

# DOCUMENTO DE CONSENSO DE LA AEEH SOBRE EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR LOS VIRUS DE LAS HEPATITIS B Y C

**Jurado de la conferencia de consenso: Miguel Bruguera (presidente), Rafael Bañares, Juan Córdoba, Rosendo Jardí, Juan González Lahoz, José M. Ladero, José M. Pajares y Andreu Segura**

## HEPATITIS B

### FRECUENCIA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima en dos mil millones el número de infectados por el virus de la hepatitis B (VHB) en el mundo y que hay unos 350 millones de afectados por infección crónica, es decir, una prevalencia de algo más del 5% de la población mundial. España, tradicionalmente, se ha clasificado entre los países de endemia media (prevalencia de antígeno de superficie del VHB [HBsAg] entre 2 y 7% de la población general) con otros del Mediterráneo. Sin embargo, desde la introducción de la vacuna en el calendario de vacunaciones del sistema nacional de salud en los años 90, la incidencia de hepatitis B ha disminuido notablemente. Los datos de las encuestas serológicas llevadas a cabo periódicamente en Cataluña señalan un descenso de la susceptibilidad a la infección en los adolescentes de 14 años del 97,5% en 1986 al 5,5% en 2001. En el grupo de 15 a 24 años la prevalencia de anticuerpos frente al antígeno *core* del VHB (anti-HBc) ha pasado del 9,3% en 1986 al 0,9% en 2001.

Dado que la probabilidad de desarrollar una infección crónica por VHB disminuye con la edad al infectarse (es del 90% en los neonatos, entre el 20 y el 50% de los infectados entre 1 y 5 años, y del 1 al 10% de los mayores de 5 años que se infectan por el VHB), la prevalencia de infección crónica en España debe de haber disminuido sustancialmente.

Factores que contribuyen a disminuir la incidencia de infección aguda y, en consecuencia, la prevalencia de infec-

ciones crónicas son el control sistemático de las donaciones de sangre o el cribado serológico de las gestantes en el tercer trimestre de embarazo y, según su efectividad —que es variable—, otras actividades preventivas dirigidas a evitar o limitar los comportamientos de alto riesgo, como el consumo de drogas por vía parenteral, las relaciones sexuales de riesgo, la exposición a tatuajes y *piercing* en condiciones no higiénicas, o las actividades clínicas denominadas procedimientos invasivos predisponentes a exposición.

No se dispone de una fuente de información sistemática que monitorice la evolución de la prevalencia de afectados por el VHB. El sistema de enfermedades de declaración obligatoria EDO incluye la hepatitis B, pero tanto la cobertura como su validez son parciales. Los últimos datos disponibles recogen un total de 762 casos notificados durante 2004 (139 en Madrid, 121 en Andalucía y 96 en Cataluña), lo que supone una incidencia acumulada de casos sospechosos del orden de 1,8 por cien mil habitantes y año.

### CARGA DE LA ENFERMEDAD

El impacto de la enfermedad sobre la salud, la economía y la sociedad depende de si se trata de infecciones agudas o crónicas. Buena parte de las infecciones agudas son anictéricas y pueden pasar desapercibidas sin provocar consecuencias aparentes. Sin embargo, la infección crónica implica, además de la persistencia del reservorio, que es exclusivamente humano, la eventual presentación de complicaciones graves entre las que destacan la cirrosis hepática y el hepatocarcinoma. Se ha calculado (*Control de las enfermedades transmisibles en el hombre*. 18.<sup>a</sup> ed. OPS; 2005) que entre el 15 y el 25% de las personas con infección crónica por VHB morirán prematuramente debido a cirrosis o a cáncer hepático.

Según datos del Centro Nacional de Epidemiología, el número de fallecidos en España por cáncer de hígado en

Correspondencia: Dr. M. Bruguera.  
Servicio de Hepatología. Hospital Clínico.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: bruguera@clinic.ub.es

2003 fue de 1.797 varones afectados por cáncer primario y 2.880 por cáncer de hígado sin especificación, mientras que murieron 662 mujeres de cáncer primario de hígado y 1.513 de cáncer de hígado sin especificar. El número de varones fallecidos por cirrosis hepática fue de 4.054 y el de mujeres de 1.718.

