

HEPATITIS

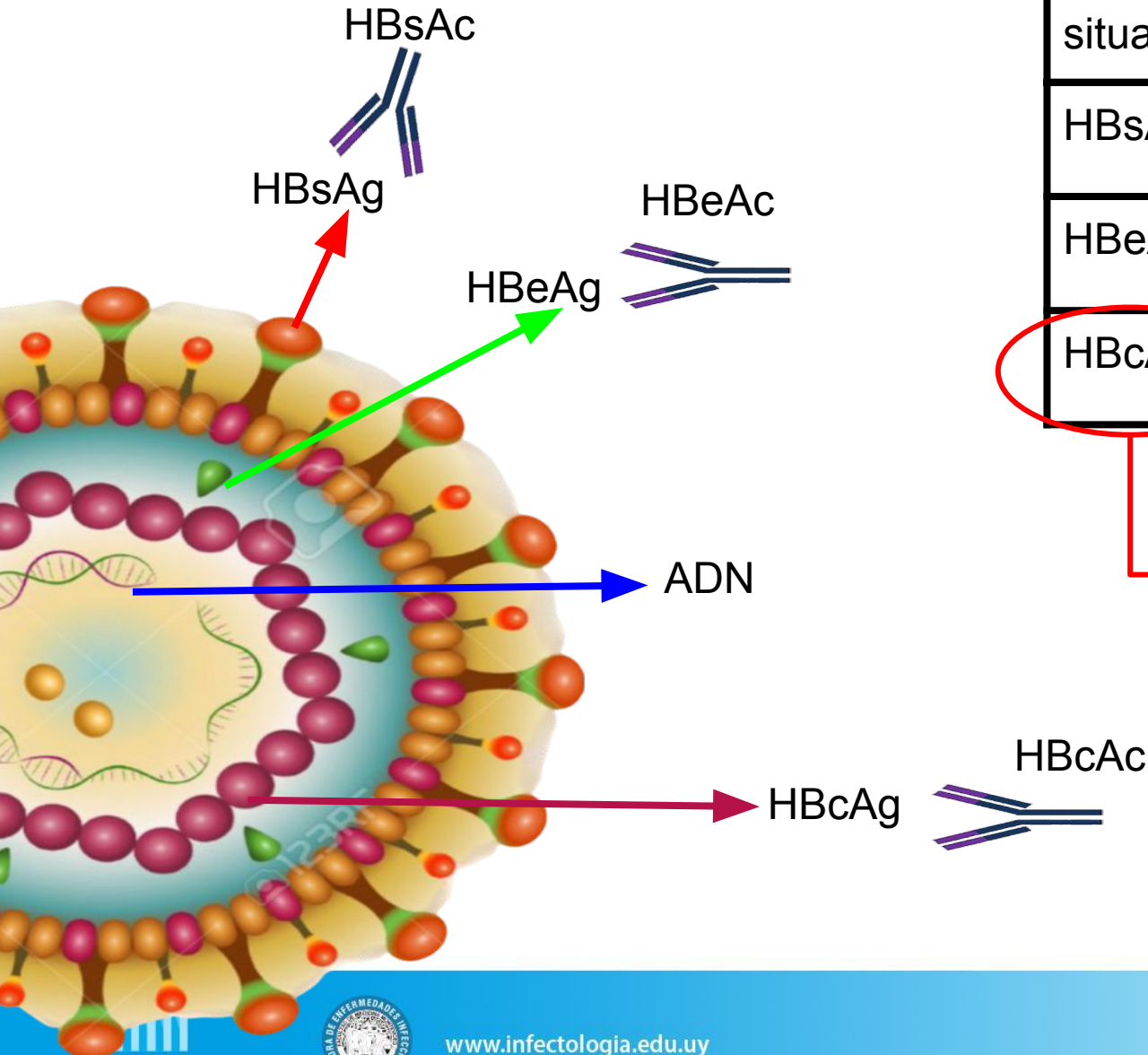


B

DIAGNÓSTICO
TRATAMIENTO

Pgdo Dr Fernández
Gdo 2 Dra Griot

ARSENAL DIAGNÓSTICO



ADN viral: Recurso Dg en situaciones específicas

HBsAg

HBsAc

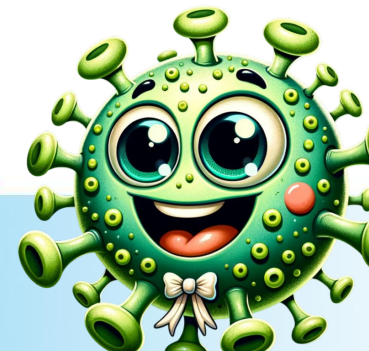
HBeAg

HBeAc

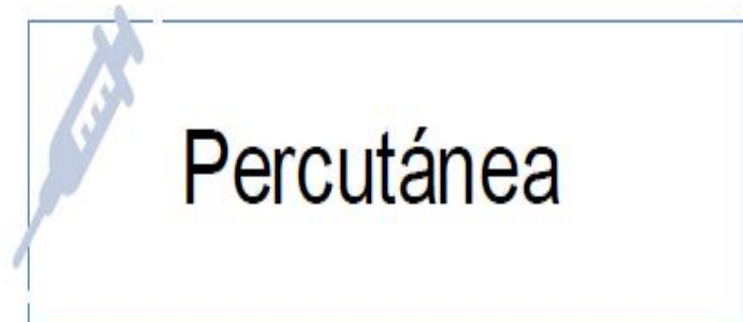
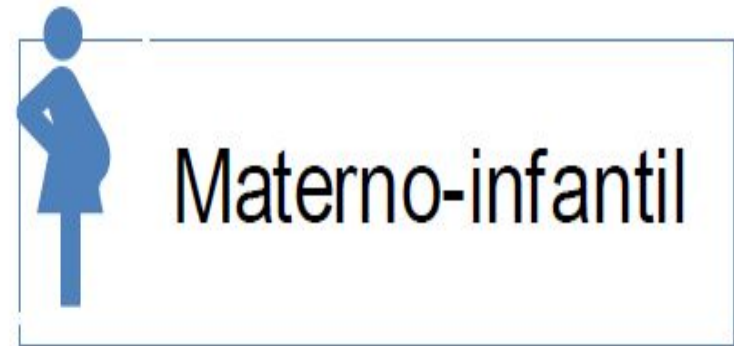
HBcAg

HBcAc (IgM, IgG)

NO FIGURA EN LA SEROLOGÍA



TRANSMISIÓN





HISTORIA NATURAL

- La mayoría de las personas (70%) no tienen síntomas luego de la infección (hepatitis anictérica)
- 30% desarrolla algún síntoma (hepatitis aguda) y elevación de transaminas (hepatitis icterica)
- UN pequeño grupo (0.1-0.5%) desencadena una falla hepática aguda (hepatitis fulminante)
- Superada la etapa aguda el 5% mantiene el HBsAg por más de seis meses (Infección crónica por VHB) con riesgo aumentado de progresar a la Fibrosis hepática-Cirrosis-Hepatocarcinoma

CONCEPTO IMPORTANTE:

- Una vez adquirido, el virus quedará para siempre en el núcleo del hepatocito en forma de ADNccc (ccc = Circular Covalente Cerrado)
- Siempre quedará la amenaza de una REACTIVACIÓN (más frecuente en ciertos grupos de riesgo)



¿QUIENES ESTÁN EN RIESGO DE INFECCIÓN CRÓNICA?

