

Atención Primaria de Calidad

# GUÍA de BUENA PRÁCTICA CLÍNICA en

*Hepatitis B  
crónica*

# Atención Primaria de Calidad

## Guía de Buena Práctica Clínica en

### ***Hepatitis B crónica***

**Coordinador** Dr. José María Rodríguez Vicente  
*Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos de España. OMC.*

**Asesores en la especialidad**

Dr. José Luis Calleja Panero  
*Profesor Titulado de Medicina. Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Universidad Autónoma de Madrid.*

Dr. Rafael Esteban Mur  
*Catedrático de Medicina. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona.*

**Autores**

Dr. José Luis Calleja Panero  
*Profesor Titulado de Medicina. Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Universidad Autónoma de Madrid.*

Dr. Enrique Peña Forcada  
*Médico de Atención Primaria. Centro de Salud Almazora. Castellón.*

Dr. Fernando Sabio Reyes  
*Médico especialista en Medicina de Familia. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.*

Dra. Ana Sarrión Bosque  
*Médico de Atención Primaria. Centro de Salud de Bétera. Valencia.*

Dra Kenia Torres Cruz  
*Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.*

El contenido de esta publicación se presenta como un servicio a la profesión médica, reflejando las opiniones, conclusiones o hallazgos propios de los autores incluidos en esta publicación.

Dichas opiniones, conclusiones o hallazgos no son necesariamente los de Gilead, por lo que Gilead no asume ninguna responsabilidad derivada de las mismas en dicha publicación.



Alberto Alcocer, 13, 1.º D  
28036 Madrid  
Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73  
[www.imc-sa.es](http://www.imc-sa.es) • [imc@imc-sa.es](mailto:imc@imc-sa.es)

Ni el propietario del copyright, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra, pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 978-84-694-9806-4  
Depósito Legal: M-2011

# ÍNDICE

Prólogos	5-7
Introducción	9
Generalidades y epidemiología de la hepatitis B crónica en España	11
Historia natural de la infección por virus B	27
Diagnóstico de la hepatitis por VHB	41
Tratamiento de la hepatitis B	51
Control y seguimiento del paciente con hepatitis B crónica	73



# PRÓLOGO

---

La formación continuada de los profesionales sanitarios es hoy una actividad ineludible y absolutamente necesaria si se quiere realizar un ejercicio profesional acorde con la calidad exigida. En el caso del ejercicio médico, una forma de mantener ese alto grado de calidad y responder a las exigencias de la Medicina Basada en la Evidencia es el establecimiento de unas normas de actuación acordes con el conocimiento científico.

Ello es lo que pretenden las «Guías de Buena Práctica Clínica» en los distintos cuadros médicos. Han sido elaboradas por médicos pertenecientes al ámbito de la Atención Primaria, que vierten en ellas la experiencia de su trabajo y larga dedicación profesional y se dirigen a médicos que ejercen en ese mismo medio; por tanto, su contenido es eminentemente práctico y traduce lo que el profesional conoce de primera mano, ayudándole a la toma de la decisión más eficiente.

*Dr. Alfonso Moreno González*

Presidente del Consejo Nacional de Especialidades Médicas



# PRÓLOGO

---

En los países de nuestro entorno, la profesión médica se halla inmersa en una compleja situación, como consecuencia del nuevo entorno social extraordinariamente cambiante que no ofrece tiempo para la reflexión y el análisis. Pero ¿cuándo no ha sido esto así?

La profesión médica, a través de sus organizaciones profesionales, ha sabido dar prioridad a la formación constante de todos sus miembros y son muchos los ejemplos de esto, como así lo atestigua el éxito de las Guías de Buena Práctica Clínica (GBPC). La Organización Médica Colegial (OMC) inició su edición en el año 2004 y desde entonces ha venido poniendo a disposición de todos los médicos estas herramientas de actualización acordes con el conocimiento científico.

Esperamos que estas Guías, de carácter eminentemente práctico, ayuden al profesional a la toma de decisiones, proporcionándole para ello, de manera precisa y esquemática, opciones de actitudes diagnósticas y terapéuticas, basadas en la evidencia científica y en criterios exclusivamente profesionales.

La calidad de sus contenidos viene avalada por los autores de las mismas, todos ellos expertos en la correspondiente materia, además de contar con la colaboración y el sello del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

*Dr. Juan José Rodríguez Sendín*

Presidente del Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos





# INTRODUCCIÓN

---

A pesar de que existe una vacuna efectiva desde hace más de 25 años, la hepatitis B continúa siendo un importante problema de salud pública que involucra a más de 350 millones de personas en todo el mundo.

En nuestro país, la población menor de 35 años está vacunada casi de manera universal. Sin embargo, el fenómeno de la globalización ha favorecido la llegada a nuestro medio de personas procedentes de países con alta prevalencia de la enfermedad que constituyen una parte importante de los casos nuevos que vemos en nuestras consultas. Además, estamos asistiendo en los últimos años a la reactivación de infecciones pasadas en pacientes que reciben por cualquier motivo tratamiento quimioterápico o inmunosupresor. Estos tratamientos, cada vez más usados, pueden causar graves cuadros clínicos de reactivación, por lo que está indicado realizar una profilaxis adecuada.

En los últimos años se han producido avances muy importantes en el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis crónica por virus B. En la parte diagnóstica se ha generalizado el uso de nuevas técnicas muy sensibles de determinación de viremia, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real, que nos ayudan tanto en la decisión de iniciar el tratamiento antiviral como en la monitorización del mismo. Disponemos en la actualidad de técnicas para la evaluación no invasiva de la fibrosis hepática, como la elastografía, que, por su nula invasividad, permiten además una evaluación dinámica de la lesión hepática asociada a la infección.

Desde hace pocos años disponemos de fármacos antivirales de última generación, como entecavir y tenofovir que permiten controlar la enfermedad en la mayor parte de nuestros pacientes. Estos tratamientos consiguen incluso negativizar el antígeno de superficie en un pequeño porcentaje de pacientes. Es necesario continuar investigando en nuevas medicaciones que permitan un tratamiento finito en los pacientes con hepatitis B.

El papel del médico de Atención Primaria en la hepatitis B es clave. Es necesaria la detección precoz, especialmente en pacientes de riesgo, y la evaluación de la afectación hepática. La derivación y el posterior seguimiento de los pacientes que precisen tratamiento no se pueden realizar de espaldas al profesional de Primaria.

Este manual, escrito por médicos de Atención Primaria, resume de manera muy clara y concisa los principales aspectos diagnósticos y terapéuticos de la hepatitis B. Constituye, por su aspecto práctico, una herramienta esencial para el manejo de esta enfermedad en el ámbito extrahospitalario.

*Dr. José Luis Calleja Panero*

Profesor Titulado de Medicina. Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Universidad Autónoma Madrid

*Dr. Rafael Esteban Mur*

Catedrático de Medicina. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona

# Generalidades y epidemiología de la hepatitis B crónica en España

---

Dr. Fernando Sabio Reyes

*Médico de Familia. Hospital Clínico Universitario  
San Cecilio. Granada*

---

## GENERALIDADES DE LA INFECCIÓN POR VIRUS B

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es aún hoy un problema de salud pública mundial. A pesar de disponer de una vacuna efectiva, se estima que el 45% de la población mundial vive en áreas de alta prevalencia de VHB y hay más de 350 millones de pacientes que padecen infección crónica por VHB en todo el mundo, el 75% de los cuales vive en la región Asia-Pacífico (1). De éstos, alrededor de un millón fallecerán afectados por complicaciones del VHB como hepatitis crónica, cirrosis o hepatocarcinoma, que constituyen la décima causa de muerte en el mundo, siendo el hepatocarcinoma el quinto cáncer más frecuente en toda la población.

En los países occidentales, la enfermedad es relativamente rara y adquirida fundamentalmente en la edad adulta, mientras que en Asia y África la infección por VHB crónica es común y generalmente adquirida en el periodo perinatal y en la infancia, con una alta tasa de infección persistente, que puede llegar al 90%

en niños nacidos de madres altamente infecciosas (con antígeno de superficie AgHBs+ y antígeno e AgHBe+) y cerca del 30% en niños infectados después del periodo perinatal hasta los 5 años de vida (2).

En cambio en áreas de baja endemicidad, como los países occidentales, la hepatitis B es una enfermedad primaria de adolescentes y adultos como resultado de prácticas sexuales de riesgo y del uso de drogas intravenosas, con una tasa de portadores crónicos entre el 1 y el 5%.

## CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B

El VHB pertenece a la familia hepadnavirus, infectan preferentemente hepatocitos. El virión completo, llamado partícula DANE, tiene un diámetro de 42 nm; se compone de una envoltura formada por proteínas sintetizadas por el genoma viral (antígenos de superficie) y moléculas lipídicas derivadas del huésped, y una partícula central o core compuesta por proteínas de la nucleocápside, el genoma viral y un complejo polimerasa.

La estructura genómica del VHB está formada por dos cadenas de ADN de 3.200 nucleótidos. Dentro del genoma se distinguen cuatro fragmentos de lectura abierta:

- S/pre-S: codifica tres proteínas del AgHBs: SHBs, MHBs y LHBs.

- Core/pre-C: sintetiza las proteínas 183 a 185 que generan el AgHBe.
- P: sintetiza la ADN polimerasa.
- X: sintetiza la proteína HBx, activadora de diversos oncogenes, implicada en la patogenia del hepatocarcinoma.

## GENOTIPOS VIRALES

Respecto a los factores del virus, en los últimos años se ha identificado una variabilidad genética del VHB que ha permitido clasificarlo en siete genotipos (A-G) que se identifican por una divergencia superior al 8% en la secuencia de nucleótidos, constatándose que dichos genotipos tienen una típica distribución geográfica, además de diferente patogenicidad y epidemiología (tabla 1).

**Tabla 1. Prevalencia de los genotipos según la zona geográfica (3)**

Genotipo	Subtipo	Distribución geográfica predominante
A	adw2, ayw1	Noroeste de Europa, Norteamérica y África Central
B	adw2, ayw1	Sudeste de Asia, China y Japón
C	ayr, adrq+, adrq-, adw2	Sudeste de Asia, China y Japón
D	ayw2, ayw3	Sur Europa, Oriente Medio e India
E	ayw4	África
F	adw4q-	Nativos americanos, Polinesia, América Centro-Sur
G	adw2	Francia y Estados Unidos

El interés de los genotipos, además del epidemiológico, se debe a su relación con aspectos evolutivos y terapéuticos del virus. Por otra parte, desde el punto de vista clínico, no tienen mayor interés, al no determinar ninguna decisión en sentido pronóstico-terapéutico.

## MARCADORES SEROLÓGICOS

*Antígeno de superficie VHB (AgHBs):* se detecta en suero a la cuarta semana de infección. Se relaciona invariablemente con infección VHB. La posibilidad de que exista infección con este marcador negativo sólo se puede dar en tres circunstancias: durante el primer mes del periodo de incubación, en la fase de resolución de la infección cuando se ha negativizado el antígeno sin llegar a desarrollarse el anti-HBs aún y, por último, en caso de mutación del VHB que determina la incapacidad para expresar el AgHBs.

*ADN-VHB:* su positividad indica replicación viral con valores superiores a 10<sup>4</sup> copias/ml. Se detecta con técnicas de hibridación y reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

*Antígeno del core (AgHBc):* su detección indica replicación viral, pero ha perdido utilidad con el uso de técnicas de detección de ADN-VHB.

*Antígeno e (AgHBe):* su positividad va unida, casi invariablemente, a replicación viral, sin embargo, su negatividad no implica la ausencia de ésta, ya que los enfermos infectados por virus mutantes que no sin-

tetizan AgHBe no lo presentan en suero. Su utilidad reside en identificar la cepa de virus infectante, salvaje si expresa AgHBe o mutante si no lo hace.

