber opiniones divergentes acerca de cuáles pacientes con hepatitis B crónica y cirrosis deben ser tratados, el nivel umbral de DNA del VHB al cual se debe iniciar el tratamiento y cuando o si el tratamiento debe ser discontinuado. Adicionalmente, se han clasificado los pacientes de acuerdo a la presencia de cirrosis compensada o descompensada. En general, la terapia debe ser considerada en pacientes con cirrosis compensada inducida por el VHB si hay evidencia de replicación viral activa (usualmente con niveles de DNA $\geq 10^4$ copias/ml). En pacientes con cirrosis descompensada independientemente de la carga viral, se debe iniciar terapia. La terapia antiviral ha sido asociada con

retardo en la progresión de la cirrosis a estadios avanzados, estabilización clínica en los pacientes con cirrosis descompensada, retardo en la necesidad de trasplante hepático, reducción de la tasa de recurrencia de la infección por el VHB postrasplante y disminución en la recurrencia de HCC después de la resección. A pesar de la heterogeneidad de los datos en cuanto a la durabilidad de la respuesta de las diferentes terapias para el VHB, parece razonable discontinuar la terapia en los pacientes no cirróticos después de lograr los objetivos de tratamiento, ya que el riesgo de consecuencias serias con la recaída en estos pacientes es insignificante; en contraste, por la potencial falla hepática, se recomienda la terapia indefinida en los pacientes con cirrosis compensada o descompensada.

Aunque los interferones son efectivos en los pacientes no cirróticos, su papel en los pacientes cirróticos parece limitado, especialmente en aquellos con cirrosis descompensada, en quienes esta está contraindicada. A pesar de que existen estudios de interferón en pacientes con cirrosis compensada, con tasas de seroconversión del HBe Ag y supresión sostenida del DNA del VHB muy similares a las de los pacientes no cirróticos, el beneficio aparente de la terapia en pacientes cirróticos descompensados es sobrepasado ampliamente por el riesgo de efectos adversos serios y la pobre tolerancia al tratamiento. Reactivaciones con elevación ("flares") de las aminotransferasas han sido reportadas en 50% a 86% de los pacientes, y el riesgo de empeoramiento de la descompensación hepática inducida por el interferón es mucho más alto en estos pacientes comparados con los cirróticos compensados. Infecciones serias incluyendo peritonitis bacteriana espontánea y septicemia han sido descritas hasta en el 30% a 50% de los pacientes. Con el advenimiento de dos agentes orales mejor tolerados (lamivudina, adefovir), éstos son el tratamiento de elección en los pacientes con cirrosis, especialmente en los pacientes descompensados. (9)

La Lamivudina, es efectiva y segura en pacientes con cirrosis compensada y descompensada y en receptores de trasplante hepático. Administrada a dosis de 100 mg/día ha logrado supresión efectiva y seroconversión del HBeAg en 16% a 17% de pacientes después de un año de terapia. La administración prolongada ha llevado a más altas tasas de seroconversión. Desafortunadamente, la eficacia del tratamiento es limitada por el desarrollo de resistencia con los períodos prolongados de administración. Esto es un aspecto importante, en especial en los pacientes con cirrosis descompensada, ya que su uso a largo plazo es requerido. La resistencia a la droga se desarrolla después de 6 a 9 meses de terapia con una incidencia de 14% a 32% a 1 año y la tasa de resistencia es de 50% a 70% 5 años en pacientes HBe Ag positivo y HBe Ag negativo. La lamivudina es efectiva en inducir una supresión sostenida del DNA del VHB y normalización de las enzimas hepáticas en los pacientes con cirrosis asociada al VHB, pero el riesgo de recurrencia virológica aumenta con la duración de la terapia. Adicionalmente es muy bien tolerada en pacientes con cirrosis descompensada. En monoterapia es moderadamente efectiva en reducir la tasa de rechazo del injerto en los pacientes con trasplante hepático. La profilaxis con combinación de lamivudina y gammaglobulina para hepatitis B (HBIG) es más eficaz que la monoterapia con lamivudina en prevenir la infección recurrente por VHB en los receptores de trasplante y se recomienda como una estrategia efectiva.

