



Hepatitis B. Cuadro clínico, manejo y tratamiento



Francisco Zamora Vargas
Unidad de Infectología
Servicio Medicina Interna

Centro Asistencial Barros Luco Trudeau

ESTIMACIÓN DE CASOS DE VHB CRONICA EN EL MUNDO

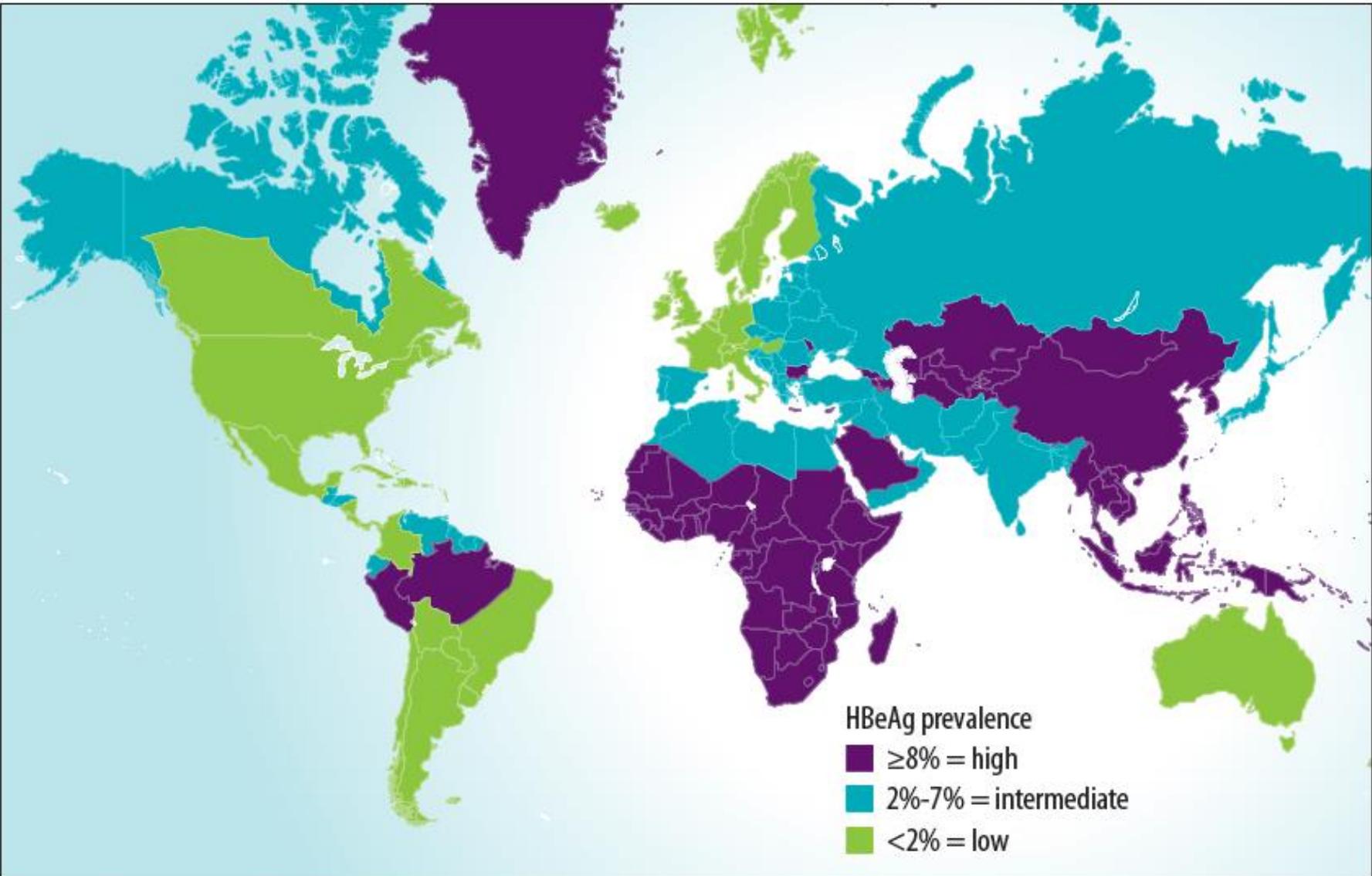
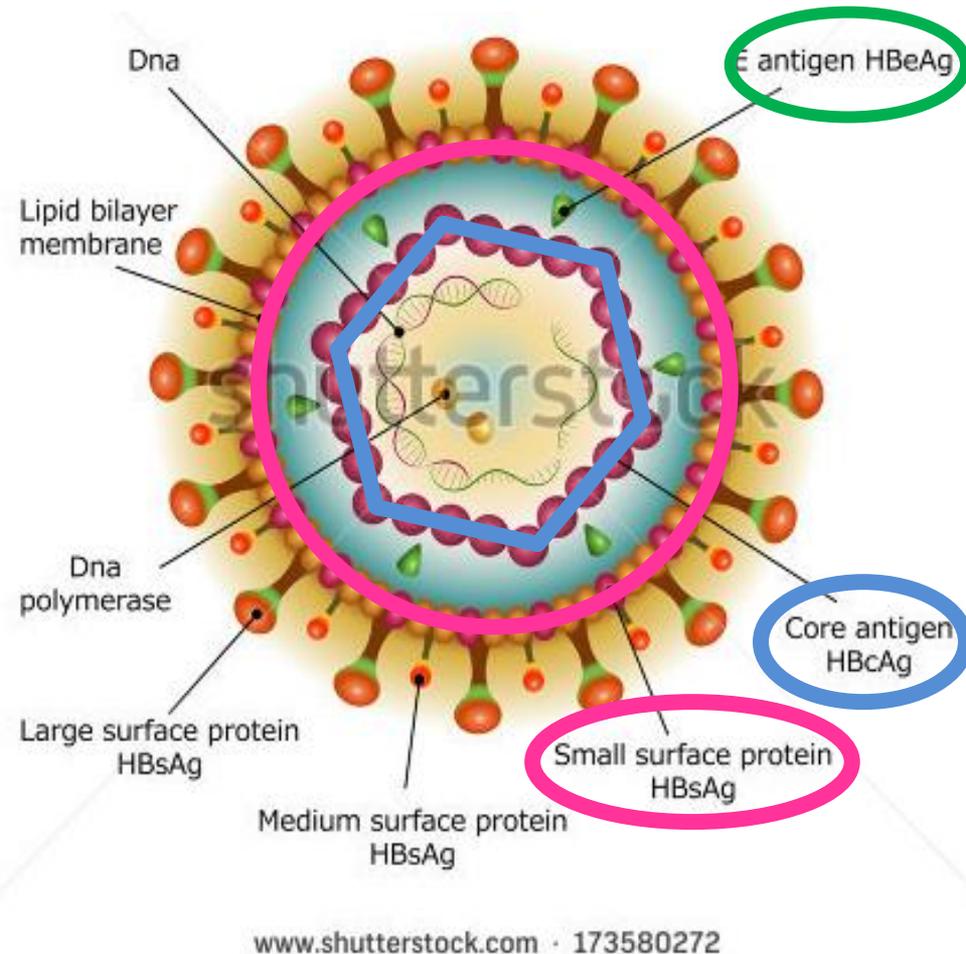


