

Hepatitis B

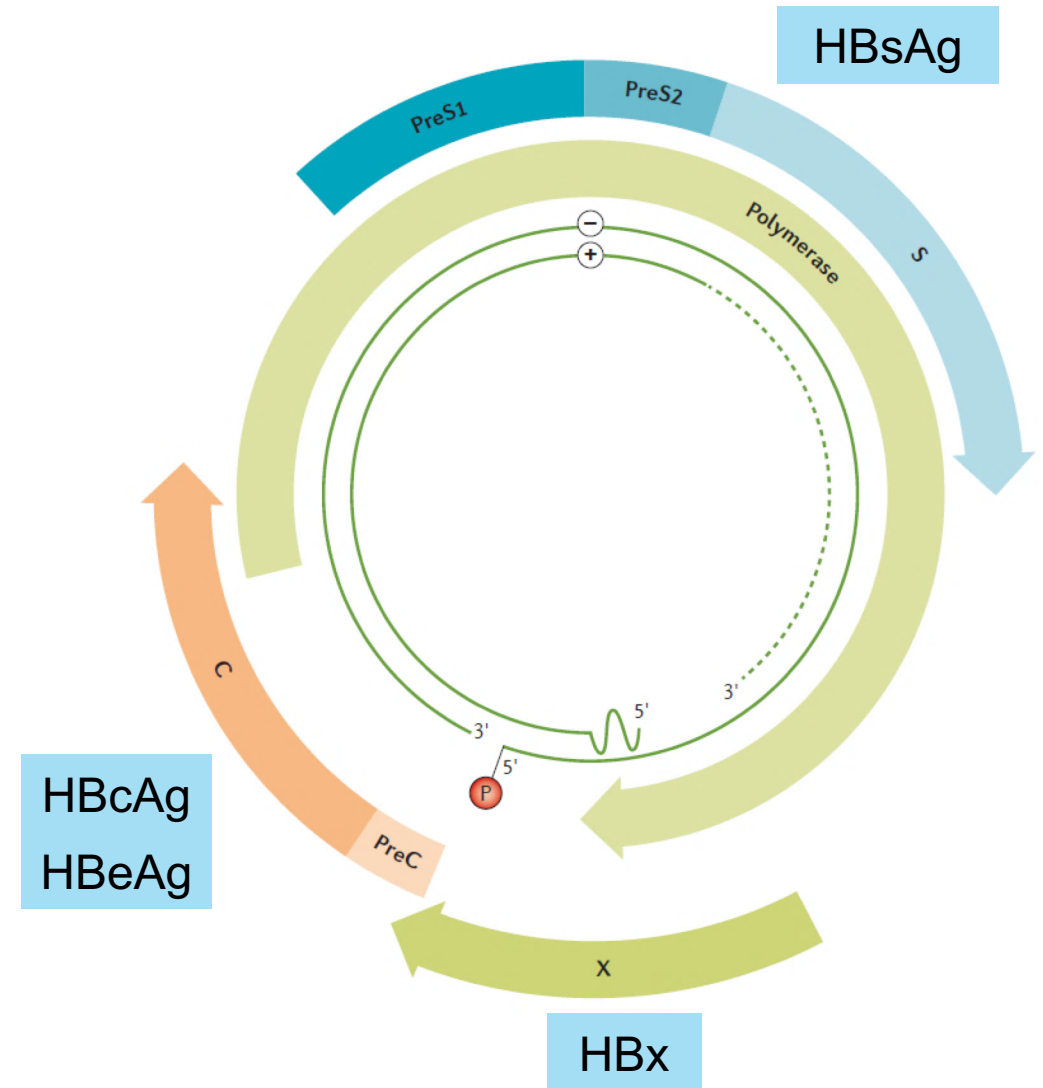
Post. Dra. Anaclara Firpo Reggio

Post. Dr. Steven Tapia Villacís

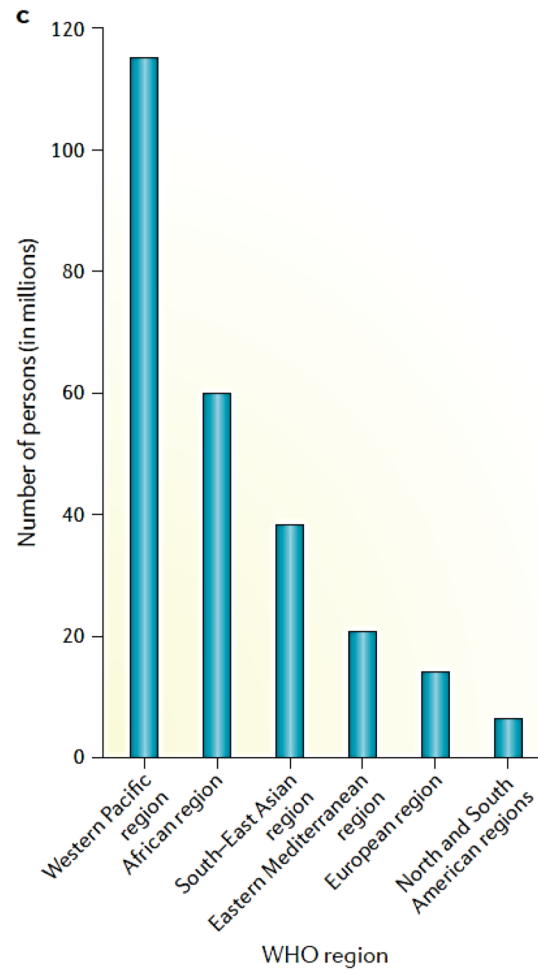
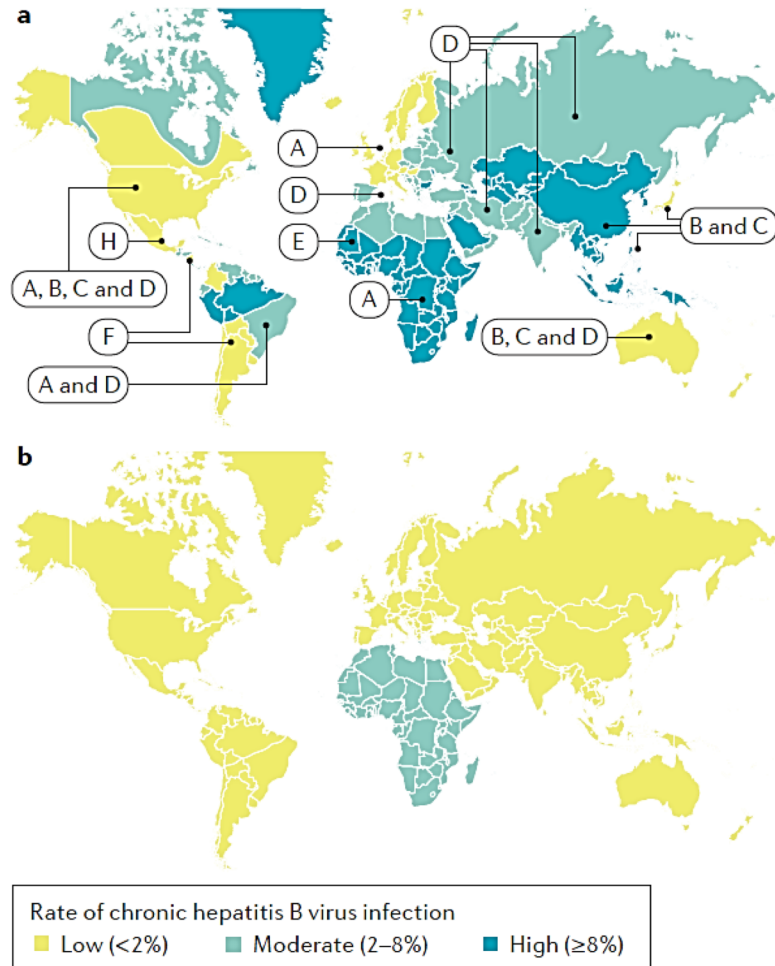
Prof. Adj. Dra. Mariana Guirado

Aspectos Viroológicos

- Virus ADN doble cadena (Hepadnavirus)
 - Cadena incompleta + cadena completa
- Produce 2 tipos de partículas víricas:
 - Viriones (Infecciosa) – Partícula DANE
 - Subviriones (Partícula vírica incompleta: **no infecciosa**)
- Célula diana: **Hepatocito** – expresa **NTCP** (*Polipéptido transportador de taurocolato sódico*)



Epidemiología



- 2015 – OMS estima que en el mundo existen **257 millones de afectados crónicos con HVB**.
- Mayor prevalencia en el Pacífico occidental y África (175 millones de individuos).
- **Norteamérica y Sudamérica: baja incidencia (0,7% - 7 millones).**
- Mayoría de casos son previos a la instauración de la inmunización global.
- **Procesos migratorios** afectan dinámica de infección – nuevos clústeres.
- Distribución de genotipos varía según región.



