

# Recomendaciones para el tratamiento de personas con **hepatitis B crónica**



Dirección de Sida y ETS  
LA SALUD ES UN DERECHO DE TODOS Y TODAS

**ARGENTINA**  
UN PAÍS CON BUENA GENTE



Ministerio de  
Salud

Presidencia de la Nación

## **Autoridades**

Presidenta de la Nación

**Dra. Cristina Fernandez de Kirchner**

Ministro de Salud

**Dr. Juan Luis Manzur**

Secretario de Promoción y Programas Sanitarios

**Dr. Máximo Andrés Diosque**

Subsecretaria de Prevención y Control de Riesgos

**Dra. Marina Kosacoff**

Director de DSyETS

**Dr. Carlos Falistocco**

Coordinador Área Asistencial

**Dr. Emiliano Bissio**

Coordinadora del Área de Hepatitis Virales

**Dra. Gabriela Vidiella**

Área de Hepatitis Virales

**Dra. Emma Coronel**

**Diego Martínez Madrid**

Miembros del Comité Técnico Asesor del Área de Hepatitis Virales:

**Dr. Adrián Gadano, Dr. Eduardo Fassio, Dr. Fernando Bessone, Dra. Beatriz Lasala, Dr. Daniel Stecher, Dra. Margarita Ramonet, Dra. Aurelia Fallo, Dra. Carla Vizzotti, Dr. Cristián Biscayart, Dra. Mabel Morán, Dr. Jorge Gonzalez, Dra. Claudia Vujacich, Dra. Mirta Ciocca, Eduardo Pérez Pegué, María Eugenia De Feo.**

# Recomendaciones para el tratamiento de personas con **hepatitis B crónica**

Abril de 2013

## Glosario

**VHB:** Virus de la hepatitis B

**VHA:** Virus de la hepatitis A

**CHC:** Hepatocarcinoma

**HBsAg:** Antígeno de superficie de hepatitis B

**HBeAg:** Antígeno e de hepatitis B

**ADN:** ADN del virus de la hepatitis B

**ALT:** Alanina aminotransferasa

**AST:** Aspartato aminotransferasa

**anti-HBc:** Anticuerpo anti-antígeno del core de la hepatitis B

**anti-HBs:** Anticuerpo anti-antígeno de superficie de la hepatitis B

**anti-HBe:** Anticuerpo anti-antígeno e de la hepatitis B

**xVN:** Veces por encima del valor normal

**PEG IFN alfa 2a:** Interferon pegilado alfa 2a

**LVD:** Lamivudina

**ADV:** Adefovir dipivoxil

**ETV:** Entecavir

**LdT:** Telvibudina

**TDF:** Tenofovir

**MUI/d:** Millones de Unidades Internacionales

**VHC:** Virus de la hepatitis C

**VHD:** Virus de la hepatitis D

**TARV:** Tratamiento antirretroviral

**Log:** Logaritmo

## ➤ Introducción

Se estima que el virus de la hepatitis B (VHB) ha infectado a más de 2000 millones de personas en el mundo. De éstas, alrededor de 400 millones persisten con una infección crónica y, por lo tanto, presentan un riesgo aumentado para desarrollar cirrosis, insuficiencia hepática y hepatocarcinoma (CHC).

Estas complicaciones pueden ocasionar, a nivel global, entre 500 mil y un millón de muertes por año. Si bien el 75% de los casos se encuentran en Asia y África, la infección por VHB también es un importante problema de salud en Latinoamérica.

**Se podría estimar que en Latinoamérica la infección crónica afecta aproximadamente hasta un 2% de la población.**

## ➤ Epidemiología del VHB en Latinoamérica

El conocimiento de la epidemiología del VHB en Latinoamérica es incompleto. Predominan los datos obtenidos en bancos de sangre con la subvaloración que esto implica. La información disponible en la actualidad nos permite conocer que la mayoría de los países de nuestra región tienen una endemicidad heterogénea.

## ➤ Evolución natural

Después de una infección aguda, aproximadamente el 5% de los adultos, más del 90% de los neonatos y hasta el 30% de los niños menores de 5 años pueden evolucionar a la cronicidad. Alrededor del 1% de los cuadros sintomáticos agudos pueden desarrollar insuficiencia hepática.

**Se define infección crónica por VHB a la persistencia del HBsAg por más de 6 meses.**

En ésta, se distinguen cuatro fases de acuerdo a presencia o ausencia del HBeAg, niveles séricos de VHB ADN y de ALT y hallazgos histológicos.

Las fases de la infección crónica por VHB son:

### a) Inmunotolerancia

Se observa en aquellos que adquieren la infección en el momento del nacimiento y puede durar hasta cuatro décadas.

**HBsAg (+) en sangre por más de 6 meses**

**HBeAg (+)**

**VHB ADN muy elevado**

**ALT/AST normales**

**Biopsia hepática: ausencia de lesiones histológicas significativas.**

En esta fase la seroconversión espontánea es muy infrecuente.

### **b) Inmunoeliminación**

**HBsAg (+) en sangre por más de 6 meses**

**HBeAg (+)**

**VHB ADN elevado o fluctuante**

**ALT/AST elevadas**

**Biopsia hepática con grados variables de necroinflamación y fibrosis**

La duración de esta fase y las elevaciones persistentes o intermitentes de las aminotransferasas se asocian con un mayor riesgo de cirrosis y sus complicaciones. En esta fase la seroconversión espontánea anual puede llegar hasta el 10%.

### **c) Portación inactiva**

**HBsAg (+) en sangre por más de 6 meses**

**HBeAg (-) Anti HBe Ag (+)**

**VHB ADN <2000/UI (<10<sup>4</sup> copias/ml)**

**ALT/ AST persistentemente normales**

## **Biopsia hepática: ausencia de actividad necroinflamatoria**

Es importante destacar que en este grupo se pueden observar distintos grados de fibrosis e incluso cirrosis inactiva, como consecuencia de una severa injuria hepática desarrollada en la etapa de inmunoeeliminación. En algunos casos puede producirse una reactivación espontánea o secundaria a inmunosupresión.

### **d) Hepatitis crónica HBeAg (-)**

**HBsAg (+) en sangre por más de 6 meses**

**HBeAg(-)**

**VHB ADN <2000/UI (>10<sup>4</sup> copias/ml)**

**ALT, AST elevación persistente o intermitente**

**Biopsia hepática con grados variables de actividad necroinflamatoria y fibrosis**

Esta fase puede presentarse luego de la fase de portación inactiva o directamente a continuación de la fase de inmunoeeliminación.