Depende de la edad en la que se adquiere la infección

Lactantes y niños pequeños → Infección crónica

- 80% -90% de los lactantes infectados en el primer año de vida
- 30% -50% de los niños infectados antes de cumplir los 6 años.



Adultos:

- Menos de 5% de las personas sanas que se infecten en la edad adulta sufrirán infección crónica
- Del 20% al 30% de los adultos que padecen infección crónica sufrirán cirrosis y/o hepatocarcinoma.

Inmunosuprimidos tienen mayor probabilidad de desarrollar infección crónica por VHB tras la infección aguda

DIAGNÓSTICO: INTERPRETACIÓN DE LA SEROLOGÍA

HBsAg

- Altos niveles durante hepatitis aguda o crónica
- Indica que la persona es infectante
- Es la utilizada para hacer la vacuna

Anti-HBs

- Se interpreta como recuperación e inmunidad
- Aparece en las personas vacunadas exitosamente
- Inmunidad activa y pasiva

Anti-HBc total

- Aparece al inicio de los síntomas de hepatitis aguda y persiste de por vida
- Indica infección por VHB previa o actual

IgM Anti-HBc

- Positividad indica infección reciente por VHB (<6m)
- Su presencia indica infección aguda

HBsAg
anti-HBc
anti-HBs

negative
negative
negative

Susceptible

HBsAg
anti-HBc
anti-HBs

negative
positive
positive

Immune due to natural infection

HBsAg
anti-HBc
anti-HBs

negative
negative
positive

Immune due to hepatitis B vaccination

HBsAg
anti-HBc
IgM anti-HBc
anti-HBs

positive
positive
positive
