

# PATOLOGIA INFECCIOSA POR VHB

Nuria Rudi Sola. Servicio de Farmacia. Hospital General de Granollers. Barcelona

Anna Estefanell Tejero. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Parc Tauli. Sabadell

## 1-EPIDEMIOLOGIA

La Organización Mundial de la Salud estima en 2.000 millones el número de personas infectadas por el virus de la hepatitis B (VHB) en el mundo, con 350-400 millones de infectados crónicamente, lo que supone una prevalencia de algo más del 5% de la

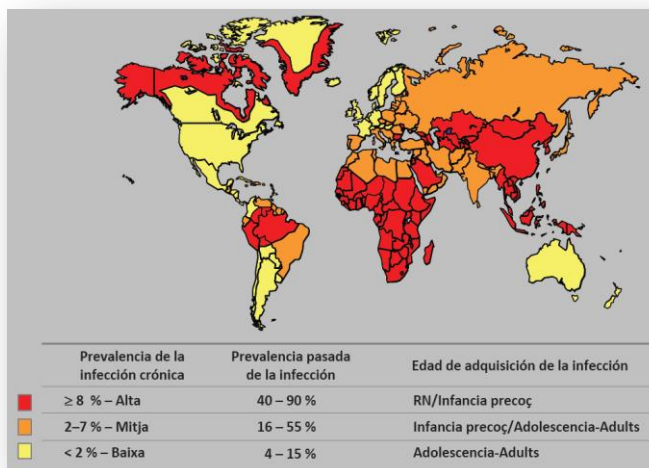


Figura 1: Distribución mundial de la prevalencia de infección crónica por VHB.

población mundial. España tradicionalmente se ha clasificado entre los países de endemidad intermedia (prevalencia de antígeno de superficie del VHB (HBsAg) entre el 2 y el 7% de la población general) (Figura 1). Sin embargo, desde la introducción de la vacuna en el calendario de vacunaciones del Sistema Nacional de Salud en la década de 1990, la incidencia de hepatitis B ha disminuido notablemente. No obstante, el incremento en la llegada de inmigrantes procedentes de países con alta endemidad como África subsahariana, Europa del este y Sudeste asiático, ha incrementado la prevalencia de HBsAg a niveles de un 8%.

El espectro de la enfermedad crónica es muy variable y abarca desde el portador inactivo hasta el paciente con hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular.

El VHB es responsable de más de 600.000 muertes al año en el mundo, siendo el segundo carcinógeno más importante descrito tras el tabaco. Es también la causa más frecuente de hepatocarcinoma en el mundo y la tercera causa en

España, siendo responsable del 5-10% de los trasplantes hepáticos en nuestro país.

La prevención es posible gracias a la vacunación y al tratamiento farmacológico de los pacientes infectados por el virus.

## 2-VIROLOGÍA

El VHB pertenece a la familia Hepadnaviridae. Existen 8 genotipos denominados de la A a la H con distribución geográfica diferente (Figura 2).

La partícula viral completa, también conocida como partícula Dane, tiene un tamaño aproximado de 42nm. Presenta una cubierta o envoltura lipídica donde

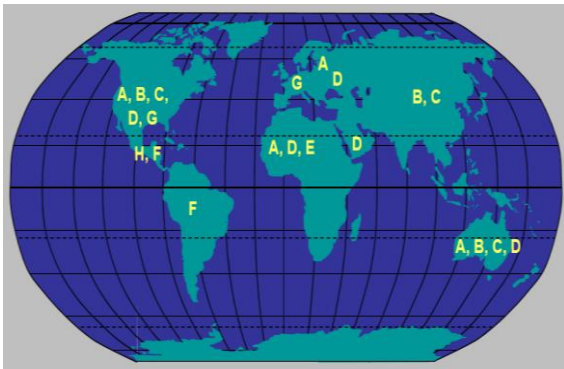


Figura 2: Distribución mundial de los diferentes genotipos del VHB.

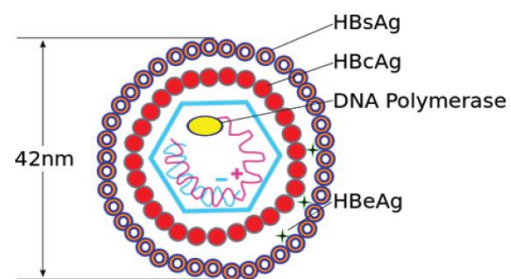


Figura 3: Partícula de Dane

se localiza el antígeno de superficie (HBsAg). En su interior se encuentra la nucleocápside conocida como “core” que contiene el DNA viral, y la enzima polimerasa viral, importante en la replicación del virus. Este complejo es rodeado por los antígenos del core (HBcAg) y el antígeno e (HBeAg) (Figura 3).

## 3-MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

El VHB es unas 100 veces más infeccioso que el virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH). Se encuentra en sangre y fluidos corporales tales como semen, secreciones vaginales, leche materna, saliva, sudor y lágrimas, pudiendo vivir fuera del organismo humano en materiales contaminados u otras superficies durante más de una semana.

