Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Departamento de Epidemiologia
Departamento de Enfermedades Transmisibles

Hepatitis B. Cuadro clínico, manejo y tratamiento

Francisco Zamora Vargas

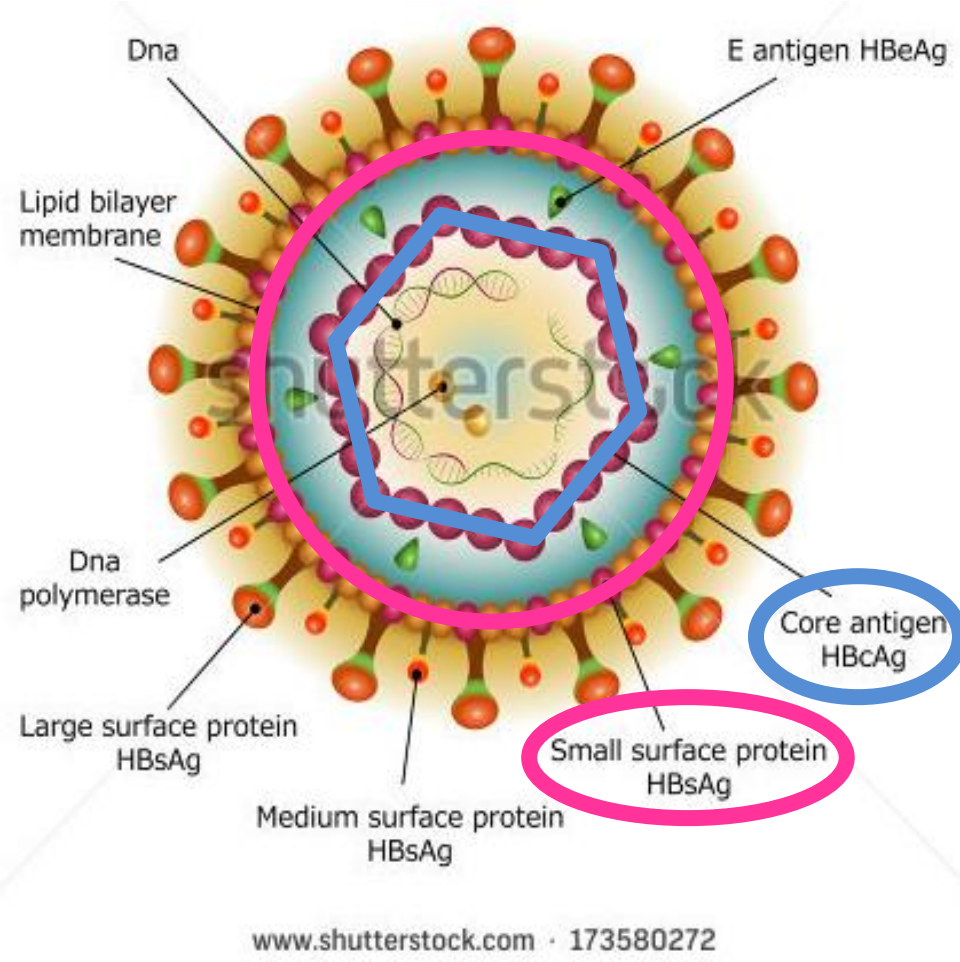
Unidad de Infectología

Servicio Medicina Interna

Centro Asistencial Barros Luco Trudeau

Hepatitis B

- DNA virus, 42 nm, Hepadnaviridae
- Seres humanos son el único reservorio
- En el mundo 2000 millones de infectados, 400 millones con infección crónica.
- Causa más importante de Enf. Hepática con un millón de muertes por cirrosis o Ca hepático.
- Transmisión por contacto de piel o mucosas con sangre y fluidos orgánicos infectados (semen y secreción vaginal)
- ENS Chile (2009-2010): Endemia baja 0.15% (IC: 0,04-0,53), (0,31% Hombres y 0% Mujeres)
- Desde abril 2005 incuída vacuna en el PNI.
- Vigilancia universal



"Hepatitis B; Situación epidemiológica Enero – Septiembre 2013" Departamento de Epidemiología; Ministerio de Salud.