El adefovir ha demostrado tener actividad contra las cepas resistentes a la lamivudina y ser eficaz en pacientes con VHB HBe Ag positivo y negativo, en pacientes con enfermedad hepática compensada y en algunos casos pre y pos-trasplante. Su uso se ha asociado con reducción en el nivel de DNA del VHB, seroconversión del HBe Ag y mejoría histológica. Su mayor ventaja es la mínima inducción de resistencia. Este medicamento ha sido particularmente atractivo en la población de pacientes con cirrosis que requieren terapia prolongada, prefiriéndose a la lamivudina como primera elección, aunque en

pacientes descompensados podría considerarse la posibilidad de la terapia combinada lamivudina y adefovir por ser mucho más efectiva la supresión viral.

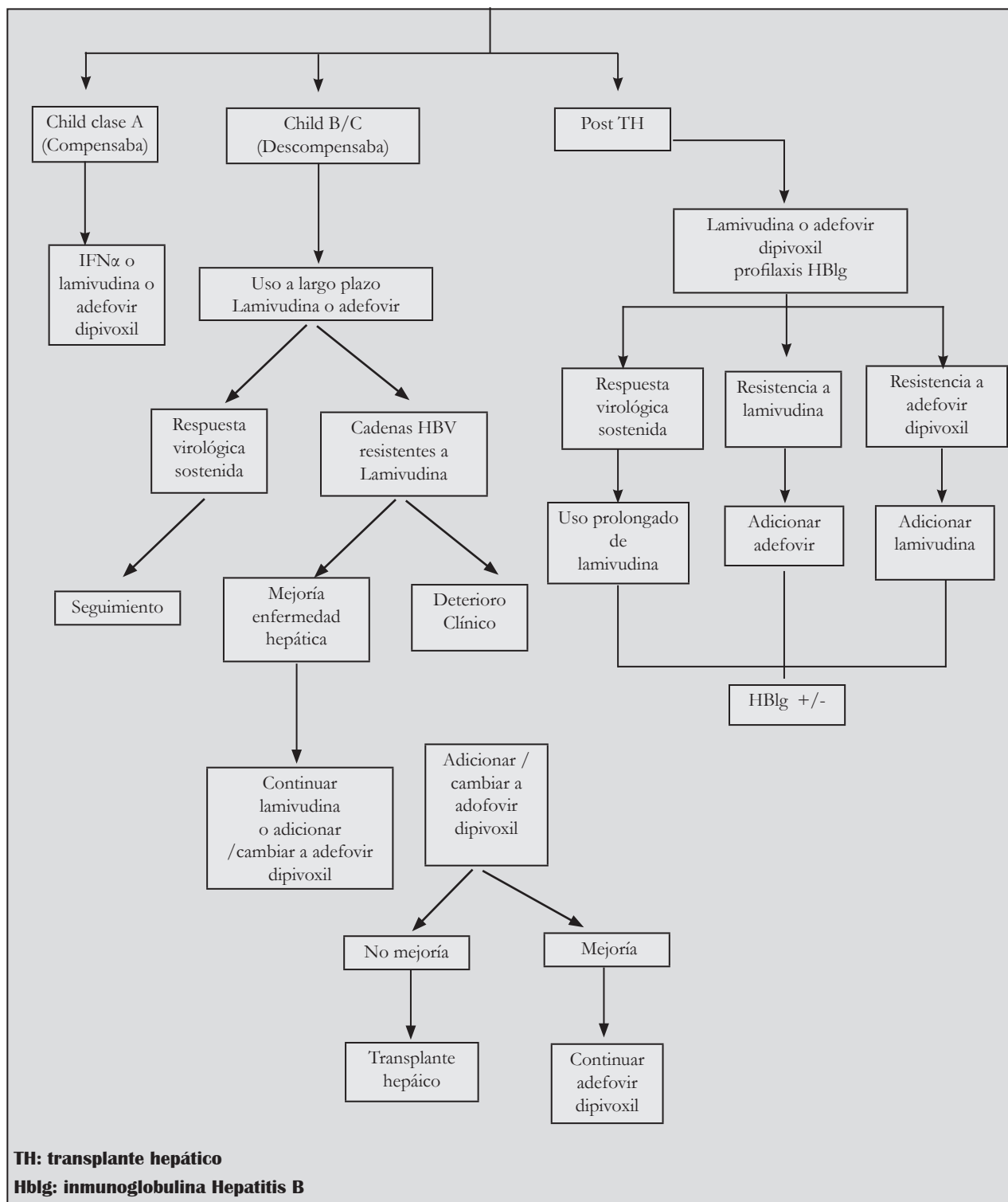
El entecavir ha sido recientemente aprobado como terapia para la enfermedad por VHB HBeAg positivo, negativo y en los pacientes con resistencia a la lamivudina. Es un análogo nucleosido de la deoxiguanina con potente actividad antiviral contra el VHB. Se han observado más frecuentemente normalización de los niveles de ALT y declinación en los niveles de DNA del VHB en los pacientes tratados con Entecavir comparado con los pacientes tratados con lamivudina. No ha sido evaluado extensamente en pacientes con enfermedad hepática descompensada, pero es potencialmente una opción terapéutica en tales pacientes. Un algoritmo para manejo de los pacientes con cirrosis por VHB fue propuesto recientemente (45). Ver la figura 2.

