

Hepatitis B - casos especiales

Jaime Holguín Rojas, MD,¹ Elsa Rojas Villamil, MD,² Raúl Edmundo Piña Téllez, MD.³

COINFECTADOS HBV-HIV

La coinfección de VIH y hepatitis viral B tiene un impacto significativo en la historia natural de la hepatitis B con mayor progresión a cirrosis y enfermedad hepática terminal. Se estima que actualmente en el mundo hay treinta y seis millones de personas infectadas con VIH y de estos, aproximadamente cuatro millones tienen hepatitis crónica B, por lo tanto es importante tener adecuadas alternativas terapéuticas. En el 2001, el análisis de la cohorte del estudio multicéntrico de SIDA demostró claramente el incremento de la mortalidad hepática encontrada en los pacientes coinfectados por VIH/VHB. La infección por el HIV afecta de manera negativa el curso de la hepatitis B. Es mayor el riesgo de desarrollar hepatitis crónica después de un cuadro de hepatitis B aguda, son menores las probabilidades de eliminar el HBeAg, los niveles de HBV-DNA suelen ser más elevados, hay una progresión más rápida del daño hepático y la mortalidad por enfermedad hepática es mayor que en los mono infectados por HBV.

Los niveles de ALT son más bajos, de tal modo que la biopsia de hígado es el mejor método para evaluar el grado de inflamación y de fibrosis y guiar la terapia. La biopsia hepática está indicada en pacientes con elevaciones de ALT leves o moderadas (1-2 veces el control normal). Todos los pacientes cirróticos deben ser tratados.

Se debe tener presente que algunos análogos nucleos(t)idos tiene acción dual contra HBV y HIV: lamivudina, emtricitabina, tenofovir.

Si el paciente requiere terapia para HIV lo ideal es incluir drogas con actividad contra el VHB como tenofovir más emtricitabina o lamivudina. La mayoría de autores recomienda el uso de dos drogas mientras que otros un solo agente que sea suficiente para disminuir el DNA del VHB. Estas combinaciones impiden el desarrollo de resistencia a los análogos. Tenofovir tiene además la ventaja de ser activo en casos de resistencia inducida por lamivudina. Si se confirma resistencia a la lamivudina en pacientes en terapia antirretroviral, adicionar tenofovir es preferible quedando la opción del adefovir como segunda elección.

Si el paciente no requiere terapia antirretroviral lo ideal es una terapia que no tenga actividad contra el HIV: interferón pegilado alfa, adefovir o entecavir. Se debe tener precaución con el uso de entecavir debido al reporte reciente de un caso de una mutación del HIV (M184V) encontrada durante el tratamiento con entecavir en un paciente con hepatitis B crónica y coinfectado con HIV. En los pacientes HBeAg positivo el interferón pegilado puede ser considerado como una terapia de primera línea dada la duración limitada del tratamiento, pero adefovir también puede ser utilizado en estos casos. Se reco-

¹ Internista. Hepatólogo Clínico. Centro Imbanaco. Cali, Colombia.

² Internista. Gastroenteróloga. Profesora titular facultad de Medicina, Universidad del Bosque. Bogotá, Colombia.

³ Gastroenterólogo. Coordinador Centro de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva IPS Saludcoop Cundinamarca. Bogotá, Colombia.

mienda que los candidatos para interferón pegilado alfatengan un recuento de células CD4 > 550/UL. Pacientes con recuentos celulares menores o que son HBeAg negativo pueden ser candidatos apropiados a adefovir. Adefovir a dosis de 10 mg por día no tiene acción contra el HIV y no induce mutaciones en el HIV pero es menos potente que el tenofovir. Telbivudine tiene la desventaja de desarrollar resistencia muy rápidamente en pacientes HIV+.

Lecturas recomendadas

1. Chloe L. Thio Md. HIV-HBV co-infection. NIH consensus development conference 2008. <http://consensus.nih.gov>
2. Daruich J, et al. Guía latinoamericana de tratamiento de la hepatitis B crónica. Acta gastroenterológica latinoamericana 2007; 37: 168-177.
3. EASL Clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B. J Hepatology 2009; 50(suppl).
4. Lok A, McMahon B. Chronic Hepatitis B. AASLD Practice Guidelines. Hepatology 2007; 45(2): 507.
5. Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. J Hepatol 2008; 48: 353-367.

