

6.10. Coinfección HBV-HIV

La coinfección HBV-HIV es frecuente, razón por la que debe investigarse la presencia de infección por HBV en todo paciente HIV (+). La coinfección puede ser manifiesta u oculta.

La historia natural de la infección por HBV en pacientes HIV (+) ha cambiado luego del advenimiento de la Terapia Antiretroviral de Alta Actividad (HAART). Previo al advenimiento del HAART, los pacientes con inmunodepresión severa presentaban un marcado incremento de la replicación del HBV con riesgo elevado de muerte por cirrosis o hepatitis colestásica fibrosante. En esta población se ha descrito la desaparición del anticuerpo anti superficie (anti-HBs) con reaparición del HBsAg en pacientes con infección supuestamente resuelta.

En los pacientes con reconstitución inmunológica por el HAART, el incremento significativo de los linfocitos CD4 aumenta la tasa de seroconversión espontánea de HBeAg a anti-HBe, lo que puede provocar brotes severos de hepatitis.

Tienen indicación de tratamiento los pacientes HIV (+) con incremento de aminotransferasas y replicación del HBV. En esta población, la biopsia hepática permite estimar la respuesta inmune de acuerdo al grado de actividad histológica. Los ensayos clínicos con interferon alfa (2a o 2b) realizados en la era pre-HAART, mostraron una respuesta virológica inferior al 10%. Sin embargo, no existen estudios con IFN alfa en pacientes con reconstitución inmunológica y recuento normal de linfocitos CD4 post-HAART. La respuesta al LAM en pacientes HIV (+) es similar a la observada en huéspedes inmunocompetentes. El LAM debe ser indicado solamente en pacientes que requieran HAART, ya que su uso aislado puede generar resistencia al HIV. La monoterapia con LAM debe ser la excepción más que la regla en pacientes HIV (+) y está restringida a aquellos con enfermedad hepática severa en los que el IFN está contraindicado. En pacientes con recuento de linfocitos CD4 ≥ 200 (con o sin HAART), es aconsejable indicar tratamiento con IFN. Cuando el recuento de linfocitos CD4 es < 200 , debe usarse LAM en combinación con HAART. El ADF en las dosis usadas (10 mg/día) no interfiere con la replicación del HIV, estando indicado en pacientes que desarrollan mutantes de escape durante el tratamiento con LAM. El Tenovir también inhibe la replicación de los mutantes de escape al LAM, pero tiene además acción sobre el HIV. Su utilidad en la coinfección HBV-HIV debe-

rá ser validada en estudios con un mayor número de pacientes

7. Trasplante renal

Los trasplantados renales con infección por HBV tienen mayor morbimortalidad y mayor riesgo de desarrollar insuficiencia hepática, por cirrosis o hepatitis colestásica fibrosante, que aquellos sin infección por HBV. Por tal motivo, los receptores de trasplante renal deben ser controlados periódicamente con pruebas de función hepática y marcadores de replicación viral. Es aconsejable utilizar esquemas de inmunosupresión asociados a baja incidencia de rechazo para minimizar el uso de corticoesteroides. El interferon alfa (2a o 2b) puede desencadenar rechazo del injerto, por lo que su uso está contraindicado en los trasplantados renales. El LAM inhibe la replicación viral en la gran mayoría de estos pacientes. El uso prolongado de LAM post-trasplante renal aumenta el riesgo de aparición de mutantes.

El ADF suprime la replicación viral en pacientes con mutantes de escape al LAM. Debido a su potencial nefrotoxicidad, la seguridad del tratamiento con ADF en trasplantados renales no ha sido aún establecida. Tampoco se ha investigado si el ADF debe ser utilizado como monoterapia, en combinación con LAM o sólo en los pacientes que escapan al LAM

8. Trasplantes intratorácicos y de médula ósea

La hepatitis B en trasplantados cardíacos y pulmonares puede deberse a una infección de novo o a la reactivación de una infección previa, manifiesta u oculta. Ambas pueden evolucionar a la cirrosis y a la muerte por enfermedad hepática durante la primer década del seguimiento post-trasplante. Se ha demostrado infección de novo en alrededor del 20% de los trasplantados cardíacos. Las repetidas biopsias endomiocárdicas parecen ser el principal factor de riesgo en la transmisión. Alrededor del 10% de los trasplantados de médula ósea con infección por HBV aparentemente resuelta pierden los anticuerpos anti-HBs luego del trasplante con reaparición del HBsAg, por efecto de la quimioterapia.