El VHB se transmite por contacto con la sangre o los líquidos corporales de una persona infectada. La transmisión es vertical cuando se transmite de madre a hijo durante la gestación o en el momento del parto, y horizontal cuando se transmite de una persona a otra (transfusión de sangre o hemoderivados, inoculación percutánea del virus en las personas que usan drogas por vía parenteral y comparten agujas, contacto sexual, etc.).

#### **4-HISTORIA NATURAL**

El VHB es un virus hepatotropo capaz de producir enfermedad hepática aguda y crónica.

Tras un primer contacto con el VHB se produce una hepatitis aguda caracterizada por la positivización del HBsAg y la aparición de anticuerpos frente al core (HBcAc) predominantemente de tipo IgM. El HBeAg también puede ser detectado en la mayoría de los pacientes con infección aguda. Los niveles circulantes de DNA del VHB (DNA-VHB) son muy altos y los niveles de alaninoaminotransferasa (ALT) comienzan a aumentar cuando se establece la replicación viral, como resultado de la respuesta inmune contra los hepatocitos infectados.

El periodo de incubación puede durar entre 6 semanas y 6 meses. La sintomatología es inespecífica, con fiebre, dolor muscular y/o articular, reacciones cutáneas y cansancio. Si la transmisión de la infección ha sido vertical, el 10% de los casos se curarán, eliminado el HBsAg y formando anticuerpos frente al mismo (HBsAc), mientras que el 90% de los casos pasarán a un estado de infección crónica definida por la presencia de HBsAg en el suero del paciente durante más de 6 meses. Si la transmisión ha sido horizontal, la tasa de curación será en torno al 95% y tan sólo un 1-5% de los casos pasarán a infección crónica.

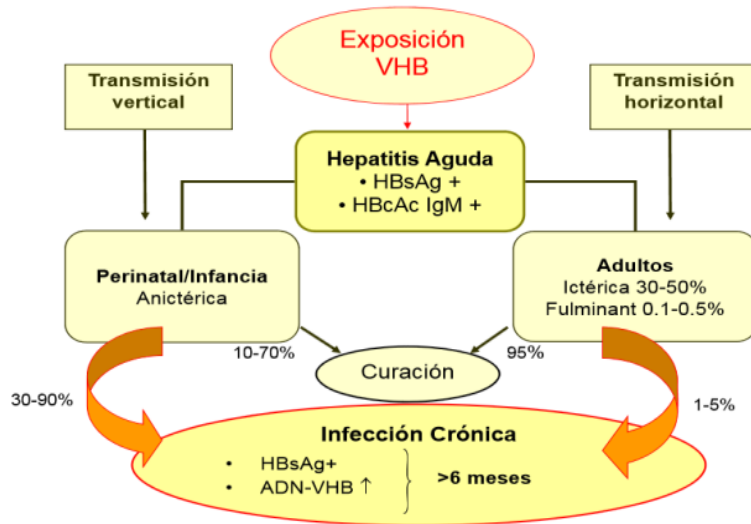


Figura 45: Historia natural de la infección por VHB.

La hepatitis crónica por VHB es una enfermedad hepática que, en aproximadamente el 30% de los pacientes, evolucionará a cirrosis hepática y enfermedad hepática terminal (Figura 6).

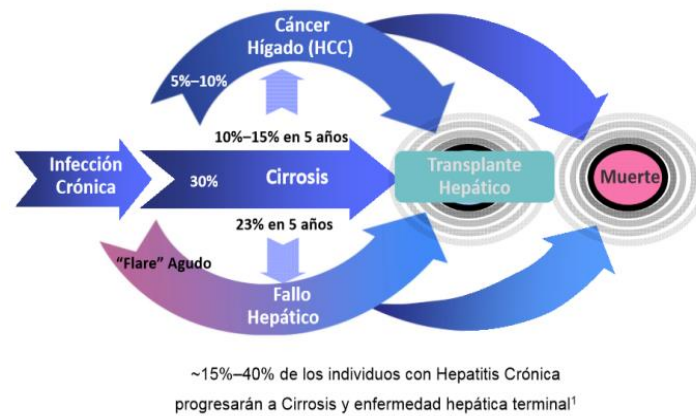


Figura 56: Progresión de la infección crónica por VHB.

Los factores que favorecen la progresión a cirrosis y hepatocarcinoma son virales (replicación viral activa, genotipos C>B), del paciente (edad avanzada, sexo masculino, historia familiar de hepatocarcinoma) y ambientales (coinfección por otros virus como el virus de la hepatitis C, hepatitis D o VIH y el consumo de alcohol).

La infección crónica por VHB es un proceso dinámico, caracterizado por fases replicativas y no replicativas, según el grado de interacción entre el virus y el huésped (Figura 7).