COINFECCIÓN HBV-HCV

Esta coinfección se caracteriza por la interferencia que ocurre entre los dos virus, la cual se traduce en que uno de los virus predomine sobre el otro y el tratamiento debe estar orientado al virus dominante.

En general, el virus C se debe tratar primero con la terapia estándar de interferón pegilado más ribavirina y las tasas de respuesta sostenida son muy similares a los pacientes mono infectados.

Debe vigilarse la posible reactivación del virus B, la cual puede ocurrir durante o al final del tratamiento con interferón pegilado y si ello ocurre, el uso de análogos nucleos(t)idos está indicado.

COINFECCIÓN HBV-HDV

El objetivo del tratamiento es suprimir la replicación del virus delta que debe estar acompañado de normalización

de las aminotransferasas y disminución de la actividad necroinflamatoria en la biopsia hepática. El único tratamiento aprobado para la hepatitis delta crónica es el interferón alfa. Aunque existen áreas de alta prevalencia de infección por hepatitis delta en Colombia, no hay datos recientes de la coinfección por estos dos virus. El curso de la enfermedad en estos pacientes es más severo con progresión hacia la cirrosis.

El interferón alfa en monoterapia ha mostrado buenos resultados con dosis altas (9 millones de U 3 veces/semana); pero recientemente dos estudios soportaron el uso de peginterferón alfa en hepatitis D crónica y uno de ellos mostró que la adicción de ribavirina no mejoró la respuesta. Un estudio reportó alentadores resultados con la combinación de adefovir más interferón pegilado alfa 2a.

Lecturas recomendadas

1. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/Hepatitis C virus coinfection: Epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. J Gastroenterol hepatol 2008; 23: 512-520.
2. Lok A, McMahon B. Chronic Hepatitis B. AASLD Practice Guidelines. Hepatology 2007; 45(2): 507.
3. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos G, et al. "72 week data of the hidit-1 trial: multicenter randomised study comparing peg interferon alfa 2^a plus Adefovir vs. Peg interferon alfa 2 a plus placebo vs. Adefovir in chronic delta hepatitis. J Gastroenterol hepatol 2007; 46(suppl 1): 4 (Abs).
4. Yurdaydin C, Bozkaya H, Karaaslan H, et al. A pilot study of 2 years of interferon treatment in patients with chronic delta hepatitis. J viral hepatol 2007; 14: 812-816.

PACIENTES RENALES CRÓNICOS

Idealmente la infección por el HBV debe ser tratada antes del trasplante renal. Hay reportes de compromiso renal por el uso de adefovir postrasplante.

El interferón pegilado alfa 2a, a dosis de 180 mcg/sem está aprobado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en estos pacientes.

La lamivudina ha sido estudiada pero el riesgo de resistencia limita su uso, pero en caso de contraindicación al INF o falta de respuesta está indicada. No hay estudios que comparen INF vs. análogos en estos pacientes.

Lecturas recomendadas

1. Fabrizi F, Bunnapradist S, Martin P. HBV infection in patients with end stage renal disease. *Sem Liver Dis* 2004; 24(suppl 1): s63-s70.
2. Fontaine H, Vallet Pichard A, et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil in kidney recipients, hemodialysis patients, and patients with renal insufficiency. *Transplantation* 2005; 80: 1086-1092.
3. Girndt M, Kohler H. Hepatitis B infection in hemodialysis patients. *Sem Nephrol* 2002; 22: 340-350.

PACIENTES EN TERAPIA INMUNOSUPRESORA O EN QUIMIOTERAPIA

El riesgo de reactivación de la replicación del VHB con aumento en los niveles del DNA y de la ALT es muy alto (20%-50%) en los pacientes portadores del HBsAg y que son sometidos a terapia inmunosupresora o que reciben quimioterapia. En la mayoría de los casos, la reactivación de la hepatitis es asintomática pero se han reportado casos de descompensación hepática y muerte.

Todos los pacientes que van a recibir alguno de estos tratamientos deben ser investigados previamente para HBsAg y anticore.

En los HBsAg positivo se recomienda el uso de lamivudina iniciando un mes antes y continuándolo hasta seis meses después de terminada la terapia.

Si la terapia con lamivudina se va a prolongar por más de 6 meses o si el paciente cursa con niveles muy elevados de HBV-DNA se recomienda un análogo con mayor barrera genética como entecavir, tenofovir o adefovir.

Los pacientes con hallazgos serológicos de exposición previa al virus: Anticore +, anti HBsAg +/- , pero con HBsAg y HBV-DNA negativos, la incidencia

de reactivación no es muy clara pero en todo caso se recomienda el control de ALT, HBV-DNA y HBsAg durante la terapia.