## HISTORIA NATURAL

La evolución de la infección por VHB es la resultante de la interacción entre la replicación del virus y la respuesta inmunológica del huésped. Tras la primoinfección hay una primera fase de «inmunotolerancia», que cursa con niveles elevados de ADN viral, casi normalidad de las ALT y mínima actividad histológica. Su duración en los jóvenes y adolescentes es corta (semanas), pero más larga (20-30 años) en los que se han infectado al nacer. En la segunda fase, de «inmunoactividad», los niveles de ADN-VHB descienden y aumentan los de transaminasas y la actividad histológica. Como consecuencia de esta reacción inmune la mayoría de pacientes depuran el virus, atravesando antes una fase en la que el antígeno e del VHB (HBeAg) presente en la fase inicial es sustituido por anticuerpos frente al HBeAg (anti-HBe). Algunos pacientes infectados no depuran el virus y se convierten en portadores crónicos. Algunos de ellos no presentan actividad replicativa del ADN-VHB («portadores inactivos del VHB») y tienen HBsAg positivo y transaminasas normales, mientras que otros desarrollan lesiones de hepatitis crónica. Alrededor del 80% de los pacientes con hepatitis crónica B en los países del área mediterránea cursan con HBeAg negativo por presentar una mutación del gen *pre-core* que les impide sintetizar HBeAg.

### Infección aguda

Es sintomática en más de la mitad de los casos y en el 1% de los casos ictericos presenta un curso fulminante. En los niños y jóvenes tiende a ser asintomática. Serológicamente se reconoce por la elevación de las transaminasas y la positividad de IgM anti-HBc a títulos altos, acompañados las más de las veces por la detección de HBsAg. La edad de adquisición de la infección es un factor predictivo de evolución a la cronicidad, 90% después de infección perinatal, 30% si se adquiere entre 1 y 5 años y menos del 5% en adultos inmunocompetentes.

### Infección crónica

El 70% de los pacientes que cursan con positividad del HBeAg (cepa salvaje del VHB) presentan una seroconversión a anti-HBe dentro de los 10 años de haberse infectado, pasando al estado de portador inactivo con una tasa anual de 5-10%. Otros, con persistencia de HBeAg evolucionan más rápidamente hacia la cirrosis hepática.

Los pacientes con hepatitis crónica B HBeAg negativo (mutación del gen *pre-core* de la expresión del HBeAg) no muestran tendencia a la inactivación espontánea de la replicación viral. Algunos se mantienen en fase de hepatitis crónica, con poca actividad fibrosante, mientras que otros evolucionan a cirrosis más rápidamente.

Los portadores inactivos del VHB pueden experimentar una reactivación de la infección y, ocasionalmente (1-2% anual), una eliminación tardía del virus, con desaparición del HBsAg y aparición de anticuerpos frente al HbsAg (anti-HBs).

### Progresión a cirrosis

Es más frecuente en la hepatitis crónica HBeAg negativo (tasa anual de 8-10%). En los casos HBeAg positivo no tratados es de 8-20% a los 5 años.

Son factores predictivos de progresión a cirrosis la replicación viral elevada, una edad superior a 50 años, el sexo masculino y el consumo diario de alcohol superior a 60 g. Los pacientes con niveles de ADN-VHB inferiores a  $10^4$  copias/ml tienen escaso riesgo de desarrollar cirrosis.

### Progresión a hepatocarcinoma

La adquisición neonatal de la infección, la mutación *pre-core* defectiva de la expresión del HBeAg, la coinfección con el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis delta (VHD), el consumo de alcohol y, especialmente, la existencia de cirrosis son factores favorecedores de progresión a hepatocarcinoma.

## DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB

La infección crónica por VHB se diagnostica por la detección persistente en suero del HBsAg durante un período de tiempo superior a 6 meses, generalmente asociado a valores elevados de ALT. En la práctica clínica, los portadores crónicos del VHB se clasifican en 2 grupos, los que presentan HBeAg positivo y los que son negativos para este antígeno. La distinción tiene un gran interés por las importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas.