Epidemiología

- **Reservorio:** Ser humano.
- **Susceptibilidad:** Universal sin inmunización previa.
- **Transmisión:** Fluidos con alta carga viral (vertical, percutánea, sexual).

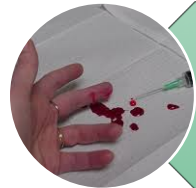
Tasas de seroprevalencia y modos de transmisión de Hepatitis B			
Característica	Alta	Intermedia	Baja
Estado de Portador (%)	≥8	2 – 7.99	<2
Distribución	Esquimales de Alaska, África sub-sahariana, Somalia, Yemen, Haití, Papua Nueva Guinea, Islas Salomón	Sur y este de Europa, Mediterráneo oriental, Pacífico Occidental (Exceptuando Australia, Japón) Sudeste asiático, Asia central (Excep. Nepal e India), Colombia.	EEUU, Canadá, Europa Occidental, Australia, México, Centro y Sudamérica (Excep Suriname, Colombia y Belize); Nepal, India, Japón
Edad de la infección	Perinatal e infancia temprana	Infancia	Adulthood
Modo de transmisión	Materna y perinatal	Percutánea, horizontal	Sexual, Percutánea



Transmisibilidad



Percutánea



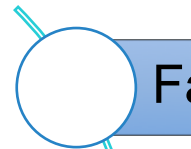
Contacto con fluidos (Partículas virales)



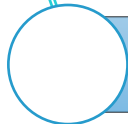
Sexual



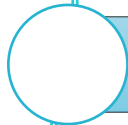
Vertical



Fase Aguda 10^8 - 10^{10} viriones / mL en sangre



Hasta 7 días en superficies

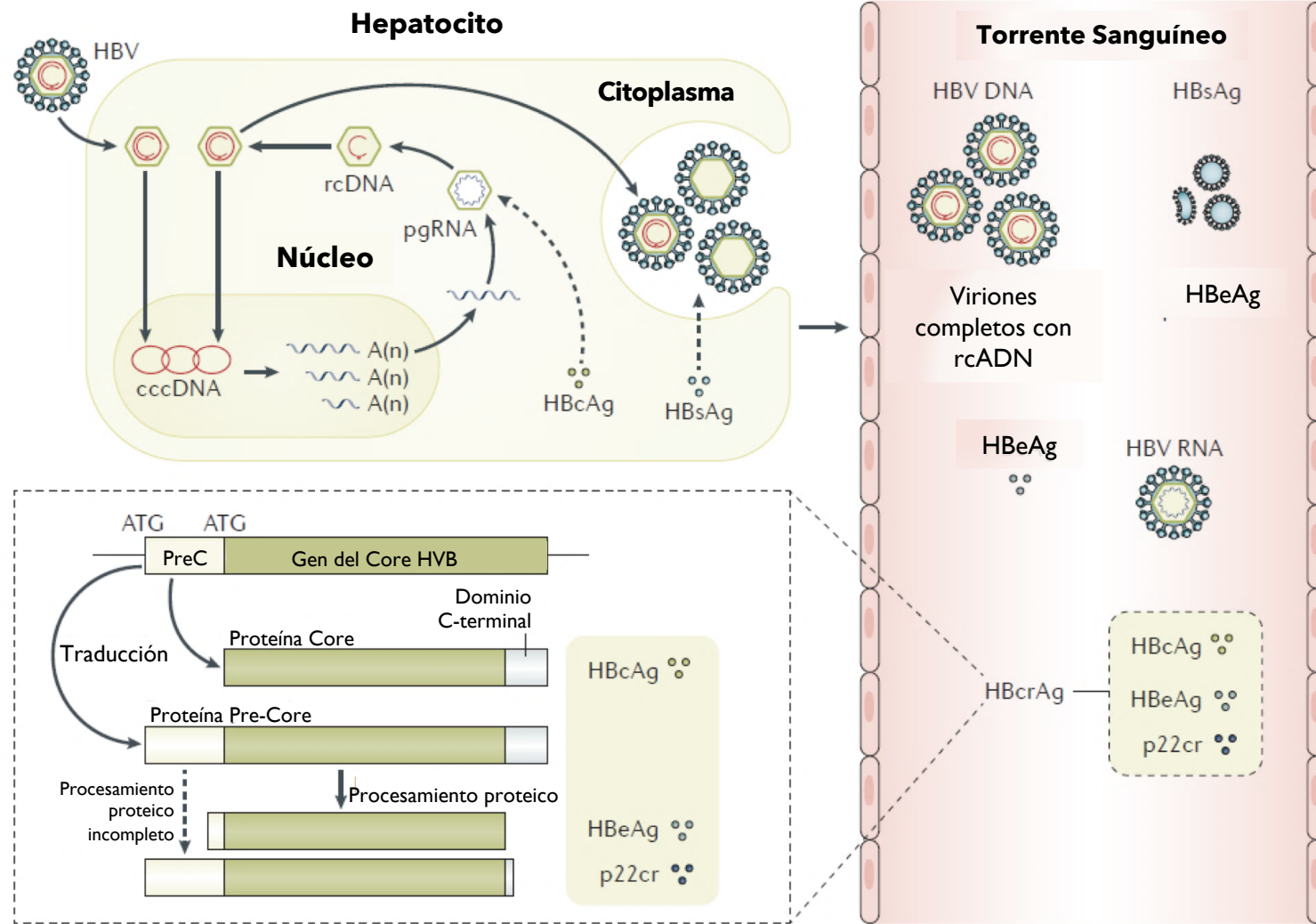


Contacto con agujas ↑ riesgo (20% aprox.)