#### Fases de la infección crónica por VHB:

- A. **Inmunotolerante o tolerancia inmune:** Es una fase muy contagiosa por presentar niveles elevados de DNA-VHB. La formación de anticuerpos frente al HBeAg (seroconversión HBeAc) es muy baja. El daño hepático es mínimo con progresión lenta o nula de la fibrosis. Su duración puede ser de 20-30 años en el caso de la infección perinatal o adquirida en la infancia y más corta en la infección producida en la adolescencia o en la edad adulta.
- B. **Aclaramiento inmune:** Se caracteriza por HBeAg positivo, un descenso de los niveles de DNA-VHB, unos valores de ALT elevados o fluctuantes y un aumento del daño hepático con progresión de la fibrosis. La seroconversión es frecuente en mujeres, con baja carga viral (niveles bajos de DNA-VHB), valores altos de ALT y marcada actividad necroinflamatoria. Los pacientes que se mantienen en esta fase durante años tienen más riesgo de progresión a cirrosis y hepatocarcinoma. En esta fase está indicado el tratamiento antiviral.
- C. **Portador inactivo:** Esta fase se define por tener HBeAg negativo y HBeAc positivo, carga viral baja (normalmente <2.000UI/ml) y valores de ALT persistentemente normales. Su pronóstico a largo plazo es bueno. La pérdida espontánea del HBsAg se produce en el 1-3% de los pacientes tras varios años de valores indetectables de DNA-VHB.
- D. **Reactivación:** Aumento de la replicación viral. Se observa un incremento de DNA-VHB y ALT. En esta fase está indicado el tratamiento antiviral.
- E. **Resolución:** Pérdida del HBsAg con o sin formación de anticuerpos. Los valores de ALT son normales y el DNA-VHB indetectable.

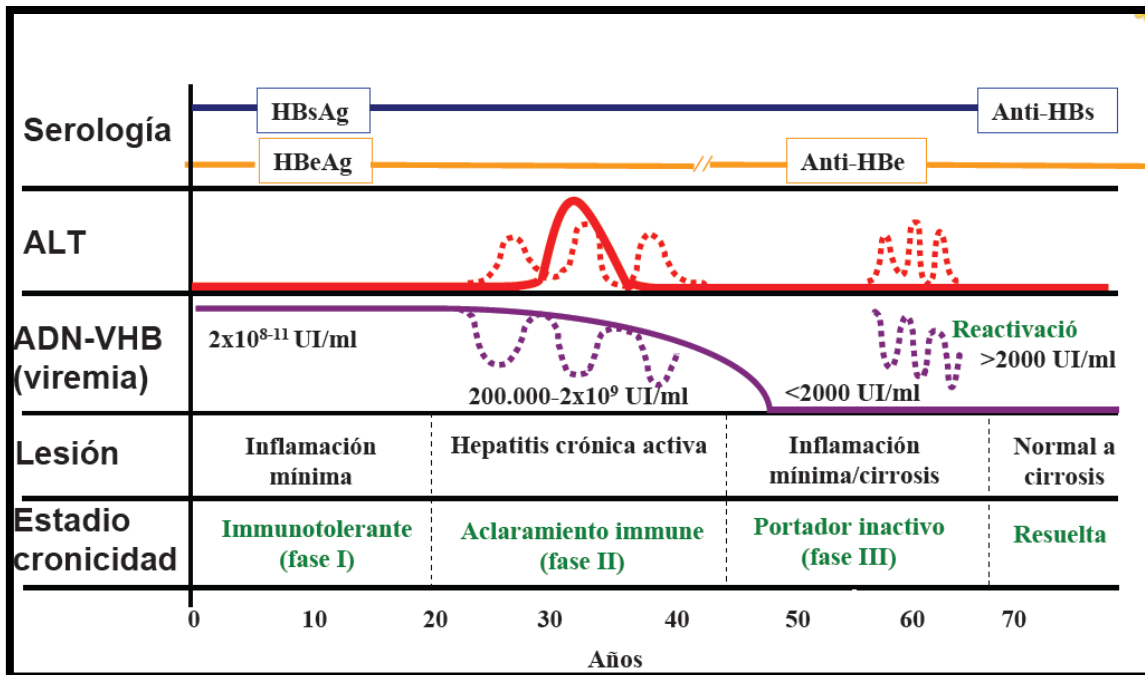


Figura 67: Fases de la infección crónica por VHB

Se diferencian dos tipos de hepatitis B crónica: la antígeno E positivo (HBeAg+) y la antígeno E negativo (HBeAg-), siendo esta última una variante mutada del virus que no expresa el antígeno E. Las características de cada una de ellas se recogen en la tabla 1:

Hepatitis B crónica E+	Hepatitis B crónica E-
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infección crónica clásica</li> <li>▪ Respuesta inmunológica inadecuada</li> <li>▪ Persistencia de HBsAg y HBeAg &gt; 6 meses</li> <li>▪ Niveles DNA mayores y mayor infectividad</li> <li>▪ Lesión hepática progresiva</li> <li>▪ Seroconversión HBe (10-15% anual) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mayor edad</li> <li>▪ Valores elevados ALT</li> <li>▪ Genotipo B</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Distribución geográfica según el genotipo (B, C, D)</li> <li>▪ Forma predominante Sur Europa</li> <li>▪ Mutante precore</li> <li>▪ Mayor edad</li> <li>▪ Hepatopatía más avanzada</li> <li>▪ Cirrosis más frecuente</li> <li>▪ Remisión espontánea poco frecuente</li> <li>▪ Evolución muy heterogénea <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ↑↑ALT persistente y DNA intermedio-alto (30-40%)</li> <li>▪ ↑↑ALT transitorias y DNA bajo (45-60%)</li> </ul> </li> </ul>

Tabla 1: Características de los tipos de infección crónica por VHB.