negative

Acutely infected

HBsAg
anti-HBc
IgM anti-HBc
anti-HBs

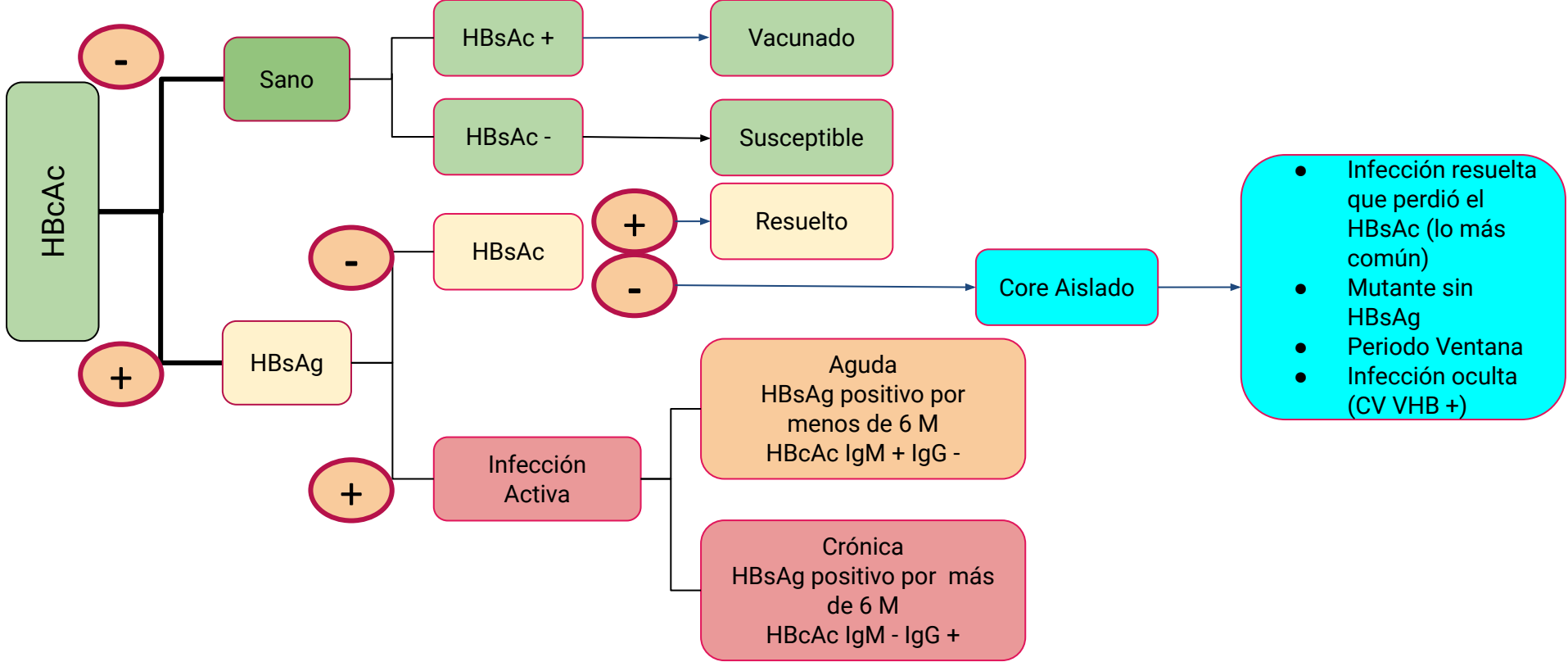
positive
positive
negative
negative

Chronically infected

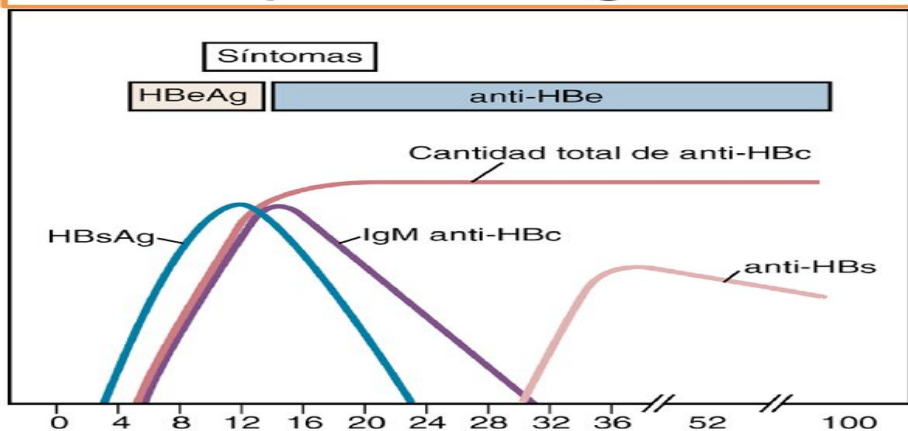
HBsAg
anti-HBc
anti-HBs

negative
positive
negative

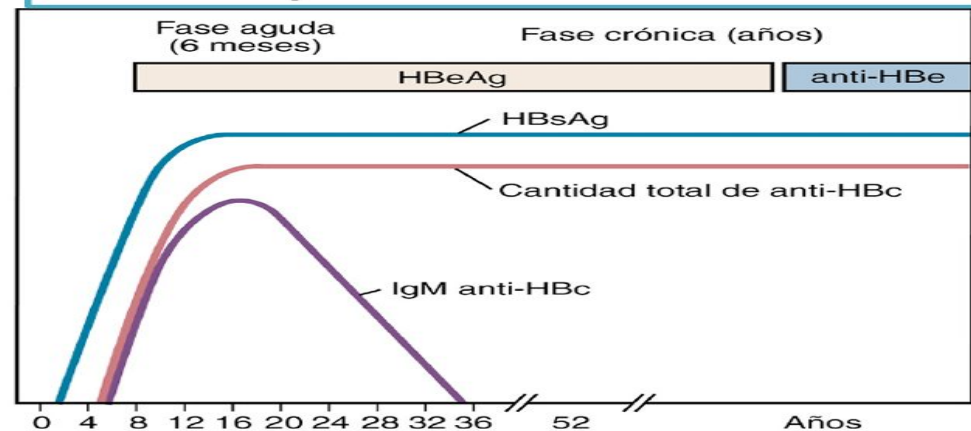
Interpretation unclear; four possibilities:
1. Resolved infection (most common)
2. False-positive anti-HBc, thus susceptible
3. "Low level" chronic infection
4. Resolving acute infection

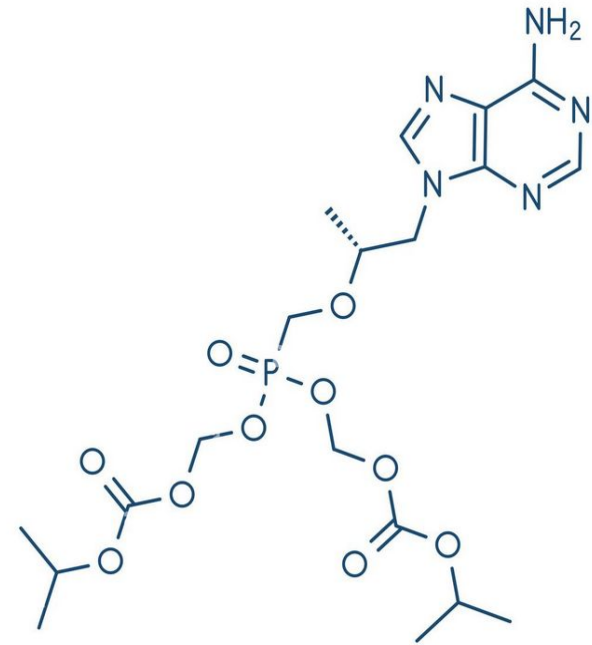


Hepatitis B aguda

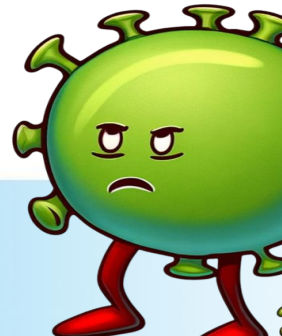


Hepatitis B crónica





A QUIÉN TRATAR...



A QUIÉN TRATAR...

Escenarios Clínicos en los que debo considerar el Tratamiento:

❖ TRATAMIENTO PRIMARIO

- Hepatitis Aguda
- Hepatitis Crónica

❖ TRATAMIENTO COMO PROFILAXIS

- Infección por VHB en paciente coinfectado con VIH
- Infección por VHB en paciente coinfectado con VHC
- Infección por VHB en Paciente con TTO inmunosupresor

- Infección por VHB en mujer embarazada

Profilaxis de
Reactivación

Profilaxis de
Transmisión
Vertical

TRATAMIENTO

1. Hepatitis B Aguda Leve-Moderada (Sin falla hepática fulminante)

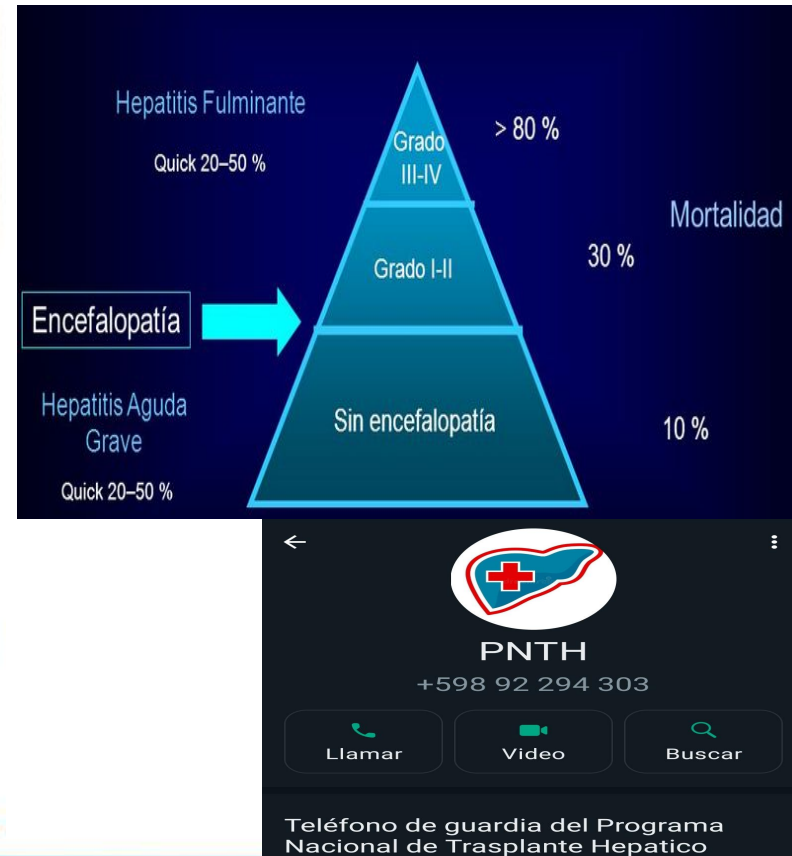
- No hay tratamiento específico
- Tratamiento de Soporte de Funciones

Hepatitis B Aguda Severa-Fulminante: Análogos nucleós/tidos → Trasplante

RECOMENDACIONES:

En pacientes con hepatitis aguda B grave o fulminante:

- *Contactar al centro de Trasplante Hepático.*
- *El tratamiento antiviral con AN está indicado en pacientes en los que se considera el trasplante hepático.*



TRATAMIENTO

2. Infección por VHB Crónica (HBsAg + Por 6m o más)

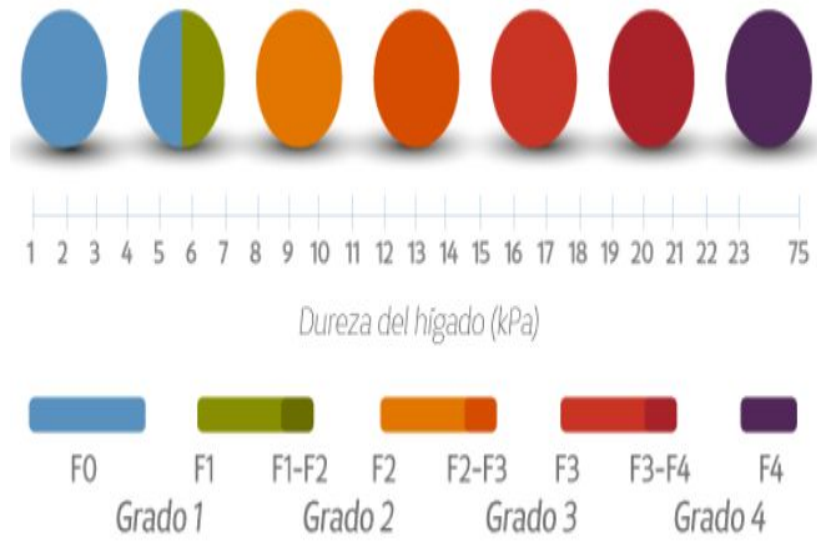
Cuándo tengo que tratar...?

Para decidir:

1. Solicito PC para valorar...

- Fibrosis/Cirrosis: Eco portal
- Función: Hepática: FyEH, Crasis.
- Replicación Viral: CV VHB, HBeAc y HBeAg

Niveles de Fibrosis Hepática



Metavir score system	Fibrosis stage
F0	No fibrosis can be detected
F1	Fibrosis exists with expansion of portal zones
F2	Fibrosis exists with expansion of most portal zones, and occasional bridging
F3	Fibrosis exists with expansion of most portal zones, marked bridging, and occasional nodules
F4	Presence of cirrhosis

TRATAMIENTO

Infección por VHB Crónica

Tratar cuando:

- Cirrosis
- Fibrosis moderada (F2 o más) con CV > 2000 UI/ml, TGO por encima del valor normal.
- CV > 20.000 UI/ml y TGP por 2 el valor normal:
- Pacientes con HBeAg + e infección por VHB crónica (definida por TGO persistentemente normal y alta carga viral) deberían ser tratados si son mayores de 30 años independientemente de la severidad de lesión histológica.
- Pacientes con HBeAg + o - con infección crónica por VHB e historia familiar de CHC o cirrosis

Clinical Practice Guidelines



EASL | JOURNAL OF HEPATOLOGY

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection[☆]

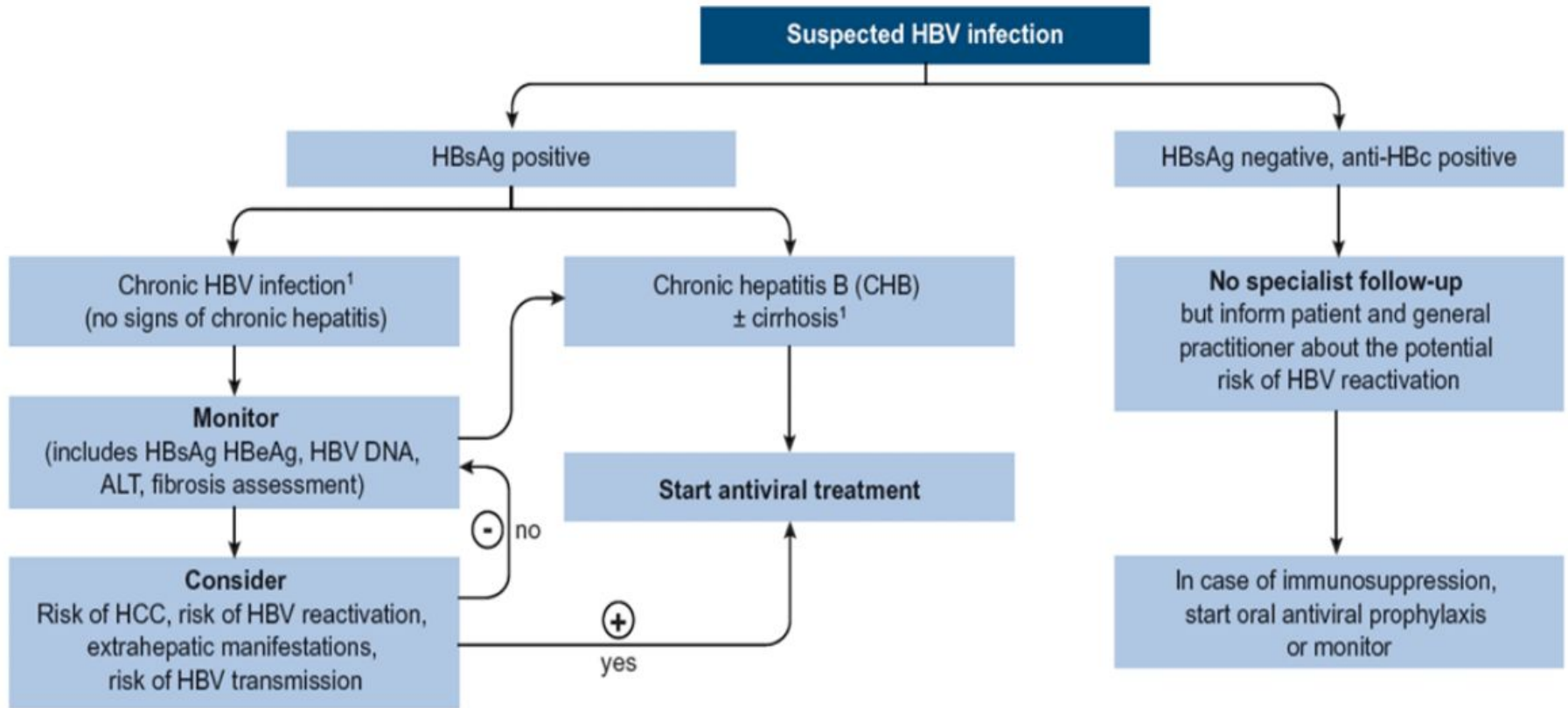
European Association for the Study of the Liver*

Indications for treatment

Recommendations

- All patients with HBeAg-positive or -negative chronic hepatitis B, defined by HBV DNA >2,000 IU/ml, ALT >ULN and/or at least moderate liver necroinflammation or fibrosis, should be treated (Evidence level I, grade of recommendation 1).
- Patients with compensated or decompensated cirrhosis need treatment, with any detectable HBV DNA level and regardless of ALT levels (Evidence level I, grade of recommendation 1).
- Patients with HBV DNA >20,000 IU/ml and ALT >2xULN should start treatment regardless of the degree of fibrosis (Evidence level II-2, grade of recommendation 1).
- Patients with HBeAg-positive chronic HBV infection, defined by persistently normal ALT and high HBV DNA levels, may be treated if they are older than 30 years regardless of the severity of liver histological lesions (Evidence level III, grade of recommendation 2).
- Patients with HBeAg-positive or HBeAg-negative chronic HBV infection and family history of HCC or cirrhosis and extrahepatic manifestations can be treated even if typical treatment indications are not fulfilled (Evidence level III, grade of recommendation 2).