Figure 1. Estimated CHB cases worldwide, 2006

Hepatitis B

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



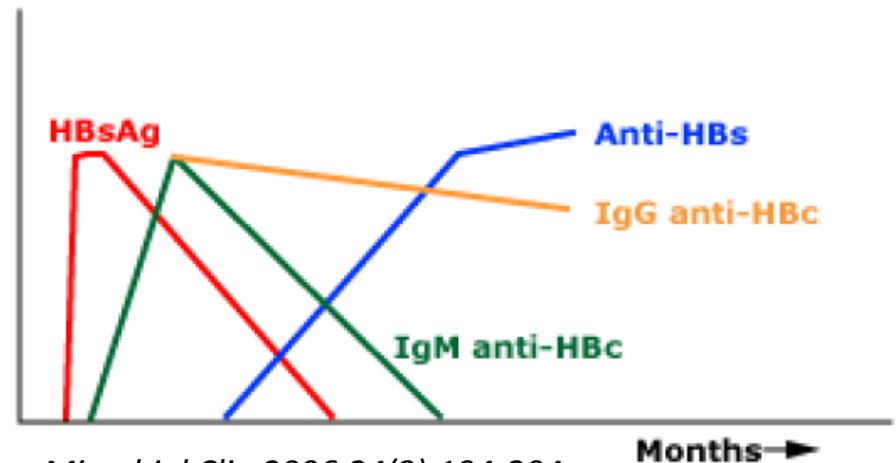
- Ag. de Superficie (HBsAg):

- Sello serológico de **infección**.
- Aparece 1 a 10 sem post exposición y previo a los síntomas y a la elevación de ALT.
- Indetectable a los **seis meses** si es que hay recuperación.
- **En pacientes con HC se vuelve indetectable en el 0.5% por año**

- Anticuerpo Anti-HBs:

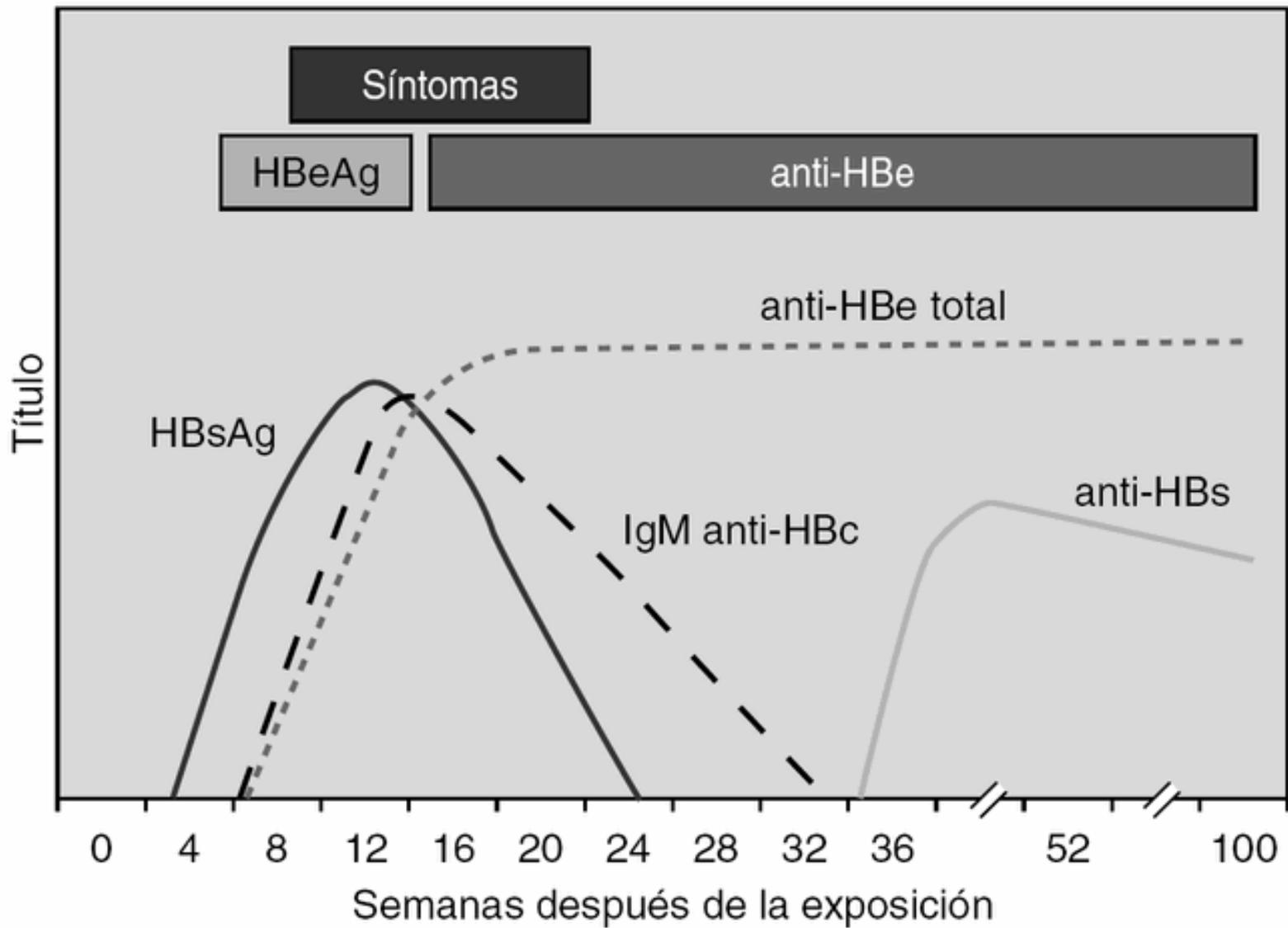
- la desaparición del antígeno de superficie precede la aparición de anti antígeno de superficie el cual en la mayoría perdura de por vida otorgando **inmunidad**.

- Coexistencia HBsAg y anti HBs: portadores



- **HBcAg**: el antígeno core se expresa al interior del hepatocito infectado. **NO DETECTABLE EN SUERO**
- **IgM anti HBc**: anticuerpo predominante en la infección aguda, puede permanecer hasta por dos años y **puede elevarse en las reactivaciones de Hepatitis Crónica.**
- **Anti HBc**: persiste tras infección aguda (IgG)
 - Si se resuelve asociado a Anti HBs
 - Si se cronifica asociado a HBsAg.
- **Anti HBc aislado**: significancia clínica incierta
 - Período de ventana
 - Hepatitis aguda recuperada tras muchos años en que el nivel de Anticuerpo anti HBs desciende bajo niveles de detección
 - Hepatitis crónica con HBsAg negativo

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



Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006;24:194

Interpretación de Test Serológicos

Table 2. Interpretation of HBV serologic test results

HBsAg Total anti-HBc Anti-HBs	Negative Negative Negative	
HBsAg Total anti-HBc Anti-HBs	Negative Positive Positive	
HBsAg Total anti-HBc Anti-HBs	Negative Negative Positive	
HBsAg Total anti-HBc IgM anti-HBc Anti-HBs	Positive Positive Positive Negative	
HBsAg Total anti-HBc IgM anti-HBc Anti-HBs	Positive Positive Negative Negative	