El análisis de referencia para monitorizar la actividad replicativa en ambos grupos es la cuantificación del ADN-VHB mediante métodos que permitan detectar hasta  $10^2$  copias/ml (1 UI = 5,7 copias). En el diagnóstico de la hepatitis crónica B se debe valorar la posible coinfección por otros virus como el VHD, el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La presencia de HBeAg se relaciona habitualmente con una replicación viral activa, valores de ADN-VHB en general superiores a  $1 \times 10^6$  UI/ml y niveles de ALT elevados. En la hepatitis crónica HBeAg negativo es frecuente la observación de un perfil fluctuante de ALT, con períodos dentro del rango de normalidad. El ADN-VHB sigue

un comportamiento fluctuante similar con valores que suelen ser inferiores a los observados en los HBeAg positivo, del orden de  $2 \times 10^5$  UI/ml. Debido a las oscilaciones del ADN-VHB, en los pacientes HBeAg negativo la correcta valoración clínica de los casos con un ADN-VHB igual o inferior a  $5 \times 10^4$  debe basarse en más de una determinación de este parámetro. El portador inactivo del VHB, generalmente HBeAg negativo, presenta valores de ALT dentro del rango de normalidad y niveles de ADN-VHB en la mayoría de los casos inferiores a  $1 \times 10^4$  UI/ml.

### Recomendaciones

1. Se deben utilizar técnicas cuantitativas para la determinación de ADN-VHB con un rango de análisis de  $10^2$  a  $10^9$  copias/ml. El método debe ser capaz de valorar los diferentes genotipos del VHB. La técnica de referencia es la PCR a tiempo real. Conviene expresar los resultados en logaritmo decimal (log) copias/ml. Las variaciones inferiores a 0,5 log en el mismo paciente no deben tenerse en cuenta ya que pueden corresponder a la variabilidad del método.
2. Para la monitorización de un paciente se debe utilizar siempre el mismo método de determinación.
3. Actualmente, no es necesario incluir la determinación de los genotipos del VHB entre las pruebas que se efectúen con finalidad diagnóstica.
4. En sujetos crónicamente infectados por VHB que desarrollan seroconversión de HBeAg + a anti-HBe + con normalización de transaminasas se deben realizar controles periódicos de transaminasas y ADN-VHB, durante el primer año, para diferenciar infección activa por virus con mutación *precore* de un estado de portador inactivo.
5. En portadores inactivos confirmados es conveniente realizar controles analíticos cada 1 o 2 años.

## PREVENCIÓN DE LA HEPATITIS B

### Vacunación

Las 3 vacunas comercializadas en España, todas recombinantes e igualmente eficaces, utilizan HBsAg como antígeno inmunizante, son muy seguras. Títulos de anticuerpos anti-HBs  $> 10$  mU/ml garantizan protección prolongada, probablemente de por vida en sujetos sanos vacunados antes de los 40 años, por lo que en general no es preciso administrar dosis de recuerdo.

El esquema habitual de vacunación consiste en 3 dosis en los meses 0, 1 y 6. Aunque este esquema es flexible, deben haber transcurrido al menos 2 meses entre la segunda y la tercera dosis.

La vacuna es menos eficaz en sujetos mayores de 40 años, especialmente si son fumadores, obesos, neumópatas, cardiopatas o hepatopatas crónicos, padecen insuficiencia renal, con o sin necesidad de diálisis, o un síndrome de

Down y, muy especialmente, si están inmunodeprimidos (trasplantados o infectados por VIH). En ellos se recomienda administrar una dosis de recuerdo cuando los títulos de anti-HBs disminuyan por debajo de 10 mU/ml. En los pacientes con insuficiencia renal debería procederse a la vacunación antes de llegar a la fase de diálisis. Los objetivos de la política vacunal son los sujetos de alto riesgo y la población general.

Los sujetos en riesgo son los siguientes: a) niños recién nacidos de madres portadoras de VHB, b) personal con riesgo de exposición profesional (profesionales sanitarios y cuidadores de personas infectadas), c) personas expuestas por razones terapéuticas (hemofílicos, dializados), y d) riesgo asociado al estilo de vida (usuarios de drogas por vía parenteral, promiscuidad sexual). Esta política limitada es eficaz a nivel individual, pero no ha mejorado el control de la infección en la colectividad.

La vacunación universal puede realizarse en 2 momentos de la vida: recién nacidos y preadolescentes. En España, el calendario vacunal vigente en algunas comunidades autónomas establece la vacunación contra la hepatitis B en los recién nacidos, y en otras también a los preadolescentes. En estas últimas se debe mantener la vacunación de este grupo de edad hasta que la primera cohorte de niños vacunados al nacer alcance la edad preadolescente.