La infección por HBV debe ser investigada en todos los donantes y candidatos a trasplantes intratorácicos y de médula ósea. En los candidatos a trasplante con infección por HBV debe realizarse una biopsia hepática para evaluar la necesidad de tratamiento o de un trasplante combinado en aquellos con cirrosis. El tratamiento con interferón alfa (2a o

2b) está contraindicado en los receptores de trasplantes intratorácicos por el riesgo de rechazo del injerto que puede llevar a la muerte.

El LAM puede ser usado para el tratamiento de la hepatitis B en trasplantados intratorácicos y de médula ósea. Sin embargo, la experiencia publicada es escasa y con resultados contradictorios. El ADF ha sido propuesto para el tratamiento de los pacientes que escapan al LAM pero su eficacia y seguridad no han sido aún establecidas. En receptores de trasplante de médula ósea, se ha descrito la desaparición del HBsAg y la resolución de la infección por HBV con la utilización de donantes anti-HBs (+) por infección resuelta o vacunación previa.

9. Reactivación por quimioterapia

La recuperación de la respuesta inmune al interrumpir la quimioterapia en pacientes con cáncer e infección crónica por HBV, puede desencadenar brotes de hepatitis con necrosis hepática severa e insuficiencia hepática. Es recomendable solicitar HBsAg a todos los pacientes con cáncer antes de iniciar la quimioterapia. La experiencia con IFN alfa (2a o 2b) es escasa y poco efectiva. Mejores resultados se han obtenido con el LAM, pero su eficacia no ha sido aún definida. Se ha sugerido que los pacientes con cáncer e infección por HBV debieran recibir LAM en forma profiláctica para prevenir la reactivación post-quimioterapia.

10. Nuevas drogas

Los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de la hepatitis B se asocian a baja respuesta, efectos adversos o mutantes de escape que generan resistencia. Por lo tanto, es necesaria la disponibilidad de nuevas drogas.

El ADF reduce los niveles de HBV DNA en sangre y probablemente del DNA cerrado circular covalente (ccc-DNA) en tejido hepático. Es eficaz en pacientes infectados con la cepa salvaje, con mutante pre-core y mutantes de escape al LAM. El ADF ha sido utilizado en pacientes con cirrosis avanzada, trasplantados y coinfectados por HIV. Hasta ahora se ha reportado resistencia viral al ADF en una minoría (1%) de los tratados en forma prolongada.

No hay datos disponibles sobre el beneficio del ADF en no respondedores al IFN o al LAM. En el momento actual la mayor aplicación del tratamiento con ADF se lleva a cabo en los pacientes que desarrollaron mutantes de escape al LAM.

Estudios recientes han demostrado que el entecavir

es un potente inhibidor del HBV DNA, tanto en los infectados por la cepa salvaje, como en aquellos con mutantes pre-core o mutantes de escape al LAM.

Nuevas drogas con diferentes mecanismos acción se encuentran en fases precoces de desarrollo, siendo de gran interés para el tratamiento de la hepatitis B en un futuro próximo.

11. Profilaxis

En medicina siempre es mejor prevenir que tratar. La infección por HBV es un muy buen ejemplo del impacto de esta estrategia. Hoy disponemos no sólo de vacunas efectivas sino también de medidas higiénicas y normas institucionales que han permitido disminuir marcadamente el riesgo de transmisión en los grupos de alto riesgo.

11.1. Exposición accidental

La exposición accidental al HBV se produce por una lesión percutánea o por el contacto de mucosa o piel no intacta con tejidos, sangre u otros fluidos corporales potencialmente infectantes. Humores como las lágrimas, saliva y sudor no presentan riesgo de transmisión, salvo que estén contaminados con sangre.