Lecturas recomendadas

1. Hsu C, Hsiung CA, Su Ij, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy associated hepatitis B reactivation in non Hodgkins lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008; 47: 844- 853
2. Look As, McMahon BJ, Chronic hepatitis B. AASLD practice guidelines. *Hepatology* 2007; 45: 507-539.
3. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology* 2000; 31: 488-495.

HEPATITIS B DURANTE EL EMBARAZO

El tratamiento de la hepatitis B en una mujer embarazada está orientado a reducir el riesgo de transmisión de la infección al recién nacido. Las decisiones sobre iniciar o continuar terapia antiviral en mujeres embarazadas debe depender del estadio de la enfermedad hepática en la madre y su beneficio potencial vs. el poco riesgo para el feto. La mayoría de casos incluyen mujeres jóvenes con enfermedad hepática leve y en estos casos es prudente posponer la terapia para después de terminado el embarazo. Existe evidencia para apoyar el uso de lamivudina en casos seleccionados, en el tercer trimestre del embarazo en mujeres con HBeAg positivo.

Los hijos de madres HBsAg positivo, independientemente de si el HBeAg es positivo o negativo, deben recibir gammaglobulina humana hiperinmune a una dosis de 0,5 ml IM y la primera dosis de vacuna contra hepatitis B en las primeras 12 horas de nacidos. Este procedimiento es efectivo en la protección del 99 al 100% de los recién nacidos cuyas madres son HBeAg negativo y en el 8 al 30% de los recién nacidos de madres HBeAg positivo; dependiendo de la replicación viral alta en estas, si no se efectúa la profilaxis, la cronicidad se presenta en el 80 al 90% de los recién nacidos.

Lecturas recomendadas

1. Hierro Llanillo L. Hepatitis B en niños y gestantes. Consenso para el tratamiento de las hepatitis B y C. Virus de la hepatitis B. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29(suppl 2): 72-75.
2. Keeffe E, Dieterich D, Han S, et al. A Treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: An Update. *Clin J Gastroenterol and Hepatol* 2006; 4: 936-962.
3. Look AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539.
4. Van Zonneveld M, Van Nunen AB, Niesters HG, et al. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepatol* 2003; 10: 294-297.