HBeAg +

Fisiopatología



Detección Viral

Sangre
Suero
Exudado de
Heridas



ALTA

Semen
Fluido vaginal
Saliva

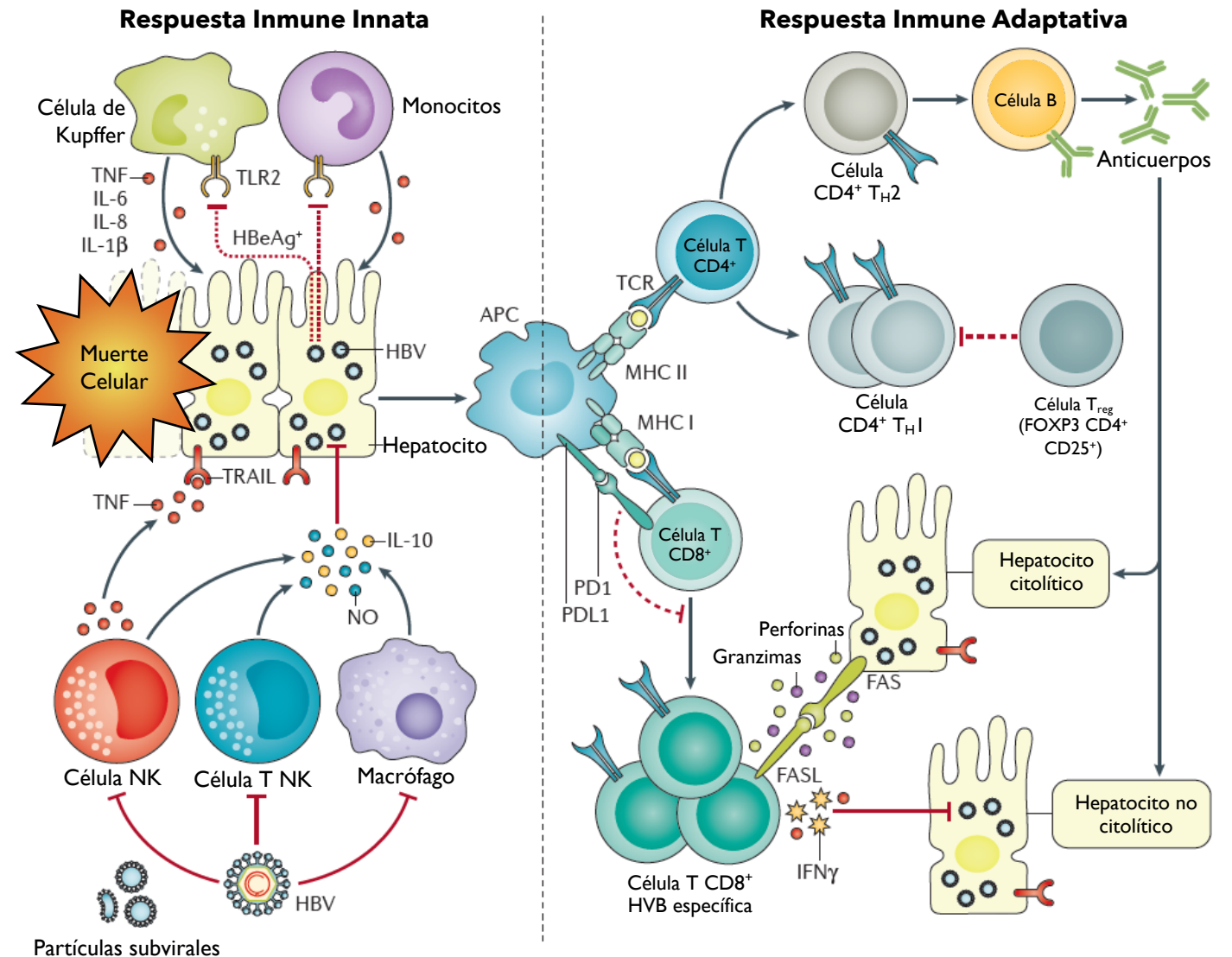
MEDIA

Orina
Heces
Sudor
Lágrimas
Leche materna

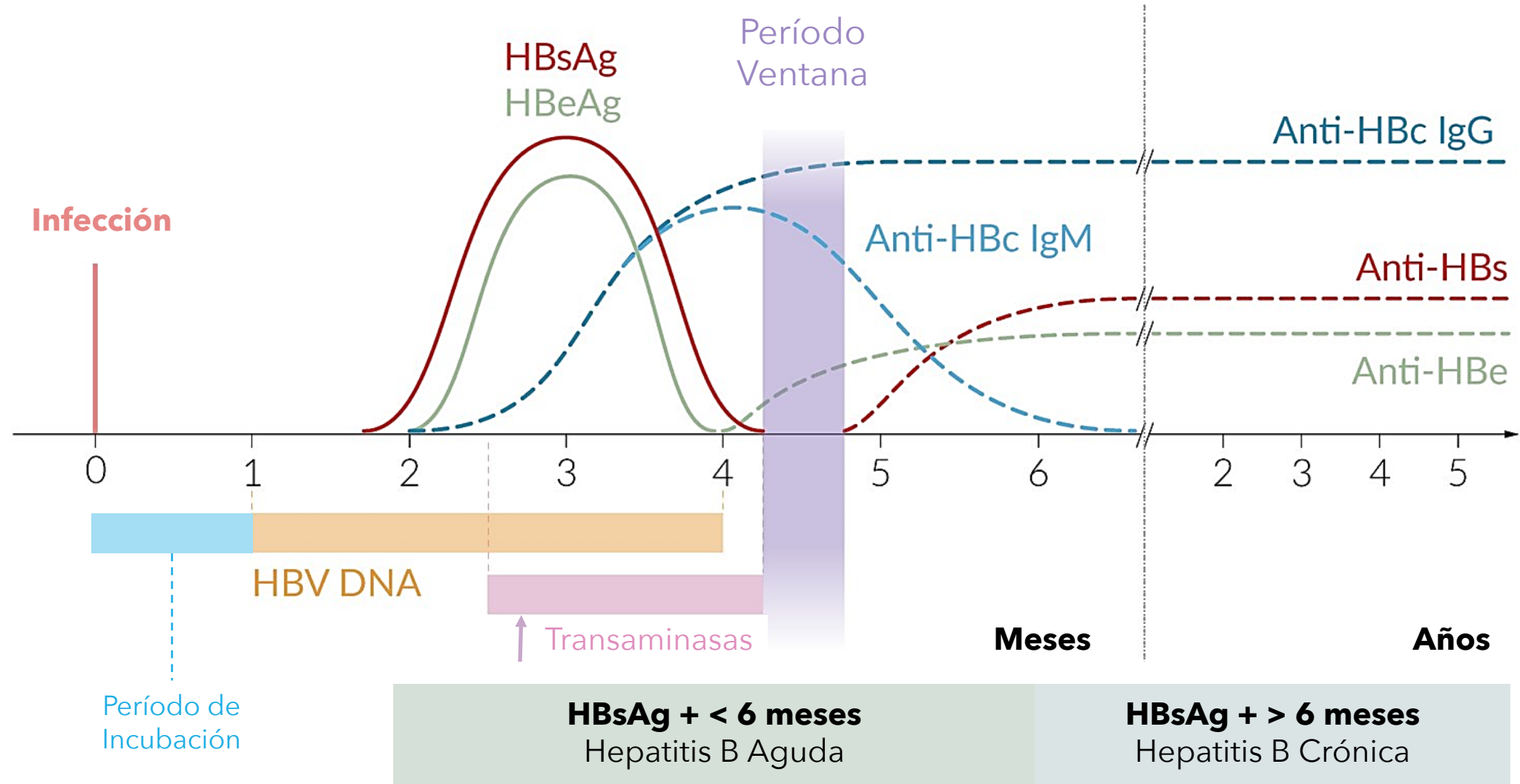
BAJA

Fisiopatología

- “Hepatitis Inmune”
- **Respuesta innata:** Inflamación local (citólisis) autolimitada (Linf T Reguladores – HBeAg)
- **Respuesta adaptativa:** 2 tipos de respuesta
 - **T CD4+:** Reconocimiento de HbcAg
 - **T CD8:** Citólisis

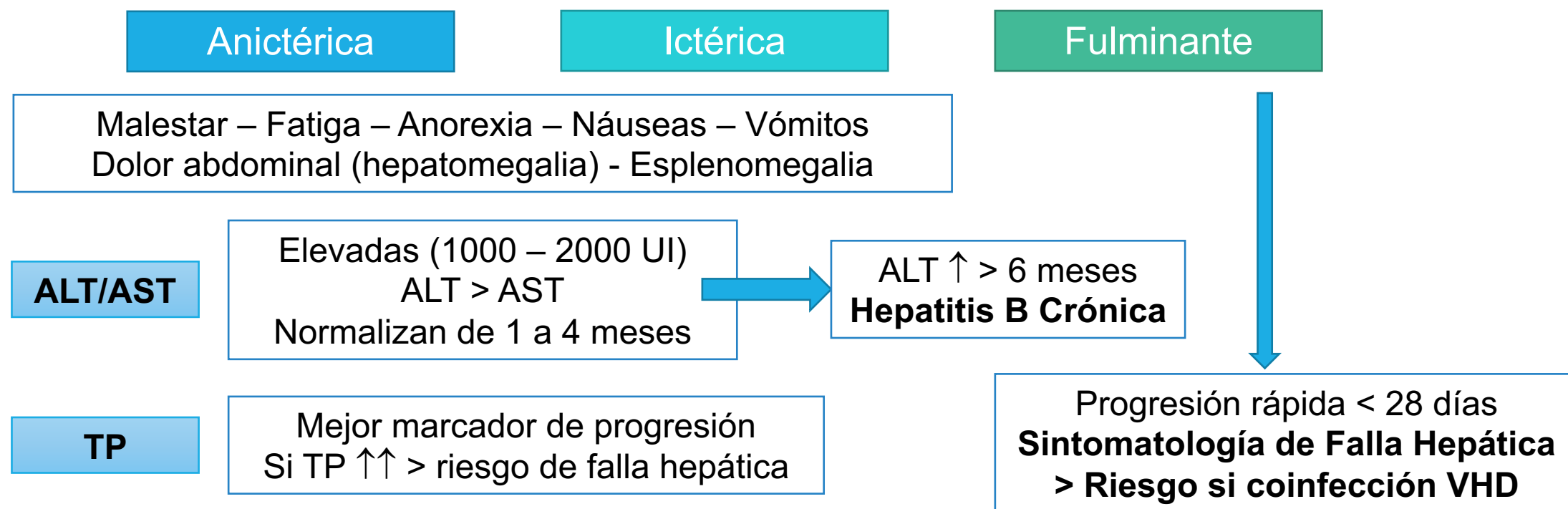


Historia natural



Infección por Hepatitis B: Fase Aguda

- HBsAg detectable en sangre < 6 meses.
- Período de incubación de 4 a 16 semanas post exposición
- 3 formas de presentación



Infección por Hepatitis B: Fase crónica

- Detección de HBsAg por un período mayor a 6 meses.
- La progresión de la hepatitis es una interacción entre la **replicación viral** y la **respuesta inmune** del individuo.
- Sintomatología inespecífica →
- Riesgo de cronicidad según edad:
 - **90%** después de la infección perinatal.
 - **30%** si se adquiere entre el 1^{er} y 5^{to} año de vida.
 - **< 5%** en adultos inmunocompetentes.
- Se divide en **4 fases de infección activa** (pueden no ser secuenciales) y **1 de curación funcional**.