**Hepatitis B resuelta:** se define por la negativización del HBsAg luego de una infección aguda o crónica



**HBs Ag (-)**

**Anti Core (+), +/- Anti HBs Ag (+)**

**VHB ADN indetectable en suero**

**ALT /AST normales**

**Biopsia hepática: ausencia de actividad necroinflamatoria**

La infección VHB oculta: se define por la presencia de VHB ADN con HBsAg negativo (con o sin marcadores serológicos de infección previa por el VHB).

Reactivación de la hepatitis B: se define por la reaparición de la actividad necroinflamatoria en un portador inactivo o en un individuo que presenta un perfil serológico de hepatitis B resuelta.

## ➤ Evaluación inicial

La evaluación inicial debe contemplar examen físico e historia clínica.

- Análisis bioquímicos, serológicos y de biología molecular: AST, ALT, gamma GT, FAL, tiempo de protrombina, albúmina sérica, hemograma con recuento de plaquetas, HAV IgG, ADN VHB basal, HBe Ag, Anti HBeAg.
- Ecografía hepática.

- Vacunación contra hepatitis A para las personas susceptibles.

Evaluar presencia de co-infecciones: solicitar serologías para VHD, VHC y VIH.

Descartar co-morbilidades: consumo de alcohol, enfermedad hepática autoinmune, enfermedad hepática metabólica con esteatosis, esteatohepatitis.

La biopsia hepática está recomendada para evaluar el grado de necroinflamación o fibrosis, en personas con ALT elevada o ADN VHB >2000UI/ml o ambos dado que la histología hepática puede contribuir a definir el momento de inicio de tratamiento antiviral.

La biopsia hepática es innecesaria en el caso de evidencia de cirrosis sugerida por la clínica, el laboratorio, los estudios por imágenes o de la endoscopia digestiva alta. Tampoco es necesaria en aquellas personas en los que el tratamiento está indicado independientemente del grado de actividad o estadio de fibrosis hepática.

El Fibroscan puede ser una alternativa en personas seleccionadas para evaluar el grado de fibrosis.

## ➤ Tratamiento de hepatitis B crónica

### Objetivos de tratamiento en personas con hepatitis B crónica

El objetivo de la terapia de la hepatitis crónica B es erradicar o disminuir en forma significativa y sostenida la replicación viral. De esta manera se puede lograr una mejoría de la lesión hepática y prevenir la evolución a formas más severas de la enfermedad.

### Candidatos para el tratamiento

En la hepatitis crónica B se reconocen dos grupos: personas con hepatitis crónica HBeAg (+) y personas con hepatitis crónica HBeAg (-).

La indicación actual del tratamiento se basa fundamentalmente en la combinación de tres criterios: transaminasas, carga viral (VHB ADN) e histología hepática, tomando en cuenta además el estado general de la persona y la disponibilidad de las drogas anti-virales.

El HBeAg y el Anti-HBeAg ya no son variables que diferencien distintos grupos de personas a tratar, dado que en los últimos consensos se recomienda tener en cuenta el mismo punto de corte del ADN VHB tanto en personas HBeAg positivo como en HBeAg

negativo. Este punto se diferencia de lo comunicado en guías anteriores, donde el portador de HBeAg negativo se sugería tratar a partir de un ADN VHB  $>$  a 2000 UI/ml, mientras que en el HBeAg positivo la terapia antiviral se debía indicar con niveles de ADN VHB superiores a 20.000 UI/ml.

**Las personas infectadas con VHB que globalmente deben ser consideradas para tratamiento, son aquellas portadoras de un ADN VHB por encima de 2000 UI/ml (alrededor de 10.000 cp/ml) y/o niveles de ALT que superen el límite superior al normal y con una histología hepática que muestre inflamación de grado moderado a severo (A2 o más) y/o fibrosis significativa (F2 o mayor por score METAVIR).**

Sin embargo, existen otras situaciones que también deben ser tenidas en cuenta como excepciones:

- **Persona con HBeAg negativo, anti-HBe-positivo con ALT normal y ADN VHB  $<$  a 2000 UI/mL (portador inactivo):** estos casos no deben recibir tratamiento y deberían ser monitoreados con ADN VHB y ALT cada 6 meses el primer año y luego cada 12 meses para descartar la probabilidad de una reactivación que invalide el diagnóstico de un verdadero estado de portador inactivo.
- **Persona con HBeAg positivo con VHB ADN elevado (habitualmente  $>$  a 10<sup>7</sup>) y ALT nor-**

**mal (estado de inmunotolerancia).** Estos casos suelen presentarse en gente joven (< a 30 años) y de no presentar historia de enfermedad hepática, cirrosis y/o CHC no necesitarán biopsia hepática ni tratamiento antiviral. Deben ser también monitoreados con determinaciones regulares (cada 3 meses) de ALT, y ADN VHB cada 6 meses.

- **Persona con hepatitis crónica B de grado leve, ALT elevada pero < a 2 veces el LSN e histología hepática leve (< a A2 F2);** tampoco necesitan tratamiento y deben ser monitoreados regularmente con ALT.
- **Personas con cirrosis compensada:** deben ser tratadas a pesar de presentar niveles normales de ALT y ADN VHB < a 2000 UI/mL. Cada vez con mayor frecuencia se propone tratar a este grupo de personas con cualquier nivel de carga viral o simplemente presentado un ADN VHB positivo por PCR. La razón de esta conducta es el riesgo potencial de insuficiencia hepática grave que estas personas pueden presentar frente a un brote de transaminasas generado por una reactivación del VHB.
- **Personas con cirrosis descompensada:** requieren tratamiento antiviral urgente con cualquier nivel de viremia dirigido a frenar el estado replicativo y prevenir la futura aparición de mutantes resistentes. Un porcentaje elevado de estas personas necesitará trasplante hepático incluso luego de la negativización del VHB ADN. A pesar del fracaso parcial del tratamiento farmacológico en estos casos, la carga

viral negativa pre-transplante tiene menos posibilidades de un rebrote de la enfermedad en el período de inmunosupresión post-trasplante.

## Medicaciones disponibles

En Argentina las drogas disponibles para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus B son: Interferón pegilado alfa 2a (PEG IFN alfa 2a), Lamivudina (LVD), Adefovir-dipivoxil (ADV), Entecavir (ETV), Telvibudina (LdT) y Tenofovir (TDV).

**Son consideradas drogas de primera línea: PEG IFN alfa 2a, ETV y TDF.**

## Monitoreo de respuesta intratratamiento

En todas las personas se debe disponer de una determinación cuantitativa de ADN VHB previo al inicio del tratamiento. De manera general, una vez iniciado el tratamiento con núcleos(t)idos, se debe controlar cada 6 meses los niveles de ADN VHB, de ALT así como el HBeAg y anti-HBe en aquellas personas con hepatitis crónica HBeAg (+). El nivel de viremia también debe controlarse cada 3 meses en personas con cirrosis.