### Recomendaciones

1. En los sujetos vacunados sin enfermedades crónicas no es preciso administrar dosis de recuerdo, aunque los títulos de anticuerpos disminuyan por debajo de 10 mU/ml.
2. En inmunodeprimidos (infectados por VIH o trasplantados) es recomendable examinar anualmente el título de anti-HBs y administrar una dosis de recuerdo cuando el título de anticuerpos disminuya por debajo de 10 mU/ml.
3. Deben implementarse programas de vacunación generalizada en inmigrantes procedentes de zonas de alta endemicidad.
4. En los enfermos con hepatitis crónica C no inmunes puede ser útil la vacunación sistemática anti-VHB.

### Prevención en situaciones de postexposición

La exposición accidental al VHB puede producirse tanto en el personal sanitario como en la población general. En el primer caso, se trata de una exposición profesional plenamente susceptible de prevención primaria aplicando las medidas preventivas universales y la vacunación de todo el personal sanitario antes de su incorporación a su actividad laboral. Se debe comprobar si hay respuesta a la vacuna y esta información debe quedar registrada.

El 10% de los adultos sanos no responde a la vacuna, y sólo 4 de cada 10 de ellos responden a una segunda tanda vacunal. Por lo tanto, incluso en circunstancias ideales, hay un grupo de profesionales de la salud que no tienen inmunidad frente a la hepatitis B.

Se considera exposición profesional la percutánea (pinchazo con objeto contaminado), a través de las mucosas (salpicadura con líquidos contaminados en superficies mucosas) y la debida a contacto de la piel no intacta con material contaminado.

La exposición no profesional puede ser perinatal, en niños nacidos de madres portadoras de VHB, y accidental, tanto por pinchazo o corte con objetos contaminados (agujas) como por relaciones sexuales de riesgo, homo y heterosexuales.

Las personas que han sufrido una posible exposición, pero que tienen inmunidad natural o han sido vacunadas contra la hepatitis B y tienen niveles de anti-HBs > 10 mU/ml, no precisan ningún tipo de medida, ya que son inmunes a la infección.

En el resto de los casos (sujetos que no han recibido o ignoran si han recibido la vacuna o sujetos vacunados en los que se ignora la respuesta o se sabe que no han respondido), la conducta es similar y se basa en la doble inmunización, pasiva con gammaglobulina hiperinmune contra la hepatitis B (GGHB) y activa con vacunación antihepatitis B.

En niños recién nacidos de madres HBsAg positivo la administración de GGHB y de la primera dosis de vacuna en las primeras 12 h de vida extrauterina tiene una eficacia del 95%.

En la profilaxis postexposición profesional se debe extraer una muestra basal de sangre para constatar el estado de la inmunidad frente al VHB y se administrará una dosis de GGHB (0,06 ml/kg de peso hasta un máximo de 5 ml), preferiblemente en las primeras 12-24 h y, como máximo, no después de transcurrida una semana, y una primera dosis de vacuna. En aquellos en los que se compruebe que tienen títulos protectores de anti-HBs no es preciso administrar las dosis subsiguientes de vacuna. La determinación de los marcadores serológicos del VHB en la muestra basal es importante para poder justificar que se trata de una enfermedad profesional en el caso de que se produzca la infección en una persona que no había tenido contacto previo con el VHB.

En los sujetos que no hayan respondido anteriormente a la vacuna se administrará una segunda dosis de GGHB a las 4 semanas. Si fracasaron dos tandas completas de vacuna no se administrarán más dosis vacunales, pero si sólo se administró una serie vacunal se puede administrar una segunda ya que induce una tasa de respuesta del 40%. En las exposiciones accidentales, como punciones con agujas abandonadas en lugares inadecuados o agresiones con jeringuillas, la conducta es similar aunque el plazo de administración de la GGHB se puede ampliar hasta transcurrida una semana.

## **Recomendaciones**

**1. La profilaxis postexposición a VHB está indicada en todas aquellas personas no inmunizadas o cuyo estado inmune se desconoce, independientemente de que la exposición sea neonatal, profesional, accidental o por relaciones sexuales de riesgo.**

**2. La GGHB se debe administrar en las primeras 12-24 h tras una exposición al VHB a la dosis de 0,06 ml/kg de peso (máximo 5 ml) para obtener la máxima eficacia. Se ignora si la GGHB mantiene alguna eficacia transcurrida una semana de la exposición.**

**3. En las exposiciones accidentales la profilaxis postexposición debe tener lugar lo antes posible, preferentemente durante la primera semana.**

**4. En mujeres gestantes con infección crónica por VHB la administración de lamivudina en el tercer trimestre del embarazo y la vacunación del recién nacido disminuyen notablemente el riesgo de transmisión vertical.**

