

procedimientos, al igual que las guías del C.D.C. lo recomiendan desde 1991. Desde entonces, hay publicaciones que hacen ver la alta infectividad de algunos pacientes que son Hbe Ac (-) por tener virus mutantes, por lo que se recomienda basarse en los niveles de carga viral $\geq 10^5$ (20.000) copias/ml tal como se hace en Holanda. Otros proponen bajar el punto de corte a 10^4 (2.000 UI/ml) ó 10^3 (2.000 copias/ml) dada la fluctuación natural de la viremia.

Hay un gran debate legal, moral y ético sobre el derecho a la confidencialidad y derechos laborales de los trabajadores infectados, así como los derechos de los pacientes a conocer y aceptar el riesgo de ser atendido por los mismos, como parte del consentimiento informado.

Finalmente, con el advenimiento de tratamientos efectivos para disminuir la carga viral e infectividad, tales como lamivudina, adefovir y entecavir, los trabajadores de la salud deben ser tamizados para detectar infección por HBV, es conveniente que los infectados reciban tratamiento para proteger a sus pacientes, y lo más importante es insistir, en la necesidad de vacunación temprana, en etapa de formación, para el personal de salud.

Lecturas recomendadas

- Carman WF, Cameron SO. What should be done about hepatitis-B-infected health-care workers? *J Med Microbiol.* 2003;52:371-2
- E Ristinen, R Mamtani. Ethics of transmission of hepatitis B virus by health-care workers. *Lancet* 1998; 1381-1383.
- Ross RS, Viazov S, Roggendorf M. Provider-to-patient transmission of hepatitis B virus. *Lancet.* 1999;353:324-5
- Harpaz R, Von Seidlein L, Averhoff FM, Tormey MP, Sinha SD, Kotsopoulou K, et al. Transmission of hepatitis B virus to multiple patients from a surgeon without evidence of inadequate infection control. *N Engl J Med* 1996 334: 549-54.

¿A quién tratar?

(Who to treat?)

Marianella Madrigal-Borloz

Resumen: Aunque el objetivo óptimo del tratamiento de la Hepatitis B, sería la erradicación del virus, con las terapias con que contamos, en la actualidad, esto se consigue en un porcentaje mínimo de los pacientes. Por lo tanto, según el conocimiento actual, queda claro que el tratamiento que genera y logra mantener una supresión de larga duración del HBV DNA en niveles indetectables, reduce la incidencia de enfermedad hepática avanzada y hepatocarcinoma y este debería ser el objetivo que se plantee al tratar a los pacientes.

Gastroenteróloga, Hospital México

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/30-33
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

Para la decisión de qué pacientes tratar debe considerarse su perfil clínico, perfil serológico, bioquímico y valores de carga viral. En algunas ocasiones, el clínico completará el estudio con una biopsia hepática. Hay tres grupos de pacientes por considerar cuándo se evalúa el paciente para darle tratamiento y todos tienen criterios distintos que guiarán la decisión del médico tratante, a saber: pacientes con hepatitis crónica HbeAg positivo, pacientes con hepatitis crónica HbeAg negativo, pacientes con enfermedad hepática avanzada.

Descriptor: tratamiento, hepatitis crónica HbeAg Negativo, HbeAg positivo.

Abstract: Even though the optimum objective of hepatitis B treatment would be the eradication of the virus, therapies available nowadays only get this result on a minimum percentage of patients. Therefore, according to current knowledge, it is clear that the treatment that generates and keeps a long term suppression of HBV DNA at undetectable levels, reduces incidence of advanced liver disease and hepatocarcinoma, and this should be the objective when treating patients. When deciding which patients to treat, it should be considered their clinical, serological, and biochemical profiles, as well as the values of viral burden. Sometimes, the physician will finish the research with a hepatic biopsy. There are three groups of patients to be considered when deciding who to treat and all of them have different criteria that will guide the decision of the physician. The three groups include patients with: Chronic hepatitis HbeAg positive, chronic hepatitis HbeAg negative, and Advanced Liver disease.