## Criterios de respuesta. Definiciones

- Respuesta Bioquímica: normalización de los niveles de ALT
- Respuesta virológica: ADN VHB no detectable por técnica de PCR y negativización del HBeAg en personas con HBeAg (+)
- Ausencia de respuesta primaria (no aplicable a IFN): disminución del nivel de ADN VHB  $< 2$  log UI/ml después de 24 semanas de tratamiento
- Respuesta virológica subóptima: disminución inicial del nivel de ADN VHB  $>$  a 2 log UI/ml con persistencia de VHB ADN detectable por técnica de PCR en controles posteriores
- Recaída virológica: aumento del ADN VHB sérico igual o  $>$  a 1 log después de 4 semanas de finalizado el tratamiento
- Respuesta histológica: disminución de 2 puntos del índice de actividad histológica, sin progresión de la fibrosis
- Respuesta completa: respuesta bioquímica y virológica con negativización del HBsAg

## Tratamiento en personas con hepatitis B crónica HBeAg(+)

Las drogas actualmente recomendadas para este grupo son: **ETV, TDF y PEG IFN alfa 2a.**

- El **PegIFN alfa 2a** estaría indicado como tratamiento inicial en jóvenes, sin comorbilidades y con criterios de buena respuesta al tratamiento (ALT arriba de 2-5 veces por sobre el valor normal, DNA VHB  $<$  de  $2 \times 10^8$  UI/ml y genotipos A y B [en caso de disponer del mismo]).

En personas con viremia muy elevada y/o niveles de ALT  $<$  2 veces LSN, es preferible la utilización de **ETV o TDF**.

El uso de **LVD, LdT o ADV** como tratamiento de primera línea no está recomendado en estas personas debido a la alta frecuencia de resistencia a estas drogas. En caso de que una persona esté con alguna de ellas, el monitoreo debe ser más frecuente para poder detectar tempranamente la aparición de resistencia.

## Esquema terapéutico y respuesta

### **PEG IFN alfa 2a:**

Dosis de 180 ug / semana.

Duración: 48 semanas.

### **Entecavir:**

Dosis: 0,5 mg/d por vía oral (sin evidencia de resistencia a LVD)



Duración del tratamiento: se puede interrumpir 12 meses después de haber obtenido la seroconversión del HBeAg.\*

Se aconseja ajustar la dosis de acuerdo a la función renal de la persona cuando la depuración de creatinina es menor a 50 ml/min.

### **Tenofovir:**

Dosis: 300 mg/día por vía oral.

Duración del tratamiento: 12 meses después de haber obtenido la seroconversión del HBeAg.\*

Se aconseja ajustar la dosis de acuerdo a la función renal de la persona cuando la depuración de creatinina es menor a 50 ml/min.

### **Adefovir dipivoxil:**

Dosis: 10 mg/d por vía oral.

Duración del tratamiento: 12 meses después de la seroconversión del HBeAg.\*

Se aconseja ajustar la dosis de acuerdo a la función renal de la persona cuando la depuración de creatinina es menor a 50 ml/min. Debido a la posibilidad de nefrotoxicidad, se deberá controlar la función renal durante el tratamiento.

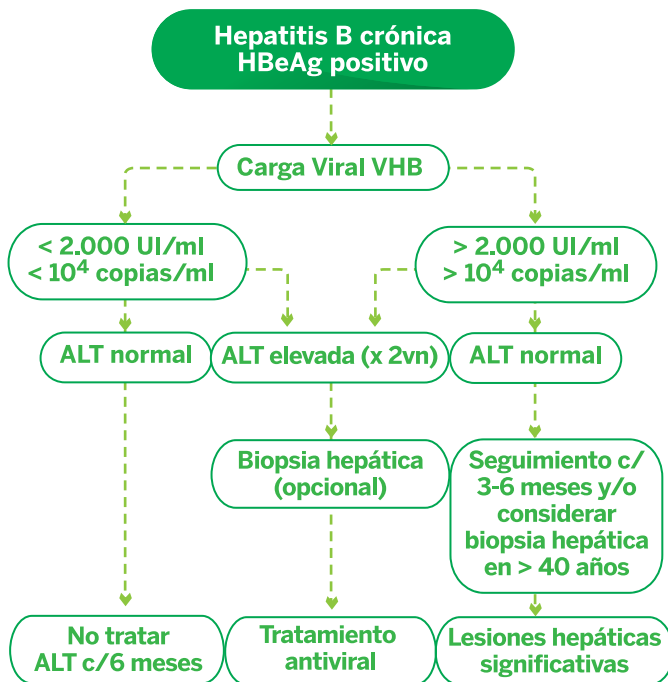
### **Telbivudina:**

Dosis: 600 mg/día por vía oral.

Duración del tratamiento: 12 meses después de la seroconversión del HBeAg.\*

\* Se aconseja ajustar la dosis de acuerdo a la función renal de la persona cuando la depuración de creatinina es menor a 50 ml/min. Debido a la posibilidad de nefrotoxicidad, se deberá controlar la función renal durante el tratamiento.

➤ Algoritmo del manejo de hepatitis B crónica HBe Ag (+)



## Tratamiento en personas con Hepatitis B crónica HBeAg (-)

Las drogas actualmente recomendadas en primera línea para este grupo de personas son: **ETV, TDF y PEG IFN alfa 2a**.

**El PEG IFN alfa 2a** estaría indicado como tratamiento inicial en jóvenes sin comorbilidades y con criterios de buena respuesta al tratamiento.

En personas con ADN VHB muy elevado y/o niveles de ALT  $< 2 \times \text{VN}$  es preferible la utilización de **ETV o TDF**.

### ➤ Esquema terapéutico y respuesta

#### **PEG IFN alfa 2a:**

Dosis de 180 ug / semana.

Duración: 48 semanas.

#### **Lamivudina:**

Dosis: 100 mg/d por vía oral.

Su uso sólo podría recomendarse en asociación con ADV en personas con cirrosis.

#### **Adefovir dipivoxil:**

Dosis: 10 mg/d por vía oral.

Duración: 12 meses después de la seroconversión del HBeAg.\*

Se aconseja ajustar la dosis de acuerdo a la función renal de la persona cuando la depuración de creatinina es  $< 50$  ml/min. Debido a la posibilidad de nefrotoxicidad, se deberá controlar la función renal durante el tratamiento.

### **Entecavir:**

Dosis: 0,5 mg/d por vía oral (sin evidencia de resistencia a LVD)

Duración del tratamiento: se puede interrumpir 12 meses después de haber obtenido la seroconversión del HBeAg.\*

Se aconseja ajustar la dosis de acuerdo a la función renal de la persona, cuando la depuración de creatinina es  $< 50$  ml/min.