Hepatitis B Aguda

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

Hepatitis B crónica

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

HRIA NATURAL DE LA HEPATITIS B CRÓNICA

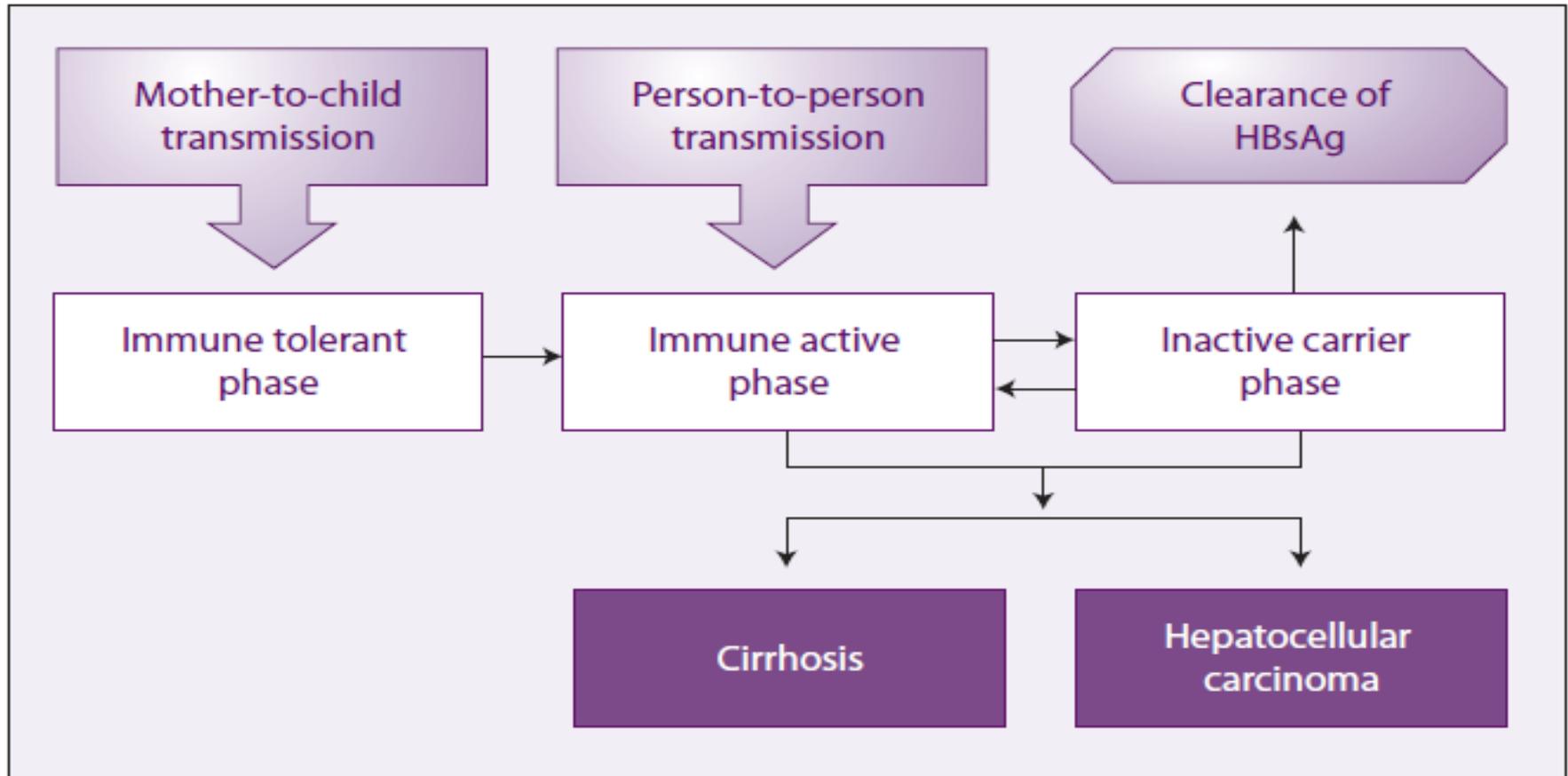


Figure 2. Natural history of chronic hepatitis B infection

Yim HJ, et al. Hepatology 2006; 43

Hoofnagle JH, et al. Hepatology 2007; 45

Diagnóstico y evaluación de HB crónica

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

- **Requiere evaluación global del paciente que incluya:**
 - Función hepática
 - Test serológicos: determinar replicación y actividad (HBeAg y DNA viral)
 - Ecografía
 - Elastografía (FIBROSCAN)
 - Biopsia

EST

ROSIS

Informe de examen

CENTRO

GO PHARMA
LA CONCEPCION 141 OFICINA 301
PROVIDENCIA
7500010 SANTIAGO

PACIENTE

Apellidos



Nacido(a) el 1972-01-10

Nombre

Sexo varón

Código 11947732-8

Médico Tratante DRA. MARQUEZ

EXAMEN

Fecha y hora 2016-05-05 15:43:28

Examen M (Liver)

Operador EU MARCELA BAEZA

Número de mediciones válidas 12

Dispositivo Fibroscan 502TOUCH F60456

Número de mediciones no válidas 0

Sonda 71270

Índice de éxito 100%

E (kPa)