## 5-DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la hepatitis B se basa en estudios serológicos, bioquímicos, virológicos e histológicos, y en la exclusión de otras causas de daño hepático, como el virus de la hepatitis C.

En el 50% de los casos la infección es asintomática, tan sólo en un 30% se produce cansancio y dolor en el hipocondrio derecho en el 20% de los pacientes. En la exploración se observa hepatomegalia en el 25% de los pacientes.

### 1) Marcadores serológicos:

**HBsAg:** antígeno de superficie del VHB. Marcador general de infección. Si persiste durante más de 6 meses se considera que la infección se ha cronificado.

**HBsAc:** anticuerpo frente al antígeno de superficie. Indica inmunidad y/o curación cuando es tipo IgG y hepatitis aguda cuando es de tipo IgM

**HBeAg:** antígeno E. Marcador de replicación viral. En los virus con mutante precore no se expresa (hepatitis HBeAg-).

**HBeAc:** anticuerpo frente al antígeno E.

Hablamos de "seroconversión" cuando se forman anticuerpos frente a antígenos del virus como el de superficie (S) o el E.

Los marcadores serológicos cambian según la fase de la enfermedad en la que se encuentra el paciente:

- **Hepatitis B aguda:** HBsAg+, HBcAc IgM+
- **Contacto con el virus-Infección pasada y curada:**

HBsAg-, HBcAc+, HBsAc+

- **Vacunado:** HBsAc+ (resto de marcadores serológicos negativos)
- **Hepatitis B crónica (infección no curada):**

### HBsAg+ >6 meses



- **Sin replicación viral. Portador inactivo** (riesgo de reactivación)
- **Con replicación viral. Fase de tolerancia inmune**
- **Con replicación viral. Fase de hepatitis B crónica**



- 2) Marcadores virológicos: La presencia de **DNA-VHB** en sangre indica que hay replicación activa del virus. Permite diagnosticar la fase replicativa en la que se encuentra el virus, ayuda en el pronóstico de la enfermedad hepática y sirve como indicador de inicio de tratamiento y para su monitorización.
- 3) Marcadores bioquímicos: El nivel de ALT proporciona información acerca de la actividad necroinflamatoria en el hígado. Su grado de elevación ayuda en la indicación de tratamiento farmacológico.
- 4) Marcadores histológicos: biopsia hepática y métodos no invasivos (Índice Forns, Fibroscan). Permiten conocer el grado de necroinflamación del hígado y el grado de fibrosis. Sirven además para confirmar el diagnóstico y guían en la decisión de iniciar tratamiento.

### Cribado de la Hepatitis B

Dado que la infección crónica por VHB es casi incurable, se hace necesario determinar la presencia o no del virus en grupos de riesgo para el contagio o en pacientes con riesgo de reactivación de la infección. El parámetro que se utiliza para "buscar el virus" es el HBsAg.

¿En qué personas hay que realizar pruebas de cribado? En personas con alteración de parámetros hepáticos en las analíticas de rutina y en grupos con riesgo de contagio (Tabla 2).

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Personas nacidas en áreas de endemiciat elevada e intermedia (inmigrantes / adopciones)</li> <li>▪ Recién nacidos de madres HBsAg+ o hepatitis aguda durante el embarazo</li> <li>▪ Gestantes</li> <li>▪ Contactos sexuales y contactos familiares de pacients portadores</li> <li>▪ Conductas sexuales de riesgo: homosexuales masculinos, heterosexuales con múltiples parejas, prostitutas, antecedentes de ETS</li> <li>▪ Personal sanitario</li> <li>▪ Personal no sanitario con profesiones de riesgo elevado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adictos a drogas por vía parenteral</li> <li>▪ Pacientes en hemodiálisis</li> <li>▪ Pacientes en programas de trasplante</li> <li>▪ Pacientes en tratamiento inmunosupresor</li> <li>▪ Politransfundidos</li> <li>▪ Internos de prisiones o instituciones cerradas</li> <li>▪ Viajeros a países de elevada endemiciad</li> <li>▪ Pacientes infectados por VHC o HIV</li> <li>▪ Pacientes con elevación crónica de las transaminasas</li> </ul>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabla 2: Grupos de riesgo de infección por VHB