### **Tenofovir:**

Dosis: 300 mg/día por vía oral.

Duración del tratamiento: 12 meses después de haber obtenido la seroconversión del HBeAg.\*

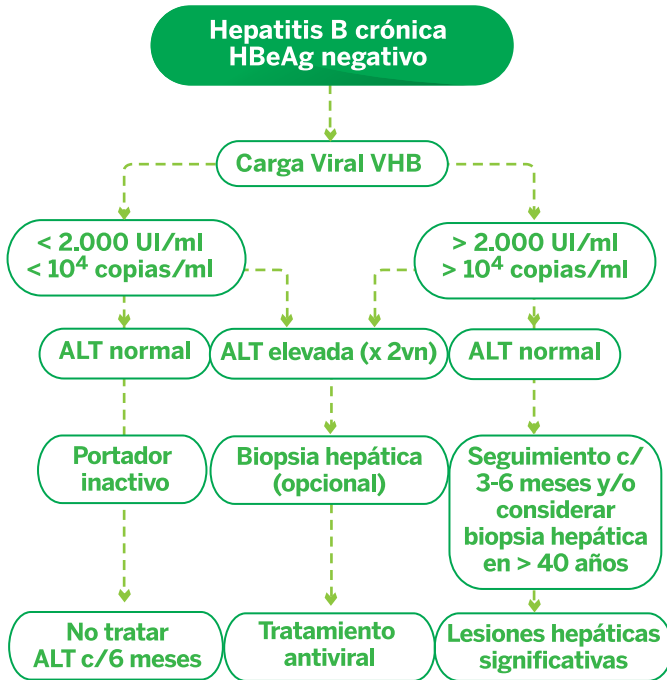
Se aconseja ajustar la dosis de acuerdo a la función renal de la persona cuando la depuración de creatinina es menor a 50 ml/min. El tratamiento es indefinido.

### **Telbivudina:**

Dosis: 600 mg/día por vía oral.

Duración del tratamiento: : 12 meses después de la seroconversión del HBeAg.\*

➤ Algoritmo del manejo de hepatitis B crónica HBe Ag (-)



## ➤ Poblaciones especiales

### Coinfección VHB- VHC

La prevalencia de coinfección VHB-VHC en áreas endémicas para VHC y en algunos grupos en riesgo para ambas infecciones (personas que utilicen drogas endovenosas o poli-transfundidos) no es infrecuente. Se considera que el tratamiento debe estar dirigido al virus dominante. En caso de predominar el virus C, debe indicarse tratamiento con Interferón peguilado más Ribavirina controlando la replicación del VHB. Si existiesen evidencias de persistencia o aumento en la replicación de este último, se debe agregar ETV o TDF.

### Coinfección VHB/VHD

El tratamiento de la Hepatitis Delta es generalmente de escasos resultados.

La combinación de altas dosis de IFN estándar (10 MUI tres veces a la semana) más LVD (100 mg/d) durante 48 semanas ha demostrado ser más eficaz que la monoterapia con IFN. La monoterapia con análogos nucleos(t)idos no ha mostrado ser eficaz en este grupo de personas.

## Cirrosis descompensada

Los candidatos a tratamiento son aquellos que presentan VHB ADN positivo, independientemente de los valores de transaminasas o carga viral. El tratamiento con IFN estándar o PEG IFN está contraindicado en la cirrosis descompensada. Los análogos nucleos(t)idos están indicados en estas personas, siendo preferibles aquellos con mayor potencia antiviral y menor resistencia. **En esta población, la primera línea de tratamiento es ETV (no indicado en personas con resistencia a LVD) o TDF.**

## Personas hemodializadas

Las personas hemodializadas se comportan habitualmente como inmunosuprimidos, por lo que se consideran un grupo de riesgo para desarrollar infección crónica por virus B.

Las personas con hepatitis crónica frecuentemente desarrollan una enfermedad histológica más agresiva que no se correlaciona con los valores de transaminasas. Por este motivo se justifica la realización de biopsia hepática en personas con replicación viral. En aquellos con daño histológico que justifique tratamiento, éste debe iniciarse antes de la indicación del trasplante renal.



No hay ningún estudio comparando eficacia y tolerancia entre interferón y análogos nucleos(t)idos en esta población.

Las personas pueden ser tratadas con IFN estándar comenzando con dosis bajas e incrementándola de acuerdo a la tolerancia. PEG IFN alfa 2a está aprobado para su uso en hemodiálisis en dosis de 135 ug, aunque hasta el momento no hay ensayos en este grupo. LVD está indicada en personas con intolerancia, contraindicaciones y/o falta de respuesta a IFN.

## Personas que reciben tratamiento inmunosupresor

La reactivación de la hepatitis B, es una complicación reconocida en personas portadoras de HBsAg que deben ser sometidas a quimioterapia u otros tratamientos inmunosupresores con una incidencia que oscila del 20 al 50%.

Las personas afectadas suelen evolucionar hacia una remisión espontánea de la reactivación.

Sin embargo, algunas personas pueden presentar una hepatitis severa, con ictericia e incluso elevada mortalidad.

Varias series retrospectivas y estudios prospectivos, con controles históricos han de mostrado que la incidencia de reactivación de la hepatitis B desciende en forma significativa con la terapia profiláctica con LVD (del 25-54% en los controles, al 0-4% en los tratados).

La recomendación actual es que, a todo individuo con indicación de algún tratamiento inmunosupresor se investigue la presencia de HBsAg y anti-HBc antes de comenzar con el mismo. En aquellos HBsAg (+), el uso preventivo de LVD o LdT reduce la frecuencia y severidad de la reactivación y puede mejorar la sobrevida. Se recomienda comenzar 2 a 4 semanas antes de la inmunosupresión, y continuar hasta al menos 12 meses después de concluida.

## Coinfección VIH-VHB

En el mundo existen aproximadamente 40 millones de personas con VIH de las cuales un 5-10% se encuentran coinfectadas por VHB. La coinfección, especialmente en personas inmunodeprimidas (CD4 menor a 200 células /ml), puede empeorar la historia natural de la hepatitis crónica por VHB. En este grupo de personas, la seroconversión del HBeAg es menos frecuente, el nivel de ADN VHB es más elevado y la lesión hepática es más agresiva y con mayor morbilidad que en los mono infectados por VHB. El estudio histológico es de gran importancia para determinar la severidad del daño hepático y la oportunidad terapéutica.