*Anticuerpos frente al AgHBc:* aparecen simultáneamente con la detección del AgHBs y permanecen después de la resolución de la infección como prueba de contacto con el VHB. Los pacientes vacunados no presentan este anticuerpo, ya que la vacuna sólo contiene AgHBs.

En clínica, la detección de anti-HBc como único marcador puede tener un triple significado: ser un falso positivo, en estos casos no se detecta ADN viral. La segunda posibilidad es que se trate de una infección oculta por el VHB que sólo se exprese con este marcador, es una opción rara ya que se detectaría ADN vírico. La última posibilidad, más frecuente, es que se trate de una infección pasada y que no se detecte, por haberse perdido los estímulos antigénicos, la presencia de anticuerpos frente al antígeno de superficie, en este caso tampoco se detectaría ADN viral.

*Anticuerpos frente al AgHBc tipo IgM:* su negatividad descarta la infección por VHB aguda, menor de 6 meses. Su especificidad no es del 100%, ya que puede ser positivo en caso de infección crónica (superior a 6 meses) con replicación viral alta. Es marcador específico de hepatitis viral aguda VHB.

*Anticuerpos frente al AgHBs:* su detección supone un estado inmunitario frente al AgHBs, por lo que se detecta tras una infección pasada, apareciendo unido al anti-HBc. En vacunados es el único marcador



positivo. Nunca aparecen antes de los 4 meses de la infección por el VHB.

Una vez detectado puede permanecer de por vida como señal de infección pasada, pero en algunos casos se pierde y sólo se detecta anti-HBc.

*Anticuerpos frente al AgHBc:* indicativo de baja replicación y poca infectividad. Puede ser positivo con replicación viral elevada cuando el paciente se infecte por una cepa mutante que no expresa AgHBc. Sólo es útil para detectar cepas salvajes si expresan AgHBc o mutantes si no lo hacen (tabla 2).

**Tabla 2. Utilidad práctica de los marcadores del VHB**

Marcador	Utilidad
AgHBs	Infección aguda o crónica
Anti-HBc IgM	Infección aguda
Anti-HBs	Inmunidad
Anti-HBc	Marcador de prevalencia de infección
ADN-VHB	Marcador de replicación viral

## MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

El modo de transmisión del VHB depende, en parte, de la prevalencia de la enfermedad en cada región (tabla 3).

La forma de transmisión perinatal es la predominante en áreas de alta prevalencia, mientras que en áreas de riesgo intermedio la transmisión horizontal, sobre todo en primera infancia, es la más frecuente. Por el contrario, en regiones de baja prevalencia (España), la infección se considera principalmente una enfermedad de transmisión sexual o por contagio entre usuarios de drogas por vía parenteral.

**Tabla 3. Epidemiología y formas de transmisión del VHB**

<b>Prevalencia</b>	<b>Alta (10-20%)</b>	<b>Intermedia (3-5%)</b>	<b>Baja (0,1-2%)</b>
<b>Distribución geográfica</b>	África subsahariana Sudeste asiático China Islas Pacífico	Mediterráneo Sudamérica Europa este Asia central Oriente Medio Japón	Europa occid. EE.UU. Canadá Australia Nueva Zelanda
<b>Edad típica de infección</b>	Perinatal, 1.ª infancia	1.ª infancia	Adultos
<b>Forma más frecuente</b>	Materno-fetal Percutánea	Percutánea Sexual	Sexual Percutánea

*Transmisión perinatal:* la tasa de infección en recién nacidos de madre AgHBs es del 90%. El contagio puede ocurrir en el periodo intrauterino, durante el parto o después del nacimiento. Por otro lado, la eficacia protectora de la vacuna neonatal es tan alta (95%) que hace pensar que el contagio sea más probable después del parto. La probabilidad de que el VHB atraviese la placenta es baja.

No hay evidencias de que la cesárea pueda prevenir el contagio. Tampoco parece probable que la lactancia pueda aumentar el riesgo de contagio del VHB (4).

Parece ser que la alta frecuencia de transmisión perinatal en áreas endémicas está relacionada con la alta prevalencia de AgHBe en mujeres en edad fértil, ya que la tasa de seroconversión anti-HBe es baja antes de los 20 años (menor del 20%).

El riesgo de transmisión materno-fetal se relaciona con la capacidad replicativa del VHB en la madre. En mujeres AgHBe- el riesgo de contagio al recién nacido baja al 32%, frente al 90% de madres AgHBe+.

El marcador que mejor se correlaciona con el riesgo de transmisión materno-fetal es la carga ADN-VHB en sangre.

*Transmisión horizontal:* el VHB es capaz de sobrevivir fuera del cuerpo humano largos periodos de tiempo, por lo que se puede transmitir a través de artículos del hogar, como cepillos de dientes, cuchillas de afeitar e incluso juguetes, por lo que se puede transmitir a niños a través de pequeñas heridas en la piel o mucosas.

No se puede descartar que el VHB pueda transmitirse por fluidos corporales como saliva, semen, secreciones vaginales y, en menor frecuencia, sudor, leche materna, lágrima u orina (5).

*Transfusión:* este tipo de transmisión ha disminuido ostensiblemente tras el control de donantes a través

del cribado sistemático mediante detección de AgHBs. Los casos observados de contagio son consecuencia de la donación en periodo ventana de la infección. En España se estima este riesgo en 1 por cada 75.000 unidades transfundidas.

*Transmisión sexual:* es la principal vía de contagio en países desarrollados (alrededor del 50%) (5).

*Transmisión percutánea:* normalmente sólo ocurre en usuarios de drogas por vía parenteral que comparten agujas. Otras vías incluyen la acupuntura, los tatuajes o *piercings* sin control higiénico suficiente.

*Infección nosocomial:* es el virus sanguíneo más frecuentemente contagiado en el ámbito sanitario (5), suele hacerse a través de instrumental médico o pinchazos accidentales, de paciente a paciente o de paciente a sanitario.

El riesgo de contagio tras accidente con riesgo biológico por pinchazo o corte se estima en un 20-30% para el VHB con material infectante AgHBe+, 5% si es anti-HBe, 3% para el VHC y 0,3% para el VIH (6). Por el contrario, la transmisión del VHB de personal sanitario a pacientes es extremadamente rara.

*Trasplante de órganos:* no deben utilizarse órganos para trasplante procedentes de pacientes AgHBs+. Los injertos hepáticos de donantes AgHBs- pero anti-HBc+ pueden transmitir la infección al receptor.

### Principales grupos de riesgo para contraer hepatitis B

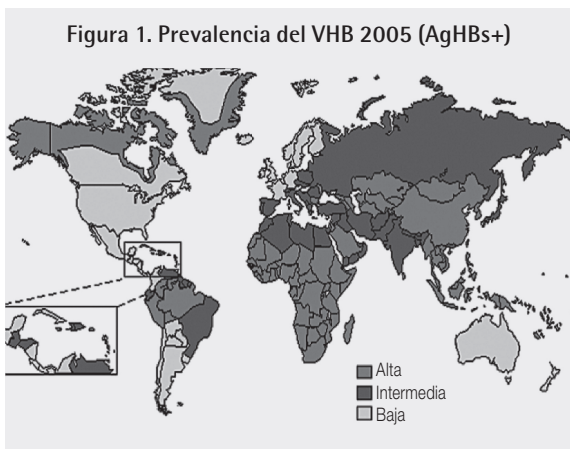
- Homosexuales masculinos.
- Personas heterosexuales con múltiples parejas sexuales.
- Usuarios de drogas inyectables que comparten o han compartido agujas.
- Personas con historia de infección de transmisión sexual.
- Personas que viven en la misma casa que los infectados con el VHB.
- Recién nacidos de madres infectadas con el VHB.
- Compañeros sexuales de personas infectadas con el VHB.
- Internos a largo plazo de instituciones correccionales y prisiones.
- Pacientes sometidos a hemodiálisis.
- Trabajadores sanitarios en contacto frecuente con la sangre.
- Pacientes y personal en instituciones para discapacitados mentales.
- Receptores de ciertos hemoderivados y transfusiones.
- Viajeros a áreas de alta endemicidad del VHB.

Fuente: CDC 2004.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEPATITIS B CRÓNICA EN ESPAÑA

La prevalencia de portadores del VHB (AgHBs+) se sitúa entre el 0,1 y el 2% en áreas de baja prevalencia, como Europa Occidental, Estados Unidos, Canadá, Australia o Nueva Zelanda, aumentando hasta el 3-5% en regiones de prevalencia intermedia (países mediterrá-

neos, Japón, Asia Central, Oriente Medio y Sudamérica) (7). Esta prevalencia aumenta hasta el 10-20% en zonas hiperendémicas como el Sudeste asiático, China o África subsahariana (figura 1).



La variabilidad del rango de frecuencias en la tasa de portadores a lo largo del mundo viene condicionada por la edad de la primoinfección, que a su vez está inversamente relacionada con el riesgo de evolución a la cronicidad.

España, con una prevalencia de portadores entre el 2 y el 8%, se considera un país de prevalencia intermedia. En el área mediterránea muchos de los casos de hepatitis crónica VHB se deben a variantes que no expresan AgHBc (mutantes) (8).

En España, la vigilancia de la hepatitis B se realiza a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

(RENAVE) desde 1995. Se han desarrollado varios estudios de seroprevalencia de marcadores de infección actual y pasada en distintas comunidades autónomas y en grupos específicos de población, como donantes y gestantes. La Encuesta Nacional de 1996, publicada por el Instituto de Salud Carlos III, observaba una prevalencia global de anticuerpos anti-HBc del 4,5% para pacientes de 2 a 39 años, llegando al 9,8% para el grupo de 30-39 años. Del total de pacientes con anti-HBc, sólo en el 20% se detectó AgHBs (9).

La OMS recomendó la vacunación frente al VHB en 1991 en todos los programas de inmunización. En España, desde 2002, todas las comunidades autónomas han incorporado la vacunación frente al VHB a los recién nacidos, lo que ha disminuido drásticamente la incidencia de nuevos casos de infección por VHB.

La situación actual de incidencia y mortalidad por VHB en España en los últimos años (1997 a 2008) analizada por Hernando Sebastián *et al.* (10) sobre los datos incluidos en RENAVE, supone una disminución desde 1995 hasta 2005, a partir de aquí se produce un aumento de las tasas por 100.000 habitantes, al igual que en el resto de Europa, hasta 2008. Por grupo de edad, el más afectado son los adultos jóvenes de 25 a 45 años. Este descenso se debe probablemente al inicio de las campañas de vacunación.

En el caso concreto de España, se estima que en 2005, aproximadamente 111.000 personas padecían hepatitis B crónica. Si esta población no recibiera

tratamiento, se calcula que 20 años más tarde habría 60.000 eventos de morbilidad y mortalidad y 40.000 fallecimientos relacionados con la enfermedad, todo ello con un coste de 1,84 billones de euros en asistencia sanitaria (11).

Por otra parte, en el aumento de la incidencia de los últimos años se intuyen varios factores, como el aumento de población inmigrante, procedentes en algunos casos de zonas endémicas con elevada prevalencia (África subsahariana) o con prevalencia intermedia (Perú, Magreb o repúblicas soviéticas), el turismo creciente hacia zonas de prevalencia intermedia o alta, el comportamiento de la hepatitis B como enfermedad de transmisión sexual, y el perfeccionamiento de las técnicas diagnósticas y métodos de notificación de la enfermedad.

Los usuarios de drogas por vía intravenosa son un colectivo de la población con un alto riesgo de padecer hepatitis B en nuestro medio. La población penitenciaria tiene muchas probabilidades de contraer esta enfermedad por ser en una gran proporción usuarios de drogas vía intravenosa, por proceder de sectores marginales y por sus conductas de riesgo. En España, desde hace 20 años, se ofrece despistaje serológico contra esta patología a todo aquel que ingresa en una prisión y se recomienda a las personas con conducta de riesgo. Si lo requieren, se aconseja vacunación con una pauta rápida.

