

Hepatitis por virus B

Viral hepatitis B

Víctor Idrovo Cubides, MD.¹

RESUMEN

La hepatitis por virus B es una enfermedad infecciosa que afecta aproximadamente a unas 400.000.000 de personas en el mundo. Es la principal causa de cáncer hepático en áreas de alta endemicidad como el sub Sahara Africano y Asia, y se asocia con importante morbimortalidad por cirrosis e insuficiencia hepática. En adultos, entre 90 y 95% desarrolla hepatitis aguda que se autolimita y confiere inmunidad permanente, y menos del 1% desarrolla falla hepática aguda con alto riesgo de mortalidad o necesidad de un trasplante hepático. No obstante, un 5 a 10% de adultos desarrolla infección crónica, con riesgo de evolucionar a cirrosis y/o hepatocarcinoma. Aunque existen vacunas altamente efectivas, aún no se ha implementado la vacunación universal en la mayoría de países del mundo, con lo cual se lograría erradicar la infección en unas pocas décadas. Existen tratamientos antivirales e inmunomoduladores, que aunque no logran erradicar la infección, sí pueden suprimir la viremia, lo cual se asocia con un control de la inflamación y de la fibrosis, evitando así la progresión del daño hepático hasta cirrosis, insuficiencia hepática y hepatocarcinoma. A continuación se hace una revisión actualizada sobre este virus hepatotrópico.

SUMMARY

Viral hepatitis B is an infectious disease that affects almost 400.000.000 individuals worldwide. It is the main cause of liver cancer in high endemicity areas, such as the Sub Sahara and the Far East, and is associated with significant morbidity and mortality due to cirrhosis and liver insufficiency. Between 90 to 95% of adults with acute hepatitis recover spontaneously and develop permanent immunity, and less than 1% progress to acute liver failure with high mortality, unless a liver transplant is performed. Only 5 to 10% of adults progress to chronic liver disease, with a risk of developing cirrhosis and/or hepatocellular carcinoma. Effective vaccines are available, but universal vaccination that could eradicate this infection in a few decades is far from being performed in all the countries worldwide. There are effective antivirals and immune modulators against hepatitis B. These therapies do not eradicate the infection, but are able to suppress the viral load to undetectable levels, thus controlling the inflammation and the production of fibrosis in the liver, and consequently preventing the progression to cirrhosis, liver insufficiency and liver cancer. A concise updated review about this hepatotrophic virus is presented here.

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis B es un DNA doble trenzado perteneciente a los hepadnavirus, al cual corresponden otros virus similares al humano que infectan algunos animales. Se calcula una prevalencia mundial aproximada de 400.000.000 infectados, y se estima que el VHB es responsable de un millón de muertes anualmente por enfermedad hepática.

La epidemiología es variable según la región: prevalencia alta cuando hay HBsAg en más de 7% de la

población, media entre 2 y 7% de la población, y baja cuando es menor de 2% de la población.

Colombia es un país que ha evolucionado de prevalencia intermedia a prevalencia baja con un 2% de la población positiva para el antígeno de superficie, HBsAg. Esto, gracias a la implementación de programas de vacunación universal en la población infantil. No obstante, la prevalencia varía entre las distintas regiones, llegándose a tener prevalencias altas en zonas limítrofes con Venezuela y Brasil, en la región de la Orinoquia.

¹ Internista, Pontificia Universidad Javeriana
Gastroenterólogo, Universidad del Rosario
Hepatólogo Clínico y de Trasplante Hepático, Center For Liver Diseases, University of Miami School of Medicine

Cargo actual: Hepatólogo Clínico y de Trasplante Hepático
Hospital Universitario Fundación Santa Fe Bogotá, Colombia
Correo Electrónico: idrovo@doctor.com
Fecha recibido: 22-05-06 / Fecha aceptado: 10-04-07

El virus de la hepatitis B se define estructuralmente por la partícula Dane con un tamaño de 42nm, que tiene una cubierta o envoltura donde se localizan los antígenos de superficie de diversos tamaños. En su interior se encuentra el nucleocápside con el HBcAg, el DNA del genoma, la polimerasa y el precursor del RNA importantes en la replicación del virus.