Los candidatos a tratamiento del VHB en individuos coinfectados no difieren de los mo-

noinfectados. Sin embargo, existen algunas consideraciones que deben ser tenidas en cuenta ya sea que el persona requiera o no TARV. En aquellos que van a iniciar TARV o que ya estén bajo este tratamiento, se debería incluir TDF dentro del esquema para evitar la emergencia de cepas resistentes al LVD. En aquellos que no requieren TARV, se debe utilizar drogas sin acción contra el VIH: ADV o en casos seleccionados PEG IFN alfa, si bien existen pocos datos a favor de la utilización de este último en esta población. **El tratamiento con LVD o TDF o ETV en monoterapia está contraindicado.** Debido a que son escasas las posibilidades terapéuticas en personas que aún no requieren TARV, se debe indicar tratamiento cuando el grado de fibrosis sea mayor a 2 en el score de Metavir o anticipar el inicio del TARV incluyendo TDF de acuerdo a lo descrito previamente.

## ➤ Hepatitis B y embarazo

Las mujeres en edad fértil con diagnóstico de hepatitis B deberían ser evaluadas antes del embarazo. La iniciación de tratamiento en una mujer en edad de procrear dependerá de la intención de la mujer de concebir, así como la gravedad de su enfermedad hepática. Durante el embarazo, todas las decisiones sobre iniciar, continuar o detener la terapia del VHB deben incluir un análisis de los riesgos y beneficios tanto para la madre como para el feto. La documentación de una carga viral alta, al finalizar el segundo trimestre, debe dar lugar a la consideración de iniciar tratamiento antiviral en el tercer trimestre

del embarazo, con el objetivo de reducir la tasa de transmisión vertical. Esta discusión debe incluir el tema de la lactancia materna, ya que no se recomienda durante el tratamiento antiviral.

Para aquellas pacientes cuyo HBsAg resulte positivo al comienzo del embarazo, se recomienda una evaluación del estado de la madre incluyendo hepatograma completo, Anti HBc, HBeAg, Anti HBe, recuento de plaquetas, y VHB ADN cuantitativo.

En todos los casos se recomienda la realización de VHB ADN cuantitativo al final del segundo trimestre (26-28 semanas de gestación).

Aunque no está claro si la terapia antiviral que se inicia en el tercer trimestre, en madres con alta carga viral reduce la transmisión perinatal, la bibliografía publicada sugiere un beneficio en relación al riesgo > 10% de la transmisión vertical del VHB a pesar de la Inmunoglobulina específica para VHB y la vacunación. Esta recomendación fue categorizada como B1 por la guía EASLD 2012 ( European Association for the Study of the Liver) .

Las mujeres con cargas virales altas (> 200.000 UI / ml o > 10<sup>6</sup> copias / ml) o aquellas con antecedente de transmisión en un embarazo anterior, deben ser consideradas

para el tratamiento antiviral temprano en el tercer trimestre (semanas 28-30), luego de una discusión minuciosa acerca de los riesgos y beneficios, ya que las evidencias que respaldan la decisión terapéutica son limitadas.

Una vez iniciado el tratamiento, se continuará durante el embarazo, pudiendo suspenderse luego del parto. La decisión de interrumpir el tratamiento es a menudo influenciado por el deseo de la mujer de embarazos posteriores. El momento de la suspensión del tratamiento post-parto sigue siendo poco clara. En los estudios publicados, el tratamiento suele ser interrumpido en algún momento durante el primer mes post parto. Esta decisión deberá ser individualizada. Existe riesgo de “flare” cuando se suspende el tratamiento, por lo que la madres deben ser controladas estrechamente después de la suspensión durante por lo menos 6 meses. Otro factor que puede influir el momento de la interrupción del tratamiento post-parto, es el deseo de la madre de amamantar. Hay pocos datos sobre la seguridad de la lactancia materna, razón por la cual no se recomienda durante el tratamiento.

Ningún agente antiviral ha sido aprobado por la FDA para su uso en el embarazo.

Los datos de seguridad de fármacos anti-VHB durante el embarazo surgen a partir de dos fuentes principales: el Registro Antirretroviral del Embarazo (APR), así como el desarrollo

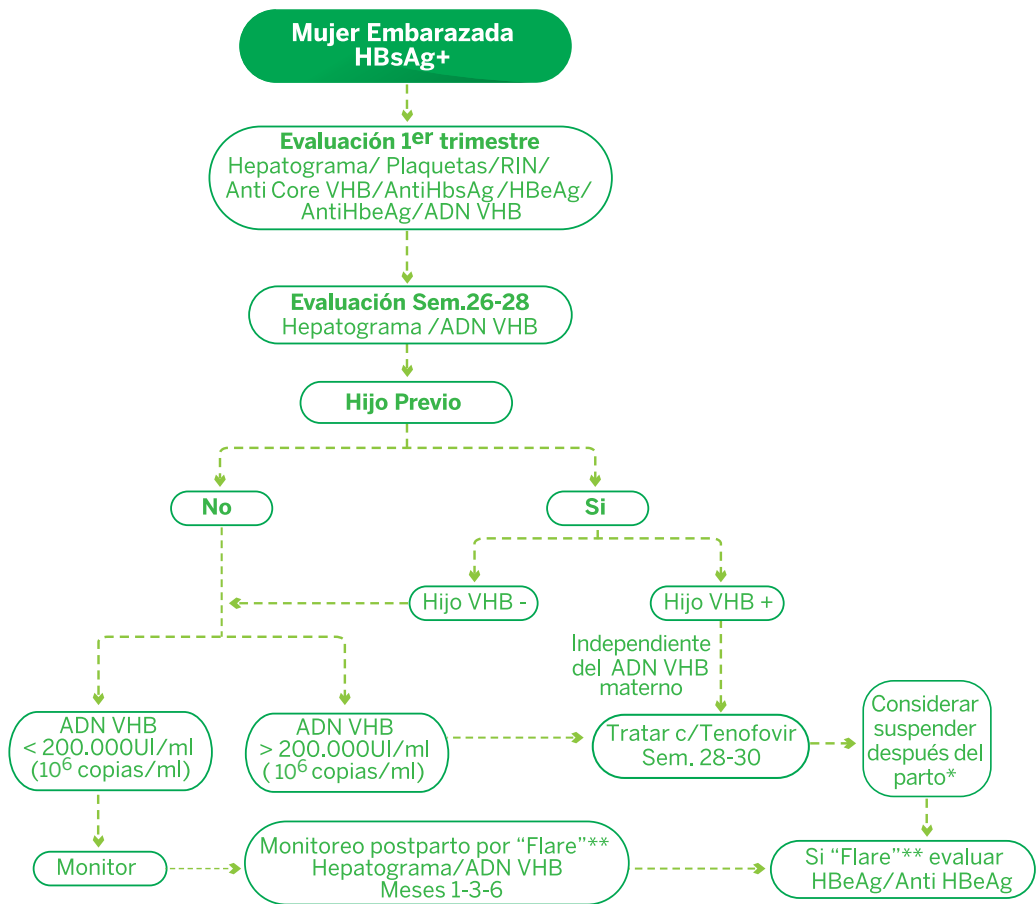
del estudio de tratamiento antirretrovirales (DART). La Lamivudina y Tenofovir son los dos agentes con más experiencia in vivo en el primer trimestre y por lo tanto parecen ser seguros. Para la Telbivudina y el Entecavir se han registrado sólo 8 y 30 embarazos con exposición en el primer trimestre respectivamente, sin resultados adversos.