ESTIMACIÓN DE CASOS DE VHB CRONICA EN EL MUNDO

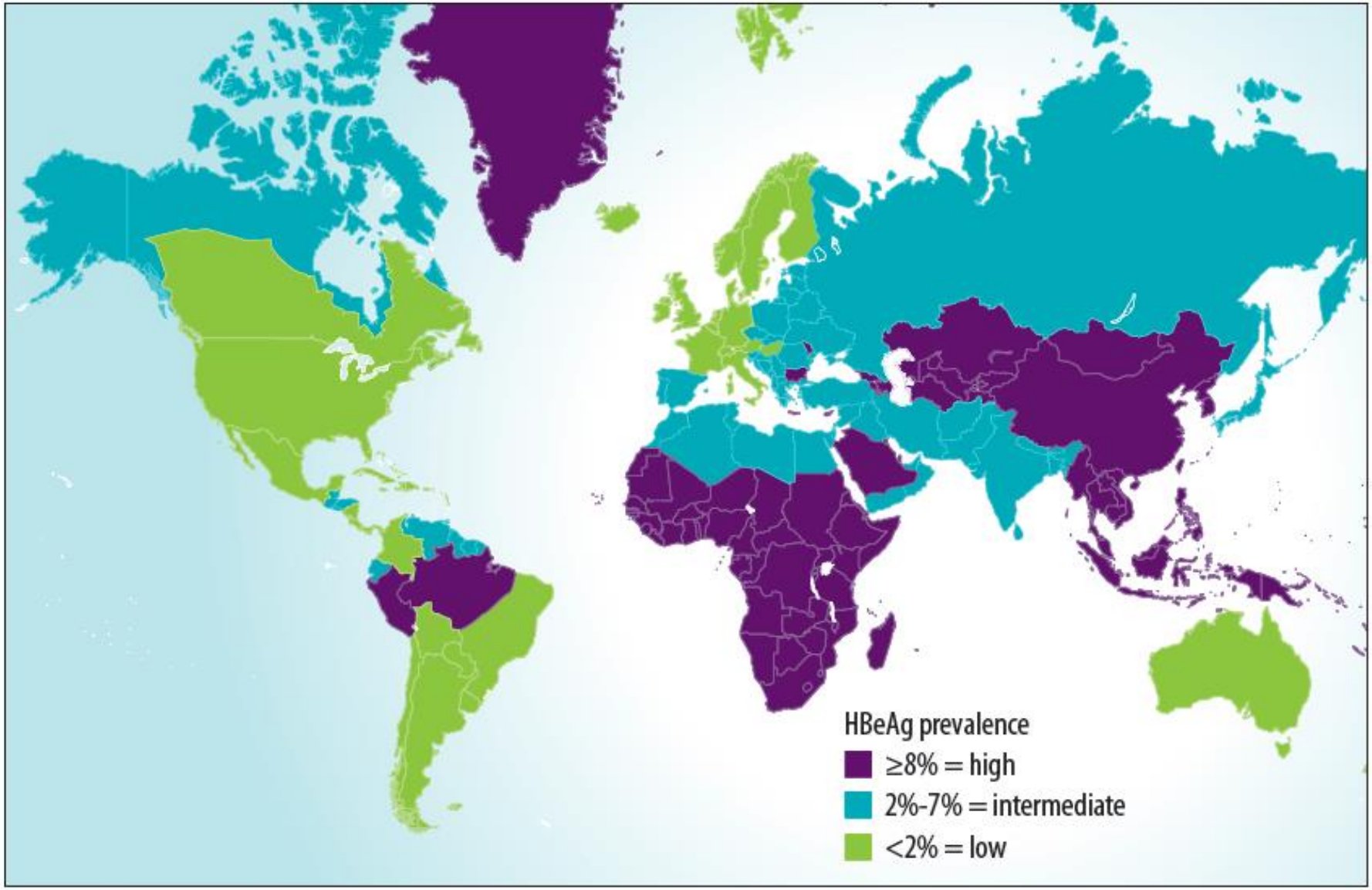
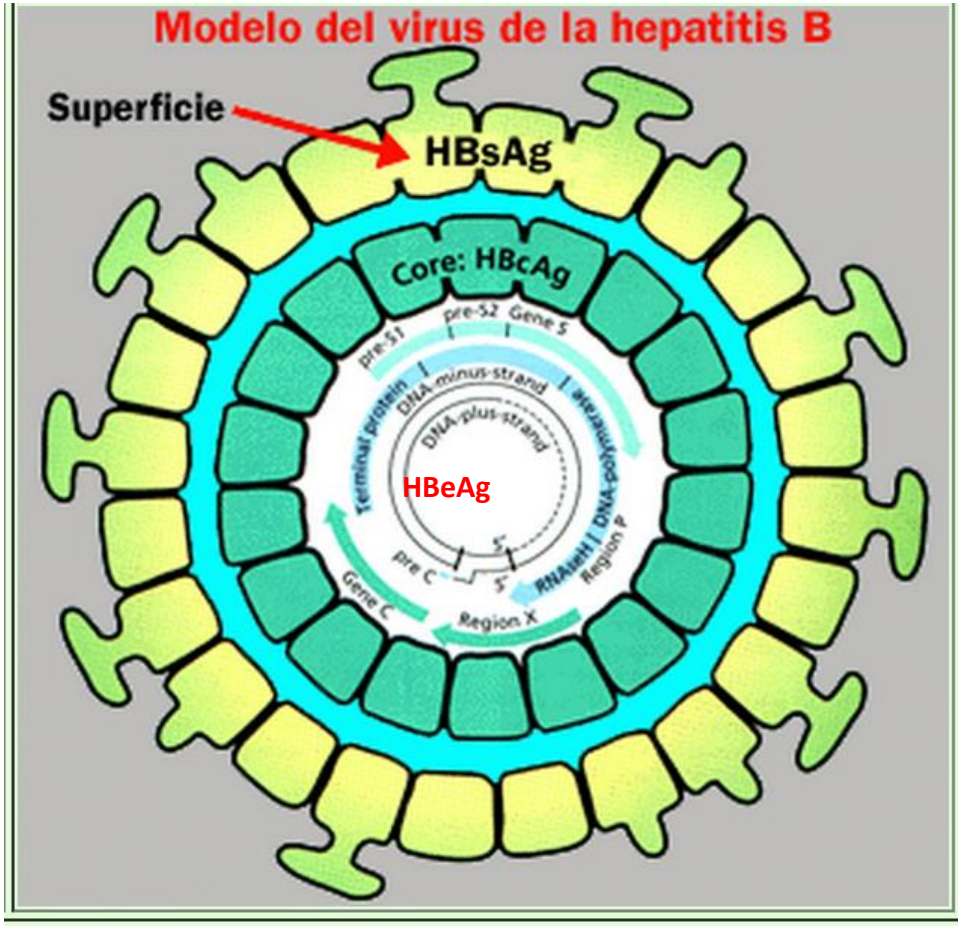