## 6-TRATAMIENTO HEPATITIS B

### 6.1-Objetivo del tratamiento

El objetivo final del tratamiento a largo plazo de la hepatitis B crónica es mejorar la calidad de vida y la supervivencia, evitando la progresión a cirrosis y el desarrollo de descompensación hepática (ascitis, encefalopatía hepática, varices esofágicas, hemorragia digestiva alta, plaquetas bajas, bilirrubina alta, albúmina baja), carcinoma hepatocelular y muerte. Este objetivo se consigue manteniendo a los pacientes con carga viral indetectable. La infección por VHB no puede ser erradicada debido a la persistencia del DNA circular covalente cerrado (DNAccc) en el núcleo de los hepatocitos infectados, lo que explica la reactivación del virus después de periodos de carga viral indetectable. De manera que no se puede hablar de curación virológica (ya que no se erradica el DNAccc) sino de curación inmunológica, definida como la pérdida del HBsAg y niveles indetectables de DNA-VHB.

Los objetivos a alcanzar durante el tratamiento son los siguientes:

- El objetivo ideal es la pérdida persistente del HBsAg, con o sin aparición de anticuerpos para este antígeno (anti-HBs).
- En pacientes con antígeno E positivo: desarrollar anticuerpos frente a este (HBeAc) de forma persistente (seroconversión).

- En pacientes HBeAg positivo sin seroconversión y en pacientes HBeAg negativo: mantener niveles indetectables de DNA-VHB.

## 6.2-Indicaciones de tratamiento

La indicación de tratamiento es la misma para pacientes HBeAg positivos y negativos. Tal y como se ha descrito anteriormente, el tratamiento sólo está indicado en la fase de aclaramiento inmune y en la de reactivación. Como norma general, el tratamiento está indicado si los valores de ALT están elevados, los valores de DNA-VHB son superiores a 2.000 UI/mL y existe actividad necroinflamatoria y/o fibrosis moderada o avanzada.

## 6.3-Opciones de tratamiento

Existen 2 tipos de fármacos para el tratamiento de la hepatitis B crónica, el interferón pegilado  $\alpha$  (PegINF) y los análogos de nucleósidos o nucleótidos (AN). En la [Tabla 3](#) se recogen las principales características de estos fármacos, así como su dosificación en pacientes adultos.

Con formato  
(Predetermina

Los interferones son unas proteínas producidas naturalmente por el sistema inmunitario como respuesta a agentes patógenos. El PegINF es una molécula sintética que estimula la respuesta inmune natural frente al virus y que presenta actividad antiviral directa limitada.

Los nucleótidos y los nucleósidos son moléculas que forman parte del DNA. Los AN mimetizan estas moléculas ocupando su sitio, haciendo que la formación del DNA del virus no sea viable e inhibiendo así la replicación viral.

En el caso de PegINF la duración del tratamiento será de 48 semanas. En el caso de los AN:

- En los pacientes HBeAg positivos el tratamiento se debe mantener durante un año después de confirmar la seroconversión, de forma indefinida en caso de que esta no se produzca o hasta la pérdida del HBsAg.

- En los pacientes HBeAg negativos el tratamiento se debe mantener de forma indefinida. Se podría considerar parar el tratamiento en pacientes con pérdida del HBsAg.

- En los pacientes cirróticos, tanto en los HBeAg positivos como en los negativos, se recomienda tratamiento indefinido por riesgo de descompensación hepática y muerte.

Los pacientes en los que se detecte recaída tras la suspensión del tratamiento deberán reiniciar tratamiento antiviral, escogiendo el fármaco más adecuado en función del perfil de resistencias del virus.

Según recomiendan las últimas guías de práctica clínica, los fármacos que se consideran de primera línea de tratamiento son entecavir y tenofovir. El PegINF  $\alpha$ -2a se podría considerar como primera línea en pacientes HBeAg positivos, jóvenes, infectados por el genotipo A, con valores elevados de ALT y moderadamente elevados de DNA-VHB, aunque estos pacientes también son los que consiguen mejores respuestas con los AN.

### **6.3.1-Interferón pegilado $\alpha$**

La dosis recomendada es de 180  $\mu$ g a la semana. Sus principales ventajas son la duración finita del tratamiento (48 semanas), la ausencia de resistencias y la mayor posibilidad de pérdida del HBsAg. Los principales inconvenientes son la vía de administración subcutánea y los frecuentes e importantes efectos secundarios.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con cirrosis compensada por el riesgo de aparición de brotes de necroinflamación hepática durante el tratamiento. Está contraindicado en cirrosis hepática descompensada por riesgo de complicaciones. También está contraindicado en pacientes con enfermedades neurológicas o psiquiátricas graves, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardíacas graves, historia previa de convulsiones o citopenias.

### **6.3.2-Entecavir**

Es un análogo de nucleósido con alta potencia antiviral y con buen perfil de seguridad. La dosis recomendada es de 0,5-1mg/día que debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal.

El riesgo de desarrollo de resistencias a este fármaco es bajo aunque la aparición de resistencias es frecuente en pacientes tratados previamente con lamivudina,.