**5. En las personas con exposición accidental en las que se desconoce el estado inmune, se debe tomar una muestra basal de sangre y administrar una primera dosis de vacuna. Si se demuestra que tienen anti-HBs no hará falta administrar el resto de dosis vacunales. Si los anti-HBs son negativos deberá proseguirse la administración de la vacuna.**

**6. En los sujetos que no hubieran respondido previamente a una o dos tandas vacunales se administrará una segunda dosis de GGHB a las 4 semanas. Además, si sólo habían recibido una serie vacunal, puede administrarse otra.**

## **Prevención de la reactivación de la hepatitis B en enfermos en tratamiento antineoplásico o inmunosupresor**

Los portadores del VHB sin actividad replicativa que deben someterse a tratamientos antineoplásicos están en riesgo de sufrir una reactivación de la infección, que va desde una elevación asintomática de transaminasas a una hepatitis fulminante. El riesgo es mayor al finalizar la quimioterapia, cuando el sistema inmune recupera su competencia y detecta un aumento de la replicación viral en los hepatocitos producido durante la fase de inmunosupresión.

La inmunosupresión es inherente a toda quimioterapia antineoplásica, pero también a enfermos trasplantados o con enfermedades autoinmunes que precisan tratamiento inmunosupresor.

El riesgo de reactivación del VHB es especialmente elevado en sujetos sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos o tratados por un linfoma no Hodgkin. Son factores independientes de riesgo el sexo masculino, la edad joven y que las transaminasas estén elevadas antes de iniciar el tratamiento.

En lo referente a las variables de la infección viral, el riesgo es mayor en sujetos HBsAg y HBeAg positivo, especialmente si la carga viral es superior a  $10^4$  copias de ADN-VHB/ml. También existe un riesgo potencial, aunque mucho menor, en sujetos HBsAg negativo con positividad para anti-HBs, anti-HBc o ambos.

La inclusión de corticoides y de anticuerpos monoclonales antilinfocitarios en el tratamiento aumenta notablemente el riesgo de reactivación.

Antes de iniciar un tratamiento con potencial inmunosupresor se debe conocer la situación en cuanto al VHB. La profilaxis está indicada en enfermos HBsAg positivo. El fármaco de elección es lamivudina (100 mg/día), que debe iniciarse una semana antes de comenzar el tratamiento inmunosupresor, mantenerse durante todo el tiempo que éste dure y de 6 semanas a 6 meses, después de finalizado. El período de administración debe ser más prolongado en los pacientes con mayor riesgo de reactivación, bien por la enfermedad tratada bien por el tratamiento empleado. Si se debe mantener inmunosupresión a largo plazo es preferible utilizar antivirales con menor riesgo de resistencias.

En enfermos de alto riesgo (linfoma no Hodgkin, trasplante de progenitores hematopoyéticos o tratamiento con anticuerpos monoclonales antilinfocitarios) que sean anti-HBs o anti-HBc positivo se debe hacer un seguimiento frecuente de transaminasas y ADN-VHB para detectar precozmente una reactivación, que de producirse se tratará también con lamivudina.

La posibilidad de resistencias a la lamivudina en esta indicación es baja, ya que el tratamiento no suele prolongarse más allá de un año.

### **Recomendaciones**

**1. Debe determinarse HBsAg, anti-HBs y anti-HBc antes de iniciar cualquier tratamiento con potencial inmunosupresor. En los sujetos HBsAg positivo debe iniciarse profilaxis con lamivudina (100 mg/día), desde una semana antes de iniciado el tratamiento, manteniéndola durante todo el tiempo que dure éste y de 6 semanas a 6 meses más dependiendo de la estimación del riesgo específico de cada paciente.**

**2. En sujetos anti-HBs o anti-HBc positivo tratados con anticuerpos monoclonales antilinfocitarios o sometidos a trasplante de progenitores hemopoyéticos se deben determinar periódicamente transaminasas y ADN-VHB para detectar precozmente una reactivación, que se tratará del mismo modo.**

### **PROFILAXIS DE LA REACTIVACIÓN DE LA HEPATITIS B EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO**

La infección por VHB no es actualmente una contraindicación para el trasplante hepático siempre que previamente se haya conseguido reducir la replicación viral hasta obtener valores indetectables, o al menos inferiores a  $10^3$  copias/ml, de la carga viral. Una vez realizado el trasplante, se debe mantener indefinidamente la inhibición de la replicación viral para impedir la infección del órgano trasplantado.