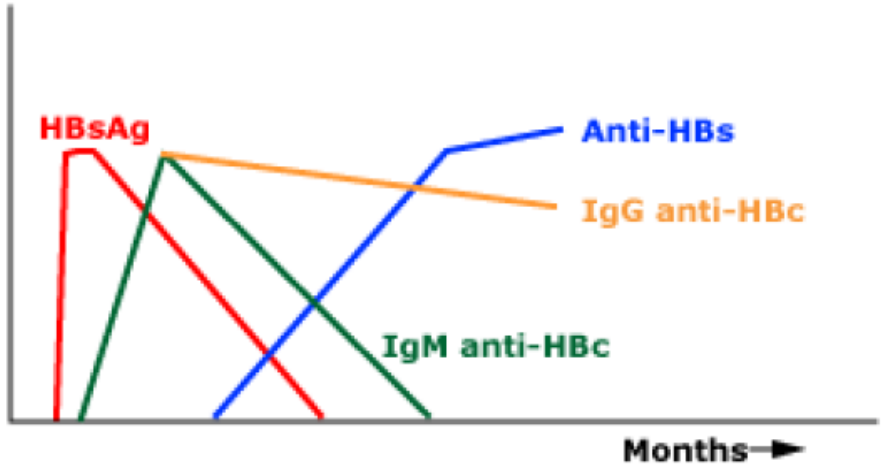
Figure 1. Estimated CHB cases worldwide, 2006

Marcadores Serológicos

Son usados para definir distintos estados o fases de la enfermedad



- **Ag. de Superficie (HBsAg):**
  - Sello serológico de **infección.**
  - Aparece 1 a 10 sem post exposición y previo a los síntomas y a la elevación de ALT.
  - Indetectable a los **seis meses** si es que hay recuperación.
  - **En pacientes con HC se vuelve indetectable en el 0.5% por año**
- **Anticuerpo Anti-HBs:**
  - la desaparición del antígeno de superficie precede la aparición de anti antigéno de superficie el cual en la mayoría perdura de por vida otorgando **inmunidad.**
- **Coexistencia HBsAg y anti HBs**: portadores