PACIENTES COINFECTADOS CON VHC

Los drogadictos endovenosos generalmente están co-infectados con VHB y VHC. La infección combinada produce mayor lesión hepática que las infecciones por un solo virus. La mayoría de las veces, una infección tiende a predominar. Si el VHC es la infección dominante, el RNA-VHC es detectado en suero, mientras que el DNA-VHB no. Lo contrario ocurre si la Hepatitis B es la infección predominante. La mayoría de los pacientes co-infectados tienen HBe (-) y DNA -VHB con niveles bajos con infección por VHC predominante.

Si el paciente tiene DNA-VHB $> 10^3$ copias/ml y RNA-VHC no detectable debe tratarse como una Hepatitis B, sin embargo como la mayoría tienen Hepatitis C dominante con bajos niveles de DNA-VHB, las guías recomiendan que los pacientes deben ser tratados por 3 meses con interferón pegilado mas Ribavirina a las dosis estándar. Si los niveles de DNA-VHB no descienden o aumentan se recomienda adicionar lamivudina o adefovir.

Figura 2. Cirrosis HBeAg positivo o negativo – HBV-DNA positivo



QUIMIOTERAPIA

Todos los pacientes con infección crónica por VHB o con Anti HBc (+), aún con anti-HBs, deben recibir una terapia corta con lamivudina o adefovir mientras reciben la quimioterapia., por el riesgo de reactivación del VHB.

TRASPLANTE HEPÁTICO

Las indicaciones para trasplante hepático propuestas por el consenso asiático, no claramente planteadas en las otras guías son: (6)

1. Child- Pugh ≥ 10
2. Ascitis resistente a diuréticos
3. Hemorragia variceal no controlada por terapia endoscópica o TIPSS
4. Episodio de peritonitis bacteriana
5. Encefalopatía hepática intratable
6. Manifestaciones extrahepáticas potencialmente reversibles (síndrome hepatopulmonar, hipertensión portopulmonar y malnutrición proteico calórico)
7. HCC no resecable, con lesión única > 5 cms o hasta 3 lesiones de < 3 cms sin invasión vascular o extrahepática.

La lamivudina o el adefovir (cepas resistentes) debe iniciarse antes del trasplante, e idealmente, el trasplante debe realizarse cuando el DNA-VHB haya caído 2 log 10 (100 veces) o sea indetectable por PCR. En el post-trasplante como profilaxis recomiendan lamivudina + dosis bajas de HBIG 400-800 UI im. diaria por 1 semana y luego mensual indefinidamente. Datos recientes, sugieren que en los pacientes de bajo riesgo (niveles no detectables por hibridización antes de iniciar lamivudina pretrasplante y/o Anti-HBs protectores, sostenidos después de la vacunación postrasplante) sugieren monoterapia con lamivudine después de 12 meses.