Mediana

32.0

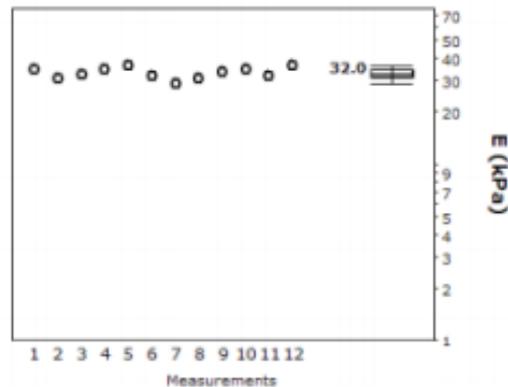
IQR*

2.8

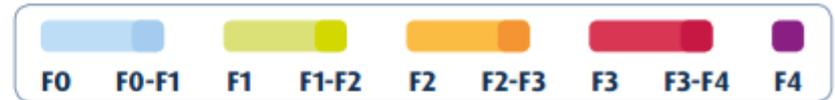
IQR*/med

9%

*IQR: intervalo intercuartil



ESTATIFICACIÓN GRADO FIBROSIS



ENFERMEDAD HEPÁTICA

Hepatitis C*



Hepatitis B*



Coinfección VIH-VHC*



Hepatitis C (reincidente tras trasplante hepático)*



Hepatopatía Grasa no Alcohólica (NAFLD)**



Alcohol***



Hepatopatías Colestáticas Crónicas*

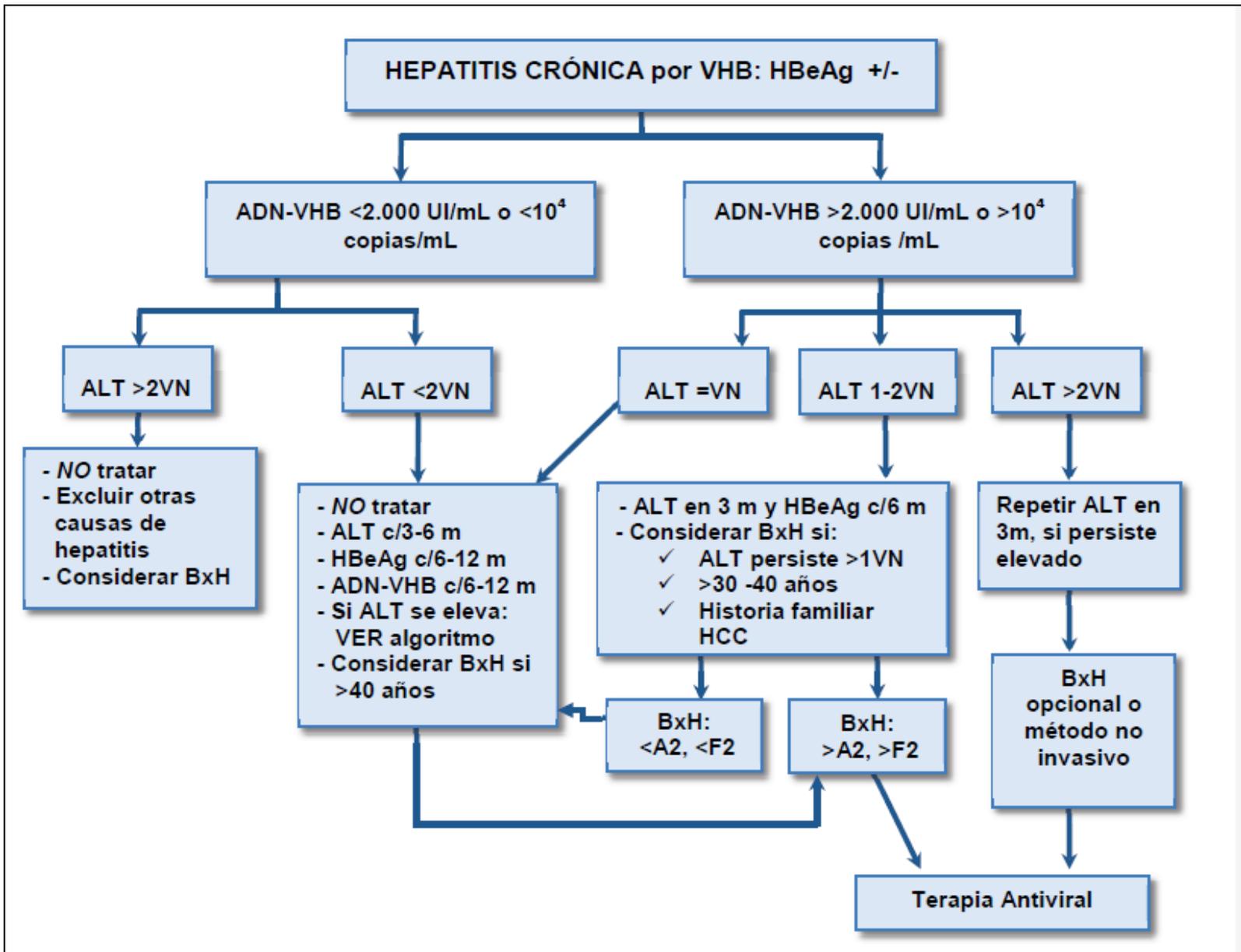


Tratamiento

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

La tasa de progresión a cirrosis es más frecuente en la hepatitis AgHBe (-) y el principal factor predictor es la replicación viral

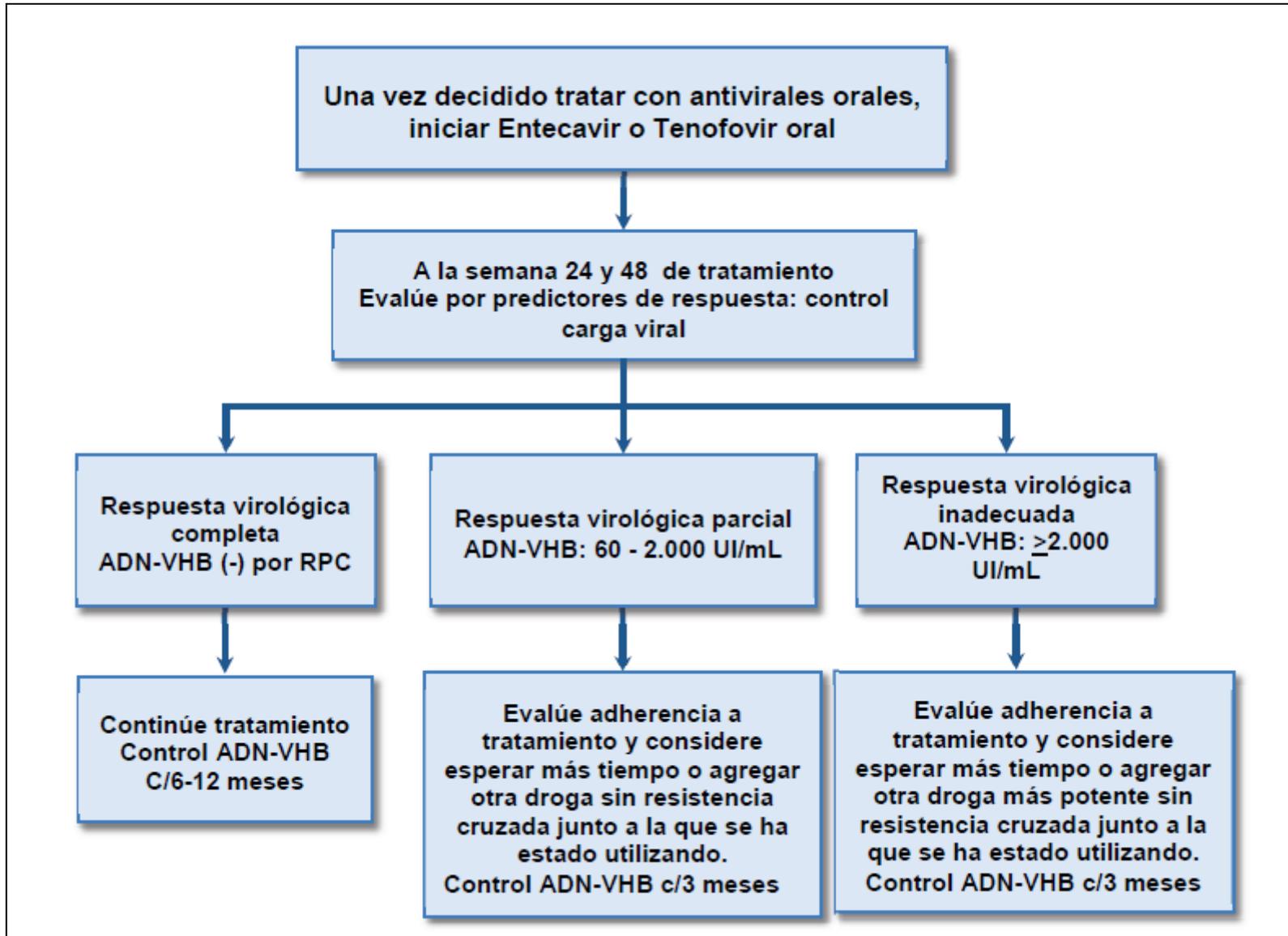
- Objetivos
 - Pérdida persistente de HBsAg con anti-HBs positivo => remisión (mejor pronóstico)
 - HBeAg positivo => seroconversión (anti-HBeAg) persistente
 - HBeAg negativo => niveles indetectables de ADN viral



Antivirales Aprobados para VHB

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

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



Definiciones de respuesta a tratamiento

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

GRACIAS

**MANEJO DE VHB EN
INMUNOSUPRIMIDOS,
EMBARAZADAS Y RECIÉN NACIDOS**

COINFECCIÓN VIH/VHB

- VIH/VHB: comparten vías de transmisión y el déficit inmune en pacientes infectados con VIH condiciona mayor paso a cronicidad.
- Entre el 6 a 13 % de los enfermos portadores de VIH en Chile tiene infección crónica (AgHBs(+)) por VHB y en cerca del 50% se encuentran marcadores de infección previa (AgHBs(-) AcHBs (+))
- Riesgo 20 a 50 veces mayor que en población general

COINFECCIÓN VIH/VHB

- El espectro clínico de la VHB abarca desde el portador asintomático hasta la cirrosis hepática y/o hepatocarcinoma.
- El principal factor de mal pronóstico es la carga viral del VHB
- La infección por VIH, sobre todo en los no tratados, también empeora el pronóstico.
- La **principal medida preventiva** frente a VHB es la vacunación

COINFECCIÓN VIH/VHB: Tratamiento

- Objetivo: suprimir la replicación viral del VHB y disminuir la progresión del daño hepático.
- La pérdida de HBsAg y seroconversión a Anti-HBs es excepcional → tratamiento de forma indefinida
- La pauta de tratamiento preferente:

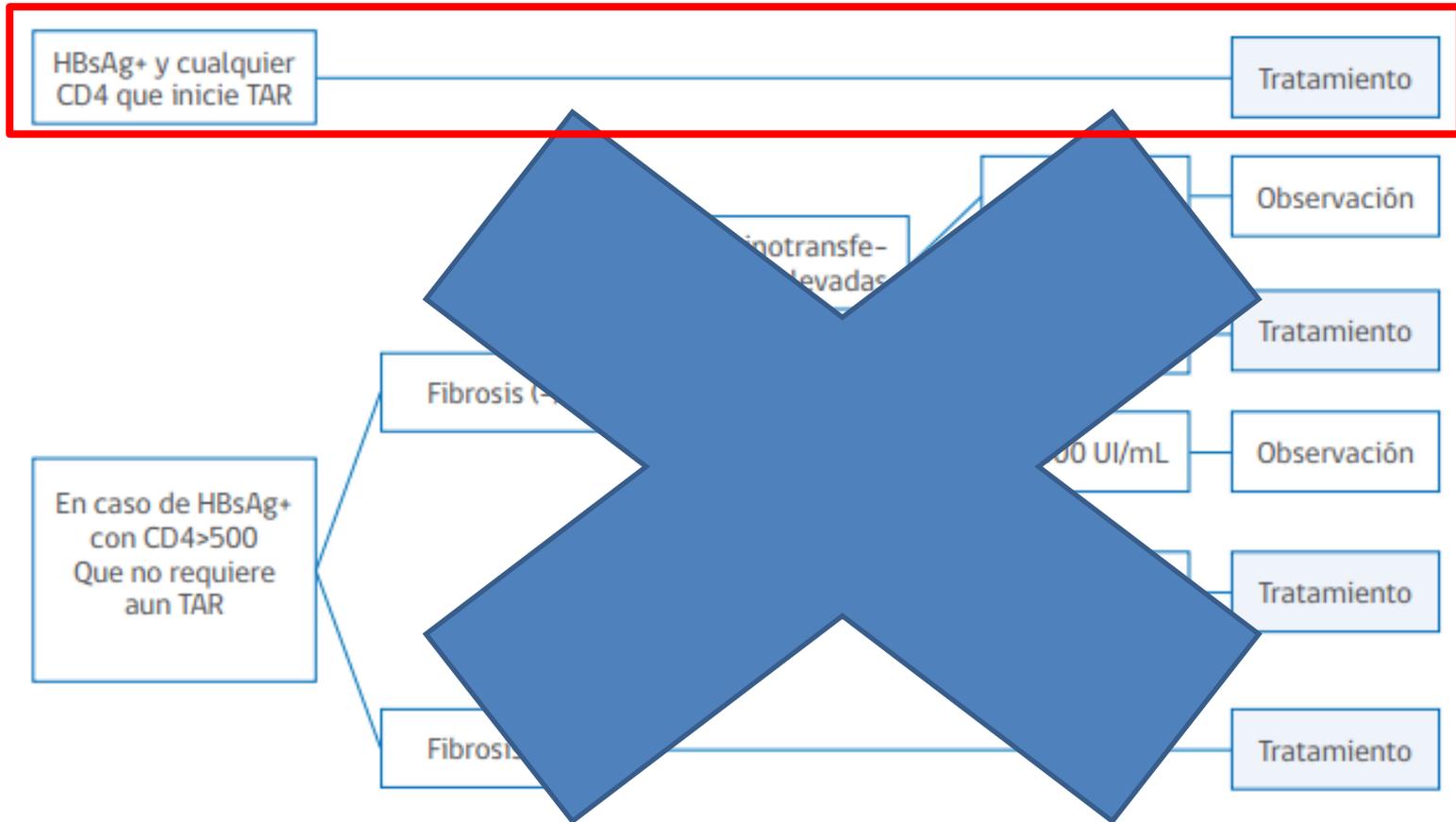
– combinación de **TDF /FTC** o **TDF + 3TC** y un tercer fármaco activo frente al VIH

– Si está contraindicado el TDF, el fármaco de elección es el entecavir ajustado según

- Función renal
- Fracaso previo a 3TC (0.5 mg/d en pacientes sin exposición a 3TC, 1 mg/d para el resto).

Coinfección HIV/VHB

FLUJOGRAMA 3. TRATAMIENTO EN COINFECTADOS VIH/VHB



TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Riesgo Reactivación VHB-Rituximab HBsAg (-) y Ac-HBc (+) (VHB CURADA)

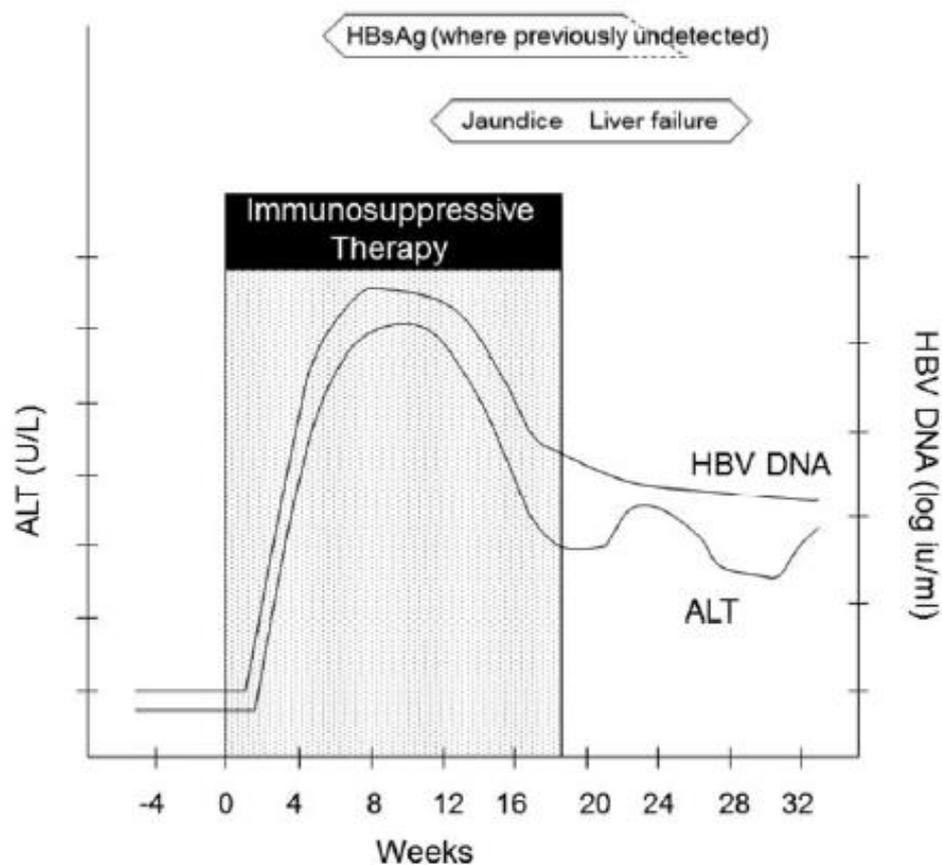
Study region	Study nature	No. of patients	HBV reactivation rate	Definition of HBV reactivation
Hong Kong[17]	Retrospective	23	23.8%	HBsAg seroreversion
Japan[27]	Retrospective	56	8.9%	HBsAg seroreversion
Asia-Pacific[28]	Retrospective	178	9.6%	HBsAg seroreversion
Taiwan[29]	Prospective	150	11.3%-18.9%	Multiple virologic endpoints
Hong Kong[16]	Prospective	63	41.5%	Detectable HBV DNA

HBsAg: Hepatitis B surface antigen; HBV: Hepatitis B virus.