Key words: treatment, chronic hepatitis HbeAg negative, chronic hepatitis HbeAg positive.

La meta óptima y final del tratamiento para hepatitis B, es en principio, la erradicación del virus. Sin embargo, en el estado actual de los conocimientos clínicos, farmacéuticos y biológicos esta opción se alcanza en un porcentaje muy bajo de los pacientes.

Así las cosas, se ha establecido otras metas de tratamiento, que con los instrumentos farmacológicos con que contamos hasta este momento, redunden en el mayor beneficio terapéutico y de pronóstico para los pacientes. El resultado que se derive del tratamiento en cualquier caso es uno y procura evitar las complicaciones a largo plazo: cirrosis, hepatocarcinoma y muerte, como evento final, tratando de proveer una supresión de larga duración del HBV DNA a niveles indetectables.

Como se revisó en capítulos anteriores, con respecto a la presentación clínica e inmunología de la enfermedad, hay diferentes etapas en las que se puede clasificar la enfermedad, que tienen sus características definidas. Así, recapitulando para decidir a quién tratar, tenemos:

Cuadro 1. Fases de la infección crónica por virus según la respuesta inmune

Definiciones	Criterios diagnósticos
Fase de inmunotolerancia	1. HbsAg positivo > 6 meses 2. HbeAg positivo, Anti-Hbe negativo 3. DNA sérico > 20 000 IU/ml 4. niveles ALT persistentemente normales 5. Biopsia normal
Fase de Inmunoaclaramiento Hepatitis B Crónica Hbe Ag Positivo	1. HbsAg positivo > 6 meses 2. HbeAg positivo, anti-Hbe negativo 3. DNA sérico > 20 000 IU/ ml 4. ALT persistente o intermitente ↑ 5. Biopsia: hepatitis viral Crónica (Score necroinflamatorio ≥4)
Estado de portador inactivo	1. HbsAg positivo > 6 meses 2. HbeAg negativo, anti-Hbe positivo 3. DNA sérico < 20 000 IU/ ml o negativo 4. ALT persistentemente normales 5. Biopsia: ausencia de hepatitis significativa (Score necroinflamatorio ≤ 4)
Fase de reactivación Hepatitis crónica b HBeAg negativo (la mayoría de estos pacientes tienen variantes del promotor core o precore)	1. HbsAg positivo > 6 meses 2. HbeAg negativo, anti-Hbe positivo 3. DNA sérico > 2 000 IU/ml 4. ALT persistentemente o intermitente ↑ 5. Biopsia: hepatitis crónica (Score necroinflamatorio ≥ 4)

Yim HJ, Lok ASF. Hepatology. 2006;43:S173-S181.

Normalmente, debemos considerar el tratamiento de pacientes con fases de inmunoaclaramiento (hepatitis crónica HbeAg positivo) y reactivación (hepatitis crónica HbeAg negativo).

Los primeros corresponden, predominantemente, a los infectados con virus tipo “wild-type” o “virus salvaje”. Los del grupo con HBeAg negativo en general, son pacientes infectados con variantes del promotor core basal o precore. Por motivos operativos entonces, las metas de tratamiento difieren entre estos dos grupos.

Para los pacientes con HBe Ag positivo, además de la supresión viral, el segundo objetivo de la terapia sería, seroconvertir el HBeAg positivo a negativo, junto con la positivización del anticuerpo correspondiente: a saber anti HBeAg positivo. Aunque el mantenimiento de la seroconversión puede verse afectado por múltiples variables, la terapia antiviral prolongada y un período de consolidación con tratamiento luego de la aparición del antiHBeAg podría estar relacionada con una mayor durabilidad de esta seroconversión. De esta manera, se postula lograr una rápida seroconversión y luego mantener la terapia por 6 meses a un año, posterior a la aparición del antiHBe, con la subsecuente valoración para detectar recidivas.