El genoma del VHB codifica para 4 estructuras abiertas: el gen S contiene tres codones que dan origen a tres proteínas: Pre S1, Pre S2, proteína de superficie. Estas proteínas forman la cubierta del virus y dan origen al HBsAg, signo de infección. El gen C da origen a la producción de la proteína Core no soluble que permanece en el hígado y a una proteína troncada soluble que da origen al HBeAg, detectable en la sangre, y que es signo de infectividad y replicación viral. El gen P que da origen a la polimerasa viral y el gen X que tiene función reguladora en la replicación viral y en controlar la transcripción del genoma.

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DEL VHB

Existen tres formas fundamentales de transmisión de la hepatitis B:

1. Percutánea: contacto con sangre o productos sanguíneos, agujas contaminadas, jeringas, instrumentos, hemodiálisis, abuso de drogas intravenosas, cirugía oral, tatuajes, perforaciones (piercing), acupuntura.
2. Contacto íntimo o sexual.
3. Transmisión perinatal.

Teniendo en cuenta estos mecanismos de transmisión, se recomienda investigar para hepatitis B a los siguientes grupos de riesgo:

1. Nacidos en áreas endémicas para hepatitis B
2. Sexo hombre con hombre
3. Trabajadores sexuales
4. Drogadictos intravenosos
5. Pacientes en hemodiálisis
7. VIH positivos
8. Embarazadas
9. Contacto familiar, íntimo o sexual con individuo HBV positivo.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VHB

Hay que tener en cuenta que existe prevención con vacunas altamente efectivas, generalmente desarrolladas con tecnología recombinante y que están disponibles en nuestro medio. La vacunación universal infantil, si se implementa en todo el mundo, puede conseguir la erradicación de la HBV en unas décadas, pero aún hay muchos países en el mundo que no han implementado esta política.

Estudios en Asia han demostrado con la vacunación universal una disminución significativa de la prevalencia de HBV en la población infantil y disminución de la incidencia de hepatocarcinoma.

Otras recomendaciones para la prevención de la hepatitis B incluyen:

1. Investigar para antígeno de superficie (HBsAg) a los contactos íntimos o sexuales de portadores, y si son negativos se deben vacunar.
2. Los neonatos de madres infectadas deben recibir globulina específica para VHB (HBIG) las primeras doce horas de nacidos y primera dosis de vacuna en la primera semana.
3. Se deben investigar todos los grupos de riesgo mencionados anteriormente, y si son negativos deben vacunarse. Accidentes de trabajo con paciente HBV positivo, si no están vacunados, deben recibir HBIG e iniciar esquema de vacunación.
4. Consejería a portadores para prevenir transmisión (p. ej. prácticas sexuales, cubrimiento de heridas y evitar contacto con secreciones, etc.).

HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS POR VHB

La historia natural del virus demuestra que cuando se presenta una infección aguda, menos del 2% evoluciona a falla hepática fulminante. La mejoría de hepatitis aguda en adultos es de 90 a 95%, y sólo un 5-10% desarrolla infección crónica; en niños, en la temprana infancia hasta un 50% desarrolla cronicidad, y hasta un 90% de recién nacidos de madres infectadas puede evolucionar a cronicidad si no se hacen las medidas preventivas adecuadas en

el momento de nacer. La infección crónica puede evolucionar a daño hepático progresivo hasta en 15-40% de casos, con desarrollo de cirrosis e insuficiencia hepática y/o hepatocarcinoma que finalmente llevará a la muerte, a menos que sean llevados a trasplante en forma oportuna.

FISIOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VHB

El virus de la hepatitis B no es citopático, y la inflamación hepática depende de la respuesta inmune del individuo infectado. A mayor respuesta inmunológica, se va a presentar más inflamación hepática y la infección aguda es clínicamente más evidente. Hay más riesgo de insuficiencia y falla hepática porque la respuesta inmune lleva a la destrucción masiva de los hepatocitos infectados, pero a la vez hay mayor probabilidad de curación y control de la infección.

Si la respuesta inmune es deficiente, se va a manifestar menos en su forma clínica ya que la necroinflamación será menor, pero el riesgo de cronicidad se aumentará, como sucede en coinfectados con VIH o en pacientes inmunosuprimidos (ej. hemodiálisis, quimioterapia).

COMPLICACIONES DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB

La infección crónica por VHB, cuando es progresiva, conlleva a complicaciones serias que comprometen la vida del individuo infectado, o que eventualmente va a obligar a someterlos a un trasplante hepático como última alternativa. Estas complicaciones se pueden dividir en dos grandes grupos: hepatocarcinoma y cirrosis.

Hepatocarcinoma: cuando la infección se vuelve crónica, el genoma del virus B se incorpora al hepatocito, y puede causar mutaciones que dan origen a células hepáticas aberrantes que evolucionarán hacia el desarrollo de hepatocarcinoma. El VHB es considerado el segundo carcinógeno después del cigarrillo y es el responsable de la mayoría de hepatocarcinomas en África y Oriente, mientras el VHC lo es en el mundo occidental. No necesariamente tiene que haber cirrosis como ocurre con el virus C, y puede desarrollarse incluso en portadores inactivos del virus B.

Cirrosis: la otra complicación de la infección crónica, la cirrosis, puede progresar a procesos como insuficiencia hepática e hipertensión portal, llegando a cumplir criterios para trasplante hepático. Los resultados iniciales de trasplante en VHB eran muy malos debido a la recurrencia con hepatitis severa fibrosante colestásica que llevaba a la muerte temprana o a retrasplante. Por un tiempo estos pacientes no fueron considerados candidatos a trasplante por muchos centros. Con el uso de HBIG desde la fase anhepática y por tiempo indefinido postrasplante, manteniendo niveles adecuados de anticuerpos anti-superficie (AntiHBs) se logró mejorar la sobrevida a niveles similares de los trasplantados por otras causas. El problema es el costo de esta inmunoprofilaxis.

Actualmente se están dando análogos nucleósidos y nucleótidos pre y postrasplante con resultados promisorios para prevenir la reinfección y que eventualmente pueden reducir el costo por el uso de HBIG. Se ha usado la lamivudina pero tiene el inconveniente de desarrollar mutaciones resistentes. Ahora, con nuevos medicamentos como el adefovir y entecavir, el riesgo de estas mutaciones es muy bajo.

DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS B

En el diagnóstico de hepatitis B se utilizan los marcadores serológicos ampliamente disponibles en los laboratorios clínicos. Lo importante es saber hacer una correcta interpretación de los mismos. Es así como se pueden dividir los individuos en cuatro grandes grupos:

	Agudo	Crónico	Curado	Vacunado
HBsAg	+	+	-	-
Anticore IgG	-	+	+	-
Anticore IgM	+	-	-	-
Antisuperficie (AntiHBs)	-	-	+	+

También se dispone del antígeno e (HBeAg) que permite definir a un paciente altamente infectante y con replicación del virus. No obstante se debe tener en cuenta la presencia de una variedad de hepatitis

crónica B (mutación precore o del promotor del core), en donde no se expresa el HBeAg a pesar de haber replicación viral documentada por carga viral del VHB DNA. Esta variedad de hepatitis B HBeAg negativo cursa con mayor agresividad de la enfermedad y es más resistente a los tratamientos disponibles.

La medición de la carga viral del VHB DNA es importante puesto que indica si un paciente infectado por el virus B requiere tratamiento, y también es uno de los parámetros para determinar respuesta al tratamiento cuando se logra la supresión de la viremia.