TRATAMIENTO-MANEJO



OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE HBC

- Inducción de supresión a largo plazo de niveles de ADN de VHB –Principal
- Inducción de **pérdida de HBeAg**, con o sin seroconversión a anti-Hbe, en pacientes con hepatitis B crónica (HBC) con HBeAg positivo es un **objetivo valioso**, y frecuentemente representa control inmune parcial de la infección crónica por VHB
- **Respuesta bioquímica** definida como la normalización de TGO debe ser considerado como **objetivo adicional**, la cual la consiguen la mayoría de los pacientes con supresión de replicación viral a largo plazo.
- **Pérdida de HBsAg, con o sin seroconversión anti-HBs, es un objetivo óptimo**, e indica una supresión profunda de la replicación de VHB y expresión de proteínas virales.

RESPUESTA

Viológica

- CV indetectable
- No respuesta primaria ↓ < 1 log en 3 meses
- Respuesta parcial mantiene CV detectable a los 12 meses.
- Quiebre virológico: aumento 1 log o más de CV
- Respuesta virológica sin Tto CV < 2000 UI/ml por al menos 12 meses luego de finalizado tto

Serológica

- Pérdida de HBsAg y seroconversión con Anti-HBs
- Pérdida de HBeAg y seroconversión con Anti-HBe

Bioquímica

- Normalización de niveles de TGO por al menos 1 año luego de finalizado el Tto

Histológica

- Descenso de actividad necroinflamatoria sin peoría de la fibrosis



SEGUIMIENTO Y DISCONTINUACIÓN

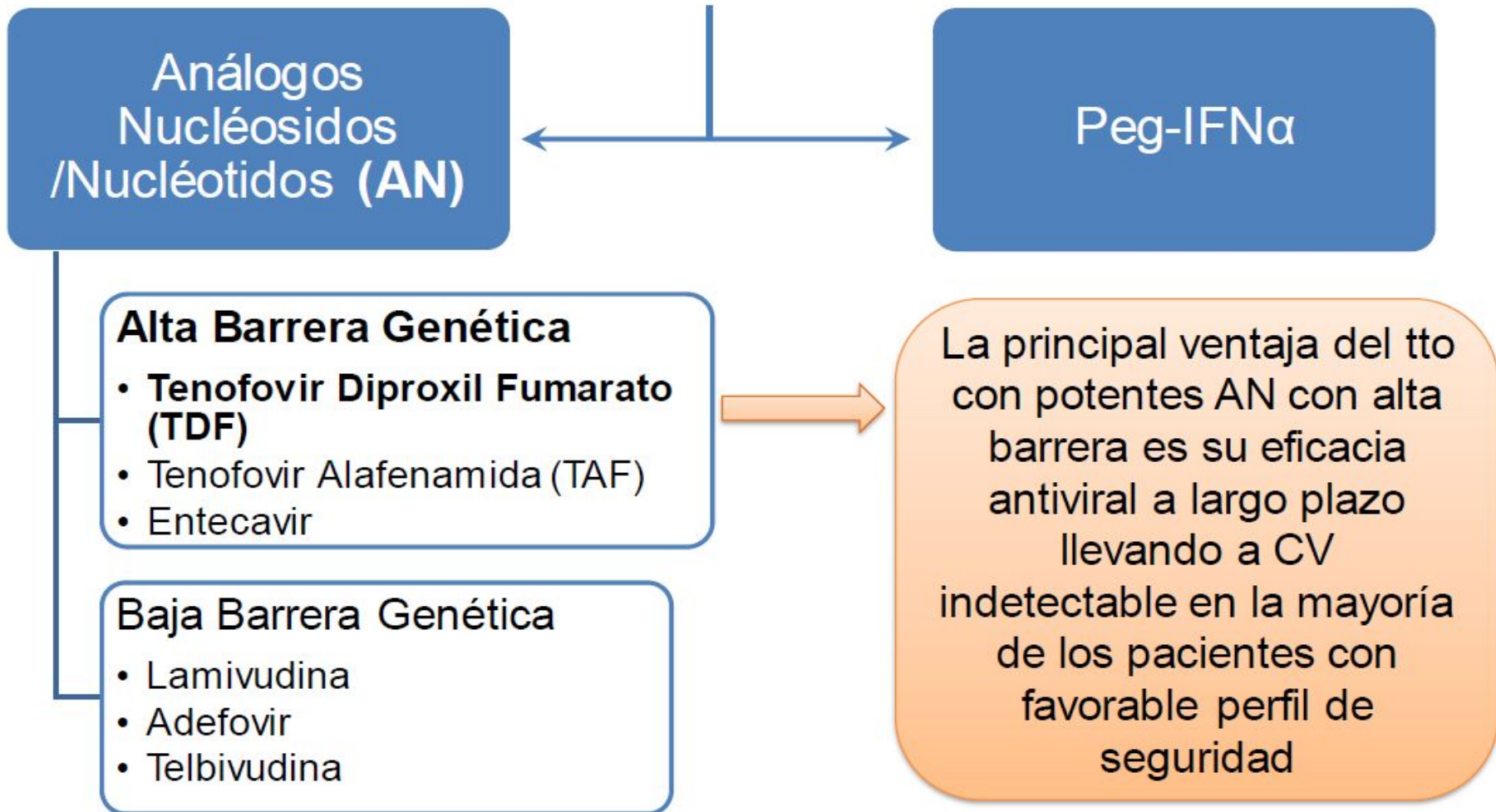
- Seguimiento:
 - Periódico TGO y CV
 - Monitoreo renal y mineralocorticoideo
 - Monitoreo de hepatocarcinoma

- Discontinuación:
 - Pérdida de HBsAg, con o sin seroconversión Anti-HBs
 - Hepatitis B crónica (sin cirrosis) HBeAg positivo con seroconversión Anti-HBe y CV indetectable completado los 12 meses de consolidación
 - En HBeAg no cirróticos seleccionados que lograron supresión virológica más de 3 años, si es posible el seguimiento estrecho
 - EN CIRROSIS ES INDEFINIDO, NO SE DEBE SUSPENDER