Edema
Ictericia
Ascitis
Esplenomegalia
Encefalopatía *de novo*



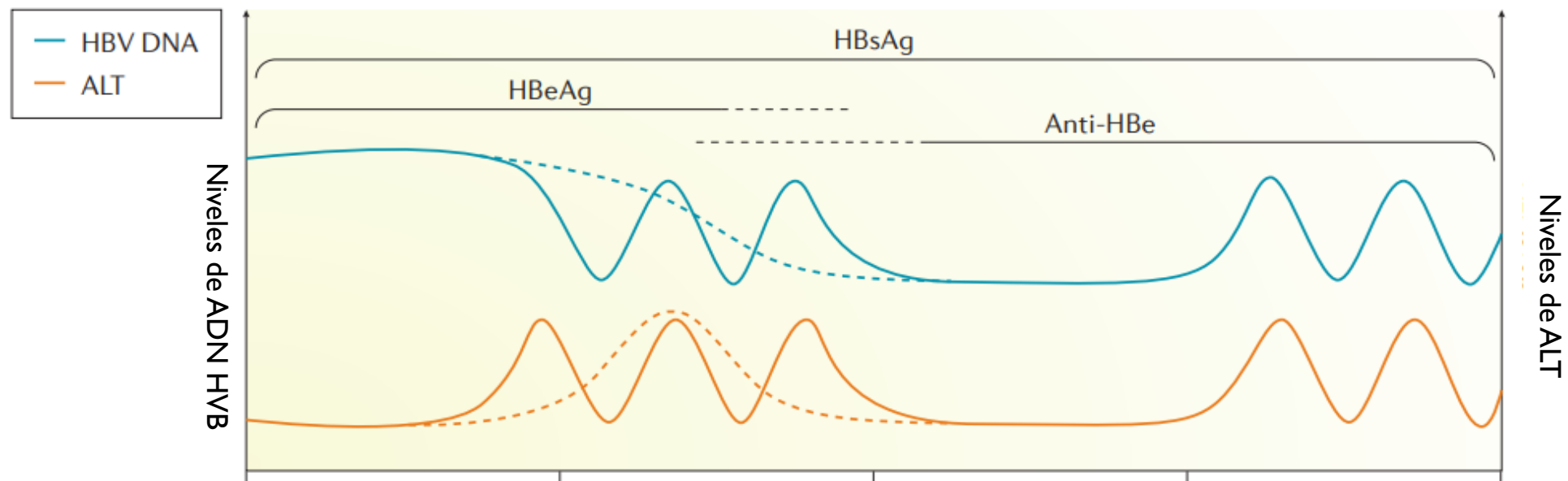
Cirrosis por VHB



Carcinoma hepatocelular (CHC)

8-20% progresión a cirrosis en 5 años*

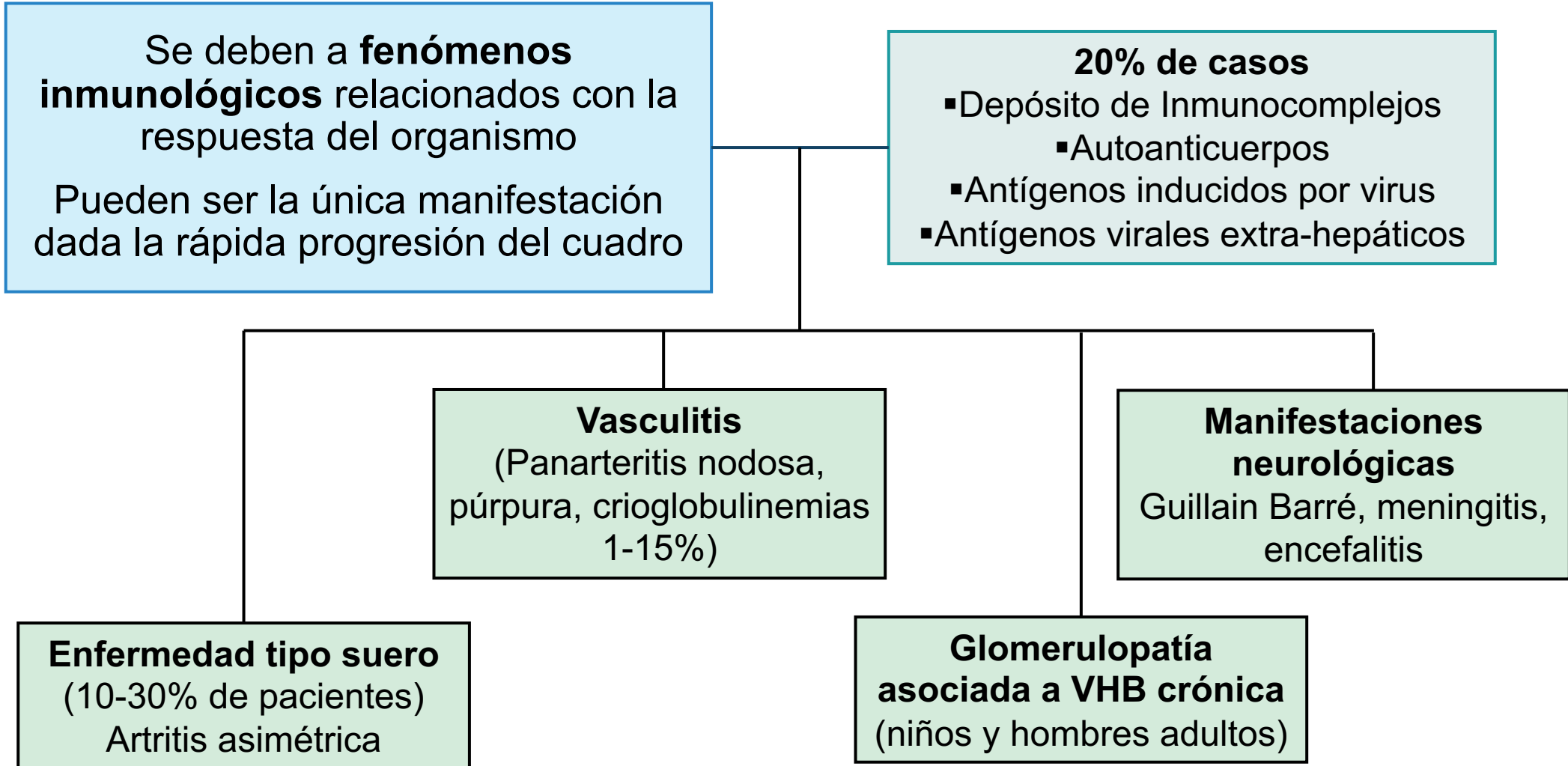
Manifestaciones extrahepáticas pueden ser la causa de diagnóstico (inmunopatías)



Nueva terminología	Infección crónica HBeAg +	Hepatitis crónica HBeAg +	Infección crónica HBeAg -	Hepatitis crónica HBsAg-
Vieja terminología	“Inmunotolerancia”	Inmune activa o de <i>clearence</i>	Portador inactivo	Crónica residual / Reagudización
Respuesta inmune	Limitada	Incrementada (Innata y adaptativa)	Limitada	Incrementada - Reagudizada
Histología hepática	Normal / Cambios mínimos	Necro-inflamación ± Fibrosis	Normal	Necro-inflamación ± Fibrosis
Carga viral (UI/mL)	> a 10^7	20.000- 10^7	< 2.000 (o <20.000)	>2.000 (o >20.000)
Transaminasemia	Normal o leve ↑	↑↑↑	Normal	↑↑↑
Tratamiento	No	Indicado	No	Indicado