En casos seleccionados, especialmente si provienen de zonas de riesgo, se debe realizar la determinación de anticuerpos contra el virus D, ya que éste sólo se presenta con la presencia del virus B, produciendo una enfermedad agresiva de progresión más rápida e incluso aumentando el riesgo de falla hepática. Es de notar que hasta la fecha no existe un tratamiento efectivo para el control de la infección por virus D.

La biopsia hepática es muy importante en el estudio de los infectados crónicos por virus B, ya que no sólo establece el pronóstico y la progresión de la enfermedad, sino que es un predictor importante para la respuesta al tratamiento. A mayor actividad necroinflamatoria, mayor probabilidad de respuesta terapéutica. Sin duda, este parámetro histopatológico, asociado a elevación de aminotransferasas y detección de VHB DNA en medición de carga viral, predicen una mejor respuesta al tratamiento.

METAS DEL TRATAMIENTO CONTRA EL VHB A LARGO PLAZO

En hepatitis B, a diferencia de la hepatitis C, no se puede hablar de curación de la enfermedad, debido a que el virus B no se puede erradicar en forma completa por su incorporación en el núcleo hepatocitario, principalmente en forma de cccDNA, contra el cual no se ha desarrollado un tratamiento específico.

Por lo tanto, las metas terapéuticas para la infección por VHB son:

1. Supresión sostenida de la replicación viral.
2. Remisión de la enfermedad hepática.

3. Prevención de la progresión a cirrosis, insuficiencia hepática y hepatocarcinoma.

Se podrá hablar de curación de la infección por VHB cuando se hayan podido diseñar medicamentos que erradiquen y eliminen el cccDNA.

GRUPOS DE INFECTADOS POR VHB PARA DEFINIR TRATAMIENTO

Para decidir a qué individuos tratar con infección por virus B, hay que conocer las tres fases de esta enfermedad en su estadio crónico:

1. Fase inmunotolerante: esta fase ocurre en infección perinatal y se caracteriza por HBsAg positivo, HBeAg positivo, VHB DNA muy elevado, pero las aminotransferasas son normales y la biopsia está sin inflamación o con inflamación mínima. En esta fase normalmente no se tratan porque el daño hepático es usualmente mínimo y porque los pacientes con aminotransferasas normales responden pobremente al tratamiento. Para decidir tratar en esta fase, hay que individualizar cada caso, y probablemente hay que realizar biopsia hepática para tomar esta decisión. Se recomienda hacer seguimiento cada 6 a 12 meses con perfil hepático y alfafetoproteína incluida para tamización de hepatocarcinoma.
2. Fase de hepatitis crónica: estos son los individuos que se benefician más del tratamiento y son los candidatos ideales para el mismo. Esta fase se aprecia en la transmisión horizontal durante la temprana infancia, o en los adultos infectados. Aquí se encuentra obviamente el HBsAg positivo más de 6 meses, y hay evidencia de VHB DNA muy elevado generalmente mayor de 100.000 copias/ml, elevación persistente de aminotransferasas, y biopsia hepática con actividad inflamatoria mayor de 4 en la escala de Ishak. Se deben dividir los individuos en HBeAg positivo y HBeAg negativo (mutante precore/promotor del core). Estos mutantes no responden muy bien al tratamiento lo que lleva a mayor progresión de la enfermedad.
3. Fase de portador inactivo: cuando el paciente seroconvierte HBeAg a AntiHBe, la replicación viral se limita, y se ingresa a la tercera fase de portador inactivo.

tivo, donde las aminotransferasas son normales, el VHB DNA es bajo o no detectable, y la biopsia no muestra inflamación crónica. Un 90% de estos casos permanece así y no se trata. Sin embargo, hay que hacer seguimiento cada 6-12 meses porque ocasionalmente puede reactivarse la hepatitis crónica, lo cual llevaría a tomar una decisión de tratar, y también hay que hacer seguimiento cada 6 a 12 meses con perfil hepático y alfafetoproteína por el riesgo latente de hepatocarcinoma.