La posibilidad de exposición accidental al HBV es más frecuente en los trabajadores de la salud. El uso generalizado de la vacuna HBV ha disminuido considerablemente el riesgo de contagio. En la exposición percutánea debe administrarse GGHB seguida de la aplicación de un plan de vacunación completo. En la exposición permucosa se aconseja solamente el uso de vacuna HBV con un esquema acelerado (0, 1 y 2 meses con refuerzo al año).

La vacunación de los trabajadores de la salud es obligatoria por ley en Argentina. Sin embargo, la ley vigente no establece el control de eficacia en el vacunado, así como el tiempo de revacunación.

En individuos no vacunados con exposición accidental a una fuente HBsAg (+) o desconocida, debe aplicarse GGHB seguida de un esquema completo de vacunación. Los individuos no vacunados expuestos a una fuente HBsAg (-) requieren un plan completo de vacunación. Los individuos vacunados con títulos de anti HBs >10 mUI/mL no necesitan tratamiento independientemente de la fuente. Los vacunados con títulos de anti HBs <10 mUI/mL expuestos a una fuente HBsAg positiva o desconocida, debe administrárseles GGHB seguida de un plan de revacunación. Cuando la fuente es negativa no se requiere tratamiento. No existe una política laboral

definida para los trabajadores de la salud con infección crónica por HBV.

11.2. Transmisión vertical

La transmisión vertical del HBV está dada por el contagio de la madre con infección por HBV al recién nacido en el momento del parto y es más frecuente cuando el HBeAg es positivo. En nuestro país, el *screening* del HBsAg en embarazadas no es obligatorio. Por lo tanto, es recomendable su implementación sistemática en el futuro. La infección por HBV en el recién nacido tiene un alto riesgo de evolución a la cronicidad, razón por la cual es importante prevenirla. En Argentina la vacunación para HBV es obligatoria en todos los recién nacidos desde el 01/11/00 (Resolución 940/00 del Ministerio de Salud). La primera dosis de vacuna debe aplicarse dentro de las 12 horas de vida, debiendo completarse el plan con 2 dosis sucesivas a los 2 y 6 meses de edad. Este esquema ha sido recomendado por presentar una eficacia superior al 90% en la prevención de la transmisión vertical del HBV y es particularmente relevante en poblaciones en las cuales el *screening* de las embarazadas no es obligatorio.

En las embarazadas con HBsAg (+) es aconsejable administrar GGHB al recién nacido en forma simultánea al plan de vacunación. Este esquema es utilizado en países en los que se hace el control sistemático del HBsAg en las mujeres embarazadas.

11.3. Transmisión sexual e intrafamiliar

Para evitar la transmisión sexual e intrafamiliar debieran adoptarse estrategias ya utilizadas en otros países: a) vacunación de todos los adolescentes que no hayan sido vacunados previamente; b) vacunación de los adultos que pertenezcan a los "grupos de riesgo" para HBV y c) vacunación de cónyuges y convivientes de portadores crónicos de HBV. Teniendo en cuenta que en nuestro país la vía horizontal es la forma más importante de transmisión del HBV, estas medidas podrían lograr disminuir la incidencia de infección y secundariamente el número de portadores crónicos. Debido a la alta frecuencia de la transmisión intrafamiliar en nuestro medio es recomendable realizar *screening* para HBV en todos los contactos familiares del caso índice.

11.4. Vacunación en población sana

La vacunación es la forma más eficaz para prevenir la infección por HBV y reducir así el número de portadores crónicos inactivos y pacientes con enfer-

medad hepática aguda y crónica o HCC. El esquema ideal de vacunación consiste en la administración de 3 dosis a los 0, 1 y 6 meses. El esquema acelerado (0, 1 y 2 meses) se asocia con una producción más rápida de anticuerpos pero con títulos menores a largo plazo, por lo que es necesario administrar una dosis de refuerzo al año. Los estudios serológicos previos a la vacunación no son necesarios en adultos y niños sanos pero deben ser realizados en los grupos de alto riesgo y en zonas de alta endemicidad para HBV. La investigación del anti-HBs post-vacunación no es necesaria en población sana pero sí en los grupos de riesgo o luego de la revacunación.