MONITOREO DE LOS PACIENTES SIN INDICACIÓN DE TRATAMIENTO

- Pacientes con HBsAg positivo con infección crónica por VHB menores de 30 años que no cumplen ninguna de las indicaciones de tratamiento deben ser seguidos cada 3-6 meses
- Pacientes con HBeAg negativo con infección crónica por VHB con CV < 2000 UI/ml que no cumplen indicaciones de tratamiento deben ser seguidos cada 6-12 meses
- Pacientes con HBeAg negativo con infección crónica por VHB con CV \geq 2000UI/ml deben ser seguidos cada 3 meses el primer año y cada 6 meses luego

Estrategias de Tratamiento



TRATAMIENTO COMO PREVENCIÓN

- Tiene como objetivo prevenir la reactivación o la transmisión vertical
- **La reactivación del VHB se define** como un síndrome clínico que se caracteriza por un aumento repentino en el nivel de ADN del VHB en suero que se asocia con elevación de los niveles de ALT en suero.
- La reactivación ocurre en personas con VHB resuelto [HBsAg] negativo, [HBcAc] positivo, así como en personas con infección crónica [HBsAg] positivo, [HBcAc] positivo.
- Generalmente se considera que refleja una falla en el control inmunológico sobre la replicación del VHB y puede ocurrir de manera espontánea o siempre que un individuo con evidencia serológica de infección por VHB pasada o crónica se vea comprometido inmunológicamente.

TRATAMIENTO COMO PREVENCIÓN

Infección por VHB

Infección por VIH

El TTO del VHB previene su reactivación y progresión lesional hepática.

Infección por VHC

El TTO para el VHC puede afectar la replicación del VHB y provocar una reactivación del mismo .

Embarazada

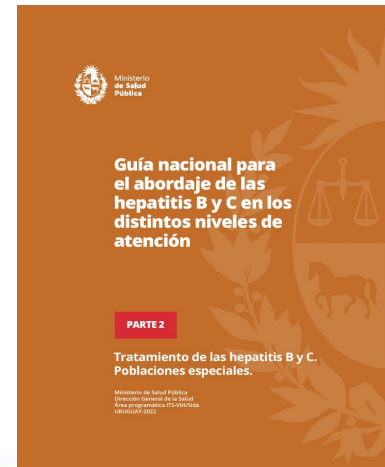
El TTO está indicado para prevenir la transmisión vertical.

TTO Inmunosupresor

El TTO inmunosupresor (especialmente con Rituximab) aumenta el riesgo de reactivación

RECOMENDACIONES EN LA COINFECCIÓN CON VIH

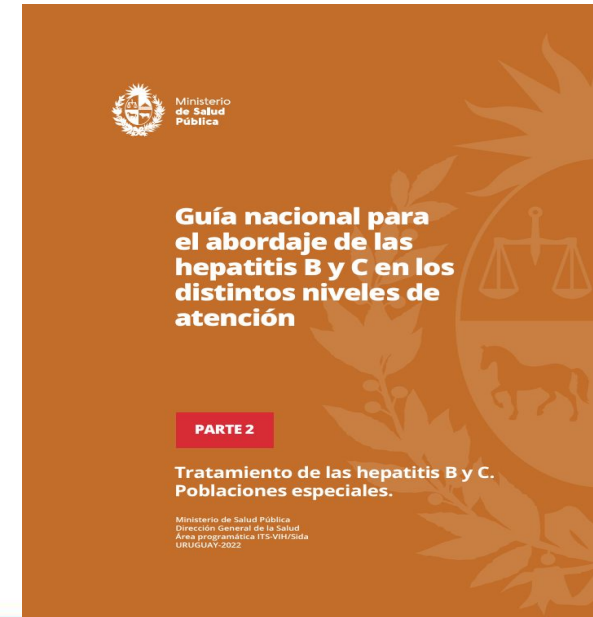
- Las personas con coinfección VHB-VIH deben recibir tratamiento dual, con antirretrovirales análogos de nucleósidos de la transcriptasa reversa activos contra ambos virus: TDF o TAF + 3TC o FTC.
- En los pacientes con resistencia del VIH al TDF/TAF se debe mantener el uso de uno de estos fármacos para el tratamiento del VHB y agregar antirretrovirales activos contra el VIH
- Pacientes que viven con VIH e Infección resuelta por VHB se benefician de TDF o TAF + 3TC o FTC, pero pueden no recibirlo si necesitan otro plan de TARV y se controlan periódicamente la CV de VHB y Función Hepática



- Ministerio de Salud Pública. (2022). *Guía nacional para el abordaje de las hepatitis B y C en los distintos niveles de atención* (Tomo 2). Dirección General de la Salud, Área programática ITS-VIH/Sida. Montevideo, Uruguay.
- Thio et al. Mandell, Douglas, and Bennett's Principios y prácticas en enfermedades infecciosas. 8th Edition. Elsevier. 2019