IMPORTANCIA DE LOS GENOTIPOS DE VHB

Así como en la hepatitis C hay 6 genotipos es importante saber que se han descrito 8 genotipos de la HBV, de la A hasta la H. No se sabe con certeza si algún genotipo está asociado con mayor progresión de la enfermedad o con hepatocarcinoma. En Japón y China se ha visto más severidad de la enfermedad en genotipo C que en B. El genotipo D se ha asociado más con VHB HBeAg negativo (mutantes). Aún no se sabe si los genotipos influyen en la respuesta al tratamiento, como es el caso en VHC. Estudios con interferón estándar han mostrado mejor respuesta en Asia para genotipo B que C. Con Peg alfa 2a se apreció mejor respuesta en genotipo A, que los de B, C, y D. En el futuro se aclarará más este concepto. Ya se sabe que en Centro y Sur América predominan los genotipos F y H. Aún se desconoce la importancia de éstos en la historia natural de la enfermedad y en la respuesta al tratamiento.

TRATAMIENTOS DISPONIBLES PARA LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB

Actualmente existen cuatro medicamentos de primera línea para la hepatitis B crónica: interferón alfa, lamivudina, adefovir dipivoxil, y entecavir.

Las recomendaciones actuales para tratar los pacientes con hepatitis B crónica se pueden dividir entre pacientes compensados y descompensados y entre pacientes con HBeAg positivo o negativo.

En pacientes compensados HBeAg positivos y carga viral (VHB DNA) menor de 100.000 copias/ml o si son HBeAg negativos y VHB DNA menor de 10.000

copias/ml, se recomienda no tratarlos y observarlos periódicamente. Por otra parte, si los HBeAg positivos tienen VHB DNA mayor de 100.000 copias/ml y los HBeAg negativos tienen VHB DNA mayor de 10.000 copias/ml, deben recibir tratamiento. Si tienen las aminotransferasas elevadas, son elección de primera línea el interferón alfa estándar, la lamivudina, el adefovir dipivoxil y el entecavir. Se debe tener en cuenta que en los pacientes HBeAg negativos la terapia debe ser prolongada.

Los pacientes descompensados con cirrosis por virus B (clasificación de Child Pugh B a C), deben ser enlistados para trasplante hepático. Si el VHB DNA no es detectable, no se tratan y se observarán mientras se trasplantan. Por otra parte, si el VHB DNA es detectable deberán recibir tratamiento. En estas circunstancias está contraindicado el tratamiento con interferones por el alto riesgo de descompensación y falla hepática. Están indicados los análogos nucleósidos-nucleótidos como la lamivudina, el adefovir dipivoxil y el entecavir. Se debe estar atento a la alta resistencia al tratamiento que se presenta con lamivudina por mutaciones en el locus YMDD, ya que se puede presentar descompensación hepática. Las dosis establecidas para estos tratamientos son:

1. Interferón alfa estándar: 5 millones de unidades diarias o 10 millones de unidades tres veces por semana por 16 a 24 semanas en HBeAg positivos y 48 semanas en HBeAg negativos.
2. Lamivudina: 100 mg diarios por mínimo 1 año. En HBeAg negativos posiblemente por tiempo indefinido.
3. Adefovir dipivoxil: 10 mg diarios por mínimo 1 año. En HBeAg negativos posiblemente por tiempo indefinido.
4. Entecavir: 0,5 mg diarios mínimo por 1 año. En resistentes a la lamivudina la dosis se incrementa a 1 mg diario. En HBeAg negativos posiblemente por tiempo indefinido.

Los efectos secundarios del interferón y el costo hacen que este tratamiento sea menos atractivo, pero tiene la ventaja de no crear resistencias al tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes son:

depresión, neutropenia, trombocitopenia, y exacerbación de fenómenos autoinmunes.

La lamivudina, el adefovir dipivoxil y el entecavir prácticamente no producen efectos secundarios, pero para el adefovir es recomendable ajustar la dosis si la depuración de creatinina está disminuida.