### **6.3.3-Tenofovir (disoproxilo fumarato)**

Es un análogo de nucleótido de alta potencia antiviral. Su perfil de toxicidad es bueno aunque ocasionalmente se han descrito casos de alteración de la

función renal y de la densidad mineral ósea. Estos efectos secundarios a tenofovir son menos frecuentes con tenofovir alafenamida, pero en España aún no está comercializado un medicamento que contenga sólo este principio activo, sólo existe en combinación en un medicamento para tratamiento del VIH.

La dosis recomendada es de 245mg/día que debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal.

El riesgo de desarrollo de resistencias a este fármaco es muy bajo.

#### **6.3.4-Lamivudina**

Es un análogo de nucleósido cuya tolerancia y seguridad son muy buenas. La dosis recomendada es de 100mg/día que debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal.

Su mayor inconveniente es la elevada frecuencia de aparición de variantes resistentes, por lo que no debe considerarse como tratamiento de primera línea. Su papel quedaría relegado a casos de profilaxis del VHB (ver punto 1.6.8). No se recomienda su uso en pacientes cirróticos.

#### **6.3.5-Adefovir**

Es un análogo de nucleótido cuya potencia antiviral es menor a la de otros AN y que presenta la limitación del riesgo de toxicidad renal. Además, la tasa de resistencias es mayor que las de entecavir y tenofovir, por lo que no puede considerarse como fármaco de primera línea.

La dosis recomendada es de 10mg/día que debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal.

#### **6.3.6-Telbivudina**

Es un análogo de nucleósido cuyo perfil de eficacia y seguridad es bueno, pero tampoco se considera un fármaco de primera línea debido al desarrollo de resistencias, sobre todo en pacientes con carga viral basal elevada. En raras ocasiones puede aparecer miopatía durante el tratamiento.

La dosis recomendada es de 600mg/día que debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal.

Principio activo	Marcas comerciales	Dosis, pauta y forma de administración	Reacciones adversas frecuentes	Comentarios
<b>PegINF <math>\alpha</math>-2a</b>	Pegasys <sup>®</sup>	-180 $\mu$ g/semana -Vía sc en el abdomen o muslo. -Si hay RA o IR grave, se debe reducir la dosis.	Insomnio, ansiedad, depresión, pérdida de peso, dolor de cabeza, mareos, dificultad para concentrarse, tos, diarreas, náuseas, dolor abdominal, caída de cabello, sequedad de piel, picores, dolor muscular y articular, escalofríos, fatiga, fiebre.	Contraindicado en enfermedades neurológicas o psiquiátricas graves, enfermedades autoinmunes, citopenias, cirrosis hepática descompensada, enfermedad cardíaca grave, convulsiones.  Se considera terapia de primera línea sólo en casos muy concretos.
<b>Entecavir</b>	Baraclude <sup>®</sup>	-Enfermedad hepática compensada: 0,5mg/día vo con o sin alimentos. -Enfermedad hepática descompensada: 1mg/día vo con el estómago vacío (más de 2h antes o más de 2h después de una comida) -Si IR, se debe reducir la dosis o administrar con menor frecuencia, es decir, en periodos superiores a 24h.	Dolor de cabeza, mareos, somnolencia, insomnio, vómitos, diarrea, náuseas, dispepsia, fatiga.	Terapia de primera línea.  La aparición de resistencias es frecuente en pacientes tratados previamente con lamivudina. En estos casos, la terapia de primera línea deberá ser sino con tenofovir.
<b>Tenofovir disoproxilo fumarato</b>	Viread <sup>®</sup>	-245mg/día vo con alimentos. -Si IR, se debe reducir la dosis o administrar 245mg con menor frecuencia, es decir, en periodos superiores a 24h.	Mareos, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, flatulencia, cansancio, enrojecimiento.	Terapia de primera línea.
<b>Lamivudina</b>	Zeffix <sup>®</sup> i Lamivudina EFG <sup>®</sup>	-100mg/día vo con o sin alimentos. -Si IR, se debe reducir la dosis.	Erupción, picor, dolores musculares, calambres.	No se recomienda su uso en pacientes cirróticos
<b>Adefovir</b>	Hepsera <sup>®</sup>	-10mg/día vo con o sin alimentos. -Si IR, se debe administrar con menor frecuencia, es decir, 10mg en periodos superiores a 24h.	Dolor de cabeza, diarrea, vómitos, dolor abdominal, náuseas, flatulencia, dispepsia, erupción, picor, cansancio, alteraciones renales.	Riesgo elevado de toxicidad renal
<b>Telbivudina</b>	Sebivo <sup>®</sup>	-600mg/día vo con o sin alimentos. -Si IR, se debe administrar con menor frecuencia, es decir, 600mg en periodos superiores a 24h.	Mareo, dolor de cabeza, tos, diarrea, dolor abdominal, náuseas, erupción, fatiga.	No está indicada en cirrosis hepática descompensada

Tabla 3: Fármacos con indicación para el tratamiento del VHB en pacientes adultos. IR: insuficiencia renal, RA: reacciones adversas, SC: subcutánea, VO: vía oral.