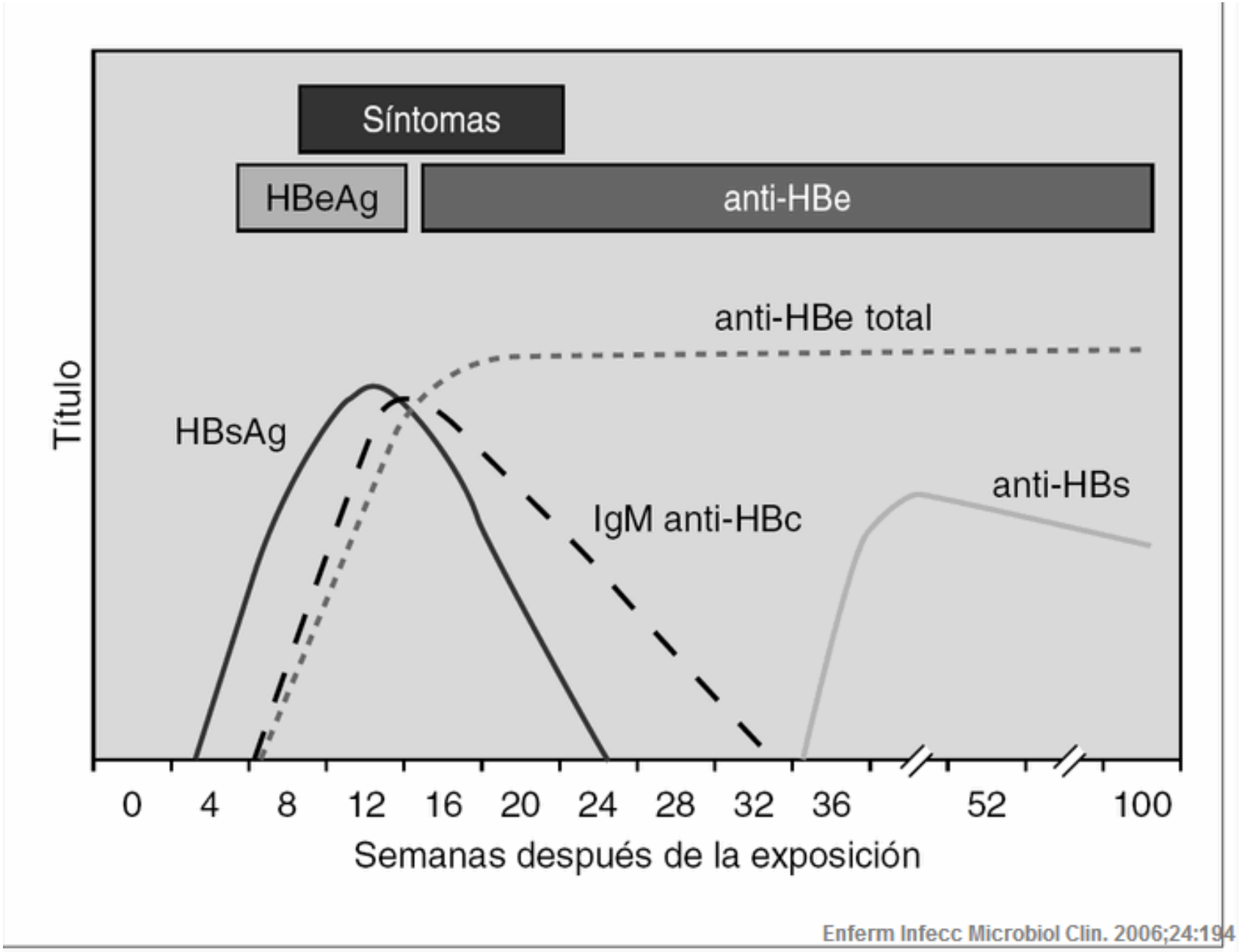
- **HBcAg:** el antígeno core se expresa al interior del hepatocito infectado. **NO DETECTABLE EN SUERO**

- **IgM anti HBc**: anticuerpo predominante en la infección aguda, puede permanecer hasta por dos años y **puede elevarse en las reactivaciones de Hepatitis Crónica**.

- **Anti HBc**: persiste tras infección aguda (IgG)
  - Si se resuelve asociado a Anti HBs
  - Si se cronifica asociado a HBsAg.

- **Anti HBc aislado:** significancia clínica incierta
  - Período de ventana
  - Hepatitis aguda recuperada tras muchos años en que el nivel de Anticuerpo anti HBs desciende bajo niveles de detección
  - Hepatitis crónica con HBsAg negativo

- **HBeAg**:
  - Proteína secretora procesada desde la proteína precore. Se considera **Marcador de Replicación e Infectividad**.
  - Se asocia usualmente a niveles alto de ADN viral y a mayores tasas de transmisión.
- **Anti HBe**:
  - Ocurre temprano en la infección aguda pero puede demorarse años a décadas en la crónica.
  - Su aparición se relaciona a un descenso en niveles de ADN viral.
- **DNA viral:**
  - Indicador de **INFECCION ACTIVA y de INFECTIVIDAD**
  - Hay métodos cuantitativos y cualitativos
  - Utilidad clínica en determinar inicio y respuesta a tratamiento



"Diagnóstico microbiológico de las hepatitis víricas" Enferm Infecc Microbiol Clin 2006;24(3):194-204

Interpretación de Test Serológicos

Table 2. Interpretation of HBV serologic test results		
HBsAg **Total anti-HBc** **Anti-HBs**	Negative Negative Negative	Susceptible
HBsAg **Total anti-HBc** **Anti-HBs**	Negative Positive Positive	Immune due to natural infection
HBsAg **Total anti-HBc** **Anti-HBs**	Negative Negative Positive	Immune due to HBV vaccination
HBsAg **Total anti-HBc** **IgM anti-HBc** **Anti-HBs**	Positive Positive Positive Negative	Acutely infected
HBsAg **Total anti-HBc** **IgM anti-HBc** **Anti-HBs**	Positive Positive Negative Negative	Chronically infected

Hepatitis B Aguda

- Solo 30 – 50% desarrolla hepatitis sintomática o ictérica
- Hepatitis fulminante solo en 0.1 – 0.5%.
  - FR coinfección o enfermedad hepática de base
- **Pródromos:**
  - Simulan la Enf. Del suero
  - Fiebre, Rash, Artralgia y Artritis.
- **Fase ictérica:** Ictericia, Dolor en hipocondrio derecho.
- **Laboratorio:**
  - ALT > AST, sobre 1000 a 2000, Bb
  - Tiempo Protrombina (mejor indicador pronóstico)
  - Las transaminasas vuelven a valor normal de 1 a 4 meses, más que esto indica progresión a hepatitis crónica