RCG Indicaciones a los Autores

1. La Revista Colombiana de Gastroenterología (RGC) como órgano oficial de la Asociación Colombiana de Gastroenterología, con la colaboración de las Asociaciones Colombianas de Endoscopia Digestiva, Coloproctología y Hepatología, publica trimestralmente artículos de las especialidades o relacionados con ellas, previa aprobación del Comité Editorial, el cual puede hacer algunas modificaciones de forma, con el fin de presentar convenientemente el artículo.
2. Los trabajos deben ser inéditos y suministrados exclusivamente a la revista donde se someten a evaluación por pares con miembros del Comité Científico Consultivo, quienes lo presentan al Comité Editorial para su aceptación y publicación, en un período de 30 a 60 días. Su reproducción total o parcial debe contar con la aprobación del Editor y dar crédito a la publicación original.
3. Los trabajos deben ser remitidos a la RCG, Carrera 19c No. 86 - 14, Oficina 203, A.A 59967, correo electrónico: gastro@cable.net.co ó entregados personalmente al Editor, en original y una copia, escritas a máquina en papel blanco tamaño carta empleando una sola cara del papel, con tinta negra a doble espacio, guardando un margen izquierdo de 4 cm. Si se utiliza reproducción de computador, ésta debe llenar los requisitos de espacio, puntuación y ortografía de las composiciones usuales. Deben venir acompañados de una carta del autor principal en donde se exprese claramente que el trabajo ha sido leído y aprobado por todos los autores e igualmente informar si ha sido sometido parcial o totalmente a estudio por parte de otra revista y una carta con una declaración sobre cualquier relación financiera o de otro tipo que pudiera dar origen a un conflicto de intereses. El autor debe guardar copia de todo el material. El material debe ser enviado en disquete de 3.5 o disco compacto, aclarando en carta adjunta el sistema y procesador de palabra en el cual se encuentra grabado.
4. Cada componente del trabajo debe iniciarse en una nueva página, de acuerdo con la siguiente secuencia: Página del título, resumen y palabras claves en español y en inglés, texto, agradecimientos, referencias, tablas (cada tabla en página separada con título y notas) y leyendas para las figuras. Las páginas deben estar enumeradas consecutivamente empezando por el título.
5. El título debe ser lo más conciso posible y no se deben utilizar abreviaturas. Debajo del mismo se debe colocar: El nombre, apellidos y todos los grados académicos del autor o autores enumerando sus publicaciones previas, el nombre y dirección de la institución o instituciones en las cuales se realizó el trabajo, incluyendo ciudad, país y tipo de establecimiento(privado, público o mixto); si el tema ha sido presentado en alguna reunión, deberá indicarse el carácter de la misma, la ciudad y la fecha de exposición; el nombre, dirección, teléfono y fax del autor a donde se envíe la correspondencia del artículo; Nombre, dirección, teléfono y correo electrónico del autor responsable de la solicitud de reimpresos; Apoyo económico en forma de premios, equipos, drogas etc. Número de palabras del texto (sin contar resumen, agradecimientos, leyendas de las figuras y tablas); Número de figuras y tablas del artículo.
6. El resumen no debe llevar más de 150 palabras para artículos mayores, y no más de 60 palabras para presentación de casos. Debe incluir introducción, propósito del estudio, metodología, resultados y conclusiones. Al final de la página del autor anotará entre tres y cinco palabras clave que ayuden a clasificar el trabajo. En hoja aparte el mismo resumen debe ser escrito en inglés.
7. El texto debe incluir introducción, material y métodos (debe incluir información técnica, métodos estadísticos y software de computador utilizado), resultados y discusión. Las abreviaturas deben explicarse y su uso limitarse.
8. Agradecimientos: se incluirán contribuciones que necesiten agradecimiento, pero no justifiquen autoría, como el apoyo general dado por el director de un departamento. Otros ejemplos incluyen a consejeros científicos, revisores, recolectores de datos, mecanógrafo, etc.
9. Las referencias se enumeran de acuerdo con el orden de aparición de las citas en el texto y se escriben a doble espacio. Los autores deben adherirse al formato de publicación de referencias de la Librería Nacional de Medicina y revisar los ejemplos en la página de Internet: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
10. Las tablas y cuadros se denominarán tablas, y deberán llevar numeración arábiga de acuerdo con el orden de aparición. El título correspondiente debe estar en la parte superior de la hoja y las notas en la parte inferior. Los símbolos para unidades deben aparecer en el encabezamiento de las columnas. Imprimir cada tabla a doble espacio y en una hoja por separado. Las fotografías, gráficas, dibujos y esquemas se denominarán figuras, se enumeran según el orden de aparición y sus leyendas se escribirán en hojas separadas. Al final de las leyendas en las microfotografías se debe indicar la técnica de coloración y el aumento utilizados. Las fotografías en blanco y negro deben enviarse en papel y tener nitidez y contraste suficientes para lograr una buena reproducción. Las fotografías a color deben ser enviadas en transparencias debidamente

identificadas y orientadas. Se podrán enviar archivos electrónicos de las figuras en formatos que permitan una resolución óptima (JPEG o GIF).

Si son gráficas o dibujos, deben ser elaborados en cartulina blanca o papel vegetal con tinta china e identificarse con su número de orden en la parte inferior.

Si una figura o tabla ha sido previamente publicada, se requiere el permiso escrito del editor y debe darse crédito a la publicación original. Si se utilizan fotografías de personas, éstas no deben ser identificables; en caso contrario, debe obtenerse el consentimiento informado por escrito para emplearlas. El Comité Editorial se reserva el derecho de limitar el número de figuras y tablas.

11. La responsabilidad de los conceptos que se publiquen es íntegramente del autor y la RCG velará por el respeto a los Principios Éticos.

12. Todos los textos incluidos en la RCG están protegidos por derechos de autor. Conforme a la ley, está prohibida su reproducción por cualquier medio, mecánico o electrónico, sin permiso escrito del Editor.

13. Las cartas al editor son comentarios cortos sobre algún material previamente publicado por la RCG.

14. Si el autor desea separatas del artículo, éstas deben ser solicitadas cuando los originales sean enviados a la Revista y serán gratuitas hasta un número de diez. Por encima de éste, se cobrará el valor adicional correspondiente.

15. Para citas de referencias, la abreviatura de la Revista Colombiana de Gastroenterología es: Rev Col Gastroenterol.

16. La RCG se acoge a las recomendaciones del Comité Internacional De Editores de Revistas Médicas: www.icmje.org