La Lamivudina también está clasificada como un agente de clase C por la FDA, sin embargo, puesto que fue el agente oral aprobado por primera vez para el tratamiento del VHB, existe una gran experiencia clínica. Aunque hay menor experiencia clínica con el Tenofovir, se clasifica como un agente de clase B por la FDA y tiene el beneficio añadido de una barrera genética muy alta, sin resistencia identificada hasta la fecha.

La Telbivudina ha sido clasificada como otro agente de clase B.

Se sabe que la Lamivudina y el Tenofovir se excretan en la leche materna humana, sin embargo es poco lo que se conoce acerca de la exposición de agentes antivirales durante la lactancia en general.

Los niños que nacen de madres HBsAg-positivas deben recibir una dosis única de Ig HB (0,5 ml por vía intramuscular) lo antes posible, conjuntamente con la vacuna contra VHB, en las primeras 12 horas del nacimiento, pero en localización distinta. Deberán luego continuar con el esquema habitual de vacunación, completando 3 o 4 dosis totales, según reciban vacuna contra la hepatitis B monovalente o combinada con otras vacunas respectivamente.



\*Discontinuar Tratamiento entre 0 y 6 meses (la duración ideal no está clara)

\*\*Flare: reactivación Hepatitis

## Tratamiento en personas resistentes a Lamivudina, Adefovir, Entecavir o Telbivudina

El diagnóstico de resistencia se establece por la reaparición en suero del ADN VHB después de un período de indetectabilidad, o su elevación mayor a 1 log durante el tratamiento luego de haber presentado una respuesta virológica.

En personas con evidencias de resistencia a LVD es preferible utilizar tratamiento combinado debido a que la utilización de monoterapia puede asociarse con mayor frecuencia a futura resistencia. **Entre las opciones de tratamiento combinado se puede optar por el agregado de ADV o TDF o interrumpir LVD e iniciar emtricitabina combinado con TDF.** Cuanto más precozmente se realicen estos cambios, más rápidamente se podrá controlar la replicación viral en el paciente resistente a LVD.

**En caso de resistencia a ADV, se recomienda agregar ETV.** Otra opción es el agregado de LVD o cambiar por la combinación de ETV y TDF o de emtricitabina y TDF.

**En caso de resistencia a ETV está indicado agregar ADV o TDF.**

**En caso de resistencia a LdT está indicado agregar ADV o TDF o cambiar a ETV,** pero en este



caso la mutación preexistente de resistencia a LVD puede predisponer a resistencia a ETV.

## ➤ Hepatitis B aguda

Dado que del 95 al 99% de los adultos con infección aguda por VHB resuelven espontáneamente la infección y desarrollan anticuerpos Anti HBs, no se recomienda tratamiento antiviral en esta instancia. Sin embargo, algunas personas con hepatitis fulminante y hepática B aguda grave, pueden verse beneficiados con tratamiento antiviral, según muestran los resultados de algunos estudios de investigación. Se define como hepatitis aguda grave cuando una hepatitis aguda se acompaña de deterioro de la función de síntesis hepática expresada como coagulopatía (tiempo de protrombina  $> 0 = a 5$  segundos del control, tasa de protrombina  $< 50\%$ , INR  $> 0 = a 1,5$  o una concentración del factor V  $< 50\%$ ). Si además de la coagulopatía, se asocia la encefalopatía hepática, se la denomina hepatitis fulminante. La decisión de iniciar tratamiento en estos casos es competencia de expertos en el área, ya que no hay aún suficiente evidencia científica para indicar el tratamiento. Entre los análogos nucleósidos, el Entecavir se presenta como droga de elección. La duración del tratamiento, en el paciente que no es sometido a trasplante hepático es hasta la negativización del HBsAg. En el paciente que se trasplanta se pauta como duración indefinida.

**Todo paciente con hepatitis aguda por VHB y coagulopatía tenga o no signos de encefalopatía hepática debe ser derivado a un centro de trasplante hepático para su evaluación.**

## ➤ Tratamiento de hepatitis B en niños

### Transmisión perinatal

La hepatitis crónica B en niños se caracteriza por ser asintomática en el 80-90% de los casos. La mayoría de las personas cursa con transaminasas normales o levemente aumentadas y altos niveles de ADN VHB, compatibles con la fase de inmunotolerancia.

La hepatitis B adquirida en la infancia es la responsable de la mayoría de los casos de hepatitis B crónica.

La edad, en el momento de la infección por el VHB, es el determinante más importante de pronóstico, de evolución a la cronicidad.

El riesgo de transmisión es alto para recién nacidos de madres HBeAg positivas, oscilando entre el 70 – 90 % a los 6 meses; si no se realiza la inmunoprofilaxis post-exposición, el 90 % de estos niños permanecerá crónicamente infectado.

Entre 1 a 5 años disminuye al 30% y, solamente menos del 5% en el adulto, puede permanecer crónicamente infectado luego de una infección aguda.

En caso que la madre sea HBsAg positivo pero HBeAg negativo, el riesgo de infección crónica disminuye entre un 10-40 % pero se han observado casos de hepatitis fulminante por VHB en estos recién nacidos.

Existen evidencias clínicas que indican que la infección por VHB adquirida en el período perinatal está caracterizada por una fase prolongada de inmunotolerancia y baja tasa de desaparición espontánea del HBeAg.

Varios estudios sugieren que la lactancia materna en madres HBsAg positivas no incrementa el riesgo de adquisición de la infección VHB en el lactante y, aún menos, en los que reciben inmunoprofilaxis con vacuna para la hepatitis B al nacimiento (dentro de las primeras doce horas de vida).

Los niños que no se infectaron al nacimiento permanecen con riesgo a través del contacto prolongado (horizontal) con sus madres infectadas.

Los niños son los principales reservorios en áreas endémicas. El pronóstico de la hepatitis B crónica adquirida en la infancia permanece incierto, dado que la reactivación de la replicación viral y la enfermedad hepática pueden ocurrir en la edad adulta y la seroconversión a anti-HBe no está invariablemente asociada con la remisión de la enfermedad hepática y con el clearance del ADN VHB.