Manifestaciones sistémicas



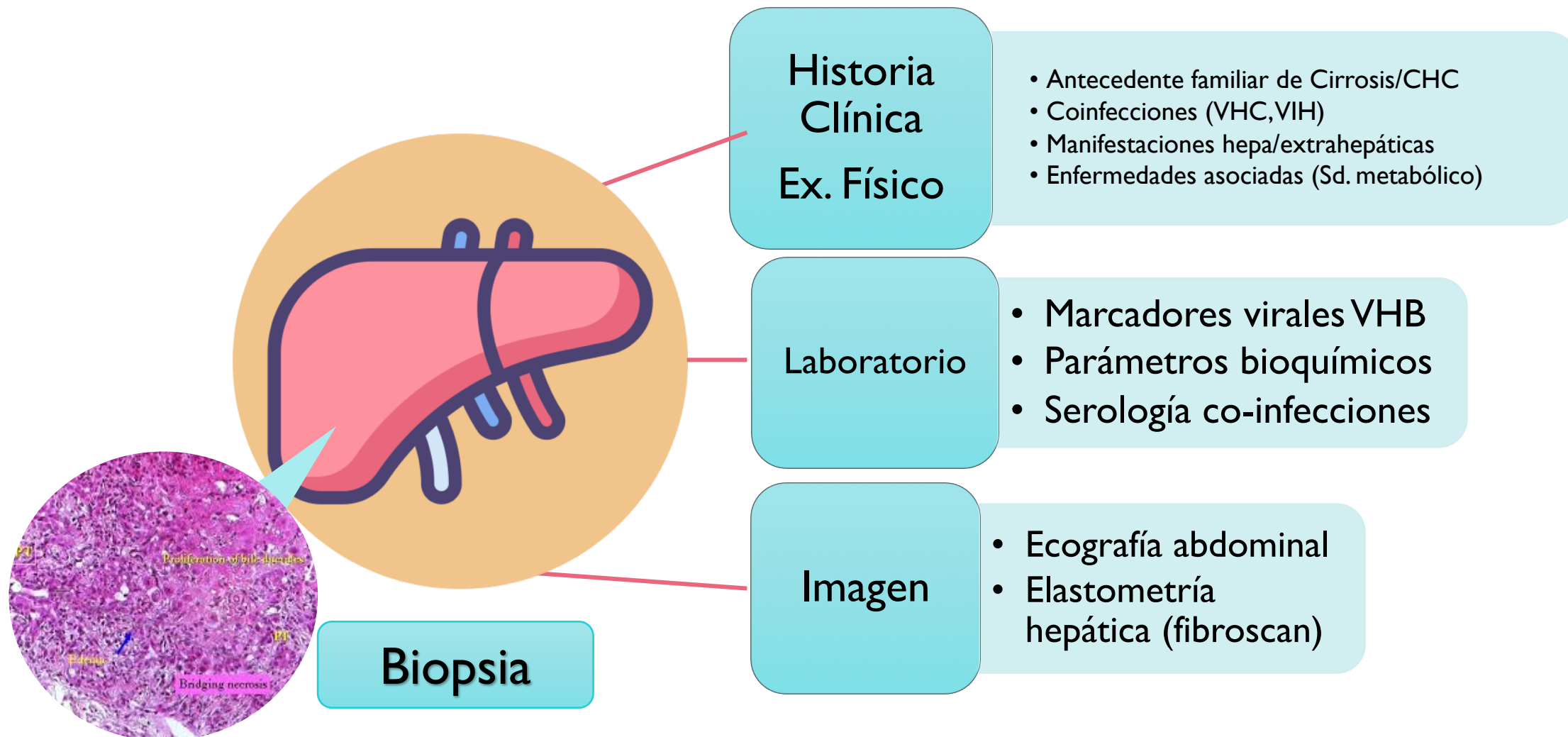
Curación Funcional

- Hace referencia al cambio de HBsAg + a – con presencia de **Anti-HBs +**
- Tasa de clearance de HBsAg anual es de 0.5–0.8% por año.
 - 1,076 pacientes con hepatitis B crónica en Taiwan, probabilidad acumulada pérdida de HBsAg 8.1% después de 10 años y de 44.7% después de 25 años.
- Puede ocurrir en presencia de tratamiento antiviral (IFNs > ANs)
- Se asocia con mejoría clínica y reducción de la inflamación-necrosis hepática.
- Riesgo de CHC siempre latente (Si HBsAg (+) en > 50 años, Co-infección VHC/VHD, Cirrosis)

Riesgo de reactivación latente (inmunosupresión)
Cura funcional ≠ total: Pérdida de HBsAg y ADN ccc.



Abordaje diagnóstico



Screening Hepatitis B

Guía	Marcadores	Observaciones
OMS 2015	HBsAg	Tamizaje universal en población de riesgo.
AASLD 2018	HBsAg / Anti-HBs*	Permite valorar status de portador (Infección crónica) / susceptibilidad.
AEEH 2020	qHBsAg / HBsAg	Antígeno de superficie cuantitativo.

¿Quiénes deben ser tamizados para HVB?

- Personas nacidas en zonas de prevalencia moderada-alta (HBsAg >2%)
- Usuarios de drogas IV en al menos una ocasión
- HSH
- Pacientes que recibirán tto inmunosupresor (Trasplante, Terapia)
- Transaminasemia de etiología desconocida
- Donadores de sangre / plasma / tejidos / semen
- Embarazadas y RN de madre HBsAg (+)
- Pacientes con ERC pre-terminal y terminal.
- Hepatopatía crónica
- Sospecha de ETS (VIH, Sífilis, VHC etc.)
- Contacto cercano / sexual de pte HBsAg (+)
- Exposición / accidente laboral con fluidos de alta carga viral
- Personal de salud
- Viajeros a zonas de prevalencia alta-moderada.
- Diabéticos



Marcadores Virales

Antígenos	
HBsAg	Principal marcador de replicación activa Aparece de 1 a 10 semanas post-exposición y 1 a 3 previa sintomatología Permanece de 4 a 6 meses o hasta seroconversión. Antecede a la transaminasemia y la fase sintomática. qHBsAg: Nuevo marcador, determina cantidad de ADNccc en el hepatocito
HBeAg	Se encuentra íntimamente asociado a la replicación del ADN viral. Presencia indica transmisibilidad Mutantes de forma PreC – No expresan HBeAg.
HBcrAg	Se correlaciona con la actividad transcripcional del ADNccc en pacientes con HBeAg negativo. Uso potencial en detectar portador crónico y recidivas.
Anticuerpos	
Anti-HBs	Anticuerpo “protector” (Resolución / Inmunidad) Su producción puede reducirse a valores bajos en pacientes inmunocromprometidos.
Anti-Hbe	Controla la replicación viral. Seroconversión HBeAg tiene valor pronóstico en la resolución de la infección.
Anti-HBc	Siempre se expresa al terminar la sintomatología (sem 8-21). IgM: Detectable hasta 2 años y en reagudizaciones (Sero-reversión) IgG: No confiere protección contra replicación viral , persiste toda la vida (incluso en cura funcional)