### 6.3.7-Nuevos fármacos en desarrollo (brevemente)

Debido a la dificultad para erradicar el VHB con los tratamientos actualmente disponibles, se están estudiando nuevas estrategias de tratamiento basadas en la combinación de los fármacos actuales. Por otro lado, se están desarrollando nuevos fármacos dirigidos a nuevas dianas terapéuticas del ciclo del VHB.

### 6.4-Rebote virológico durante el tratamiento

Es infrecuente en pacientes tratados con entecavir o tenofovir y suele deberse a un mal cumplimiento del tratamiento. Si el cumplimiento es bueno, el rebote virológico podría deberse al desarrollo de mutaciones que confieren resistencia a los fármacos, siendo necesario un cambio de tratamiento. Los cambios recomendados se muestran en la [Tabla 4](#) ~~Tabla 4~~.

Resistencia a	Cambio a
Lamivudina	Cambio a tenofovir o asociar lamivudina a tenofovir o cambio a emtricitabina-tenofovir
Telbivudina	Cambio a tenofovir o asociar telbivudina a tenofovir.
Adefovir	Cambio a entecavir o asociar adefovir a entecavir
Entecavir	Cambio a tenofovir o asociar entecavir a tenofovir o cambio a emtricitabina-tenofovir
Resistencia a múltiples fármacos	Cambio a tenofovir o asociar tenofovir y entecavir

Tabla 4: Cambios de tratamiento recomendados en caso de resistencia. Fuente: AASLD Guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63(1):261-83.

### 6.5-Profilaxis de la recidiva de la hepatitis B tras el trasplante hepático

En los pacientes incluidos en lista de espera de trasplante hepático, el tratamiento antiviral tiene el objetivo de llegar al trasplante con carga viral indetectable, lo que reduce el riesgo de recidiva de hepatitis B. La profilaxis postrasplante se basa en la administración de inmunoglobulina hiperinmune antihepatitis B (GGHI) junto con AN para evitar la reinfección del injerto.

No existe un protocolo universalmente aceptado sobre la dosis, frecuencia y vía de administración de la GGHI. Tampoco está bien definido el momento óptimo de su retirada después del trasplante.

### 6.6-Tratamiento en poblaciones especiales

#### 6.6.1-Pacientes coinfectados con el VIH

La infección por el VIH ejerce un efecto negativo sobre la evolución de la hepatitis B crónica. En los pacientes VIH sin infección por el VHB se debe

Con formato  
(Predeterminado)

indicar la vacunación frente al VHB si la cifra de linfocitos CD4 está por encima de 300-350/ $\mu$ L.

Las indicaciones de tratamiento son las mismas que en los pacientes sin infección por el VIH. En la mayoría de los casos se debe indicar tratamiento para las dos infecciones de forma simultánea, utilizando la combinación de emtricitabina o lamivudina con tenofovir junto con un tercer agente con actividad antirretroviral. Si el tratamiento antirretroviral no incluye fármacos con actividad frente al VHB puede utilizarse entecavir, adefovir o PegINF (valorar este fármaco sólo en los pacientes HBeAg positivo con cifras de linfocitos CD4 superiores a 500/ $\mu$ L, sin cirrosis y con buenos predictores de respuesta).

#### **6.6.2-Pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C (VHC)**

En pacientes coinfectados con el VHC se acelera la progresión de la enfermedad hepática y se incrementa el riesgo de CHC. Antes de iniciar tratamiento para el VHC debe realizarse serología para el VHB y, si ésta es positiva, deberá tratarse según las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

#### **6.6.3-Pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis delta (VHD)**

El VHD infecta únicamente a los pacientes HBsAg positivo, de manera que en todos los pacientes con hepatitis B crónica deberá determinarse si también están infectados por el VHD.

La coinfección se caracteriza por una mayor gravedad de la enfermedad hepática y una incidencia de cirrosis más elevada. El PegINF es el único medicamento aprobado para el tratamiento.

#### **6.6.4-Pacientes con insuficiencia renal crónica**

Pueden tratarse con AN siguiendo los mismos criterios que la población general y ajustando la dosis a la función renal del paciente. Se deberán utilizar fármacos con poca probabilidad de desarrollo de resistencias y con el mejor perfil de seguridad renal. Entecavir podría ser una buena elección siempre y cuando sean pacientes sin resistencia a lamivudina.

Los pacientes con trasplante renal no deben tratarse con PegINF por peligro de favorecer el rechazo del órgano trasplantado.

### **6.6.5-Pacientes con hepatitis aguda**

En pacientes que no tengan el sistema inmune comprometido, la mayoría (95%) de las hepatitis B agudas se resuelven espontáneamente sin tratamiento. Sólo en los casos de hepatitis B aguda de curso grave se debe indicar tratamiento con entecavir o tenofovir.

### **6.6.6-Embarazo**

Tenofovir y telbivudina se consideran los fármacos más seguros. PegINF está contraindicado en el embarazo.