## ➤ Diagnóstico de la Infección. Seguimiento

Confirmar la infección con dos determinaciones de HBsAg separadas por 6 meses.

Monitoreo con evaluación de función hepática, evaluación clínica, HbeAg, anti HbeAg, ADN VHB cada 6 meses.

Alfa feto proteína anual.

Ecografía hepática semestral.

## ➤ Tratamiento

En la hepatitis B aguda no está indicado tratamiento antiviral.

El tratamiento de la hepatitis B crónica en población pediátrica debe ser individualizado dependiendo del estado clínico, las condiciones de co-morbilidad, contraindicaciones y problemáticas familiares.

## ➤ Tratamiento de VHB crónica

El tratamiento está indicado en niños de 2 a 17 años con dos determinaciones de HBsAg

positivo con un intervalo de 6 meses, HBeAg positivo con ADN VHB positivo mayor a  $10^5$  copias/ml o HBeAg negativo con ADN VHB positivo mayor a  $10^4$  copias/ml, y/o ALT elevada x 2 veces sobre el VN en dos determinaciones solicitadas con un intervalo de 6 meses y/o histología compatible con hepatitis crónica (mínimo A2 o F2).

## ➤ Medicaciones disponibles

### **Dos drogas han sido aprobadas para su uso en pediatría: IFN y LVD.**

Dosis de Interferón: 6 MU/m<sup>2</sup>, máximo 10 MU, 3 veces por semana durante 24 semanas. La tasa de respuesta al Interferón es similar a los adultos 26%.

Dosis de LVD es de 3mg/Kg/día y el tratamiento debe extenderse durante al menos 52 semanas. Las tasas de seroconversión del HBeAg y la incidencia de resistencia son semejantes a las observadas en los adultos.

El Adefovir ha sido indicado como tratamiento para niños mayores de 12 años presentando menor resistencia a las 48 semanas que la LVD y susceptibilidad a los mutantes resistentes.

No hay hasta la fecha datos disponibles de ANMAT que avalen el uso de IFN peguilado para el tratamiento del VHB al igual que otras drogas como ETV, LdT.

## ➤ **Contraindicaciones**

Cirrosis descompensada (situación excepcional en niños)

Asociación con enfermedades autoinmunes

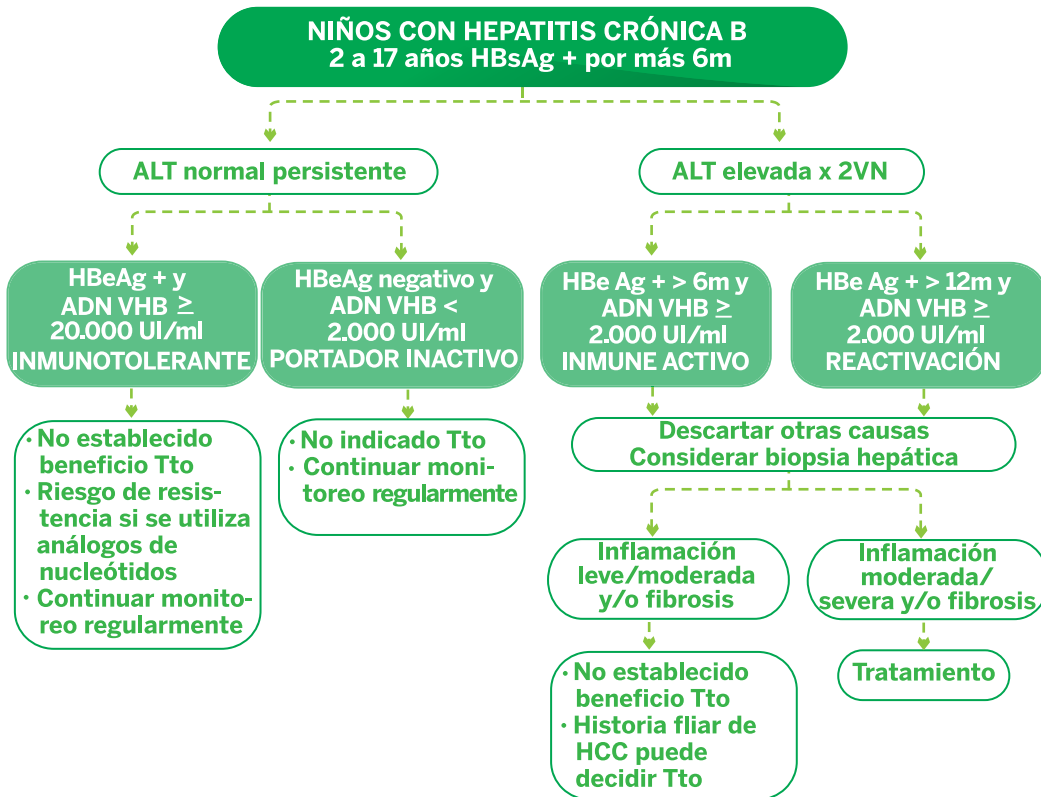
Trasplante de órgano

Enfermedad neuropsiquiátrica grave

## ➤ **Toxicidad asociada al tratamiento**

Los efectos adversos son generalmente leves y transitorios (fiebre, mialgia, cefalea, artralgia y anorexia). La presencia de supresión de la médula ósea o fiebre puede ocurrir en alrededor del 20% de los casos y son controladas con la disminución de la dosis de IFN.

➤ Algoritmo de manejo de HBC en niños



## ➤ Bibliografía:

Angus P, Vaughan R, Xiong S, Yang H, Delaney W, Gibbs C, et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003;125:292-297.

Benhamou Y. Treatment algorithm for chronic hepatitis B in HIV-infected patients. *J Hepatol* 2006;44 (Suppl 1): S90-S94.

Campos RH, Mbayed VA, Pineiro and Leone FG. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Latin America. *J Clin Virol* 2005;34 (Suppl 2):S8-S13.

Canbakan B, Senturk H, Tabak F, et al. Efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine combination treatment in comparison to interferon alpha-2b alone in chronic delta hepatitis: a randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:657-663.

Chang TT, Chao YC, Kaymakoglu S, et al. Entecavir maintained virologic suppression through three years of treatment in antiviral-naïve HBeAg positive patients (ETV 022/901). *Hepatology* 2006;[suppl 1]:229[Abs].

Chronic Hepatitis Working Group. Chronic Hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:225-233.

Colonna R, Rose R, 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;[suppl 1]:229[Abs].

Consenso Argentino de Hepatitis B.2011.

D'Antiga L, Aw M, Atkins M, Moorat A, Vergani D, Mieli-Vergani G. Combined lamivudine/interferon-alpha treatment in "immunotolerant" children perinatally infected with hepatitis B: a pilot study. *J Pediatr* 2006;148:228-233.