CONCLUSIONES

De acuerdo a las guías, la evidencia disponible y opiniones de expertos se podrían plantear las siguientes conclusiones:

1. Los pacientes con Hepatitis Crónica HBe Ag (+), inmunocompetentes, con aumento > 2 veces de ALT, deben recibir como terapia de primera elección el Interferón estándar o el interferón pegilado (mayor efectividad y mejor adherencia por dosis semanal). El Lamivudine y el adefovir deben usarse como medicamentos de segunda línea cuando no hay respuesta al IFN y hay evidencia de progresión histológica de la enfermedad. Si el paciente tiene una enfermedad hepática severa por los riesgos de empeoramiento de la función hepática al producirse la seroconversión con IFN, debe considerarse como primera elección la lamivudina y el adefovir.
2. En pacientes con hepatitis crónica HBe (+) Ag con aminotransferasas normales o casi normales (< 2 veces ALT), o DNA $> 10^5$ copias/ml, deben recibir tratamiento, si hay evidencia histológica de enfermedad hepática progresiva. Como medicamento de primera línea considerar la lamivudina y si hay evidencia de resistencia, cambiar a adefovir.
3. En pacientes con hepatitis crónica HBeAg (-) pueden recibir como medicamentos de primera línea el Interferón, la lamivudina o el adefovir. El IFN debe ser suministrado por 12 a 24 meses. La lamivudina o el adefovir por un periodo mayor de 1 año, no definido (24 meses o mas)
4. El cambio hacia objetivos terapéuticos mas realistas como la supresión sostenida viral y el posible papel en la toma de decisiones de los niveles de DNA-VHB, plantean como requerimiento fundamental en el manejo de los pacientes con hepatitis B crónica el conocer y monitorizar los niveles de DNA-VHB

Referencias

1. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. AASLD Practice Guidelines. Committee. Hepatology 2001; 34:1225-1241.
2. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. AASLD Practice Guidelines. Committee: update of recommendations. Hepatology 2004;39:857-861