Wai-Kay Seto. Hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapy: Appropriate risk stratification. World J Hepatol. 2015 Apr 28; 7(6): 825–830.

Recent US Food and Drug Administration Warnings on Hepatitis B Reactivation With Immune-Suppressing and Anticancer Drugs: Just the Tip of the Iceberg?

Adrian M. Di Bisceglie,¹ Anna S. Lok,² Paul Martin,³ Norah Terrault,⁴ Robert P. Perrillo,⁵ and Jay H. Hoofnagle⁶



Recent US Food and Drug Administration Warnings on Hepatitis B Reactivation With Immune-Suppressing and Anticancer Drugs: Just the Tip of the Iceberg?

Adrian M. Di Bisceglie,¹ Anna S. Lok,² Paul Martin,³ Norah Terrault,⁴ Robert P. Perrillo,⁵ and Jay H. Hoofnagle⁶

Table 3. Risk Stratification for HBV Reactivation

Therapy	HBsAg-Positive	HBsAg-Negative, Anti-HBc-Positive
Anti-CD20 Hematopoietic stem cell transplantation	Very high [‡] (20%)	Moderate (1-10%)
High-dose corticosteroids* 20 mg/d Other cytokine inhibitors (e.g., anti-CD52)	High (10-20%)	Low (< 1%)
Combination cytotoxic chemotherapy [†] (without corticosteroids) Anti-tumor necrosis factor Anti-rejection therapy for solid organ transplant recipients	Moderate (1-10%)	Rare
Methotrexate Azathioprine	Low (< 1%)	Rare
Androgen deprivation therapy Estrogen and progesterone blockers	No known effect	No known effect

Reactivación VHB/Anti-TNF

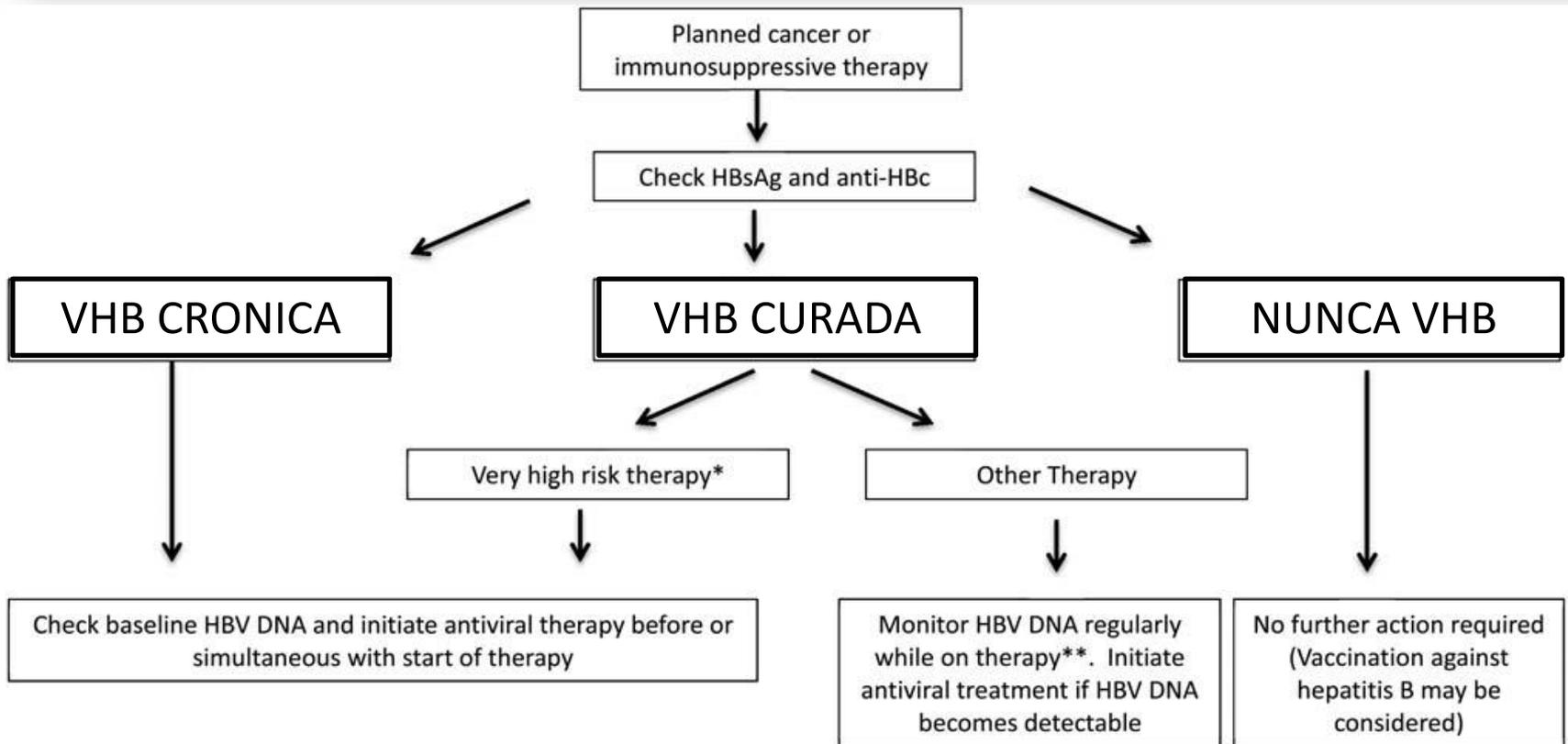
- Análisis Sistemático de casos de reactivación de VHB publicados en MEDLINE y Bases de datos.
- Se analizaron 257 casos de pacientes con marcadores de VHB positivos que estaban utilizando terapia anti-TNF.
 - **89 Pctes HBsAg+ y 168 Pctes Anti-HBc+**
 - HBsAg+: reactivación en 35 pctes (39%)
 - Fue mayor en pacientes con uso previo de inmunosupresores (23% vs 62%, $p=0,033$)
 - Fue menor en los que recibieron profilaxis previa (23 vs 62%, $p=0,003$)
 - Hepatitis Fulminante en 5 pacientes (4 muertos)
 - Infliximab se asocia con un mayor rango de daño hepatico comparado con etanercept.
 - AntiHBc +: reactivacion 9 pctes (5%) . 1 muerto de Hepatitis fulminante

Inmunosupresores y Riesgo de Reactivación VHB

HBs Ag-positivo (VHB CRONICA)	HBs Ag-Negativo Anti-HBc- Positivo (VHB CURADA)
Corticoesteroides Anti CD20 (Rituximab, Ofatumumab) Transplante M.O. Anti-TNF Antraciclinas Quimioembolización Transarterial por HCC Metotrexate Ustekinumab Inhibidores de Tyrosine Kinasa	Anti CD20 (Rituximab, Ofatumumab) Transplante M.O. Anti-TNF Quimioembolización Transarterial por HCC Metotrexate

Wai-Kay Seto. Hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapy: Appropriate risk stratification. World J Hepatol. 2015 Apr 28; 7(6): 825–830.

Recent US Food and Drug Administration Warnings on Hepatitis B Reactivation With Immune-Suppressing and Anticancer Drugs: Just the Tip of the Iceberg?