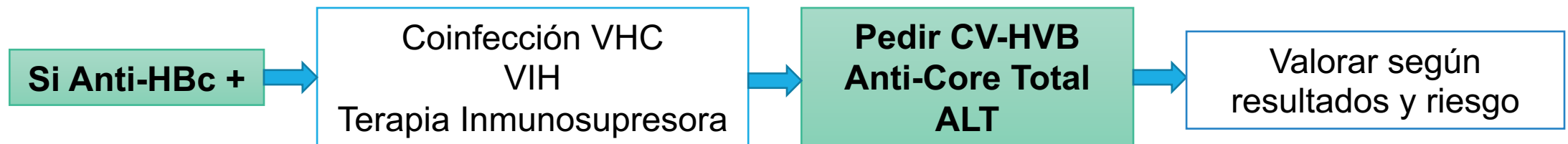
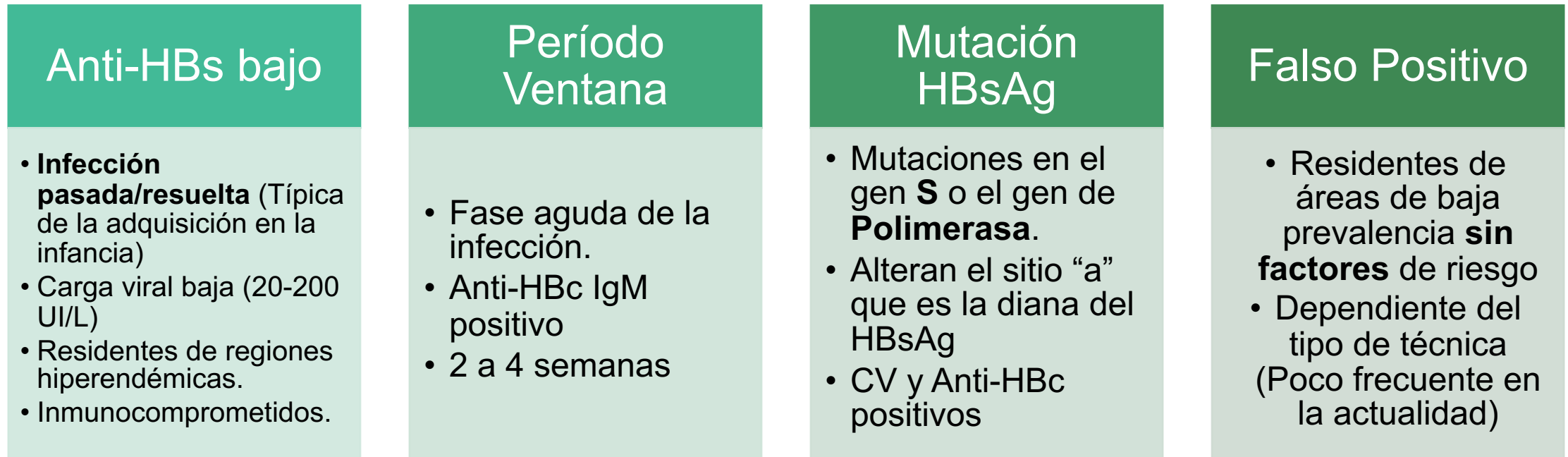
Patrones serológicos

Espectro	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG
Hepatitis B Aguda	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Infección Resuelta	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
Inmunizado	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
Hepatitis B Crónica	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
Susceptible	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

- **HBeAg / Anti-HBe** – Solicitar cuando hay Hepatitis B Crónica
- **Carga viral ADN-HVB:** Útil en valorar la respuesta al tratamiento y el estadiaje.
 - Valor de corte mínimo: 5-10 IU/mL con variaciones hasta $7 \log^{10}$ IU/mL



Anti-HBc “aislado”



Estudios paraclínicos

Hematológicos:

- Hemograma (ADE, VES, Plaquetas) – Anemia crónica

Bioquímicos

- Hepáticos: ALT, AST, Bilirrubinas, INR. (Funcionalidad – Lisis celular)
- Renales: Urea, Creatinina, eFGR (Valoración manif extra hep, efectos tto)
- Otros según manifestaciones – comorbilidades.

Co-Infecciones

- VHC, VHA, VIH, ETS



Estudios de Imagen / Patología

Ecografía:

- Identificar signos de cirrosis hepática, hipertensión portal,
- Diagnóstico de CHC.

Elastograma:

- Valora presencia y grado de fibrosis a través de la rigidez hepática.
- Útil para evaluación, no para exclusión (> cirrosis)
- Puntos de corte $\leq 6,2$ kPa y $> 9,4$ kPa para fibrosis significativa.

Histopatología:

- **No** es imprescindible para Dg o Tto. **Sí** para valorar enfermedades asociadas y orientar conducta. **Elastografía en zona gris.**

Tratamiento



Aguda

Medidas de soporte

Evitar medicación hepatotóxica /
metabolismo hepático

Evitar AADs-95% pacientes
seroconvierten espontáneamente

Aguda fulminante: TRASPLANTE
HEPÁTICO

Tto antiviral: Si INR ↑ o Ictericia > 4
sem

Crónica



Se enfoca en prevención de cirrosis – CHC

Objetivos de respuesta:

1. **Bioquímica:** Normalización de TGO/TGP (<40)
2. **Viológica:** ↓ ADN-VHB
3. **Histológica:** ↓ de inflamación tisular (Ishak <2)
4. **Serológica:** Negativación HBeAg con/sin Seroconversión a Anti-Hbe.
5. **Prevención:** de reactivación / recurrencia/ transmisión

¿Cuándo tratar?

Tipo de Consenso	Pacientes HBeAg positivo		Pacientes HBeAg negativo	
	ADN-HVB UI/mL	ALT U/L	ADN-HVB UI/mL	ALT U/L
EASL 2017	≥2000	> Valor normal y/o necroinflamación o fibrosis moderada	≥2000	> Valor normal y/o necroinflamación o fibrosis moderada
	≥20.000	> 2 N (x grado fibrosis)	≥20.000	> 2 N (x grado fibrosis)
AASLD 2016	>20.000	> 2 N o compromiso tisular significativo	>20.000	> 2 N y/o compromiso tisular significativo

**AEEH
2020**

- TTO indicado si se cumplen **al menos 2 de 3 criterios:**
 - ALT elevada
 - ADN > 2000 + signos necrosis/inflamación moderada.
 - ALT 2N + ADN HVB >20000 UI/mL

Tratamiento en situaciones especiales

Cirrosis

- Todo paciente con VHB y cirrosis compensada o descompensada **debe recibir** tratamiento independientemente de CV y niveles de TGO.
- Tratamiento según perfil. TDF/TAF/Entecavir.

Trasplante hepático: 2 escenarios

1. Paciente con VHB pre-trasplante

2. Paciente receptor HBsAg (-) con donante Anti-HBc (+).

- Recurrencia al 90% previa terapia (Profilaxis HBIg – ANs).
- HBIg – Pacientes de alto riesgo, ↑CV, Resistencia antiviral.
- TDF/TAF/Entecavir – Útil pre y post trasplante.



Coinfección VHB - VIH

- Correlación con vías de transmisión.
- ↑ riesgo de desarrollar infección por VHB crónica.
- ↑ **5-6 riesgo de CHC.**
- La mayor cantidad de casos se expresan con VHB crónica oculta (Anti-HBc aislado).

Tratamiento:

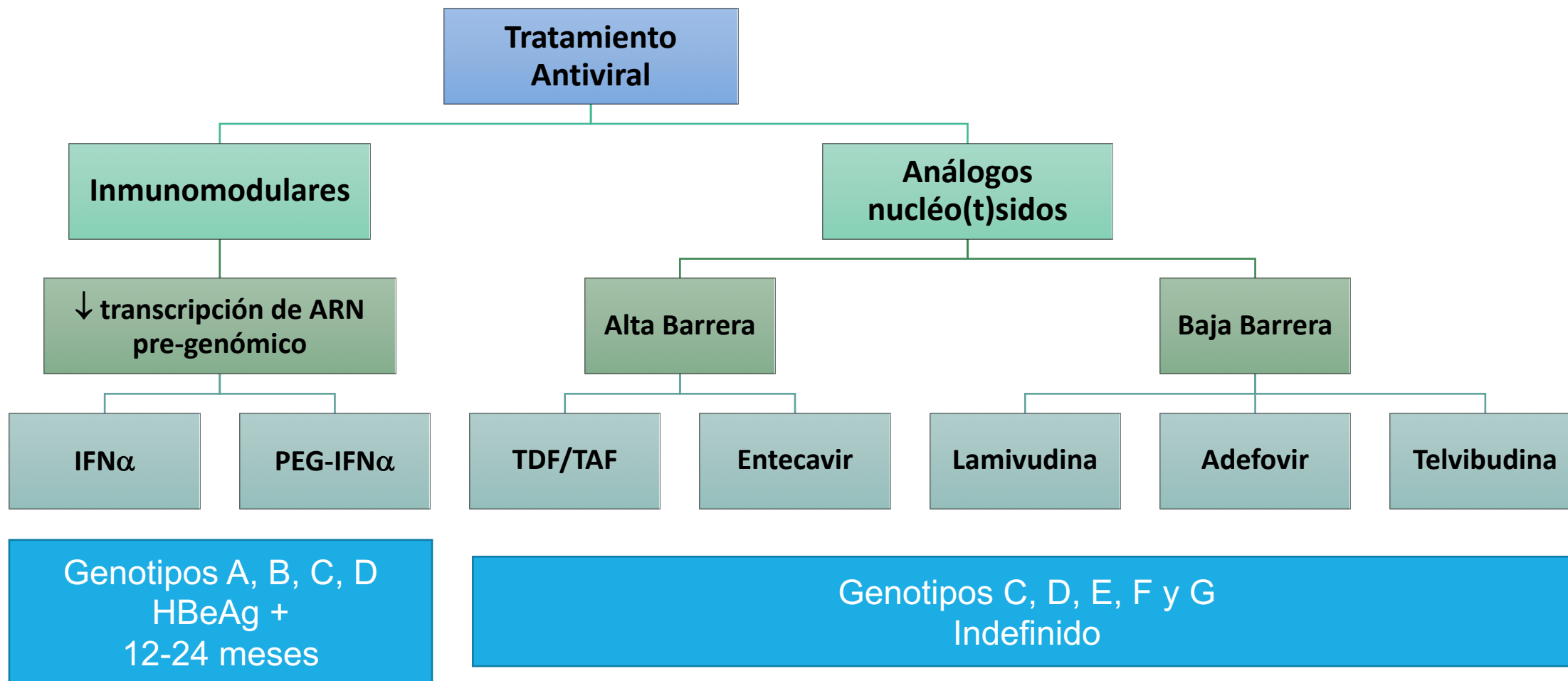
- Evitar monoterapia con lamivudina (↑ riesgo de resistencia)
- **Elección:** TDF/TAF (ClCr >30 mL/min) + emtricitabina
- Si contraindicación TDF/TAF – entecavir
- Si no se puede usar tto que cubra a ambos – adefovir / PEG-IFN α