La respuesta a la vacuna se define por un título de anti-HBs >10 mUI/mL obtenido 1 a 3 meses luego de la tercera dosis. La protección contra la infección por HBV a largo plazo persiste aún cuando el anti-HBs no sea detectable, por lo que no es necesario administrar dosis de refuerzo en población sana. No existe consenso absoluto sobre la necesidad de administrar dosis de refuerzo en los individuos inmunocompetentes pertenecientes a los grupos de alto riesgo. La respuesta a la vacuna disminuye con la edad. La inmunogenicidad de la vacuna es menor en obesos, tabaquistas, inmunosuprimidos, cirróticos y en personas con resistencia genética. En los no respondedores, la indicación de un segundo esquema completo de vacunación es más efectiva que la administración de una sola dosis adicional. En Argentina la vacunación para HBV es obligatoria para los trabajadores de la salud desde 1992 (Ley Nacional 24151). No es necesario reiniciar un esquema de vacunación cuando entre las diferentes dosis ha pasado más tiempo que el recomendado.

Todos los niños recién nacidos después del 1/11/00 que no estén vacunados o aquellos parcialmente vacunados, deben comenzar o completar el esquema de vacunación propuesto. Las vacunas de tercera generación (HBsAg glicosilado, pre-S1) tienen mayor inmunogenicidad que las vacunas recombinantes disponibles. En la actualidad, su uso está restringido a los no respondedores a las vacunas de segunda generación y en ciertos grupos de alto riesgo. Se ha propuesto además el uso de adyuvantes que incrementan la inmunogenicidad de las vacunas de segunda generación. Actualmente, su uso está restringido a ensayos de investigación.

Los grupos de alto riesgo con indicación de vacuna son: 1) adolescentes (con o sin conductas de riesgo); 2) homosexuales o bisexuales con más de una

pareja; 3) adictos a drogas intravenosas; 4) heterosexuales con más de una pareja o antecedentes de enfermedades de transmisión sexual; 5) convivientes y contactos sexuales de pacientes con infección aguda o crónica por HBV; 6) hemodializados y pacientes con insuficiencia renal crónica -idealmente antes de ingresar a diálisis;- 7) personal y pacientes de instituciones para menores, discapacitados mentales y drogadictos; 8) pacientes que deben recibir transfusiones o factores de coagulación en forma periódica; 9) pacientes HIV (+); 10) pacientes con hepatopatías crónicas no debidas al HBV, 11) pacientes en lista de espera para trasplante de órganos o tejidos, 12) prisioneros y personal de las cárceles y 13) viajeros a países de alta endemicidad.

11.5. Vacunación en pacientes con hepatopatías crónicas no B

La infección aguda por HBV en pacientes con hepatopatías crónicas de otras etiologías puede desencadenar una insuficiencia hepática aguda. La infección por HBV en pacientes con hepatitis crónica C acelera la progresión de la enfermedad e incrementa el riesgo de HCC. La vacuna HBV está indicada en todos los pacientes con hepatopatías crónicas sin evidencias serológicas de infección por HBV. Idealmente la vacunación debe iniciarse en los estadios precoces de la enfermedad, debido a que la respuesta disminuye con la progresión de la hepatopatía crónica. En los pacientes no cirróticos y en aquellos con cirrosis compensada (*Child-Pugh A*) se recomienda utilizar los esquemas convencionales de vacunación. Los cirróticos descompensados (*Child-Pugh B* o *C*) pueden requerir duplicación de las dosis o dosis adicionales. En los pacientes con hepatopatías crónicas debe realizarse el control serológico post-vacunación debido a la alta frecuencia de no respondedores. La utilización de adyuvantes o vacunas de tercera generación pueden ser de gran beneficio para esta población, aunque su eficacia no ha sido aún confirmada en ensayos clínicos.