D'Antiga L, Aw M, Atkins M, et al. Combined lamivudine/interferon alfa treatment in "immunotolerant" children perinatally infected with hepatitis B: a pilot study. *J Pediatrics* 2005;148:228-233.

Devesa M and Pujol FH. Hepatitis B virus genetic diversity in Latin America. *Virus Res* 2007;127:177-184.

Di Bisceglie A, Lai CL, Gane E, et al. Telbivudine GLOBE Trial: maximal Early HBV Suppression is Predictive of Optimal Two-Year Efficacy in Nucleoside Treated Hepatitis B Patients. *Hepatology* 2006;44[Suppl 1]:230[Abs].

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B European Association for the Study of the Liver *Journal of Hepatology*, 2009

EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002: Geneva, Switzerland. Consensus statement (short version). *J Hepatol* 2003;38:533-540.

European Association for the Study of the Liver .EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. *Journal of Hepatology* 2012 vol. 57 j 167–185.

Fabrizi F, Bunnapradist S, Martin P. HBV infection in patients with end-stage renal disease *Semin Liver Dis* 2004; 24(Suppl 1):S63-S70.

Fainboim H, Pezzano S, Bouzas B y col. Genotipos de HBV en Buenos Aires, Argentina; distribución y posible significado en diferentes situaciones clínicas. (Abst). *Acta Gastroenterol Latinoam* 2006;36(Suppl 3):S1-S110.

FDA Pregnancy class definitions. Available at <http://www.fda.gov/Drugs/>

Franca P, González J, Silvina Munnè S y col. Strong association between genotype F and hepatitis B virus (HBV) e antigen-negative variants among HBV-infected argentinean blood donors. *J Clin Microbiol*. Nov;42(11):5015-21

Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006;44:283-290.

Girndt M, Kohler H Hepatitis B virus infection in hemodialysis patients *Semin Nephrol* 2002;22:340-350.

Gish R and Gadano A. Chronic hepatitis B: current epidemiology in the Americas and implications for management. *J Viral Hepat* 2006;13:787-798.

Gish R, Chang TT, de Man R, et al. Entecavir results in substantial virologic and biochemical improvement and HBeAg seroconversion through 96 weeks of treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients (Study ETV-022). *Hepatology* 2005;42 (Suppl):267[Abs].

Haber BA, Block JM, Jonas MM, Karpen SJ, London WT, McMahon BJ, et al. Recommendations for screening, monitoring, and referral of pediatric chronic hepatitis B. *Pediatrics* 2009;124:e1007-e1013.

Hadziyannis S, Sevastianos V, Rapti I and Tassopoulos N. Sustained biochemical and virological remission after discontinuation of 4 to 5 years of adefovir dipivoxil treatment in HBeAg negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006; [suppl 1]:231[Abs].

Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2673-2681.

Idilman R, Arat M, Soydan E et al. Lamivudine prophylaxis for prevention of chemotherapy induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B virus carriers with malignancies, *J of Viral Hepat* 2004;11:141-147.

Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002.

Jonas M, Block J, Haber B, Karpen S, et al. Treatment of Children With Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: Patient Selection and Therapeutic Options. *Hepatology* *Hepatology* Vol. 52, No. 6, 2010:2192-2205.

Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002;346:1706-1713.

Lai C-L, Leung N, Teo E-K, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005;129:528-536.

Lai C-L, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir for HBeAg negative chronic hepatitis B. A randomized comparison of entecavir to lamivudine for treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B in nucleoside-naive patients. *N Engl J Med* 2006;354:1011-1020.

Lai C-L, Gane E, Hsu C-W, et al. Two-year results from the Globe trial in patients with hepatitis B: greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine (LDT) vs lamivudine. *Hepatology* 2006;44(Suppl 1):222[Abs].

Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology* 2003;37:756-763.

Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg- positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352: 2682-2695.

Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97-107.

Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies *Br J Haematol* 2007;136: 699-712.

Lampertico P, Marzano A, Levrero M, Santantonio T, Di Marco V, Brunetto M, et al. Adefovir and lamivudine combination therapy is superior to adefovir monotherapy for lamivudine resistant patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006;44 [Suppl 1]:693[Abs].

Leung NW, Lai CL, Chang TT, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527-1532.

Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GK, Merican I, McCaughan G, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005;25:472-489.

Lok AS and McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.

Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714-1717.

Lok A. and Mc Mahon B. AASLD Practice Guidelines. Chronic Hepatitis B: An Update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 1-36.

Lusida MI, Sakugawa H, Nagano-Fujii M, et al. Genotype and subtype analyses of hepatitis B virus (HBV) and possible coinfection of HBV and hepatitis C virus (HCV) or hepatitis D virus (HDV) in blood donors, patients with chronic liver disease and patients on hemodialysis in Surabaya, Indonesia. *Microbiol Immunol* 2003;47:969-975.

Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-1217.

Mc Mahon M, Lek j, Brennan M, et al. The HBV drug Entecavir-Effects on HIV-1 replication and resistance. *N. Engl J. Med* 2007;356:2614-2625.

Schmutz G, Nelson M, Lutz T, et al. Combination of tenofovir and lamivudine versus tenofovir after lamivudine failure for therapy of hepatitis B in HIV-coinfection. *AIDS* 2006;20:1951-1954.

Shaw T, Bartholomeusz A, Locarnini S. HBV drug resistance: Mechanisms, detection and interpretation. *J Hepatol* 2006;44:593-606.

Shah U, Kelly D, Chang MH, Fujisawa T, Heller S, Gonzalez-Peralta RP, et al. Management of chronic hepatitis B in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:399-404.

Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998;

Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, Alvarez F, Bern EM, Goyens P, et al. Interferon

alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998;114:988-995.

Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3498-3507.

The Antiretroviral Pregnancy Registry Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2011. Available at [http://www.apregistry.com/forms/interim\\_report.pdf](http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf).

Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002;360:1921-1926.

Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos G et al. 72 week data of the hidit-1 trial: a multicenter randomised study comparing Peginterferon alfa -2a plus Adefovir vs Peginterferon alfa 2a plus placebo vs Adefovir in chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2007;46(Suppl 1):4[Abs].

Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312-323.



**Dirección de Sida y ETS**

Av. 9 de Julio 1925, piso 9 - Ala Moreno  
(C1073ABA) Ciudad Autónoma de Buen  
(005411) 4379-9017  
[dir-sida-ets@msal.gov.ar](mailto:dir-sida-ets@msal.gov.ar)  
[www.msal.gov.ar/sida](http://www.msal.gov.ar/sida)

Abril de 2013