AASLD 2018

- Pacientes VIH + solicitar Anti-HBc (Total), Anti-HBs.



Fármacos antivirales



	TENOFOVIR	ENTECAVIR	TELBIVUDIN A	ADEFOVIR	LAMIVUDINA
CLASE	Nucleótido	Nucleósido	Nucleósido	Nucleótido	Nucleósido
DESCRIPCIÓN	Análogo de guanosina Emparentado con adefovir (resistencia cruzada) Coinfección con VIH	Análogo de guanosina. 300 veces + potente que LAM. Comparte resistencia 45%, utilizar altas dosis.	Análogo de Timidina. Resistencia cruzada con lamivudina y entecavir	Análogo de adenosina Resistencia cruzada con Tenofovir	Análogo de citidina Útil en baja viremia (<20000 UI) y duración de tratamiento hasta 6 meses Bajo costo
DOSIS	300mg/día	0,5-1 mg/día	600mg/día	10mg/día	100mg/día
VÍA	oral	oral	oral	oral	oral
RESISTENCIA	ninguna	1,2% (5 años)	25% (2 años)	29% (5 años)	70% (5 años)
CATEGORÍA EMBARAZO	B	C	B	C	C
EFFECTOS ADVERSOS	Nefropatía Disminución densidad mineral ósea	Muy raros: Intolerancia digestiva. Acidosis láctica grave en insuficiencia hepática	Miopatía (elevación CPK)	Toxicidad Renal	Muy raros: Intolerancia digestiva



Coinfección VHB - VHD

- El virus de la hepatitis D (VHD) es un virus de ARN defectuoso monocatenario circular de sentido negativo.
- **6-8% de los pacientes con VHB están coinfectados con VHD.**
- La infección se presenta como **coinfección** (infección simultánea por VHB-VHD) o como **sobreinfección** en un paciente con infección crónica por VHB.
- Puede ocurrir hepatitis fulminante en el 3-4% de los individuos coinfectados.
- La sobreinfección crónica de VHD y VHB conduce a una alta tasa de enfermedad crónica y hepatitis viral crónica severa y progresiva con un alta tasa de cirrosis.
- El tratamiento de VHD-VHB es con PEG-IFN α 12 a 18 meses.



Coinfección VHB-VHC

- 3 – 18% de los pacientes con VHB presentan coinfección.
 - Áreas endémicas
 - Usuarios de drogas IV
 - VIH+
- *Superinfección por VHC*: Suprime replicación de VHB, disminuye el clearance viral.
- No superpone una ventaja – ↑↑ riesgo de cirrosis / CHC.
- El tratamiento para ambas infecciones ↓ riesgo de CHC.

Reactivación: ↑ riesgo en pacientes con HBsAg. ↑↑ Si uso de AADs.

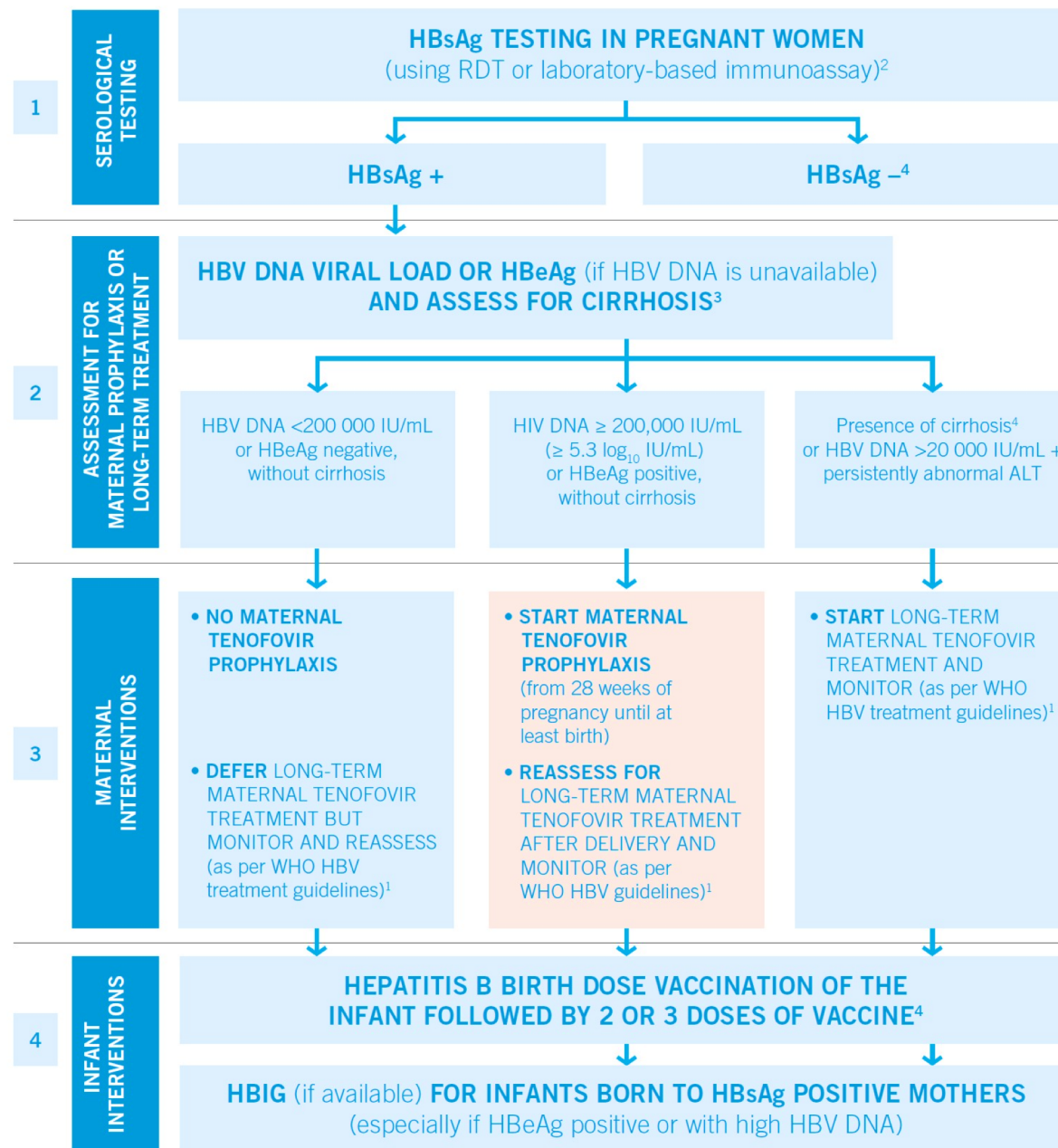
Previo a tratar VHC – Descartar siempre coinfección.

Si es (+): Valorar criterios para inicio de terapia.