El éxito del programa de vacunación contra la hepatitis B desarrollado en las prisiones españolas y la



implantación de programas de disminución de daños han conseguido que, según el estudio Prevalhep, realizado por el Grupo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria (GEISESP), la prevalencia de infección por VHB en las prisiones de nuestro país sea actualmente del 2,6%, cifra que contrasta con la prevalencia del virus de la hepatitis C (22,7%) y del virus de la inmunodeficiencia humana o VIH (10,8%). Si analizamos únicamente a la población de las prisiones españolas que tiene serología completa de VHB, se observa que un 32,1% de dicha población tiene inmunidad postvacunal al virus, un 30,4% inmunidad natural o infección y un 37,5% es susceptible a la infección por VHB (12).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97-107.
2. Chang MG. Natural history of hepatitis B infection in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(suppl.):E11-9.
3. Chu CHJ, Lok ASF. Clinical significance of hepatitis B genotypes. *Hepatology* 2002; 35:1.274-6.
4. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975; 2:740-1.
5. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350:1.118-29.

6. Braumwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th ed. New York: McGraw-Hill, 2001.
7. Lok ASF, Teo EK. Epidemiology, transmission and prevention of hepatitis B virus infection. En: Rose BD, editor UpToDate. Wellesley MA: UpToDate, 2004.
8. De Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok ASF, McIntyre N, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus Statement (long version). J Hepatol 2003; 39:(Suppl. 1):S3-25.
9. Pachón I, Amela C, De Ory F, León P, Alonso M. Encuesta Nacional de Seroprevalencia de enfermedades inmuprevenibles. Año 1996. Bol Epidemiol Semanal 1998; 6:93-104.
10. Hernando Sebastián M, Soler Crespo P, Garrido Estepa M, Cano Portero R, Llácer Gil de Ramales A. Vigilancia epidemiológica de la Hepatitis B en España. Años 1997-2008. Boletín epidemiológico semanal, 18, oct 2010.
11. Idris Bi, Brosa M, Richardus JH, Esteban R, Schalm SW, Buti M. Estimating the future health burden of chronic hepatitis B and the impact of therapy in Spain. Eur J GastroenterolHepatol 2008 Apr; 20(4):320-6.
12. Orientaciones para un mejor manejo de la hepatitis B en España. En: Recomendaciones del Grupo de Estudio de la Hepatitis B (GEsHeB). [www.hepatitisbforum.com/GEsHeB](http://www.hepatitisbforum.com/GEsHeB).



# Historia natural de la infección por virus B

---

Dr. Fernando Sabio Reyes

*Médico de Familia. Hospital Clínico Universitario  
San Cecilio. Granada*

---

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) representa un importante problema para la salud pública a nivel mundial. En los últimos años se ha producido un importante avance en el conocimiento de la historia natural y de la inmunopatogénesis de la infección crónica por VHB.

La relación cambiante entre la replicación viral y la respuesta inmunológica del huésped se traduce en cambios en la patogenia de la enfermedad y, como consecuencia, en la evolución de la lesión hepática. Se trata básicamente de la inmunidad celular, que es capaz de eliminar las células infectadas y bloquear la infección de nuevas células. La eliminación de las partículas virales intracelulares no depende sólo de la actividad citolítica específica sino también de la supresión de la actividad viral por factores como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y el interferón- $\gamma$  liberados por las células T. El mecanismo de cronicidad depende de una respuesta atenuada frente a los antígenos virales expresados en superficie. Esta respuesta se observa en los enfermos portadores asintomáticos y se mantiene incluso décadas después de la resolución de la infección VHB (1).

Aparte de la biología molecular del VHB y los factores del huésped, la coinfección con otros tipos de hepatitis, como el VHC, delta y otros no primariamente hepatotrópicos, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pueden afectar el curso natural de la infección por el VHB, y por lo tanto, también la eficacia de la estrategia antiviral.

En el paciente inmunocompetente, la mayoría de las infecciones ocurren de forma asintomática; por el contrario, hay una mayor tendencia a la cronificación si se adquiere en las primeras etapas de la vida. La hepatitis sintomática es rara en neonatos (menos del 1%) y ocurre aproximadamente en el 10% de niños de 1 a 5 años (2). La hepatitis fulminante es excepcional en pacientes pediátricos, y los casos conocidos ocurrieron en hijos de madres portadoras crónicas de AgHBs y AgHBe negativo. Sin embargo, en adultos la hepatitis sintomática se presenta en un tercio de pacientes, siendo el resto subclínicos y sólo un 1% son casos fulminantes, con una mortalidad del 70% (3).

La disponibilidad de técnicas de biología molecular altamente sensibles ha permitido la identificación de la infección VHB en individuos con AgHBs negativos, con o sin circulación de anticuerpos anti-HBs y anti-HBc. Se estima que alrededor de un tercio de la población mundial ha estado expuesto al VHB, aun sin saberlo.

Según el CDC, desarrollarán hepatitis crónica posterior al contacto con el virus:

- El 90% de los nacidos de madres infectadas.
- El 30% de los niños infectados entre 1 y 5 años.
- El 6% de las personas infectadas después de los 5 años.

Se considera que un paciente padece una infección crónica por VHB si el ADN y el AgHBs persisten en niveles detectables durante más de 6 meses. En la práctica clínica los portadores crónicos de AgHBs pueden ser divididos en dos grupos serológicos fácilmente identificables, aquellos que son AgHBe+ y aquellos que son anti-HBe+. Esta distinción tiene importancia pronóstica (tabla 1).

**Tabla 1. Resumen de serologías del VHB**

	AgHBs	Anti HBs	Anti HBc IgM	Anti HBc IgG	AgHBe
Hepatitis aguda	+	-	+	-	+
Hepatitis crónica	+	-	-	+	+/-
Vacunación	-	+	-	-	-

La historia natural de la infección por VHB crónica es muy heterogénea. El curso clínico de la infección crónica incluye cuatro etapas evolutivas basadas en la interacción virus-huésped (4) (tabla 2).

Tabla 2. Historia natural de la infección crónica por el virus de hepatitis B adquirida perinatalmente

Características	Fase inmutoleroante	Fase inmuoaclearamiento	Fase residual inactiva	Fase reactiva de inmuoaclearamiento
Edad (años)*	< 20-25	20-40	> 35-40	> 35-40
AgHBe	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
ADN-VHB (UI/ml)	> 2 x 10 (6-7)	> 2 x 10 (4-5)	> 2 x 10 (3)	> 2 x 10 (3-4)
ALT	Normal	Elevado/exacerbac	Normal	Elevado/exacerbac
Necroinflamación	No/mínima	Moderada/severa	No/mínima	Moderada/severa
Score fibrosis (Ishak)	0-1	2-6	0-6	N 2-6
Promotor precore/core	Tipo salvaje	Tipo salvaje > mutante	Mutante > salvaje	
Desarrollo cirrosis	Raro	2-4%/año	Raro	2-3%/año
Aclaramiento AgHBs	Ninguna	Ninguna	1-2%	Ninguna

\* Rango de edad de la mayoría de los pacientes. ALT: alanina aminotransferasa; ADN: ácido desoxirribonucleico; AgHBe: antígeno e VHB; AgHBs: antígeno de superficie VHB; VHB: virus de hepatitis B.  
Adaptado de Liaw (9).

## **FASE DE TOLERANCIA INMUNE**

Se caracteriza por la presencia de AgHBs y AgH-Be circulantes, niveles séricos elevados de ADN-VHB ( $\geq 200.000$  UI/ml), niveles normales o discretamente elevados de transaminasas, hígado normal o con leve actividad histológica, lo que indica que hay una débil respuesta inmune contra los hepatocitos infectados.

Esta fase inmunotolerante puede persistir durante 10 a 30 años en casos de adquisición en etapa perinatal; durante este tiempo suelen estar asintomáticos. Los mecanismos que provocan la pérdida de la fase inmunotolerante son desconocidos, pero la carga viral de la madre parece estar en relación con un mayor riesgo de infección persistente en los niños.

Por otra parte, esta fase tiene una menor duración en caso de adquisición en etapa de niñez o adulto.

En países de alta endemicidad, como los asiáticos, la tasa de seroconversión de AgHBs en niños es muy baja, menor del 2% en menores de 3 años (5).

## **FASE DE ACLARAMIENTO INMUNOLÓGICO**

Se inicia cuando se pierde la tolerancia al virus y la respuesta inmune comienza a destruir hepatocitos infectados. Normalmente ocurre durante la adolescencia o la etapa adulta y se caracteriza por un curso fluctuante que a veces recuerda una hepatitis aguda, caracterizada por una disminución progresiva de niveles de ADN-VHB ( $\geq 20.000$  UI/ml), niveles



altos de transaminasas y citolisis, AgHBe positivo que puede permanecer elevado o disminuir rápidamente en el momento de la seroconversión anti-HBe, que supone el evento clave en la historia natural de la infección VHB, ya que implica la regresión bioquímica e histológica de la inflamación en la mayoría de los pacientes (6).

La fase de inmuoacaramiento puede durar meses o décadas. El riesgo de progresión parece ser mayor en pacientes que progresan de una fase inmunotolerante a una de inmuoacaramiento que tienen una seroconversión de AgHBe retardada y en los que han tenido reactivación de la replicación de VHB después de la seroconversión de AgHBe.

La transición de esta fase a la fase no replicativa o portador inactivo puede ser rápida o un proceso prolongado. La mayor parte del daño hepático se produce en esta fase; cuanto más prolongada sea, mayor será el riesgo de sufrir enfermedades hepáticas.

Paradójicamente, una exacerbación puede ser un signo de buen pronóstico, ya que indica la seroconversión y la aparición de anti-HBe, con la transición a una fase no replicativa o de portador.

## **ESTADO DE PORTADOR INACTIVO DE AGHBS**

Un momento importante de la respuesta inmune es la seroconversión AgHBe y la aparición de anti-HBe, quedando como portador inactivo de AgHBs. Se carac-

teriza además por AgHBs positivo más de 6 meses, bajos niveles de ADN-VHB ( $\leq 20.00$  UI /ml o 104 copias/ml), histología hepática normal y descenso o normalización de transaminasas.

La mejoría histológica ocurre meses o años después de la seroconversión AgHBe. La incidencia anual de seroconversión espontánea ocurre entre el 2 y el 15%, dependiendo de factores como edad, nivel de transaminasas y genotipo VHB. Pacientes con genotipo A y B tienen seroconversión a menor edad comparado con los genotipos C y D.

Esta seroconversión se sigue de mejoría clínica, sin embargo, puede recurrir la hepatitis activa debido a reversión AgHBe o hepatitis AgHBe negativo, lo que se estima con una incidencia anual del 2-3%, siendo más frecuente en hombres, genotipo C y seroconversión más allá de los 40 años (7).

Se estima que la seroconversión AgHBe más temprana o una fase AgHBe positivo más corta se asocia a una mayor probabilidad de remisión sostenida.

El seroaclaramiento espontáneo de AgHBs puede ocurrir después de la seroconversión AgHBe, con una tasa variable desde el 8% a los 10 años hasta el 45% a 25 años en algunas series (8). Sin embargo, en áreas hiperendémicas esta tasa es más baja debido fundamentalmente a que la infección es adquirida en edad perinatal.

Este tipo de enfermos muestra en la mayoría de los casos una evolución favorable con estabilidad del proceso y muy bajo riesgo de hepatocarcinoma y cirrosis. La posibilidad de perder el estado de portador con aparición de anti-HBs se calcula entre el 1 y el 2% anual, lo que confiere excelente pronóstico. En general, implica control inmunológico de la infección.

## FASE DE REACTIVACIÓN

Algunos portadores de AgHBs inactivos pueden desarrollar reactivación del VHB (espontánea o por inmunosupresión) con anti-HBe positivo. Esta fase se caracteriza por la negatividad de AgHBe con positividad de anti-HBe, ADN-VHB en niveles  $\geq 2.000-20.000$  UI/ml ( $10^4-5$  copias/ml), niveles altos de transaminasas y necroinflamación moderada o grave con biopsia hepática que muestra niveles moderados de fibrosis (hepatitis crónica AgHBe-).