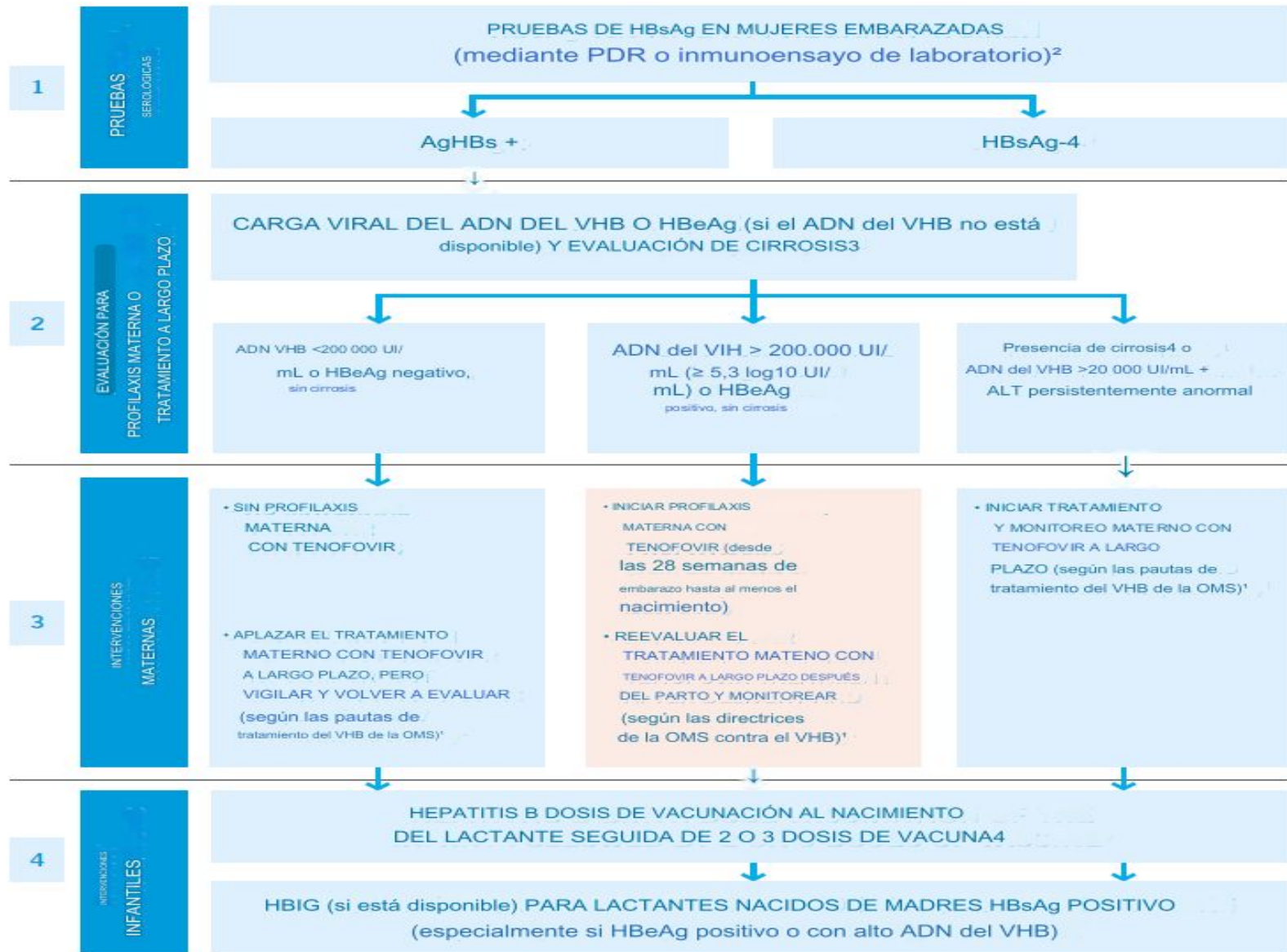
RECOMENDACIONES EN LA COINFECCIÓN CON VHC

- Todos los pacientes con infección por VHC deben ser evaluados antes de iniciar el tratamiento para VHC con marcadores serológicos de hepatitis B (HBsAg, HBsAc y HBcAc), y en caso de presentar un HBsAg positivo determinar HBeAg, HBeAc y CV VHB para determinar estadio de la infección e indicación de tratamiento para el VHB.
- En los pacientes con anti-HBc positivo con o sin anti HBs (infección resuelta) deben monitorearse con ALT y en caso de que suba o no normalice completar con AgHBs y ADN VHB para despistar reactivación.

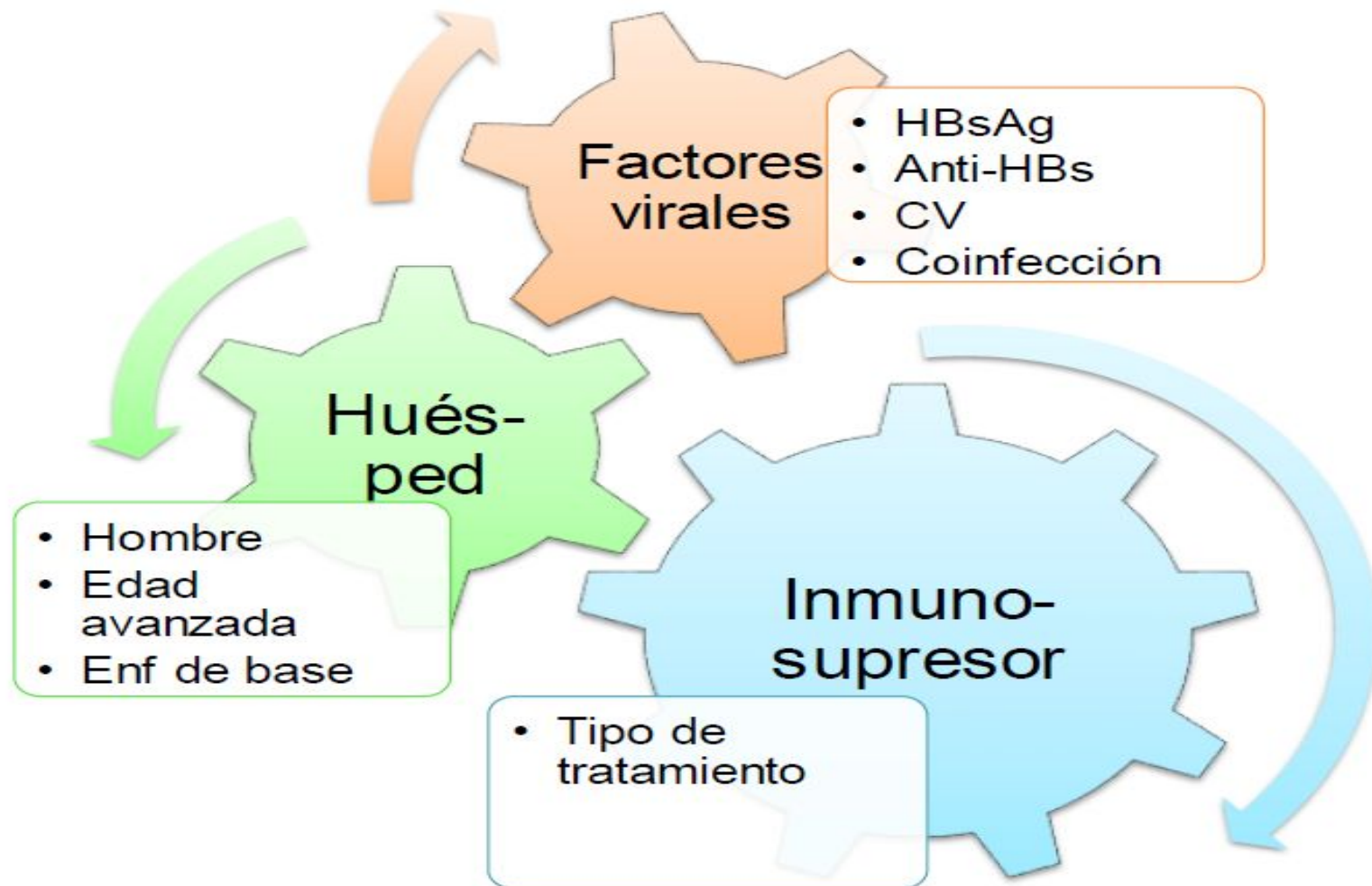


- Ministerio de Salud Pública. (2022). *Guía nacional para el abordaje de las hepatitis B y C en los distintos niveles de atención* (Tomo 2). Dirección General de la Salud, Área programática ITS-VIH/Sida. Montevideo, Uruguay.