En contraste, los pacientes portadores, en un inicio de enfermedad con HBe Ag negativo necesitarán una mayor duración de la terapia para mantener la supresión del DNA.

No hay un marcador serológico, como en el otro grupo de pacientes para valorar el éxito de la terapia y las recaídas son muy altas si se suspende el tratamiento, luego de un año de terapia. (Hasta de un 90 % aún con potentes antivirales). Aunque estos pacientes tienen títulos basales (pre tratamiento), más bajos.

Evidentemente, para la escogencia de los tratamientos, hay que conocer las características de los virus, en los dos grupos. Por ejemplo: el perfil de resistencia del virus, es particularmente importante en el grupo HBeAg negativo, por la necesidad de tratamientos a largo plazo. En el grupo HBe Ag positivo, que generalmente tiene altos títulos de cargas virales, se requiere seleccionar un agente con alta potencia antiviral, para lograr supresión antiviral rápida y efectiva.

Para escoger los candidatos a tratamiento, se ha publicado múltiples estudios y guías que pretenden regular la selección de los candidatos por tratar.

Entre los documentos más utilizados para la norma de este postulado se encuentran las guías prácticas de la Asociación para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD) y la publicación “A treatment Algorithm for the management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States : An Update”, escrito por un panel de expertos hepatólogos de USA (Dr Keeffe y colaboradores.)

La AASLD recomienda, en sus guías, el tratamiento. Se debe tratar:

- Pacientes con infección crónica con HBeAg positivo y negativo, con niveles de ALT séricos de por lo menos 2 veces por encima del límite superior del valor normal y una carga viral de más de 20,000 IU/ml.
- Pacientes con HBeAg positivo, mayores de 40 años, con ALT 1-2 veces por encima de valor máximo normal o con familia de hepatocarcinoma: considerar biopsia y tratar de ser necesario.
- Pacientes con HBe Ag negativo con ALT 1-2 veces por encima del valor límite superior normal y HBV DNA entre 2000 y 20 000: realizar biopsia hepática, y tratar si es necesario.

El panel de expertos hepatólogos sugiere para el tratamiento de la enfermedad.

- El algoritmo para los pacientes con HBeAg positivo es similar a las guías de AASLD. Estableciendo niveles normales máximos de 30 IU/ml en hombres y 19 IU en mujeres
- Para pacientes HBeAg negativo proponen:
 - Tratar a los pacientes con cualquier elevación de ALT sérica con niveles de HBV DNA mayores de 2000 IU/ml

- Si el paciente es mayor de 35-40 años: aun con transaminasas normales, considerar biopsia y tratar si hay evidencia de enfermedad.

Pacientes con enfermedad hepática avanzada por Virus B

Diferentes estudios han demostrado que la supresión viral inducida en pacientes con cirrosis en estadios avanzados de la enfermedad (con lamivudina), se ha asociado con reducción significativa de descompensaciones o desarrollo de hepatocarcinoma, comparado con placebo.

En estos pacientes, con enfermedad hepática avanzada es importante enfatizar que no hay que considerar los niveles de transaminasas para la decisión de tratamiento y que los niveles de HBV DNA son mucho menores. Aunque se encuentra en estudio, el nivel para determinar el dar tratamiento, las guías de AASLD y el algoritmo propuesto por hepatólogos de los Estados Unidos de América sugieren un nivel de 2000 IU/ml para determinar inicio de tratamiento, en pacientes con cirrosis compensada.

Para pacientes con cirrosis descompensada, cualquier nivel de HBVDNA en suero, es criterio de tratamiento y eventualmente, habría que evaluar el caso para trasplante hepático.