La base molecular para esta forma de la enfermedad parece ser una variante del VHB incapaz de producir AgHBe, más frecuente en genotipos B, C y D, y menos frecuente en el A.

La hepatitis crónica B AgHBe negativo se asocia con baja tasa de remisiones espontáneas prolongadas, y resulta difícil distinguir del estado de portador inactivo, de forma que éste tiene buen pronóstico respecto al anterior, que tiene enfermedad activa con mayor riesgo de cirrosis y carcinoma. Esta distinción requiere

la monitorización, al menos durante 1 año, de niveles de ADN-VHB y transaminasas.

Existe una segunda posibilidad de hepatitis crónica B AgHBe positivo que se caracteriza por unos niveles altos de replicación. Tiene una posibilidad de seroconversión AgHBe entre el 50 y el 70% a los 5 y 10 años desde el diagnóstico; esta seroconversión suele acompañarse de actividad citolítica y necrótico-inflamatoria.

Viroológicamente un porcentaje de estos enfermos queda como portadores asintomáticos y a veces se sigue de desaparición del AgHBs y aparición de anti-HBs con desarrollo de anti-HBe, pero mantienen un nivel replicativo fluctuante.

La evolución de ambos tipos de hepatitis crónica es hacia la cirrosis, con una frecuencia anual de entre el 2 y el 5%.

## **HEPATITIS B OCULTA**

Eventualmente puede seguir una última fase en la infección crónica por virus B a largo plazo que muestra un perfil serológico de hepatitis B resuelta o con ausencia de marcadores de VHB, con pérdida de AgHBs pero persistencia de ADN-VHB integrado en hígado a nivel del núcleo celular o libre en suero. Desde el punto de vista clínico no existen pruebas de que esta infección oculta pueda tener un papel constante en el daño hepático y sólo explicaría casos aislados. Esta infección oculta explicaría la reaparición de actividad viral en situaciones

de inmunodeficiencia o la posibilidad de transmitir la infección cuando se trasplanta su hígado a otro paciente.

La manifestación de esta infección oculta sin expresar AgHBs puede deberse básicamente a dos mecanismos: uno sería debido a ciertos reordenamientos del genoma del virus que darían lugar a cambios en las proteínas S que las hace indetectables con los métodos actuales, y la segunda posibilidad, mucho más probable, es que, sin existir cambios en el genoma, habría una supresión de la replicación y de la expresión de éste que determina la ausencia de marcadores.

Desde el punto de vista práctico, la implicación es clara para contraindicar la donación de un hígado de un enfermo con hepatitis B resuelta a un receptor que no posee marcadores de VHB, ya que el riesgo de infección en el receptor sería próxima al 100%.

Los factores de riesgo que indican mayor probabilidad de evolución negativa son la elevación de los valores de ADN-VHB, la persistencia del AgHBe, el aumento de enzimas de citolisis. El genotipo C se asocia con un riesgo mayor que el B.

Otros aspectos clínicos implican predisposición para el empeoramiento de la hepatitis B crónica, como la coinfección con hepatitis delta, VHC, VIH y el abuso de alcohol.

## EVOLUCIÓN A CIRROSIS

El desarrollo de cirrosis se ha asociado de forma estrecha a un balance desfavorable entre la replicación

del VHB y la inmunidad frente al virus, que es incapaz de controlar la replicación, pero causa daño hepático. La aparición de cirrosis es más frecuente en los pacientes que no presentan seroconversión hacia anti-HBe y mantienen la replicación del virus a pesar de repetidos episodios de exacerbaciones bioquímicas, en aquellos que presentaron descompensación hepática durante las exacerbaciones o en aquellos que presentaron reactivaciones, sobre todo con reaparición del AgHBe.

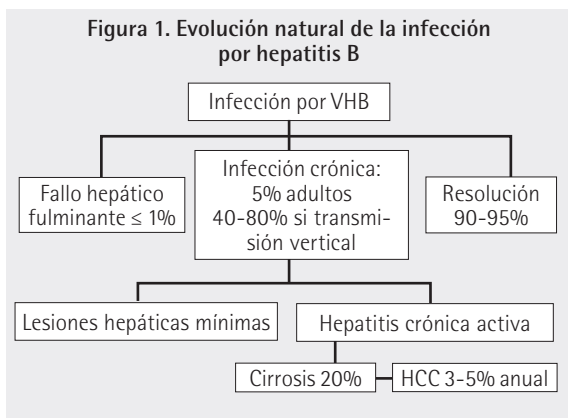
La presencia de hepatitis crónica activa en la biopsia inicial no se ha asociado al desarrollo de cirrosis. La presencia de puentes de fibrosis o necrosis y replicación viral persistente o picos de exacerbación se han asociado con mayor frecuencia al desarrollo de cirrosis en aquellos pacientes anti-HBe+.

## VHB Y HEPATOCARCINOMA

Estudios epidemiológicos indican que la edad, el sexo masculino, agentes químicos como la aflatoxina, el abuso de alcohol, las hormonas, las enfermedades metabólicas, las hepatitis virales y la cirrosis hepática son los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de hepatocarcinoma (HCC).

El VHB y el VHC parecen los factores más importantes, ya que se encuentran presentes en el 70-80% de los casos de HCC (11).

Los mecanismos por los que el VHB es oncogénico parecen ser la integración del ADN viral en el ADN hepa-



toctario, la activación de oncogenes o genes supresores de tumor y el reordenamiento cromosómico.

Constituye el quinto cáncer más frecuente (5% del total). En áreas de alta endemicidad, la incidencia se sitúa en el 0,1% personas/año de pacientes portadores crónicos de AgHBs asintomáticos y el 3-5% en casos de hepatitis crónica no tratada sin cirrosis previa (10). A pesar de que la mayoría de casos de HCC aparecen en el hígado cirrótico, pueden verse casos de HCC sobre hepatitis crónica activa por VHB.

Varios estudios demuestran mayor riesgo de hepatocarcinoma en pacientes AgHBe positivo comparado con los casos de AgHBs positivo pero AgHBe negativo.

Esto indica la necesidad de reevaluar a todos los pacientes infectados, por la posibilidad de identificar a aquellos pacientes que pudieran beneficiarse del

empleo de tratamientos antivirales de forma precoz, y evitar así la progresión a formas más avanzadas de afectación hepática.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrari C, Misae G, Boni C, Urbani S. Immunopathogenesis of hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39:S36-S42.
2. Lavanchy D. Hepatitis B epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11:97-107.
3. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus Infection. *Lancet* 2009; vol 373(9663):582-92.
4. De Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, Mele A, Paumgartner G, Pietrangelo A, Rodes J, et al. EASL Conferencia de consenso internacional sobre hepatitis B. 13-14 Septiembre 2002. Ginebra, Suiza. Declaración de consenso (versión larga). *J Hepatol* 2003; Spto. 39 1:S3-S25.
5. Chang MH, Sung JL, Lee CY, et al. Factors affecting clearance of hepatitis B e antigen in hepatitis B surface antigen carrier children. *J Pediatric* 1989; 115:385-90.
6. Sánchez-Tapias JM, Vilar JH, Costa, et al. Natural history of chronic persistent hepatitis B. Relationship between hepatitis B virus replication and the course of the disease. *J Hepatol* 1984; 1:15-27.
7. Chu CM, Liaw YF. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007; 133:1.459-65.
8. Chu CM, Liaw YF. HBsAg sero clearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: Appreciably High Rates During a Long term Follow Up. *Hepatology* 2007; 45:1.187-92.



9. Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver Int* 2009; 29(s1):100-7.
10. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis. A prospective study. *Gastroenterology* 1985; 90:263-7.
11. Castells LL. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. En: *Viral hepatitis*. Butí M, Esteban R, Guardia J, Eds. 2000, 33.

# Diagnóstico de la hepatitis por VHB

---

Dra. Ana María Sarrión Bosque  
*Médico de Familia. EAP Bétera. Valencia*

---

## DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS B

La evolución de la infección por el virus de la hepatitis B depende de los factores inmunológicos del huésped y de las características del virus.

La edad del paciente en el momento de la primoinfección es un factor predictivo de evolución hacia la cronicidad: 90% si la infección es perinatal, 30% si se adquiere en la infancia hasta los 5 años y menos del 5% en adultos inmunocompetentes.

## INFECCIÓN AGUDA

Tras un periodo de incubación entre 8 y 24 semanas pueden aparecer síntomas generales (> 50%), con astenia, anorexia, ictericia, fiebre, artralgias y mialgias... comunes a otras hepatitis. Hay casos asintomáticos, y en < 1% de los pacientes con ictericia, puede cursar de forma fulminante.

El diagnóstico de laboratorio se basa en los hallazgos propios de la afectación hepática (elevación de enzimas de citolisis, bilirrubina conjugada y, en ocasiones, alteración de la función hepática con afectación de la síntesis proteica y la coagulación) y del estudio

inmunológico que detecta partículas virales, anticuerpos del huésped y carga viral.

En la fase aguda es positivo el AclgM anti-HBc y se detecta el AgHBs en gran parte de los casos.

Las fases tras la primoinfección son:

### *Fase de inmunotolerancia*

Cursa con niveles elevados de ADN viral, GPT casi normal y mínima actividad histológica. Su duración en jóvenes y adolescentes es corta (semanas), pero más larga en los casos de transmisión vertical (20 -30 años).

### *Fase de inmuoactividad*

Los niveles de ADN viral disminuyen por aumento de la reactividad inmunológica del huésped. Se elevan las transaminasas y la actividad histológica.

La mayoría de los pacientes depuran el virus y desarrollan los anticuerpos contra el AgHBe. Algunos no depuran el virus y se convierten en portadores crónicos.

### *Fase de baja o nula replicación viral*

Los portadores crónicos pueden permanecer durante toda su vida en una fase de inactividad replicativa del virus y tener AgHBs positivo y transaminasas normales, con detención de la lesión histológica.

En ocasiones, se puede producir una reactivación viral con deterioro clínico y progresión a cirrosis.

### *Seroconversión del AgHBs*

Desaparece el AgHBs y aparece el AcHBs.

## **INFECCIÓN CRÓNICA**

La infección crónica se diagnostica por la detección persistente del AgHBs durante un periodo de tiempo superior a 6 meses, asociado generalmente a elevación de GPT.

El 70% de los pacientes con AgHBe positivo presentan seroconversión a AcHBe dentro de los 10 años de haberse infectado, pasando al estado de portador inactivo.

Si persiste el AgHBe, evolucionan más rápidamente a cirrosis hepática. Su presencia se relaciona con una replicación viral activa.

Los pacientes infectados con virus HB mutantes que no expresan el AgHBe no tienen tendencia a la inactivación de la replicación viral. Algunos se mantienen en fase de hepatitis crónica y otros evolucionan a cirrosis más rápidamente.

Son factores predictivos de progresión a cirrosis la replicación viral elevada, la edad > 50 años, sexo masculino y consumo de alcohol.

Los pacientes con niveles de ADN-VHB < 104 copias/ml, AgHBe negativo y GPT en rango de normalidad tienen escaso riesgo de presentar cirrosis.

### Marcadores serológicos en la infección por VHB

	AgHBs	Anti-HBs	Anti-HBc	AgHBe	Anti-HBe	ADN-VHB
Hepatitis aguda	+	-	IgM	+	-	> 200.000 UI/ml
Hepatitis crónica AgHBe+	+	-	IgG	+	-	> 200.000 UI/ml
Hepatitis crónica AgHBe-	+	-	IgG	-	+	> 20.000 UI/ml
Portador inactivo	+	-	IgG	-	+	< 2.000 UI/ml
Hepatitis pasada	-	+	IgG	-	+	> 12 UI/ml
Vacunado	-	+	-	-	-	-

La persona vacunada contra hepatitis B y que adquirió inmunidad sólo mostrará positividad para el AcHBs con los demás marcadores negativos. Un nivel de AcHBs superior a 10 mIU/ml es indicativo de seroprotección.