Hepatitis B Aguda

- Tratamiento
  - **Soporte**
  - **Hospitalizar**
    - Coagulópatas, ictericia profunda, encefalopatía, paciente añoso, comorbilidades importantes, mala ingesta oral.
  - **Tratamiento antiviral no a todos**
    - Hepatitis severa (INR > 1.5)
    - Hepatitis prolongada (síntomas o ictericia con Bb sobre 10 por más de 4 semanas)
    - Hepatitis fulminante para diminuir riesgo de reinfección post transplante
    - Inmunocomprometidos y coinfección C, D o enfermedad hepatica preexistente
    - No con interferon: riesgo de hepatitis necroinflamatoria
    - Telbivudina, Lamivudina, Adefovir, Entecavir o tenofovir.
    - Hasta que el HBsAg sea negativo en dos tomas separadas por 4 semanas

Hepatitis B crónica

- La tasa de progresión a hepatitis crónica está determinada principalmente por la edad de infección.
  - 90% si la infección fue perinatal, 20 – 50% entre 1 -5 años y menos del 5% en adultos.
- Asintomático hasta que progresa a DHC
- Manifestaciones extrahepáticas en 10 – 20%
  - Poliarteritis nodosa
  - Enfermedad glomerular (Nefropatía membranosa o GN membranoproliferativa)
- Al ex. Físico estigmas de DHC
- Lab: la mayoría tiene leve elevación de AST y ALT. En exacerbación ALT > 50x VN y AFP > 1000 ng/mL.