3. EASL JURY .EASL international consensus conference of Hepatitis B: consensus statement. *J Hepatol* 2003;38:533-540
4. The ECC JURY. Short statement the first European Consensus Conferences on the treatment of Chronic Hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42:615-624
5. Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GKK, Merican I for de Asian-Pacific Consensus Working parties on Hepatitis B. Asian-Pacific Consensus statement of the management of chronic Hepatitis B : an update . *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:239-45
6. Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GKK, Merican I et al. Asian- Pacific Consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver International* 2005;25:472-489
7. Keeffe EB, Dieterich DT, Hans SH. Et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* .2004;2:87-106
8. Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. Review Article: current management of chronic Hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:25-37
9. Fung SK, Lok ASF. Management of patients with Hepatitis B virus-induced cirrhosis. *J Hepatol* 2005;2:S54-S64
10. Villamil F, Tanno H. Asociación Argentina para el estudio de las enfermedades hepáticas. Documento final del Consenso Argentino de hepatitis B. Buenos Aires 6 de Noviembre de 2002. En www.aaech.org.ar. Acceso en Mayo 2005.
11. Sherman M, Bain V, Villeneuve JP et al. Management of Viral hepatitis: A Canadian Consensus Conference 2004. In www.hepatology.ca. Acceso Mayo 2005.
12. Chuan TC. Chronic Hepatitis B. Clinical practice guidelines. Singapore. 2003. in www.go.sg. Acceso Mayo 2005
13. Tram TT, Marin P. Hepatitis B: epidemiology and natural history. *Clin Liver Dis* 2004;8:255-266
14. Góngora R., Patarroyo N. Informe Anual ITS, Colombia 2004. Informe Epidemiológico Nacional. Ministerio de Protección Social. INS. G 2005;10:53-55
15. Lok AS, Heathcote J, Hoofnagle. Management of Hepatitis B: 2000 Summary of a Workshop. *Gastroenterology*. 2001;120:1828-1853
16. Lee JY, Locarnini S. Hepatitis B virus: pathogenesis, viral intermediates and viral replication. *Clin Liver Dis*. 2004;8:301-320
17. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2003;39:S50-S58
18. Muñoz Bartola G. Hepatitis B. Hepatitis Crónica. Evolución y tratamiento. *An Pediatr* 2003;58(5):482-5
19. Fattovich G. Natural history and Prognosis of Hepatitis B. *Seminar in Liver disease*. 2003; 23:48-58.
20. Buti M. Genotipos del virus de la hepatitis B. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26(4):260-2.
21. Schaefer S. Hepatitis B virus: G significance of genotypes. *Journal of Viral hepatitis*. 2005;12:111-124
22. Foster G., Goldin R. Management of Chronic Viral Hepatitis. Taylor & Francis. Second Edition. London 2005.
23. Lung L.Ch., Ratziu V, Yuen M. Viral hepatitis B. *The Lancet* .2003;362:2089-2094
24. Zeuzem S. Assays for measuring HBV DNA and their clinical applications. *Indenis . Novartis* 2005:1-21.
25. Pawlosky J-M. Hepatitis B virus DNA assays (methods and practical use) and viral kinetics. *Journal of Hepatology* 2003;39:S31-S35
26. Lok Anna SF. Occult hepatitis B virus infection: diagnosis, implications and management. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2004; 19: S114-S117.
27. Allain J-P. Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion. *Vox Sanguinis*. 2004; 86:83-91.
28. Hu Ke-Quin. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *Journal of Viral Hepatitis* 2002; 9:243-257.
29. Minuk GY, Sun DF, L Greenberg R., et al. Occult hepatitis B infection in a North American adult hemodialysis patient's population. *Hepatology* 2004; 40:1072-1077.
30. Raimondo G., Pollicino T., Squadrito G. ¿What is the clinical impact of occult hepatitis B virus infection? *The Lancet* 2005;365:638-639

31. Lok Ana SF. The Maze of treatment for Hepatitis B. Editorial. *N Engl J Med* 2005;2743-2745
32. Schmilovitz-Weiss H, Ben Ari Z, Zikler E. Lamivudine treatment for acute severe Hepatitis B: a pilot study. *Liver International*. 2004; 24:547-555.
33. Chung CJ, Hussain M, Lok ASF. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2002; 36:1408-1415.
34. Lok ASF. HBV treatment guidelines: Questions and controversies. In www.clinicaloptions.com accessed in May 2005
35. Almasio P, Camma C, Marco VD, Craxi A. Hepatitis B. In *Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology*. McDonald J, Burroughs A, Feagan B. BMJ Books. Blackwell Publishing. Second Edition. London. 2004:367-381
36. Cooksley WG. Pegylated Interferon in Chronic HBV: alone or as combination Therapy. *Current Hepatitis reports* 2005;4:34-38
37. Leung NWY, Lun-Lai C, Chang TT et al. Extended Lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances HBeAg seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527-1532
38. Liaw Y-F, Sung J-Y, Chow W-C, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced Liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-31
39. Dienstag JL. The value and limitations of long-term nucleoside antiviral therapy in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2005;42:158-62
40. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ et al. Long-term therapy with Adefovir dipivoxil for HBe Ag-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2673-2681.
41. Chan TK. Hepatitis B virus and dialysis patients. *Up To Date*. 2005; 13:1-20
42. Zacks SL, Fried M. Hepatitis B and C and renal failure. *Infectious Disease Clinic of North America*. 2001;3: 1-20
43. Fabrizi F, Bunnapradist S, Martin P. HBV infection in patients with end-Stage Renal disease. *Seminar in liver Disease*. 2004;24:63-70
44. Fabrizi F, Dulai G, Dixit V et al. Lamivudine for the treatment of HBV related liver disease after renal transplantation: meta-analysis of clinical trials. *Transplantation* 2004;77:859-864
45. Lai C, Terrault N. Antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B and Cirrhosis. *Gastroenterol Clin N Am*. 2004;33:629-654