El diagnóstico de hepatitis aguda se basa en la detección de AgHBs y de AcHBc de tipo IgM.

En la fase inicial de elevada viremia e infecciosidad se detecta el AgHBe (15-30 días) y a continuación, en fase de resolución de la infección, se negativiza el AgHBe con persistencia durante 2-3 meses de partículas de AgHBs.

De forma paralela al AgHBe y AgHBs, aparecen los AchBc inicialmente de tipo IgM y después tipo IgG. Los AchBc tipo IgM suelen detectarse durante los primeros 6 meses de la enfermedad.

Existe un «periodo ventana» en el que se detectan únicamente AchBc, ya que el AgHBs se ha negativizado y todavía no han aparecido los AchBs.

Si la respuesta inmunitaria es adecuada, todas las células infectadas son destruidas, la replicación vírica se inhibe y la enfermedad entra en remisión. En el suero detectamos el AchBs y el AchBc.

El 1-5% de los adultos con hepatitis aguda por VHB desarrollan enfermedad hepática crónica.

## **PRUEBAS DE IMAGEN**

### **Ecografía abdominal**

En la mayoría de los casos de hepatitis aguda, el hígado tiene un aspecto normal.

Puede observarse una menor ecogenicidad difusa del parénquima hepático, con brillo acentuado de los manguitos periportales (partes blandas que rodean las ramas de la vena porta). A veces se asocia hepatomegalia y aumento del grosor de la pared vesicular.

La mayoría de casos de hepatitis crónica también tienen imágenes ecográficas normales.

La ecografía abdominal permite descartar lesiones sólidas hepáticas asociadas. La ecografía es la exploración más utilizada para el seguimiento de los pacientes con hepatitis crónica B en la detección precoz de hepatocarcinoma. El hepatocarcinoma se identifica como una lesión hipoecogénica inicialmente. Al crecer puede aparecer iso o hiperecogénica. Una imagen sospechosa en la ecografía requiere siempre confirmación con tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN).

### **TAC abdominal**

La técnica habitual es la TAC dinámica helicoidal. El hepatocarcinoma, al ser un tumor muy vascularizado, presenta un reforzamiento de la señal en la fase arterial. La sensibilidad de esta exploración sobrepasa el 90%.

### **Elastografía de transición**

Es un nuevo método diagnóstico no invasivo que utiliza la vibración de baja frecuencia y ultrasonidos para evaluar el grado de fibrosis hepática (mide la rigidez del tejido). El aparato que se utiliza en la actualidad se llama Fibroscan®.

La técnica podría beneficiar a gran número de pacientes como posible alternativa a la biopsia hepática, especialmente para confirmar la presencia de cirrosis.

Otra posibilidad clínica es la selección de pacientes que deben someterse a tratamiento y del momento adecuado para iniciarlo.

## **BIOPSIA HEPÁTICA**

La hepatitis crónica evoluciona hacia el acúmulo progresivo de fibra colágena, la aparición de nódulos de regeneración y el aumento de la presión portal, responsable del desarrollo de complicaciones y el pronóstico de la enfermedad.

La cuantificación de la fibrosis hepática se realiza con la biopsia hepática.

Tiene valor pronóstico y en ocasiones ayuda a decisiones terapéuticas. El papel más importante de la biopsia es ayudar a decidir la necesidad de un tratamiento antiviral. Por lo tanto, la biopsia se hará si su resultado puede modificar el tratamiento.

## **PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR VHB**

### **Vacuna contra el VHB**

- Todos los recién nacidos (B).
- Recién nacido de madre VHB+ junto con la inmunoglobulina (A).
- Niños y adolescentes no vacunados con anterioridad (C).
- Personal sanitario.
- Homosexuales (A).
- ADVP (A).
- Pacientes de hemodiálisis (A).
- VIH+ (A).
- Familiares de infectado, cuidador, pareja (A).



## **GRUPOS DE RIESGO PARA EL VHB**

- Usuarios de drogas por vía parenteral.
- Relaciones sexuales de riesgo (homosexuales, promiscuos).
- Hijos de madres infectadas (tanto de forma perinatal o vertical como posteriormente u horizontal).
- Cuidadores, convivientes y parejas sexuales de infectados.
- Portadores de tatuajes o acupuntura.
- Inmunodeprimidos (VIH, dializados).
- Personal sanitario.
- Personal de instituciones especiales.

## **MEDIDAS DE PREVENCIÓN SECUNDARIA FRENTE A LA TRANSMISIÓN DEL VHB**

- En fase de infectividad, no mantener relaciones sexuales sin protección, si la pareja no está vacunada (C).
- Explicar las vías de transmisión, para evitar al máximo el contagio (no hacerse donante, no compartir jeringuillas si se es adicto a drogas por vía parenteral (ADVP), precauciones en relaciones sexuales) (A).
- Determinar el AgHbs y el Anti-AHbs a familiares, parejas sexuales y cuidadores de infec-

tados, y administrar la vacuna si estos son negativos (A).

- Las madres portadoras pueden ofrecer lactancia materna, si bien pueden transmitir el virus por grietas sangrantes en pezón (D).
- Administrar dos dosis de vacuna de VHA a los infectados crónicos a los 6 y 18 meses, salvo en áreas de elevada prevalencia, donde deben determinarse previamente los Ac del VHA (D).
- Administrar en las primeras 48 horas conjuntamente la inmunoglobulina a la primera dosis de vacuna, en persona no vacunada con un contacto sexual de riesgo o por vía parenteral, incluido un pinchazo accidental (A).

## **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

Bruguera M. Prevención de las hepatitis virales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24(10):649-56.

Consenso para el tratamiento de las hepatitis B y C. *Gastroenterología y Hepatología* 2006; 29 extr. 2 Ed. Doyma.

Enfermedades del Aparato Digestivo (XI). *Medicine* 2004; 9(11).

Martínez Ibáñez MT. Alteraciones de las pruebas serológicas de las enfermedades infecciosas En: *Guía de actuación en Atención Primaria SEMFYC*. 3.ª ed.

Ortiz de Lejarazu R, Avellón A, Eiros JM. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis víricas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24(3):194-204.

Tratamiento de la hepatitis vírica aguda. En World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines 2007, Ed. Sociedad Española de Patología Digestiva, pp. 163-89.

# Tratamiento de la hepatitis B

---

Dra. Kenia Torres Cruz

*Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid*

Dr. José Luis Calleja Panero

*Profesor Titulado de Medicina. Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Universidad Autónoma de Madrid*

---

## INTRODUCCIÓN

La hepatitis B es un problema de salud pública importante. En el mundo se estima que existen 400 millones de personas infectadas por el virus de la hepatitis B (VHB) y este agente es una de las causas más importantes de cirrosis y cáncer hepático. En España, la hepatitis B es la tercera causa de enfermedad hepática crónica después de la hepatitis C y el alcohol (1).

Durante los últimos años se han producido importantes avances en el tratamiento de la hepatitis B que han hecho posible que en un futuro esta enfermedad sea erradicada, aunque hay que resaltar que esta enfermedad, al ser tan dinámica y cambiante, en ocasiones puede resultar difícil seleccionar a los pacientes que más se beneficiarían de los tratamientos actuales, que fundamentalmente actúan disminuyendo o inhibiendo la replicación viral (1).

## OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento para la hepatitis B es mejorar la calidad de vida y la supervivencia, evitando la progresión de la enfermedad a cirrosis, cirrosis descompensada, enfermedad hepática terminal, cáncer hepático y muerte.

Este objetivo puede ser alcanzado suprimiendo la replicación del VHB de forma persistente, acompañándose de una reducción en la actividad histológica y de una disminución en el riesgo de desarrollar cirrosis y hepatocarcinoma.

### Objetivos específicos

El objetivo ideal, aunque poco realista con los tratamientos actuales, es conseguir la seroconversión del antígeno de superficie.

En los pacientes AgHBe positivos el objetivo es conseguir la seroconversión del antígeno e que se acompaña de una disminución o desaparición de la replicación viral.

En los pacientes AgHBe negativo o en aquellos AgHBe positivos que no seroconvierten, el objetivo es negativizar el ADN-VHB utilizando técnicas de detección con técnicas de PCR a tiempo real (10-15 UI/ml).

Asegurar un grado de supresión viral que conlleve a la remisión bioquímica, mejoría histológica y prevención de las complicaciones.

## INDICACIONES DEL TRATAMIENTO

Las indicaciones de tratamiento son las mismas tanto para paciente AgHBe- positivo como negativo.

Los pacientes deben ser considerados para tratamiento cuando los niveles de ADN-VHB se encuentran por encima de 2.000 UI/ml (aproximadamente 10.000 copias/ml) y/o los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) estén por encima del límite superior de la normalidad, y cuando la biopsia hepática (o marcadores no invasivos validados en pacientes con VHB) muestren moderada o severa necroinflamación y/o fibrosis (al menos del grado A2-F2 según METAVIR).

Se deben tomar en cuenta ciertos grupos de pacientes:

- *Pacientes inmunotolerantes*: generalmente pacientes menores de 30 años de edad, con niveles de ALT persistentemente normales y niveles altos de ADN-VHB, sin ninguna sospecha de enfermedad hepática y sin historia familiar de carcinoma hepatocelular o cirrosis. Estos pacientes deben ser seguidos pero no tratados
- *Pacientes con hepatitis crónica leve*: ligero aumento de la ALT (menos de 2 veces el límite superior de la normalidad) y leve afección histológica (menor de A2-F2 según METAVIR). En estos pacientes hay dudas de la ventaja de rea-

lizar un tratamiento antiviral, aunque la decisión debe ser individualizada.

- *Pacientes con cirrosis compensada y ADN-VHB detectable*: deben ser considerados para tratamiento, incluso cuando los niveles de ALT sean normales y/o los niveles de ADN-VHB se hallen por debajo de 2.000 UI/ml (aproximadamente 10.000 copias/ml).
- *Los pacientes con cirrosis descompensada*: requieren tratamiento antiviral urgente y así lograr una rápida supresión viral y prevenir las resistencias. Pero los pacientes con enfermedad hepática avanzada no siempre se benefician de esta terapia si son tratados en etapa tardía de la enfermedad y, por tanto, deben ser considerados para trasplante hepático.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La potencia del efecto antiviral depende de las características farmacocinéticas del fármaco (absorción, distribución, concentración intracelular, vida media y selectividad del efecto antiviral) y de factores dependientes del paciente, como el adecuado cumplimiento terapéutico y el grado de afectación hepática.

Los fármacos aprobados para el tratamiento de la hepatitis crónica B son: interferón pegilado, lamivudina, adefovir, entecavir, tenofovir y telbivudina.

## Interferón

El interferón posee actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora. En diferentes estudios controlados y en algún metaanálisis se ha objetivado que el interferón convencional logra una respuesta bioquímica con negativización del AgHBe en un 30% de los casos, aunque sólo una minoría de ellos (5-10%) consigue la seroconversión y la negativización sostenida del ADN viral (2, 3). Los pacientes con niveles altos de ALT, carga viral, genotipo A y ausencia de cirrosis (4) constituyen el grupo con mejor respuesta al mismo.

El interferón pegilado alfa-2.<sup>a</sup> por su parte ha demostrado, en pacientes AgHBe positivo y negativo, ser un tratamiento eficaz en monoterapia y terapia combinada con lamivudina (para los pacientes con hepatitis crónica AgHBe positivo), siendo superior en términos de respuesta viral al interferón convencional, especialmente en pacientes difíciles de tratar (niveles de ADN del VHB altos, cifras bajas de ALT y cirróticos), con una forma de administración más sencilla que éste. Los factores predictores que se asocian a una buena respuesta a interferón son la presencia de ALT muy elevada y niveles de ADN-VHB muy bajos (5-6).