HRIA NATURAL DE LA HEPATITIS B CRÓNICA

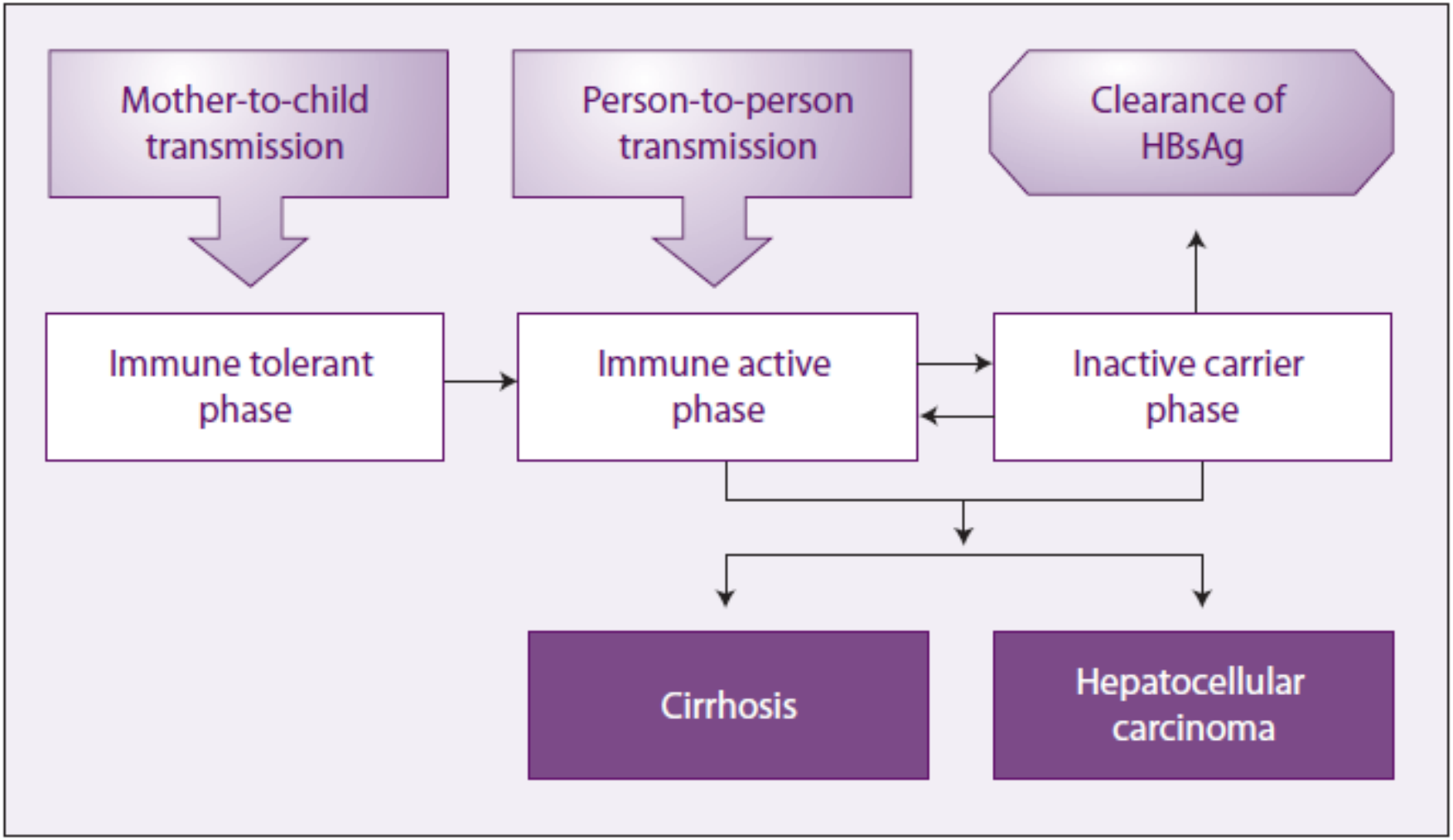


Figure 2. Natural history of chronic hepatitis B infection

Fases de la Hepatitis Crónica

Tabla 1 Clasificación de la hepatitis crónica B

Fase evolutiva	Características analíticas	Histología hepática
Tolerancia inmune	HBeAg positivo ADN-VHB muy elevado (10^6-10^8 U/ml o superior) ALT normal o poco elevada	Lesiones mínimas Hígado normal
Actividad inmune	HBeAg positivo ADN-VHB elevado (10^5-10^7 U/ml o superior) ALT elevada	Hepatitis crónica Cirrosis activa
Portador inactivo	HBeAg negativo y anti-HBe positivo ADN-VHB bajo (inferior a 2×10^3 U/ml) o indetectable ALT persistentemente normal	Hígado normal Cambios mínimos Fibrosis residual Cirrosis inactiva
Hepatitis crónicaHBeAg negativo	HBeAg negativo y anti-HBe positivo ADN-VHB elevado fluctuante (10^4-10^6 U/ml o superior) ALT elevada fluctuante, normal en algunos periodos	Hepatitis crónica Cirrosis activa
Remisión	HBsAg negativo, anti-HBc positivo con o sin anti-HBs ADN-VHB indetectable en suero y detectable en hígado ALT normal	Hígado normal Fibrosis residual Cirrosis inactiva

CONTAGIO

"Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012)"Gastroenterol Hepatol. 2012;35(7):512---528

Diagnóstico y evaluación de HB crónica

HBsAg (+) **por más de 6 meses** asociado o no a valores elevados de transaminasas

- **Requiere evaluación global del paciente que incluya:**

  - Función hepática

  - Test serológicos: determinar replicación y actividad (HBeAg y DNA viral)

  - Ecografía

  - Elastometría

  - Biopsia

"Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012)"Gastroenterol Hepatol. 2012;35(7):512---528