Cuadro 2. Recomendaciones de tratamiento

STATUS HBeAg	2007 Guías AASLD	Algoritmo US 2006
	¿A quién tratar?	¿A quién tratar?
HbeAg positivo	1. DNA > 20 000 IU/ml y ALT > 2 X ULN 2. Valorar biopsia: Paciente ≥ 40 años, ALT 1-2 X ULN o AFP HCC. Tratar según resultado	1. DNA ≥ 20 000 IU/ml y ALT por encima del valor normal 2. Valorar biopsia: ALT normal y edad > 35-40 años Tratar según resultado
Medicamentos preferidos	Adefovir, Entecavir, o Peg-Interferon	Adefovir, Entecavir, o Peg-Interferon
Duración de la terapia	Continuar 6 meses posterior a la seroconversión : HBeAg → anti-HBe	Continuar 6 a 12 meses posterior a la seroconversión : HBeAg → anti-Hbe y DNA negativo
HbeAg negativo	1. DNA > 20 000 IU/ml y ALT > 2 X ULN 2. Valorar biopsia: DNA ≥ 2 000 IU/ml y ALT 1-2 x ULN Tratar según resultado	1. DNA ≥ 2 000 IU/ml y ALT por encima del valor normal 2. Valorar biopsia: ALT normal y edad > 35-40 años Tratar según resultado
Medicamentos preferidos	Adefovir, Entecavir, o Peg-Interferón	Adefovir, Entecavir, o Peg-Interferón
Duración de la terapia	1. Interferón Pegilado: 1 año 2. Agentes orales: Tx a largo plazo	1. Interferón Pegilado: 1 año 2. Agentes orales: Tx a largo plazo

Las recomendaciones anteriores son tomadas del documento Module, Virologic Monitoring in Hepatitis B: Tools for determining Treatment Candidacy and Response By: KrisV.Kowdley;MD;FACP;FACG;FASGE;AGAF. CLINICAL CARE OPTIONS y se requiere hacer las siguientes acotaciones:

1. Al momento de las publicaciones y redacción de guías, la telvivudina no había sido aprobada para el tratamiento de Hepatitis B por FDA. Actualmente, ya está aprobada para este tratamiento y se colocaría dentro de la categoría de medicamentos preferidos en ambos tipos de pacientes.
2. Se propone como nuevo valor límite superior normal (ULN en inglés), para ALT: 30 IU/ml en hombres y 19 IU/ml en mujeres.

Cuadro 3. Pacientes con enfermedad hepática crónica Avanzada	
	<i>¿A quien tratar?</i>
Cirrosis compensada ¹	1. DNA HBV > 2 000 IU/ ml 2. No considerar para decisión niveles de transaminasas
Cirrosis Descompensada	1. Cualquier nivel positivo de DNA HBV 2. No considerar para decisión niveles de transaminasas 3. Evaluar caso para trasplante hepático 4. No utilizar interferón pegilado

¹. Actualmente, se encuentra en estudio niveles de DNA por considerar para para el tratamiento de la cirrosis y según la opinión de algunos expertos hepatólogos, cualquier nivel positivo de DNAHBV, en un paciente con cirrosis, es criterio de tratamiento, aunque quede a criterio del clínico si tratar u observar al paciente, por una eventual descompensación.

Queda claro que para decidir qué pacientes tratar, en la actualidad, es indispensable, contar con una excelente evaluación clínica, serología completa, determinación de pruebas de función hepática y determinación de carga viral. En algunos casos, se requerirá la biopsia hepática y esta necesidad será determinada en cada caso, en forma individual por el clínico, que evalúe al paciente.

Lecturas recomendadas

- Emmet B.Keeffe, Douglas T.Dieterich, Steven-Huy B.Han, Ira M. Jacobson, Paul Martin, Eugene R Schiff, Hillel Tobias, Teresa L Wright. A treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: An Update. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:936-962.
- Ira M. Jacobson, Norman Gitlin. Chronic Hepatitis B. Clin in Liver Disease. 2007; 11: 4
- Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GKK, Merican I, Mc Caughan G, Gane E, Kao JH, Omata M. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. Liver Int. 2005; 25:472-489
- American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), Viral Hepatitis Guidelines.