Su principal ventaja es que se trata de una terapia limitada en el tiempo; los efectos secundarios, sin embargo, son frecuentes y constituyen un aspecto limitante de este tratamiento. Además está contraindicado en pacientes con cirrosis hepática descompensada y debe ser utilizado con precaución en cirrosis



compensadas, por el riesgo de aparición de brotes de hepatonecrosis.

## Lamivudina

Es el primer análogo de los nucleósidos (AN) aprobado para el tratamiento de la hepatitis crónica B. En pacientes AgHBe positivo y negativo, la lamivudina suprime de forma rápida y eficaz la replicación del VHB logrando una mejoría clara a nivel histológico, que va acompañada de reducción de la progresión a fibrosis, con altas tasas de normalización de ALT y una mayor tasa de seroconversión a anti-HBe (15-20%) que placebo, estando esta última ligada a los niveles de ALT pretratamiento (7-8); así mismo, el tratamiento a largo plazo con lamivudina mejora la supervivencia y reduce el riesgo de desarrollo de complicaciones frente a los pacientes no tratados (9).

La seroconversión anti-HBe asociada a pérdida del ADN del virus se incrementa con los años de tratamiento (17% al año frente al 27% a los 2 años, y siendo del 50% a los 5 años y del 76% a los 8 años) (10-11).

Desgraciadamente, la eficacia de la prolongación del tratamiento está limitada por la aparición de mutantes del VHB que son resistentes a la lamivudina (en torno al 70% de los pacientes a los 5 años), las cuales se asocian a la pérdida de los beneficios virológicos, bioquímicos e histológicos (12-13). En el momento actual ninguna guía recomienda comenzar un tratamiento antiviral con lamivudina teniendo en

cuenta que la mayor parte de los pacientes requieren tratamiento a largo plazo.

### **Adefovir dipivoxil**

Es un profármaco del adefovir y fue el segundo análogo de los nucleósidos aprobado para su uso en la hepatitis crónica B. También ha demostrado su eficacia en pacientes AgHBe positivo y negativo en términos de mejoría a nivel histológico, negativización del ADN viral y normalización de las cifras de transaminasas (a los 5 años de tratamiento, aproximadamente el 70% de los pacientes mantienen la supresión de la replicación vírica y valores normales de ALT) (14-15), con una tasa de aparición de cepas mutantes al fármaco claramente inferior a la lamivudina (menor del 1% en el primer año, del 5,9% a los 3 años y del 29% a los 5 años) (14, 16).

Hasta un tercio de los pacientes AgHBe positivo, y en menor medida en los AgHBe negativo, presentan una escasa respuesta al tratamiento con adefovir de forma primaria, traducida ésta en un descenso discreto del ADN viral y en una mínima mejoría de la cifra de ALT, lo cual se relaciona con alta carga viral al inicio del tratamiento.

### **Telbivudina**

Es un análogo de los nucleósidos que ha demostrado su potencia antiviral en modelos celulares y animales, así como en ensayos en fase II y III, en los que se ha mostrado superior a la lamivudina en términos

de supresión viral y una menor tasa de resistencias a 2 años, aunque con una pérdida del AgHBe similar en ambos fármacos (29-30). Los datos a largo plazo han demostrado que la cifra de resistencias crece de manera importante. La mayor parte de las guías tampoco recomiendan comenzar el tratamiento con telbivudina.

## Entecavir

El entecavir es un antiviral muy potente que ha demostrado en estudios en fase III su superioridad con respecto a placebo y lamivudina en los pacientes infectados de forma crónica por el virus de la hepatitis B, tanto AgHBe positivo como negativo, en términos de mejoría histológica, supresión del ADN viral y normalización de la ALT (17-18). Así mismo, ha demostrado una eficacia menor en los pacientes que han desarrollado resistencias a la lamivudina, por lo que no se recomienda utilizar en estos pacientes (19-20).

En los dos grandes estudios publicados en pacientes *naïves* AgHBe-positivo y negativo no se han observado resistencias al entecavir durante el primer año de tratamiento (17, 21), aunque posteriormente se ha comunicado un caso de resistencia al mismo durante el primer año de tratamiento (22). En los estudios a 5 años se ha objetivado la aparición de las mismas en menos del 1% de los pacientes, si bien cabe señalar que son ensayos no específicamente

diseñados para valorar la tasa de resistencias de este fármaco a largo plazo (23-24).

Sin embargo, entre los pacientes que habían desarrollado previamente resistencias a lamivudina, en el 1% aparecían resistencias a la semana (48-25), en el 9% a la semana 96 (26-27) y hasta en el 15-19% a los 3 años de tratamiento (28), por lo que este fármaco no es de elección para este tipo de pacientes.

## **Tenofovir**

Es un análogo de los nucleótidos con una potente acción antiviral tanto en VHB como en VIH. Funciona mediante el bloqueo de la enzima transcriptasa reversa, la cual es responsable de la replicación del VHB. El tenofovir logra una supresión viral más potente que el adefovir, además de ser eficaz en los pacientes que han desarrollado resistencias a la lamivudina (31). Es utilizado en el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis B crónica (HBC) y enfermedad hepática compensada y descompensada, con evidencia de replicación viral activa, persistencia de elevados niveles séricos de ALT y evidencia histológica de inflamación activa y/o necrosis.

Es, por tanto, un análogo de última generación con eficacia demostrada en pacientes nuevos y en los resistentes a lamivudina, con un buen perfil de seguridad y sin que se hayan demostrado resistencias, siendo el antiviral oral más prescrito en la actualidad en España, para el tratamiento de la HCB (32).

## TRATAMIENTO COMBINADO

La ventaja más evidente de la combinación de fármacos frente a la monoterapia es la prevención del desarrollo de resistencias, si bien disponemos de pocos estudios controlados que comparen la terapia combinada con cada uno de los diferentes fármacos en monoterapia.

La mayor parte de los estudios publicados sugieren que la terapia combinada constituye la mejor estrategia para prevenir resistencias, aunque no se asocia a una mayor potencia antiviral de manera determinante. Además no hay estudios hasta el momento que demuestren la eficacia de esta terapia como prevención del desarrollo de resistencias en pacientes *naïves* aunque sí algunos datos preliminares que apoyan su uso en pacientes que han desarrollado resistencia a la lamivudina (33-34).

## ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

### Tratamiento de duración limitada con interferón pegilado alfa

Se suelen administrar 180 mcg en pacientes AgHBe-positivo con mayor probabilidad de seroconversión HBe (ALT basal mayor de 3 veces el límite superior de la normalidad y ADN-VHB menor de 2.000 UI/ml), por espacio de 48 semanas.

### **Tratamiento de duración limitada con AN**

- La duración del tratamiento depende del momento en que se administran los antivirales orales hasta el momento en que se produce la seroconversión HBe, por lo que es impredecible al inicio del mismo.
- La seroconversión anti-HBe en pacientes AgHBe-positivo es más probable en pacientes con: ALT basal elevada (más de 3 veces el límite superior de la normalidad y ADN-VHB menor de 2.000 UI/ml).
- Entecavir y tenofovir son potentes inhibidores de la replicación viral y tienen una alta barrera genética para evitar resistencias, por lo que pueden ser utilizados con confianza como primera línea de tratamiento en monoterapia. Con tenofovir se ha obtenido una pérdida del antígeno de superficie de hasta un 10,8%.
- Se recomienda prolongar el tratamiento de 6 a 12 meses tras la seroconversión al HBe.

### **Tratamiento a largo plazo con AN**

- Indicado en pacientes AgHBe-positivo que no alcanzaron seroconversión a anti-HBe, pacientes AgHBe-negativo.
- Es óptimo mantener la supresión del ADN-VHB a niveles indetectables por PCR a tiempo real, cualquiera que sea el fármaco utilizado.

- No hay datos que indiquen que existe una ventaja de la combinación *de novo* con AN en pacientes *naïve* en tratamiento con tenofovir o entecavir. Sí es cierto que se recomiendan bajo algunas condiciones: pacientes con elevado nivel basal de ADN-VHB (lo que se traduce en alta probabilidad de desarrollar resistencia) y pacientes con cirrosis (pacientes en los que la aparición de resistencia viral conllevaría a un riesgo más grave).

## FRACASO DEL TRATAMIENTO

En los pacientes en que no se produce un descenso significativo de la viremia es necesario comprobar la adherencia al tratamiento. Si el paciente es un paciente cumplidor, se debe identificar las posibles resistencias a antivirales. Si se comprueba la presencia de resistencia, cambiar a un fármaco más potente que sea activo frente a la variante resistente.

## REBOTE VIROLÓGICO

El rebote virológico está relacionado con la aparición de resistencia al fármaco antiviral.

En caso de resistencia, se debería iniciar una terapia de rescate añadiendo el fármaco antiviral más efectivo y con el mínimo riesgo de inducir la aparición de cepas multirresistentes.

## MANEJO DE RESISTENCIA A VHB

En caso de resistencia, se debe iniciar una terapia de rescate apropiada con antivirales más eficaces y mínimo riesgo de inducción de resistencia. Por lo tanto, añadir un segundo fármaco sin resistencia cruzada es la única estrategia eficaz.

En caso de resistencia a lamivudina se debe añadir tenofovir.

En resistencia a adefovir (1) se recomienda cambiar a tenofovir y añadir un análogo de nucleósidos, como lamivudina (si hay mutación N236T) o entecavir (si hay mutación A181V/T).

En resistencia a telvibudina, añadir tenofovir.

En presencia de resistencia a entecavir, añadir tenofovir.

La resistencia a tenofovir no se ha descrito hasta el momento.

## TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD HEPÁTICA GRAVE

### Cirrosis

El tratamiento de los pacientes con cirrosis no debe basarse en los niveles séricos de ALT, ya que ésta puede ser normal en la enfermedad avanzada. El interferón alfa aumenta el riesgo de sepsis y descompensación en pacientes con cirrosis.



El uso de AN potentes con muy bajo riesgo de resistencia, como tenofovir o entecavir, es especialmente relevante en este grupo de pacientes.

Es importante una estrecha vigilancia de los niveles séricos de ADN del VHB y si ésta no es indetectable a la semana 48 de tratamiento, debe prevenirse la resistencia añadiendo un segundo fármaco sin resistencia cruzada.

Los pacientes con cirrosis requieren tratamiento a largo plazo, con un cuidadoso control para evitar la resistencia. Los estudios clínicos indican que la supresión prolongada del ADN del VHB puede estabilizar a los pacientes, presentar reversión parcial de la fibrosis o incluso retrasar y/o evitar la necesidad de trasplante.

### **Cirrosis descompensada**

Los pacientes con cirrosis descompensada deberían ser tratados en unidades de hígado especializadas. La terapia es compleja, y estos pacientes son candidatos para trasplante hepático.

El tratamiento está indicado, incluso si el ADN del VHB es bajo, con el fin de prevenir la reactivación de recurrencia. AN potentes (entecavir y tenofovir) deben ser utilizados (35). Sin embargo, hay pocos datos que confirmen la seguridad de estos agentes en la cirrosis descompensada. De hecho, existen trabajos que demuestran la presencia de acidosis láctica asociada a la utilización de antivirales en estos pacientes descom-

pensados. Son pacientes de alto riesgo de desarrollar insuficiencia renal, por lo que debe monitorizarse la función renal de manera estrecha.

Los pacientes pueden mostrar una mejoría clínica lenta durante un periodo de 3 a 6 meses. Sin embargo, algunos pacientes con enfermedad hepática avanzada (Child-Pugh o MELD alto) pueden no beneficiarse del tratamiento, por lo que requerirán trasplante hepático. En esta situación, el tratamiento con AN puede disminuir el riesgo de recurrencia del VHB en el injerto.

## **REACTIVACIÓN VIRAL EN PACIENTES QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA**

La reactivación del VHB en pacientes portadores inactivos sometidos a tratamiento de quimioterapia es de aproximadamente un 50%. Los pacientes con una carga viral basal de  $10^4$  copias/ml, portadores de AgHBe o ALT basal elevada son más susceptibles de reactivación, así como el sexo masculino y pertenecer a una franja de edad más joven (36).