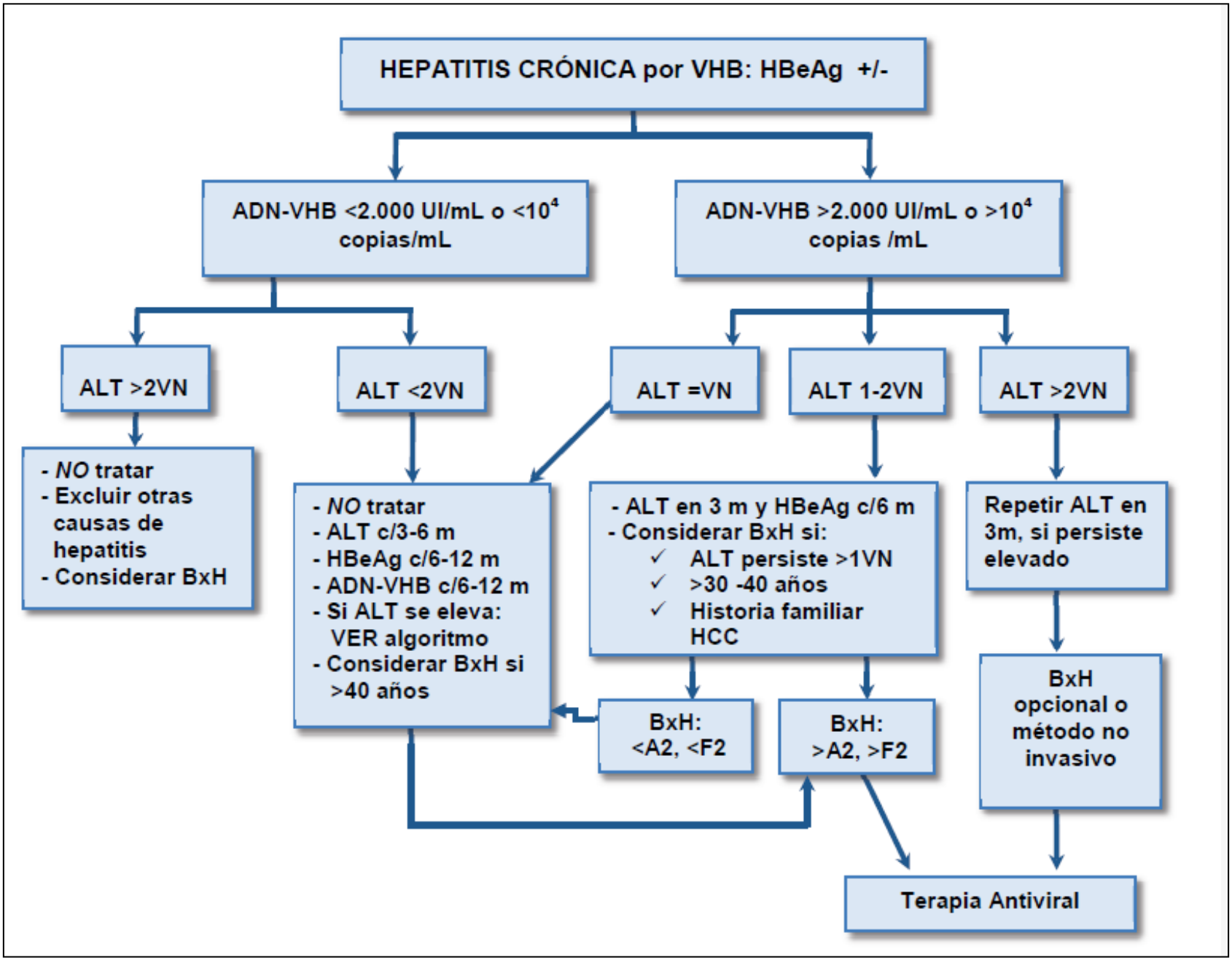
Tratamiento

La infección hasta hoy no puede erradicarse, persiste el ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc) en el núcleo de los hepatocitos.

La tasa de progresión a cirrosis es más frecuente en la hepatitis antígeno e negativo y el principal factor predictor es la replicación viral

- Objetivos
  - Pérdida persistente de HBsAg con anti-HBs positivo => remisión (mejor pronóstico)
  - HBeAg positivo => seroconversión (anti-HBeAg) persistente
  - HBeAg negativo =>niveles indetectables de ADN viral

"Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012)"Gastroenterol Hepatol. 2012;35(7):512---528


HEPATITIS CRÓNICA por VHB: HBeAg +/-
ADN-VHB <2.000 UI/mL o <10^4 copias/mL
ADN-VHB >2.000 UI/mL o >10^4 copias /mL
ALT >2VN
ALT <2VN
ALT =VN
ALT 1-2VN
ALT >2VN
- NO tratar
- Excluir otras causas de hepatitis
- Considerar BxH
- NO tratar
- ALT c/3-6 m
- HBeAg c/6-12 m
- ADN-VHB c/6-12 m
- Si ALT se eleva: VER algoritmo
- Considerar BxH si >40 años
- ALT en 3 m y HBeAg c/6 m
- Considerar BxH si:
✓ ALT persiste >1VN
✓ >30 -40 años
✓ Historia familiar HCC
Repetir ALT en 3m, si persiste elevado
BxH: <A2, <F2
BxH: >A2, >F2
BxH opcional o método no invasivo
Terapia Antiviral

Antivirales Aprobados para VHB

Table 7. Responses to approved antiviral therapies among previously untreated HBeAg-positive patients with CHB

	Placebo/ Control Groups from Multiple Studies	Standard IFN-α 5 MU qd or 10 MU tiw 12-24 wk	Lamivudine 100 mg qd 48-52 wk	Adefovir 10 mg qd 48 wk	Entecavir 0.5 mg qd 48 wk	Tenofovir 300 mg qd 48 wk	Telbivudine 600 mg qd 52 wk	Peg-IFN-α 180 mcg qw 48 wk
Loss of serum HBV DNA[a]	0%–17%	37%	40%–44%	21%	67%	76%	60%	25%
Loss of HBeAg	6%–12%	33%	17%–32%	24%	22%	NA	26%	30%/34%[b]
HBeAg seroconversion	4%–6%	Difference of 18%	16%–21%	12%	21%	21%	22%	27%/32%[b]
Loss of HBsAg	0%–1%	7.80%	1%	0%	2%	3.2%	0%	3%
Normalization of ALT levels	7%–24%	Difference of 23%	41%–75%	48%	68%	68%	77%	39%
Histologic improvement	NA	NA	49%-56%	53%	72%	74%	65%	38%[c]
Durability of response	NA	80%–90%	50%–80%[d]	≈90%[d]	69%[d]	NA	≈80%	NA