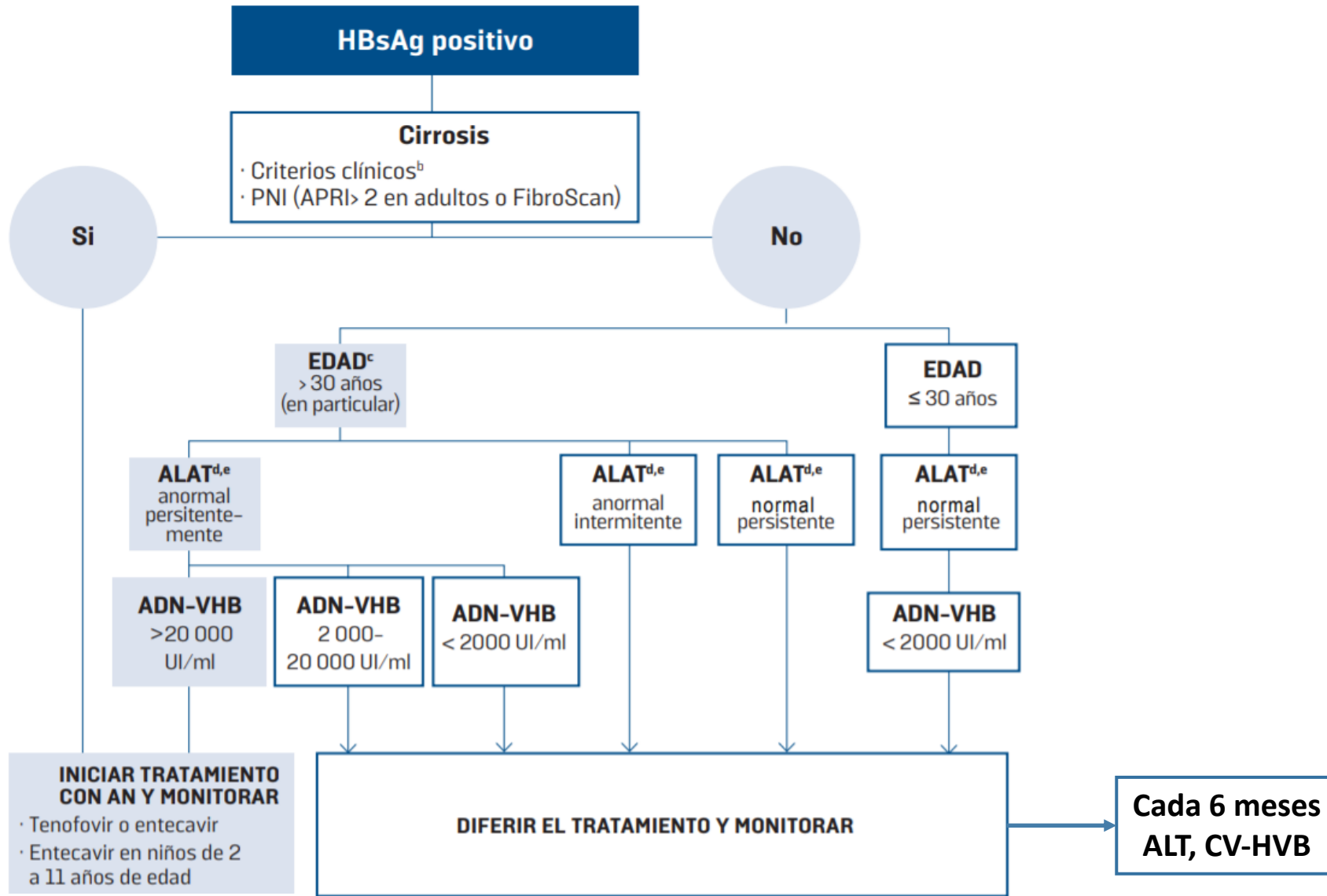


VHB - Embarazo

- Toda mujer embarazada – Tamizaje
- **Tratamiento sí:**
 - Enfermedad hepática activa que no puede diferir tratamiento.
 - Continuación tratamiento en madre que se embaraza y es VHB(+)
 - Prevención transmisión vertical (Según niveles de HBeAg y CV)
- **Elección: TDF** – Categoría B
- La lactancia **no está** contraindicada.

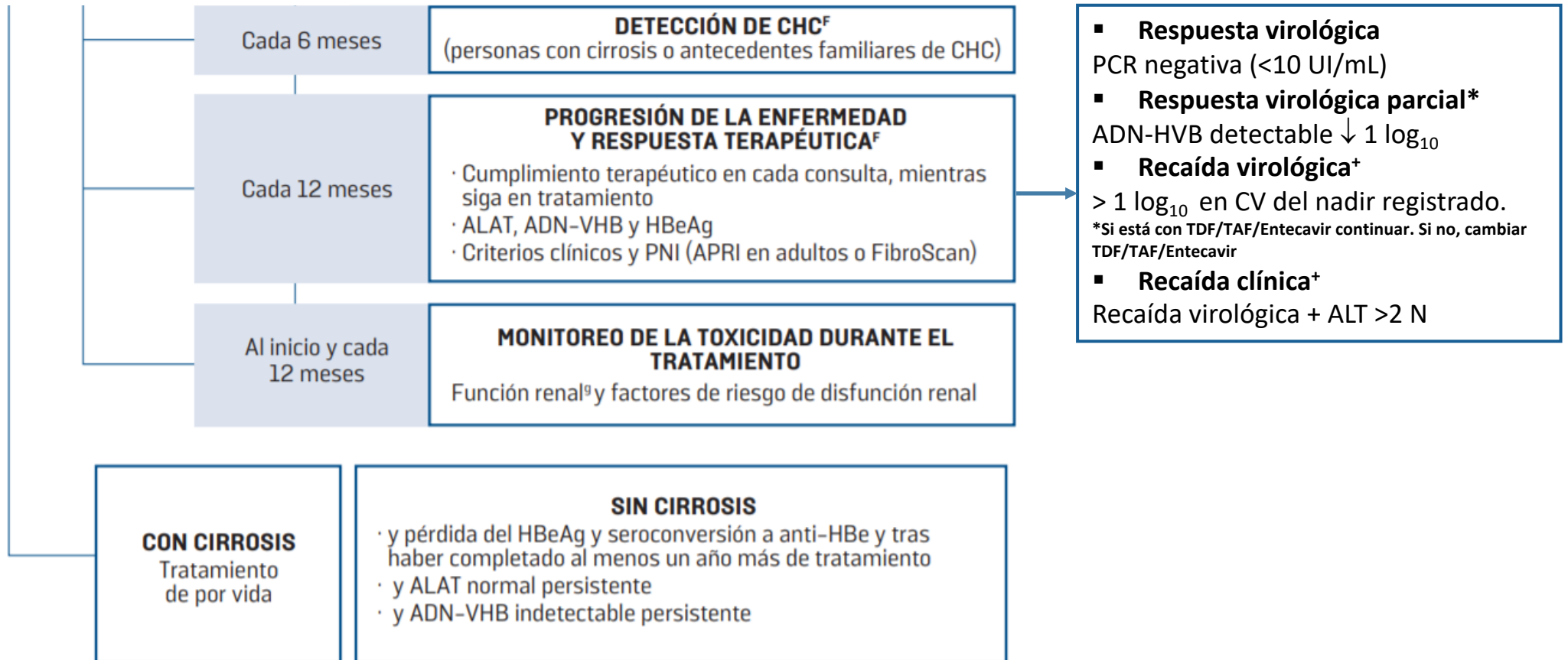


EVALUACIÓN PARA TRATAMIENTO



MONITOREO

SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO



Prevención

VACUNAS DISPONIBLES

Monovalentes

Enerix y Recombivax (0- 1a2 -6 a 12)

Combinadas

- Pediarix (DTaP, HVB, PIV)
- Twinrix (Hep A+B) (0-1-6)
- Heplisav-B (2 dosis, 4 sem)

- Enfermedad inmunoprevenible.
- Seroconversión a Anti-HBs > 90% en pacientes adultos y 88,5 – 95,8% en RNs de madres infectadas.
- Obligatoria en Uruguay desde 1997.
- **Indicaciones:**
 - Prevención ocupacional y de estudiantes expuestos al virus
 - Contactos cercanos de paciente VHB
 - Enfermedad hepática – renal
 - Adultos VIH + (Susceptibles y Anti-HBc aislado)*
 - Viajeros a zonas endémicas.
 - Usuarios de drogas iv.
 - Personas privadas de libertad.



Conclusiones

- Prevalencia variable a nivel global (Uruguay zona de riesgo bajo).
- Fase aguda indistinguible de otras hepatitis virales.
- Fase crónica: progresión según edad de adquisición y comorbilidades.
- Tratamiento con antivirales ante necroinflamación persistente o fibrosis.
- El mejor tratamiento es la prevención: Inmunización temprana y oportuna.





Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2020.