La reactivación de virus B se caracteriza inicialmente por la aparición o el aumento de la carga viral en sangre (mayor o igual a 1 log.), la reaparición de AgHBe en pacientes portadores inactivos de virus B (AgHBs-positivo y anti-HBe-positivo con carga viral indetectable) y la reaparición del AgHBs en los pacientes con hepatitis B pasada (AgHBs-negativo, anti-HBc-positivo con o sin anti-HBs) (37). Esta reactivación se acompaña de una elevación importante de la ALT y es frecuente

la aparición de cuadros graves que pueden llevar al trasplante o a la muerte.

Sin embargo, la reactivación del virus B no se produce en todos los pacientes infectados por el VHB. El riesgo de reactivación va a depender del perfil serológico del huésped, del tipo de enfermedad oncológica y de la intensidad de inmunosupresión inducida por el tipo de tratamiento empleado.

Los pacientes con linfoma y los sometidos a un trasplante de médula ósea parecen tener más predisposición a sufrir reactivaciones del VHB tras la quimioterapia en comparación con otro tipo de cáncer. Este hecho puede relacionarse con el uso de un régimen poliquimioterápico más inmunosupresor que estaría favorecido, en el caso del linfoma, con cierto efecto inmunosupresor intrínseco, que podría favorecer la seroconversión de pacientes anti-HBc y anti-HBs-positivo.

Muy recientemente se han descrito múltiples casos de reactivación viral en pacientes que reciben tratamiento con terapias biológicas (influximab, adalimumab), así como anticuerpos monoclonales (rituximab). Es esencial, por tanto, que cualquier paciente que vaya a recibir tratamiento inmunosupresor tenga una serología completa del virus B. El paciente positivo debe recibir profilaxis y el negativo vacunarse.

## TRATAMIENTO DE LA REACTIVACIÓN DEL VIRUS B

Tras el diagnóstico de la reactivación del virus B, la primera línea de medida a tomar debería ser la supresión del tratamiento quimioterápico para establecer el sistema inmune. Sin embargo, esta acción puede derivar en una disminución de la eficacia del tratamiento con aumento de la mortalidad. Antes de tomar esta decisión se deben considerar todos los riesgos y beneficios.

La siguiente medida a tomar es la instauración del tratamiento antiviral. La mayoría de los estudios publicados han utilizado la lamivudina por ser el fármaco disponible desde hace años. Sin embargo, la lamivudina presenta una alta tasa de resistencias, lo que la relega a un segundo plano terapéutico. Actualmente se ha utilizado entecavir y tenofovir, con excelentes resultados clínicos y virológicos (38-39).

Los fármacos de primera elección para el tratamiento de la reactivación del virus B deben ser los mismos que los empleados para el tratamiento de la hepatitis crónica. Se deben administrar de inicio aquellos fármacos con una mayor potencia antiviral y con menor tasa de resistencias a largo plazo. Hoy en día los dos fármacos que cumplen estos requisitos y que deberían ser utilizados son el tenofovir y el entecavir.

El mejor tratamiento es la prevención. Existe amplia evidencia científica de que el tratamiento antiviral previene la aparición de reactivación en pacientes sometidos a quimioterapia o terapia inmunosupresora. La mayor parte de los estudios se han realizado con lamivudina, pero en el caso de administración prolongada deben utilizarse antivirales de última generación (tenofovir o entecavir). Estos fármacos deben administrarse desde 1 semana antes de comenzar el tratamiento hasta 6 meses después.

## BIBLIOGRAFÍA

1. European Association of the study of liver disease. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50:227-42.
2. Tine F, Liberati A, Craxi A, et al. Interferon treatment in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis of the published literature. *J Hepatol* 1993; 18:154-62.
3. Craxi A, Di Bona D, Cammá C, et al. Interferon alpha for the HBeAg-positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39 (suppl. 1):99-105.
4. Perrillo RP. Interferon in the management of chronic hepatitis B. *Dig Sci* 1993; 38:577-93.
5. Cooksley W, Piratvisuth A, Wang YJ, et al. Peginterferon a 2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Vir Hepatitis* 2003; 10:298-305.
6. Marcellin P, Lauk GKK, Bonino F, et al. Pegintron alfa 2a alone, lamivudine alone, and two in combination in patients with HBeAg-negative hepatitis B. *Sem Liver Dis* 2003; 23:81-8.

7. Liaw YF, Leung NWY, Chang TT, et al. Effect of extended lamivudine therapy in asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000; 119:172-80.
8. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in United States. *N Engl J Med* 1999; 341:1.256-63.
9. Papatheodoridis GV, Dimos E, Dimakopoulos K, et al. Outcome of Hepatitis B e Antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleoside analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology* 2005; 42:121-9.
10. Guan R, Lai CL, Liaw YF, et al. Efficacy and safety of 5-years lamivudine treatment of chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16(suppl. 1):60A.
11. Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, et al. Favorable efficacy of long-term lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B: An 8-years follow-up study. *J Med Virol* 2005; 75:491-8.
12. Chang TT, Lai CL, Chien RN, et al. Four years of lamivudine treatment in chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19:1.276-82.
13. Yeh CT, Chien RN, Chu CM, et al. Clearance of the original hepatitis B virus YMDD-motif mutants with emergence of distinct lamivudine-resistants during prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2000; 31:1.318-26.
14. 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; 348:808-16.
15. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for treatment of hepatitis B antigen -negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348:800-7.

16. Borroto-WEsoda K, Aterburn S, Snow A, et al. Final analysis of virological outcomes and resistance during 5 years of adefovir monotherapy in HBeAg negative patients. *J Hepatol* 2006; 44(Suppl. 2):179.
17. Chang TT, Gish RG, De Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354(10):1.001-10.
18. Yao G, Chen C, Lu W, et al. Entecavir is superior to lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: results of phase III Chinese study (ETV-023) in nucleoside-naïves patients [abstract no. 519 plus poster]. *J Hepatol* 2006; 44(Suppl. 2):S193.
19. Yao G, Zhou X, Xu D, et al. A randomized placebo-controlled study (ETV-56) in China of the efficacy and safety of entecavir in chronic hepatitis B patients who have failed lamivudine. *Hepatology* 2004; 40 (suppl.1): 674A.
20. Yuraydin C, Sollano J, Hadzyannis SJ, et al. Entecavir results in continued virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in lamivudine-refractory HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2006; 44(suppl. 2):s36.
21. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354(10):1.011-20.
22. Colonna RJ, Rose RE, Levine SM, et al. Entecavir resistance is not observed in nucleotide-naïve subjects and is observed infrequently by 48 weeks in lamivudine-refractory subjects with chronic HBV infection. *J Hepatol* 2005; 42(Suppl. 2):173S.
23. Gish RG, Chang PM, De Man RA, et al. Entecavir results in substantial virologic and biochemical response and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2005; 42(suppl. 1): 267A.

24. Chang TT, Chao YC, Kaymakoglu S, et al. Entecavir maintained virologic suppression through 3 years of treatment in antiviral-naïve HBeAg-positive patients (ETV 022/901). *Hepatology* 2006; 44(Suppl. 1):229A.
25. Colonno RJ, Rose RE, Levine SM, et al. Entecavir resistance is not observed in nucleotide-naïve subjects and is observed infrequently by 48 weeks in lamivudine-refractory subjects with chronic HBV infection. *J Hepatol* 2005; 42(Suppl. 2):173S.24.
26. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006; 130:2.039-49.
27. Yuraydin C, Sollano J, Hadzyannis SJ, et al. Entecavir results in continued virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in lamivudine-refractory HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2006; 44(suppl. 2):S36.
28. Colonno RJ, Rose RE, Pokornowski K, et al. Assessment at three years shows high barrier to resistance is maintained in entecavir-treated nucleoside naïve patients while resistance emergence increases over time in lamivudine-refractory patients. *Hepatology* 2006; 44(Suppl. 1):229A26.
29. Van Bommel F, Wünsche T, Gauss S, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004; 40:1.421-25.
30. Lai CL, Gane E, Hsu CW, et al. 2 years results from the Globe trial in patients with chronic hepatitis B: greatest clinical and antiviral efficacy for telbivudine vs. Lamivudine. *Hepatology* 2006; 44(Suppl. 1): 222A.
31. Lai CL, Leung N, Teo EK, et al. A 1 year trial of telbivudine, lamivudine and the combination in patients with hepatitis B



antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005; 129:528-36.

32. Synovate HBV Monitor Q1'11.

33. Van Bommel F, Wünsche T, Gauss S, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2004; 40:1.421-25.

34. Lampertico P, Marzano A, Levrero M, et al. Adefovir and Lamivudine combination therapy is superior to adefovir monotherapy for lamivudine-resistant patients with HBe Ag-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006; 44(Suppl. 1):693 A.

35. Rapti IN, Dimos E, Mitsoula SJ, et al. Combination of Adefovir dipivoxil with Lamivudine vs. adefovir alone in amivudine-resistant HBe Ag-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2006; 44(Suppl. 1):558 A.

36. Yeo W, Chan P, Zhong S, Ho W, Steinberg JL, Tam L, et al. Frequency of Hepatitis B Virus Reactivation in Cancer Patients Undergoing Cytotoxic Chemotherapy: A Prospective Study Of 626 patients with Identification of Risk Factors. *J Med Virol* 2000; 62:299-307.

37. Hoofnagle J. Reactivation of Hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49(Suppl. 5):S156-65.

38. Sánchez MJ, Buti M, Homs M, Palacios A, Rodríguez-Frías F, Estaban R. Successful use of entecavir for a severe a case of reactivation of hepatitis B virus following polychemotherapy containing rituximab. *J Hepatol* 2009; 51:1.091-6.

39. Colson P, Borentain P, Cose D, Chebannon C, Tamalet C, Gerolami R. Entecavir as a first line treatment for HBV reactivation following polychemotherapy for lymphoma. *Br J Hematol* 2008; 143:148-50.

# Control y seguimiento del paciente con hepatitis B crónica

Dr. Enrique Peña Forcada

*Médico de Atención Primaria. Centro de Salud Almazora.  
Castellón*

Existen distintos parámetros de valoración a la respuesta al tratamiento. Los parámetros bioquímicos, histológicos, serológicos y virológicos. La monitorización de estos parámetros debe realizarse a los 3 meses de iniciado el tratamiento y luego cada 3 meses, con el objeto de controlar la respuesta al tratamiento, detectar los casos de fallo primario del tratamiento, de respuesta parcial o de rebrote virológico (ver tablas 1 y 2).

**Tabla 1. Definiciones tradicionales de respuesta al tratamiento de la hepatitis B crónica\***

- Respuesta bioquímica: normalización de los valores séricos de alanina aminotransferasa (ALT).
- Respuesta histológica: descenso de, al menos, 2 puntos del índice de actividad histológica (IAH, 0-18 puntos) en comparación con la biopsia previa al tratamiento.
- Respuesta serológica: pérdida del AgHBe y aparición del anti-HBe en pacientes con HBC con AgHBe positivo previo al tratamiento (seroconversión a anti-HBe).
- Respuesta virológica: disminución de las concentraciones ADN del VHB a valores indetectables mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa.
- Respuesta completa: cumplimiento de los criterios de respuesta bioquímica, histológica, serológica y virológica, más la pérdida del AgHbs.

HBeAg: antígeno e de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; HBC: hepatitis B crónica. \*Adaptada de Look et al.

El problema de este control es que tiene sus limitaciones prácticas.

*Los valores de ALT:* no son buenos predictores, pues pueden tener fluctuaciones o ser normales antes del tratamiento. Pueden permanecer elevados tras el tratamiento por otras causas, como un hígado graso, hepatitis por fármacos o ingesta de alcohol.