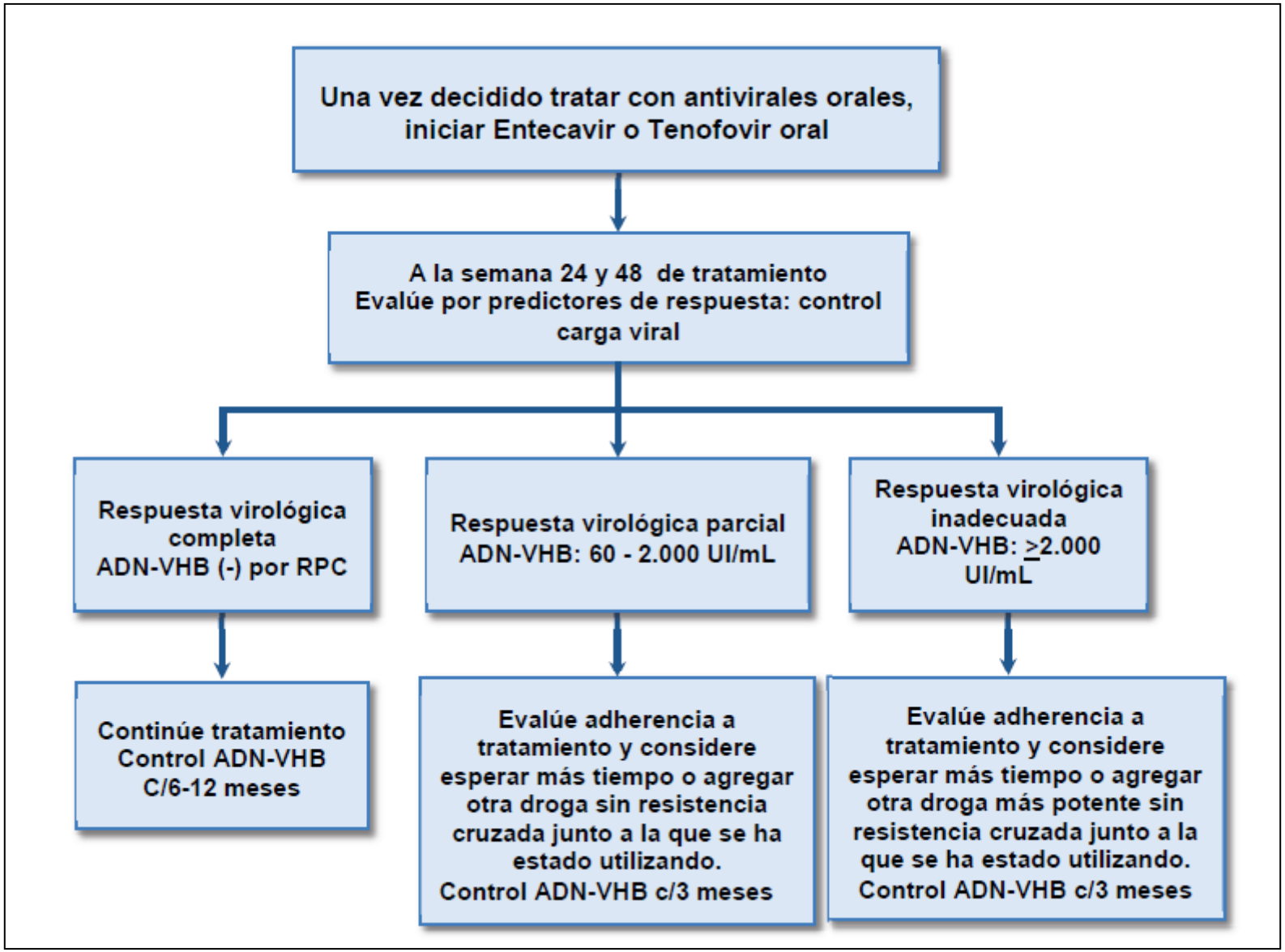

Una vez decidido tratar con antivirales orales, iniciar Entecavir o Tenofovir oral
A la semana 24 y 48 de tratamiento Evalúe por predictores de respuesta: control carga viral
Respuesta virológica completa ADN-VHB (-) por RPC
Respuesta virológica parcial ADN-VHB: 60 - 2.000 UI/mL
Respuesta virológica inadecuada ADN-VHB: ≥2.000 UI/mL
Continúe tratamiento Control ADN-VHB C/6-12 meses
Evalúe adherencia a tratamiento y considere esperar más tiempo o agregar otra droga sin resistencia cruzada junto a la que se ha estado utilizando. Control ADN-VHB c/3 meses
Evalúe adherencia a tratamiento y considere esperar más tiempo o agregar otra droga más potente sin resistencia cruzada junto a la que se ha estado utilizando. Control ADN-VHB c/3 meses

Table 6. AASLD definition of response to antiviral treatment of chronic hepatitis B	
Response	**Description**
Biochemical	■ Decrease in serum ALT to within the normal range
Virologic	■ Decrease in serum HBV DNA to undetectable levels by PCR assays, *and* ■ Loss of HBeAg in patients who were initially HBeAg positive
Primary nonresponse (not applicable to interferon therapy)	■ Decrease in serum HBV DNA by <2 log10 IU/mL after at least 24 weeks of therapy
Virologic relapse	■ Increase in serum HBV DNA of 1 log10 IU/mL after discontinuation of treatment in at least 2 determinations more than 4 weeks apart
Histologic	■ Decrease in histology activity index by at least 2 points *and* ■ No worsening of fibrosis score compared to pretreatment liver biopsy
Complete	■ Fulfill criteria of biochemical and virologic response *and* ■ Loss of HBsAg

"Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012)"Gastroenterol Hepatol. 2012;35(7):512---528

Definiciones de respuesta a tratamiento

- **Sin respuesta primaria:** descenso de la CV < 1 logaritmo en 12 sem.
- **Respuesta parcial:** ADN-VHB detectable a las 24 sem o depués del término del tratamiento.
- **Rebote virológico:** aumento en 1log de ADN-VHB en dos mediciones consecutivas
- **Seroconversión:** pérdida de HBeAg con anti-HBe en dos determinaciones
- **Resolución de la infección:** Pérdida de HBsAg con o sin anti-HBs

"Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012)"Gastroenterol Hepatol. 2012;35(7):512---528

GRACIAS