Comparación entre los cuatro tratamientos disponibles contra le VHB				
	IFN	LAM	ADV	ENT
Vía de administración	SC	Oral	Oral	Oral
Efectos adversos	Muchos	No	Nefrotoxicidad	No
Contraindicaciones	++	-	-	-
Mutación-Resistencia	No	20% 1 año 70% 5 años	4% 3 años	0 a 2 años
Costos	Alto	Bajo	Intermedio	Alto

Estudios preliminares de combinaciones de interferones con lamivudina no han demostrado mayor beneficio en respuesta sostenida que las monoterapias con estos medicamentos. Aún se desconocen resultados de combinaciones de interferones con otros antivirales.

LIMITACIONES DE LOS TRATAMIENTOS DISPONIBLES ACTUALMENTE

1. En menor porcentaje logran respuesta virológica sostenida
2. Se requiere tratamiento de larga duración (¿indefinido?)
3. Hay riesgo de resistencias al tratamiento (lamivudina, adefovir dipivoxil)
4. Efectos adversos importantes (interferón)
5. Costos del tratamiento del monitoreo.

FUTURO EN HEPATITIS B

Debido a la limitaciones con las terapias actuales, se está investigando en el desarrollo de nuevos agentes antivirales y nuevos inmunomoduladores que permitan un mejor control de la infección por virus B,

y eventualmente lograr la eliminación del virus, lo cual se logrará sin duda cuando se pueda controlar el desarrollo de cccDNA del virus.

Están en fases de investigación y muy seguramente serán parte de las nuevas terapias en un futuro cercano diversos agentes antivirales, algunos con muy buen perfil de seguridad y con menor riesgo de desarrollo de resistencias. Entre estos están: emtricitabina, telbivudina, clevidina y tenofovir.

También, como ocurrió con la hepatitis C, se ha visto que los interferones pegilados son superiores a los interferones estándar en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHB, y hoy ya está aprobado como terapia de primera línea en hepatitis B el interferón pegilado alfa 2a 180 microgramos semanal por 6 a 12 meses.

Es posible que el desarrollo de terapias combinadas con múltiples antivirales e inmunomoduladores permitan un mejor control de la infección por VHB, muy parecido a las terapias HAART para VIH. Además, el uso de terapias combinadas podrá disminuir el riesgo de resistencias al tratamiento.

REFERENCIAS

1. Cooksley W, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha 2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen chronic hepatitis B. *J Viral Hepatitis* 2003; 10: 298.
2. Dienstag J, Schiff E, Wright T, et al. Lamivudine as initial treatment of chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341: 1256.
3. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2003; 39: S3.
4. Hadziyannis S, Tassopoulos N, Heathcote J, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e-antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 800.
5. HBV Viral Kinetics and Clinical Management: Key Issues and Current Perspectives. *Seminars in Liver Disease* 2004; 24(suppl 1).
6. Janssen H, Semturk H, Zeuzem S, et al. Peg interferon alpha 2b and lamivudine combination therapy compared with peg interferon alpha 2b for chronic HBeAg-positive hepatitis B. *Hepatology* 2003; 38: 1323 (abstr.).

7. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SHB, et al. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2004; 2: 87.
8. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733.
9. Lok ASF, Fung SK. Treatment of Chronic Hepatitis B: Who to Treat, What to Use, and For How Long? *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2004; 2: 839.
10. Lok ASF, Heathcote J, Hoofnagle J. Management of hepatitis B 2000: summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120: 1828.
11. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. AASLD Practice Guidelines, online at www.aasld.org, 2003.
12. Lok ASF, McMahon B. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 1225.
13. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e-antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808.
14. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine resistant hepatitis B pre and post liver transplantation patients. *Hepatology* 2003; 38: 1419.
15. Yuen MF, Sablon E, Hui CK, et al. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001; 34: 785.