*La biopsia hepática:* es una técnica invasiva costosa que además puede conllevar errores dependiendo de la toma de muestra (la pericia de quien la realice y la cantidad de muestra que tome).

*La respuesta serológica:* sólo es útil en pacientes con HBC con antígeno e de la hepatitis B (AgHBe) positivo, lo que ocurre en un porcentaje relativamente bajo.

*La negativización del AgHbs:* sólo ocurre en un 1-3% de pacientes por año.

*Los valores del ADN del virus:* es el parámetro que se correlaciona mejor con la aparición de las complicaciones de la HBC. Pueden fluctuar de forma espontánea o dependiendo del grado y el estadio de la enfermedad hepática y del tratamiento antiviral.

*Los análogos de los nucleósidos y nucleótidos (NUC):* ofrece las ventajas de un tratamiento oral, mejora la tolerancia y la posibilidad de administrarlo en pacientes con enfermedad hepática avanzada y descompensada. Por otra parte, ofrece también ciertos inconvenientes, como son su duración prolongada y

hasta indefinida en la mayoría de los casos, y la posibilidad de selección de cepas del VHB con resistencia al fármaco.

Recientemente, la Asociación Europea para el Estudio del Hígado ha recomendado una nueva clasificación de la respuesta virológica, que se adapta mejor a los tratamientos actuales (tabla 2).

<b>Tabla 2</b>		
	<b>Terapia basada en interferón alfa</b>	<b>Terapia basada en análogos de los nucleósidos</b>
<b>Respuesta virológica</b>	ADN-VHB < 2.000 u/ml en semana 24 del tratamiento	ADN del VHB indetectable en la semana 48 del tratamiento
<b>Fallo primario del tratamiento</b>	Descenso de < 1 log <sub>10</sub> u/ml en la semana 12 del tratamiento	Descenso de < 1 log <sub>10</sub> u/ml en la semana 12 del tratamiento
<b>Respuesta parcial</b>	–	ADN-VHB detectable, pero con un descenso < 1 log <sub>10</sub> u/ml. Con lamivudina y telbivudina, esta evaluación se hará en la semana 24. Con entecavir, adefovir dipivoxilo y/o tenofovir, deberá realizarse en la semana 48.
<b>Rebote virológico</b>	–	Elevación mayor o igual a 1 log <sub>10</sub> u/ml del ADN más bajo observado durante el tratamiento.

## RESPUESTA VIROLÓGICA PARCIAL

Se define como la disminución  $> 1 \log_{10}$  U/ml de los valores séricos de ADN del VHB, sin llegar a ser estos valores indetectables.

En tratamientos con lamivudina y telbivudina, por ser fármacos de moderada potencia y de baja barrera genética, se evaluará esta respuesta en la semana 24 del tratamiento.

En tratamientos con entecavir, adefovir dipivoxilo y/o tenofovir se realizará en la semana 48 del tratamiento (tratamientos de alta potencia y elevada barrera genética).

## REBOTE VIROLÓGICO

O también llamado fallo secundario del tratamiento.

Es el primer indicador clínico de resistencia, a diferencia del bioquímico, que puede tardar semanas o años en manifestarse, y consiste en el repunte de los valores de ADN del VHB en al menos  $1 \log_{10}$  U/ml en relación con el valor más bajo observado durante el tratamiento, en un paciente que cumple adecuadamente con la medicación.

Se debe confirmar por una segunda medición al cabo de 1 mes, a excepción de los casos con elevación concomitante de los valores de ALT, en los que esta confirmación se obviará.

El rebote virológico indica que no hay una adecuada adhesión al tratamiento o que se ha generado resistencia a éste, o ambos simultáneamente. Unos meses más tarde suele ocurrir el rebote bioquímico (elevación de los valores de transaminasas) y luego el rebote clínico, que es la suma de los anteriores y suele asociarse con progresión de la enfermedad hepática.

## **RESISTENCIA A ANTIVIRALES**

Son cepas mutantes del VHB que son menos susceptibles a los efectos de un fármaco determinado. Se suele dar en aquellos pacientes que mantienen valores elevados de ADN durante el tratamiento, razón por la que el fármaco elegido debe ser potente y de acción rápida.

Por otra parte, hasta la fecha actual, no se han evidenciado resistencias al tratamiento con interferón en ningún paciente.

La presencia de fallo primario, respuesta virológica parcial y rebote virológico obliga a ajustar, y en muchas ocasiones a cambiar, el tratamiento, bien añadiendo otro fármaco o bien cambiando a un fármaco más potente, por lo que su diagnóstico es esencial.

## **PREVENCIÓN DE RESISTENCIAS**

Para evitar en la medida de lo posible estas resistencias y así las complicaciones en el manejo terapéutico de estos pacientes, debemos atender a unas cuantas

premisas, que pueden hacernos reducir la frecuencia de aparición de éstas.

- Se debe iniciar tratamiento antiviral sólo cuando exista indicación.
- Como hemos comentado con anterioridad, dado que la supresión incompleta en los primeros 6-12 meses conlleva un mayor riesgo de resistencia, es importante usar fármacos que produzcan supresión viral óptima (elevada potencia) y que tengan una elevada barrera genética (entecavir o tenofovir).
- Educar al paciente correctamente. La educación del paciente explicándole la idoneidad del tratamiento, la duración y las pautas a seguir de control, así como la simplicidad de los tratamientos, mejoran la adhesión.
- La terapia inicial con lamivudina o telbivudina no es aconsejable por la elevada incidencia de resistencias. En caso de respuesta virológica parcial, se debe modificar la estrategia terapéutica cambiando el fármaco o añadiendo otro de potencia alta y sin resistencia cruzada.

## FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA

Antes de iniciar el tratamiento, es importante realizar una evaluación completa del paciente, identificando las características basales que puedan influir

en la evolución de su enfermedad hepática y predecir la respuesta al tratamiento.

Distintos estudios demuestran que en los pacientes con HBC con AgHBe positivo, las mayores tasas de éxito se observan en sujetos jóvenes, de sexo mujer, de raza no asiática, con infección de corta duración, en general adquirida en la edad adulta y con el antecedente de un cuadro de hepatitis aguda. La coexistencia de otros virus hepatotrópicos, como el virus de hepatitis C y/o el virus de la hepatitis delta, y/o el virus de inmunodeficiencia humana, en general, conlleva una mayor progresión de la enfermedad hepática y una peor respuesta al tratamiento. La presencia de enfermedades de base o comorbilidad repercute sobre la tolerancia a los fármacos administrados y suele asociarse a un peor pronóstico y a una menor tasa de respuesta virológica.

En los pacientes con HBC con AgHBe negativo, el tratamiento suele prolongarse, especialmente si se utilizan antivirales por vía oral y los factores predictivos de respuesta no están bien establecidos.

En ambos grupos de pacientes, tanto con AgHBe positivo como negativo, los factores que han demostrado ser predictores de mejor respuesta, ya sea con interferón o con NUC, son:

- Los valores basales de ALT elevados en más de 3 veces los valores normales. En general, valores más elevados de ALT se asocian a mayores posibilidades de respuesta. Asimismo, en los pacien-



tes con AgHBe positivo tratados con interferón, la elevación de los valores de ALT durante el tratamiento suele asociarse a pérdida del AgHBe y a seroconversión a anti-HBe.

- El grado de actividad inflamatoria en la biopsia hepática. A mayor actividad necroinflamatoria, superior a 2 puntos, mayores posibilidades de respuesta.
- Valores de ADN del VHB bajos, por debajo de 107 U/ml antes de iniciar el tratamiento.

Los genotipos A y B del VHB presentan mayores tasas de respuesta virológica y serológica con el tratamiento con interferón en comparación con los genotipos C y D, mientras que para los antivirales orales el genotipo no ha demostrado ser un factor predictivo de respuesta. La presencia de lesiones de fibrosis avanzada se relaciona con una baja respuesta al interferón; antivirales por vía oral. El antecedente de un tratamiento previo y sin éxito con interferón no influye en la respuesta a los NUC, mientras que un tratamiento fallido con NUC y desarrollo de resistencias a éstos suele asociarse a una tasa más baja de respuesta a otros NUC y contraindica el uso de análogos de NUC de la misma familia.

Durante el tratamiento, los cambios en los valores de ADN del VHB constituyen el mejor indicador de eficacia del tratamiento. Sobre la base de la medición periódica de sus concentraciones y de los marcadores

serológicos de VHB, se han identificado parámetros predictivos de respuesta (tabla 3).

**Tabla 3**

**Durante la terapia con interferón alfa**

- La disminución de las concentraciones de ADN del VHB a valores < 20.000 U/ml en la semana 12 de tratamiento se asocia a una probabilidad del 50% de seroconversión a anti-HBe en los pacientes con HBC con HBeAg positivo, o de lograr una respuesta virológica persistente en los pacientes con HBC con HBeAg negativo.
- La disminución de los niveles de HBeAg a la semana 24 de tratamiento se asocia a mayor tasa de seroconversión a anti-HBe.
- La disminución de los valores de HBsAg dentro de las primeras 24 semanas de tratamiento y la disminución del ADN circular cerrado covalente (cccADN) intrahepático también se asocian a una mayor tasa de respuesta virológica y serológica, aunque todavía no existe una evidencia suficiente al respecto.

**Durante la terapia con análogos de los nucleósidos/nucleótidos**

La disminución de los valores séricos de ADN del VHB hasta ser indetectables en la semana 24 con lamivudina y telbivudina, o en la semana 48 de tratamiento con adefovir, entecavir y tenofovir, se asocia a una mayor tasa de respuesta virológica persistente a largo plazo, a una mayor posibilidad de seroconversión a anti-HBe y a un menor riesgo de selección de cepas del VHB resistentes al tratamiento antiviral y es, por tanto, uno de los objetivos más importantes del tratamiento.

## **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

Cabrera C, Buti M. Tipos y Factores predictivos de respuesta terapéutica. En: Nuevas pautas de actuación en la hepatitis B crónica. GH continuada Enero-febrero 2010; 9(1).

Ching-Lung Lai MD, Daniel Shouval Md, Ting-Tsung Chang MD, et al. Entecavir versus Lamivudine for patients with HbeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354:1.011-20.

EASL Clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B. Consensus conference on hepatitis B. 2008. European Association for the Study of the Liver (EASL). September 2002. Consensus statement (long version) *J Hepatol* 2009 (in press).

Guía Clínica de manejo y tratamiento de la infección por virus de la hepatitis B (VHB). Ministerio de Salud. Santiago: Minsal 2010.

Keeffe EB, Dieterich DT, Han SB, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008: Update. *Clin Gastro Hepatol* 2008; 6:1.315-41.

Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice guidelines: chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45:506-39, y su actualización 2009, *Hepatology* 2009; 50:1-36.

Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practical Guidelines. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45:507-39.

Núñez Martínez O. Objetivos e indicaciones del tratamiento. En: Nuevas pautas de actuación en la hepatitis B crónica. GH continuada Enero-febrero 2010; 9(1).

Perrillo RP, Hann HW, Schiff E, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, Dixon S, Woessner M, Brosgart CL, Condreay LD, Gardner SD. Extended treatment with lamivudine and adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B patients with lamivudine resistance. *Hepatol Int*. 2011 Jun; 5(2):654-63. Epub 2011 Jan 5.

Romero Portales M, García-Samaniego Rey J. Fracaso terapéutico y nuevas opciones de terapia. En: Nuevas pautas de

actuación en la hepatitis B crónica. GH continuada Enero-febrero 2010; 9(1).

Wang LC, Chen EQ, Cao J, Liu L, Zheng L, Li DJ, Xu L, Lei XZ, Liu C, Tang H. De novo combination of lamivudine and adefovir versus entecavir monotherapy for the treatment of naïve HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatol Int* 2011 Jun; 5(2):671-6. Epub 2011 Jan 19.



*Patrocinado por*



**GILEAD**

Advancing Therapeutics.  
Improving Lives.