**Very high risk therapies include the use of anti-CD20 or Hematopoietic Stem Cell Transplantation (see Table 3)*

***Frequency of monitoring between monthly and every 3 months*

American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy

K. Rajender Reddy,¹ Kimberly L. Beavers,² Sarah P. Hammond,³ Joseph K. Lim,⁴ and Yngve T. Falck-Ytter⁵

- 1. Es necesario profilaxis antiviral en ptes con AgHBs (+) que irán a terapia inmunosupresora?**
- 2. Es necesario profilaxis antiviral en ptes con AgHBs (-) y AcHBc (+) que irán a terapia inmunosupresora?**

Grupo de MUY ALTO RIESGO (>20% reactivación)

- AgHBs(+) o AgHBs(-)/AcHBc(+): Rituximab o Ofatumumab

Grupo de ALTO RIESGO (>10% reactivación)

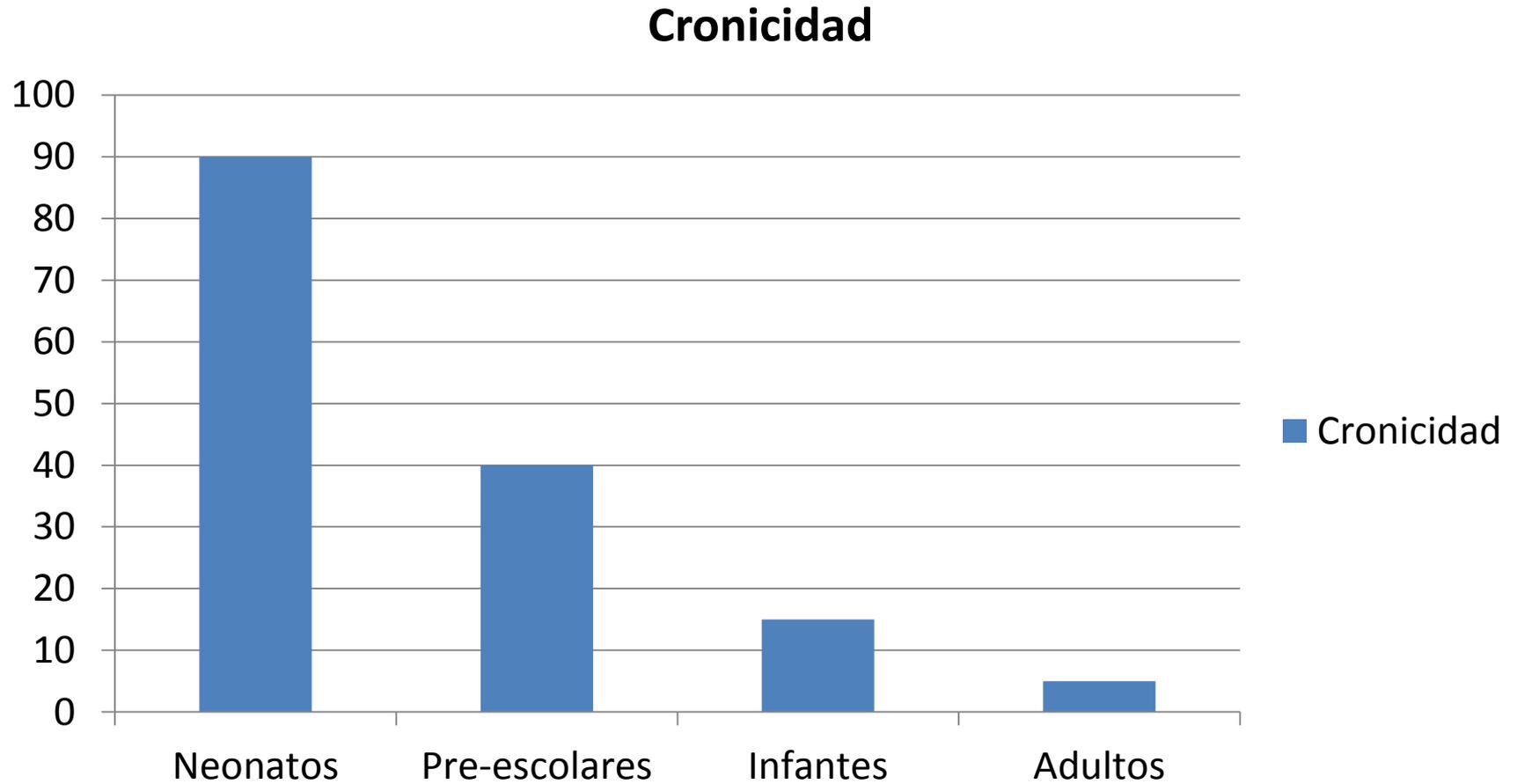
- AgHBs (+): Derivados de Antraciclina (Doxorubicin, Epirubicin)
- AgHBs(+): Prednisona > 20g/d por > 4 sem o Anti CD52 Alentuzumab

EMBARAZADAS Y RECIEN NACIDOS

Transmisión VHB

- In útero (<10%)
- En el momento del nacimiento:
 - Madre HBsAg (+) y HBeAg (+): 85%
 - Madre HBsAg (+) y HBeAg (-): <10%
- Después del Nacimiento:
 - Lactancia no esta asociada a la trasmisión
 - Puede estar relacionada con escarificaciones o otras exposiciones parenterales

Cronificación VHB según la Edad de infección



Impacto de VHB en embarazo

- Asociación con diabetes gestacional y Apgar bajo
- Amenaza de parto pretermino
- HDA por varices esofágicas previo al parto
- Cirrosis Hepática (Cirrosis con embarazo vs Cirrosis no embarazo):
 - Aumento de descompensación
 - (63,6% vs 13,6%; p=0,001)
 - Mayor mortalidad materna
 - (7,8 % vs 2,5%; p:0,001)

Tse KY Journal Hepatol . 2005

Lao TT. Diabetes Care. 2003

Rasheed SM. Int J Gynaecol Obstet 2013

Impacto de VHB en embarazo

- Empeoramiento del daño hepático en la mayoría de las mujeres
- Incremento global de la mediana de cifras de DNA-VHB durante el embarazo
- Mediana de cifras de ALT disminuye durante el embarazo
- Incremento en ALT (x3) post parto
- Reporte de casos de hepatitis severa post parto

Terrault NA. Sem Liver Dis. 2007; supl 1): 18-24

Soderstrom A. J. Infect Dis 2003;35: 814-819

Borg MJ. J. Viral Hep 2008; 15; 37-41

Screening

- El objetivo es la prevención de la transmisión perinatal
- Se recomienda tamizaje universal HBsAg
 - En el primer trimestre
 - En el momento del ingreso hospitalario para el parto
- Se requiere una apropiada implementación y monitorización de la practica hospitalaria para eliminar la transmisión perinatal.

Drogas Antivirales VHB y Embarazo

Fármaco	Categoría recomendación en Embarazo	Comentario
IFN Alfa	C	No recomendada
Peg-INF alfa	C	No recomendada
Adefovir	C	No recomendada
Entecavir	C	No recomendada
Lamivudina	C	Datos de seguridad en humanos, Riesgo de resistecia
Telbivudina	B	Seguro en embarazadas. Riesgo de Resistencias
Tenofovir	B	Uso seguro en Embarazadas. Droga de primera linea

Trasmisión vertical VHB

DNA VHB	Transmisión
10^6 cp/ml	3%
10^7 cp/ml	5,5%
10^8 cp/ml	9,6%

**Iniciar terapia Antiviral en 2º o 3º trimestre con:
DNA-VHB > 200.000 UI (10^6 cp/ml)**

Prevención de la transmisión perinatal VHB

- RN de madre HBsAg (+) deben recibir:
 - IgHB y Vacuna antes de las 12 primeras horas (IM en diferentes muslos)
 - Dos dosis de vacuna al mes y 6 meses después de la primera dosis

	Sin Inmunoprofilaxis	IgHB y Serie de Vacunas VHB
HBeAg POSITIVO	70-90%	5-10%
HBeAg NEGATIVO	10-40%	<5%