11.6. Efectos adversos de la vacuna B

Las vacunas HBV son seguras y se asocian a una baja incidencia de efectos adversos. Estudios controlados demostraron una incidencia similar de efectos adversos sistémicos en vacunados y controles. La única contraindicación absoluta para la administración de la vacuna HBV es el antecedente de una reacción alérgica a una dosis previa. No se ha demostrado una asociación causal entre la vacuna

HBV y la esclerosis múltiple u otras enfermedades desmielinizantes. Por tal motivo, la vacunación debe ser recomendada en pacientes con enfermedades desmielinizantes que tengan factores de riesgo para HBV. La vacuna B puede administrarse a mujeres embarazadas.

¿Quién debe tratar a los pacientes con infección aguda o crónica por HBV?

En las últimas dos décadas se han producido notables avances en el diagnóstico, prevención y tratamiento de la infección por HBV, tanto en huéspedes inmunocompetentes como inmunosuprimidos. Actualmente se dispone de un amplio arsenal de prácticas diagnósticas y un número creciente de opciones terapéuticas que deben ser analizadas en cada caso individual.

La interacción del sistema inmune del huésped con el virus es muy variable de individuo a individuo e incluso en el mismo paciente a lo largo del tiempo. Esto determina que una presentación clínica similar pueda corresponder a entidades anatómicas completamente diferentes.

El HBV puede mutar en forma espontánea, por presión inmunológica o como resultado del tratamiento. Las cepas mutantes tienen diferente historia natural y respuesta al tratamiento. El HBV es un agente esencialmente hepatotrofo. Por lo tanto, la hepatitis B debe ser considerada como una enfermedad hepática más que como una enfermedad infecciosa. Esto implica conocer en detalle la historia natural y el espectro de las lesiones histopatológicas del hígado en la infección por HBV.

La decisión de tratar y el seguimiento post-tratamiento son el final de un largo proceso que comienza cuando se detecta, por primera vez, la infección por HBV en un individuo muchas veces asintomático. Por lo tanto, el manejo de los pacientes con infección por HBV requiere la participación de un profesional con experiencia en el tema que pueda: a) explicarle al paciente la magnitud del problema y el pronóstico; b) seleccionar las pruebas de laboratorio más adecuadas; c) identificar la existencia de cepas mutantes; d) indicar, realizar e interpretar la biopsia hepática y finalmente, e) decidir la necesidad de tratamiento seleccionando además la droga de primera elección para cada caso en particular.

El diagnóstico y tratamiento de la hepatitis B tienen un costo elevado, razón por la cual es importante destacar que el manejo racional de los recursos y el costo/beneficio de la atención médica, tiene una

relación directa con la experiencia del médico tratante. Por lo tanto, este consenso recomienda que el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con infección por HBV debe estar a cargo de profesionales con experiencia en hepatología. Sin duda, los hepatólogos, tanto de adultos como de niños, debieran

ser los referentes naturales de los pacientes con hepatitis B. Sin embargo, esto puede extenderse a profesionales como gastroenterólogos o internistas -entre otros- con experiencia y vocación hepatológica

AAEEH

Presidente: Luis Colombato
Vicepresidente: Juan Sordá

Consenso Argentino de Hepatitis B, Buenos Aires, 6 de noviembre de 2002

Coordinadores: Dr. Hugo Tanno
Dr. Federico Villamil

Secretario: Dr. Andrés E. Ruf

Miembros del jurado: Dres. Cristina Alonso, Beatriz Ameigeiras, Isabel Badía, Fernando Bessone, María Cristina Cañero Velasco, Mirta Ciocca, Alejandro Costaguta, Daniel D'Agostino, Jorge Daruich, Valeria Descalzi, Marcelo Díaz Lestrem, Hugo Fainboim, Fabián Fay, José Luis Fernández, Bernardo Frider, Adrián Gadano, Cristina Galoppo, Daniel García, Jorge Gonzalez, Carlos Guma, Rogelio Isla, Diana Levi, Oscar Mandó, Estela Manero, Alberto Muñoz, Mónica Nakatsuno, Margarita Ramonet, Jorge Rey, Ezequiel Ridruejo, María Teresa Schroder, Marcelo Silva, Rubén Terg, Pedro Trigo y Fernanda Zingale.