Si la paciente tiene factores predictores de respuesta a PegINF puede indicarse este tratamiento, cuya duración limitada a 48 semanas posibilitaría después el embarazo.

En pacientes ya embarazadas se recomienda iniciar el tratamiento a partir de la semana 26-28 de gestación para prevenir la transmisión.

En todos los recién nacidos está indicada la administración de GGHI y de la vacuna específicas administradas en las 12 primeras horas de vida. Esto disminuye de >90% a <10% la probabilidad de transmisión del VHB al recién nacido.

### **6.6.7-Niños**

La mayoría de los niños con hepatitis crónica B se encuentran en la fase de tolerancia inmune y, por tanto, no requieren tratamiento.

La tasa de seroconversión espontánea del HBeAg es muy elevada en niños y, por ese motivo, se requiere un seguimiento cuidadoso de los que muestran signos de actividad de la enfermedad antes de iniciar el tratamiento e indicarlo únicamente en los niños o adolescentes con enfermedad hepática activa o potencialmente grave. Se ha utilizado interferón, lamivudina y adefovir y no se dispone de datos consistentes con la utilización de PegINF o el resto de AN.

### **6.6.8-Prevención de la reactivación de la hepatitis B en enfermos en tratamiento antineoplásico o inmunosupresor**

Antes de iniciar cualquier tratamiento inmunosupresor (quimioterapia, tratamiento para prevenir el rechazo en pacientes trasplantados o tratamiento de enfermedades autoinmunes), es obligatorio investigar la presencia de una infección por VHB, ya que puede reactivarse la infección por el debilitamiento

del sistema inmune debido a estos fármacos. Como norma general, es necesario administrar tratamiento profiláctico si el HBsAg o el DNA-VHB son positivos.

La lamivudina es el fármaco de elección para prevenir la reactivación. No obstante, en los casos con elevada carga viral basal ( $> 2.000$  UI/mL) y/o en los que se prevé que la duración del tratamiento antiviral será de más de un año, se recomienda la utilización de entecavir o tenofovir. La profilaxis debe iniciarse al menos una semana antes que el tratamiento inmunosupresor y debe mantenerse hasta 12 meses tras la finalización del mismo. Dependiendo de las circunstancias basales, puede ser necesario mantener el tratamiento antiviral durante tiempo indefinido (ej: pacientes trasplantados de medula ósea o pacientes tratados con rituximab).

Si los pacientes son seronegativos para el VHB se recomienda la vacunación antes de iniciar el tratamiento, a no ser que vayan a recibir rituximab ya que este medicamento hace que la vacuna no sea efectiva.

### **6.6.9-Prevención de la hepatitis B**

#### **6.6.9.1-Vacunación**

Los valores de HBsAc superiores a 10 UI/mL tras la vacunación garantizan una protección prolongada (posiblemente de por vida) en los sujetos sanos vacunados antes de los 40 años por lo que, en general, no es necesario administrar una dosis de recuerdo.

La vacuna es menos eficaz en mayores de 40 años, especialmente si son fumadores, obesos, neumópatas, cardiópatas, hepatópatas crónicos, síndrome de Down, inmunodeprimidos (ej: VIH, trasplantados) o padecen insuficiencia renal. En ellos se recomienda una dosis de recuerdo cuando el título de HBsAc disminuya por debajo de 10 UI/mL.

La vacunación está recomendada a nivel individual en sujetos de riesgo como recién nacidos de madres portadoras del VHB, profesionales sanitarios, cuidadores de pacientes infectados por el VHB, hemofílicos, pacientes en diálisis, personas que usan drogas por vía parenteral y personas promiscuas.

A nivel de la población general en España, el calendario vigente establece la vacunación en recién nacidos y en preadolescentes.

#### **6.6.9.2-Prevención en situaciones postexposición**

Las personas que han sufrido una posible exposición al VHB pero que tienen inmunidad natural o han sido vacunadas y tienen niveles de HBsAc superiores a 10 UI/mL son inmunes a la infección y no precisan ningún tipo de medida adicional. En el resto de los casos se debe realizar doble inmunización: inmunoglobulina y vacuna antihepatitis B.

## BIBLIOGRAFIA

1. World health Organisation Fact sheet. Disponible en: [http://who.int/mediacentre/factsheets/fs204\\_Jul2014/en/](http://who.int/mediacentre/factsheets/fs204_Jul2014/en/). Último acceso enero 2017.
2. Documento consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012). Gastroenterol Hepatol. 2012; 35(7): 512-528.
3. Fichas técnicas de medicamentos. Disponibles en <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. Consultadas en enero 2017.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012; 57(1): 167-85.
5. AASLD Guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology. 2016; 63(1): 261-83.
6. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Grupo de estudio del SIDA-SEIMC. Enero 2016.
7. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol. 2017; 66(1):153-194.
8. Tratamiento y profilaxis de la hepatitis B en pacientes inmunosuprimidos. Gastroenterol Hepatol. 2012; 35 (Espec Congr 1):1-19.