Fallo en profilaxis

- Infección intrauterina
- HBeAg positivo (madre)
- Elevada CV VHB (mayor a 200.000 UI/ml)
- HBs mutante (mutante escape)
- Huesped inmunocomprometido
- Relacionado con Vacuna (mal conservada, esquema incompletos)

Sa-nguanmoo P,, et al. J Med Virol 2012;84:1177-1185

Wiseman E, et al. Med J Aust 2009;190:489–92

Song YM, et al. Eur J Pediatr 2007;166:813-18

Zou H, et al. J Viral Hepat 2012;19:e18–25

Lactancia

- No incrementa el riesgo de infección en lactante
- IgHB y Vacuna VHB son protectoras
- La lactancia no esta contraindicada en madres NAIVEs a tratamiento

Resumen de las recomendaciones en VHB y embarazo

1. Se recomienda el tamizaje universal de hepatitis B a todas las mujeres embarazadas durante el primer trimestre del embarazo. **Grado de recomendación A**
2. No se recomienda cambiar la vía del parto en mujeres embarazadas para disminuir la posibilidad de transmisión vertical, pero sí evitar procedimientos invasivos como amniocentesis. **Grado de recomendación B**
3. La prevención de la transmisión vertical se realiza administrando IgHB 0,5 mL im al recién nacido de toda madre con HBsAg positivo antes de las 12 h del parto, simultáneamente con la primera dosis de vacuna de hepatitis B en un sitio diferente. **Grado de recomendación A**
4. Se recomienda la determinación de carga viral en mujeres embarazadas con hepatitis crónica por VHB entre las 28-30 semanas de embarazo para poder evaluar la necesidad potencial de terapia antiviral en el tercer trimestre. En pacientes con HBsAg y HBeAg que además tengan alta carga viral (mayor de 100.000.000 IU/mL) pueden beneficiarse de uso de tenofovir 300 mg/d comenzando 6 a 8 semanas antes de la fecha probable del parto. **Grado de recomendación C**

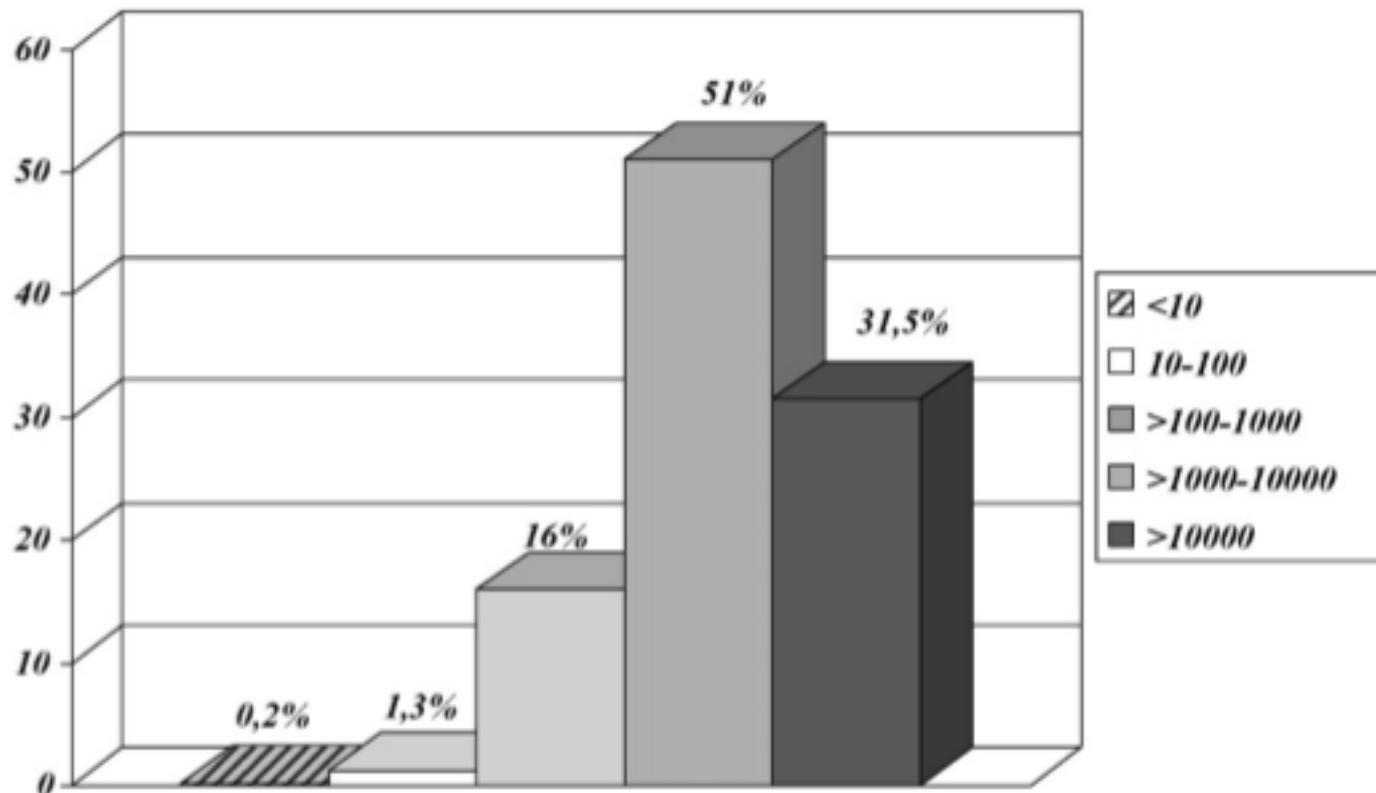
5. La lactancia materna no se debe suspender en las madres con hepatitis B si el hijo recibió profilaxis con HBIG y vacuna al nacer. ***Grado de recomendación C***
6. El uso de tenofovir es seguro durante la lactancia materna. ***Grado de recomendación C***
7. A los recién nacidos de una madre HBsAg positivo se debe determinar HBsAg al año de edad, independientemente de haber recibido profilaxis. ***Grado de recomendación B***

VACUNA VHB

- **Eficacia:** 90 - 95 % prevención de infección
 - 1 y 2 dosis: 70 - 90 % de protección
 - 3° dosis: > 95 % de protección
- **Títulos protectores antiHBsAg ≥ 10 mUI/ml.**
- **Duración de la Inmunidad**
 - Se estima más de 20 años

Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination in a cohort of Italian healthy adolescents

Andrea Gabbuti^a, Luisa Romanò^b, Pierluigi Blanc^a, Francesca Meacci^a,



Gabbuti A, Romanò L, Blanc P, *et al* (2007). «Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination in a cohort of Italian healthy adolescents». *Vaccine* **25** (16): 3129-32.

Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination in a cohort of Italian healthy adolescents

Andrea Gabbuti^a, Luisa Romanò^b, Pierluigi Blanc^a, Francesca Meacci^a,

Table 2

Anti-HBs concentrations (mIU/ml) in 228 individuals vaccinated as adolescents in 1992 and retested in 1999 and in 2003

Year of testing	Anti-HBs (mIU/ml)				GMT
	<10	10–100	>100–1000	>1000	
1992	1 (0.4)	3 (1.3)	37 (16.2)	187 (82.1)	3491.1
1999	13 (5.7)	58 (25.5)	97 (42.5)	60 (26.3)	226.9
2003	20 (8.8)	83 (36.4)	94 (41.2)	31 (13.6)	124.1

Values in parenthesis are in percent.

Gabbuti A, Romanò L, Blanc P, *et al* (2007). «Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination in a cohort of Italian healthy adolescents». *Vaccine* **25** (16): 3129-32.

GRACIAS