RECOMENDACIONES EN EL EMBARAZO



REACTIVACIÓN VHB Y TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR



VALORACIÓN DE VHB PREVIO AL INICIO DE TERAPIA INMUNOSUPRESORA

- ❖ Se debe realizar Tamizaje universal para VHB con HBsAg, HBcAc y HBsAc antes de cualquier terapia inmunosupresora
- ❖ Frente a HBsAg negativo, con HBcAc positivo, independiente de presencia de HBsAc, se debe solicitar CV VHB para definir la profilaxis
- ❖ Pacientes seronegativos, “susceptibles”, se recomienda vacunar previo al inicio de terapia inmunosupresora

RIESGO DE REACTIVACION EN HBsAg +

TERAPIA INMUNOSUPRESORA

Alto Riesgo >10%

- Depresores de Células B: **Rituximab**, ofatumumab, ustekinumab, natalizumab, alemtuzumab, ibritumomab.
- Altas dosis de corticoides: **prednisona >20mg/día durante >1 mes**
- **Antraciclinas**: Doxorubicina, epirubicina
- **Inhibidores de TNF- α** : Infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab
- Terapia local para Carcinoma Hepatocelular
- TMO, TOS

Moderado Riesgo 1-10%

- Quimioterapia Sistémica
- Inhibidores de TNF- α < potentes: etanercept
- Terapias con citocinas: abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, vedolizumab
- Inhibidores de inmunofilinas: ciclosporina
- Inhibidores de tirosin-quinasa: imantinib, nilotinib
- Inhibidores del Proteasoma: bortezomib
- Inhibidores de Histona desacetilasa
- Dosis moderadas de Corticoides

Bajo Riesgo <1%

- Antimetabolitos: azatioprina, 6-mercaptopurina, Metotrexate
- Bajas dosis de corticoides a corto plazo
- Inyecciones de esteroides intraarticulares

RIESGO DE REACTIVACION EN HBsAg- y Anti-Core +

Alto Riesgo >10%

TERAPIA INMUNOSUPRESORA

- Depresores de Células B: **Rituximab**, ofatumumab, ustekinumab, natalizumab, alemtuzumab, ibritumomab.

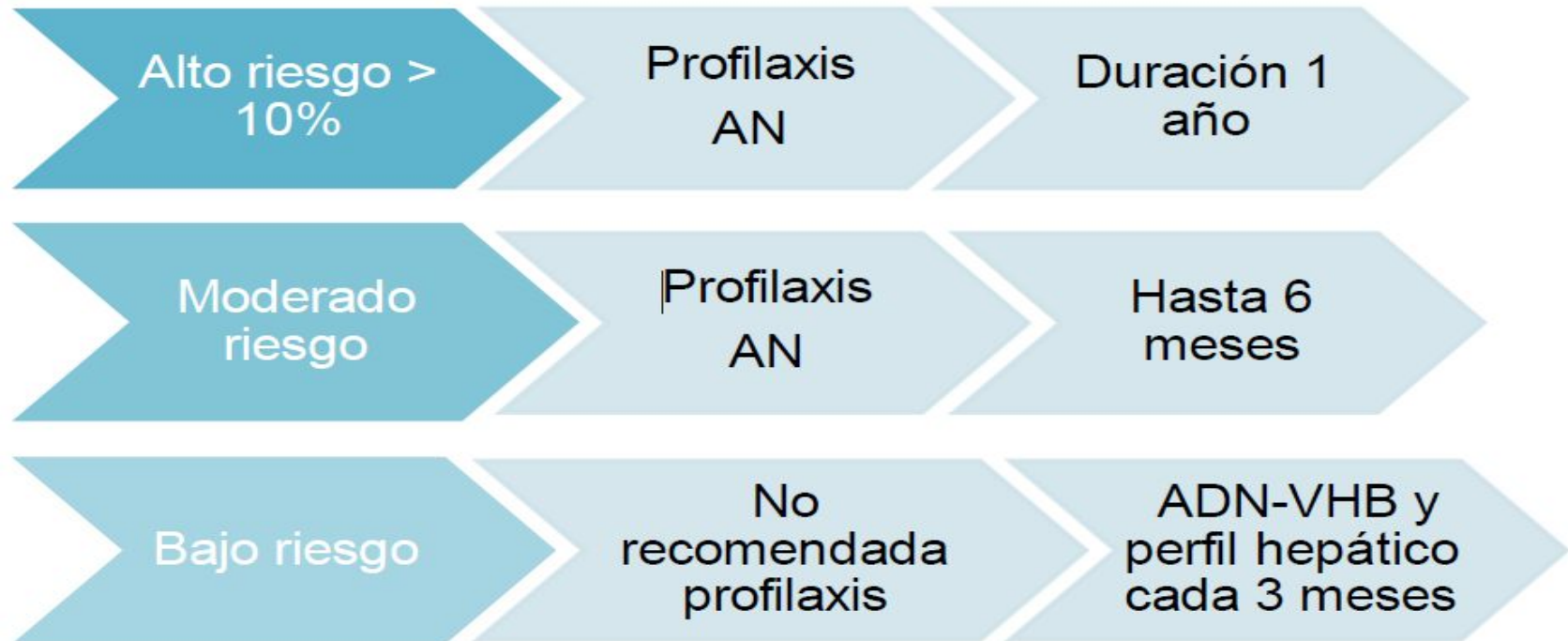
Moderado Riesgo 1-10%

- Altas dosis de corticoides: prednisona >20mg/día durante >1 mes
- Antraciclinas: Doxorubicina, epirubicina
- Inhibidores de TNF- α : Infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab
- Quimioterapia Sistémica contra cáncer, incluido Carcinoma Hepatocelular
- Terapias con citocinas: abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, vedolizumab
- Inhibidores de inmunofilinas: ciclosporina
- Inhibidores de tirosin-quinasa: imantinib, nilotinib
- Inhibidores del Proteasoma: bortezomib
- Inhibidores de Histona desacetilasa

Bajo Riesgo <1%

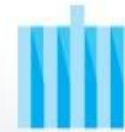
- Dosis moderadas de Corticoides
- Antimetabolitos: azatioprina, 6-mercaptopurina, Metotrexate

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO



❖ “La duración de la profilaxis podría extenderse si la inmunidad del paciente no se normaliza adecuadamente. En caso del Rituximab Hasta 2 años ”

❖ Luego de suspender antivirales, se deberá monitorizar con ADN-VHB y Transaminasas cada 3-6 meses, en caso de reaparición de ADN-VHB se interpretará como reactivación.



HOSPITAL DE CLINICAS
Dr. Manuel Quintela



Unidad Académica de Enfermedades Infecciosas, 2024.



HOSPITAL DE CLINICAS
Dr. Manuel Quintela



www.infectologia.edu.uy