### **Profilaxis previa al trasplante**

El interferón está contraindicado en la cirrosis hepática avanzada. El medicamento de elección en los enfermos

que se deban someter a un trasplante es la lamivudina (100 mg/día). Lamivudina consigue un descenso rápido e intenso de la carga viral y generalmente una mejoría clínica que no se reconoce hasta pasados 6 meses. Debe monitorizarse la posible aparición de resistencias.

### **Profilaxis después del trasplante**

Hay 2 medidas disponibles, la gammaglobulina hiperinmune antihepatitis B (GGHB) y los antivirales (lamivudina, entecavir y adefovir). Aunque ambas se han usado en monoterapia, la experiencia ha demostrado que el tratamiento combinado es superior y es el que utiliza la gran mayoría de los centros en el momento actual.

El empleo de la combinación GGHB-antiviral permite reducir notablemente la dosis de GGHB, que es muy cara, y disminuye la emergencia de mutaciones que induzcan resistencia a los antivirales. No hay un protocolo universalmente aceptado en cuanto a la posología de GGHB, que puede administrarse a dosis fijas o variables en función del título de anti-HBs en plasma. La vía puede ser intramuscular o intravenosa, siendo preferible esta última en sujetos con carga viral de ADN-VHB elevada antes del trasplante.

En general, el antiviral seleccionado es lamivudina salvo que el virus infectante fuera resistente, en cuyo caso se añade adefovir al tratamiento con lamivudina (esta asociación puede haberse instaurado ya antes del trasplante sin esperar la resistencia a la lamivudina).

### **Cuándo retirar la GGHB**

Los datos disponibles sugieren que se puede suspender la GGHB en aquellos casos en que no se detecte carga viral en el momento del trasplante, al cabo de 6 meses de tratamiento combinado con un antiviral.

### **Papel de la vacunación antihepatitis B**

Los estudios disponibles no son homogéneos en su diseño ni unánimes en sus resultados. Se puede plantear la administración de vacuna, con el objetivo de retirar la GGHB, en enfermos con ADN-VHB indetectable en suero antes del trasplante y en el momento de iniciar la vacunación, preferiblemente si han transcurrido al menos 2 años desde el trasplante y si el régimen inmunosupresor ha sido de baja intensidad. No hay un protocolo óptimo establecido y en los sujetos con respuesta inicial a la vacuna se deben realizar controles periódicos de anti-HBs para detectar descensos por debajo del límite de protección.

### **Recomendaciones**

**1. Los antivirales orales son los fármacos de elección para inhibir la replicación del virus antes del tras-**

**plante. La máxima experiencia es con lamivudina, que puede administrarse en pacientes con cirrosis compensada o descompensada. La aparición de resistencias a los antivirales sugiere que en estos pacientes la combinación de dos fármacos sin resistencia cruzada, como lamivudina y adefovir, sería el tratamiento de elección.**

**2. En la profilaxis postrasplante está indicado administrar gammaglobulina hiperinmune combinada con lamivudina.**

**3. Se debe añadir adefovir a la combinación GGHB + lamivudina si existe resistencia viral a lamivudina.**

**4. En pacientes con baja (ADN-VHB < 5 log) o nula replicación viral antes del trasplante podría retirarse la GGHB después de los 3-6 meses y mantener la profilaxis a largo plazo con lamivudina. Otra posibilidad sería reemplazar la GGHB por la vacunación antihepatitis B.**

## CANDIDATOS AL TRATAMIENTO

### Pacientes con hepatitis crónica B

El tratamiento con interferón, lamivudina, adefovir o entecavir está indicado en los pacientes con hepatitis crónica B que cursen con transaminasas superiores a 2 veces la normalidad y con ADN-VHB > 10<sup>5</sup> copias/ml si son HBeAg positivo o > 10<sup>4</sup> si son HBeAg negativo, ya que estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar una cirrosis dejados a su evolución espontánea. También estaría indicado el tratamiento si a falta de una de las dos condiciones anteriores, la biopsia hepática demostrara cambios necroinflamatorios moderados o intensos, tanto en caso de pacientes HBeAg positivo como HBeAg negativo. En los pacientes que presentan los criterios bioquímicos o virológicos señalados más arriba pero con lesiones hepáticas mínimas o leves, especialmente si son jóvenes, la indicación de tratamiento debe establecerse de modo individual. No está indicado, en cambio, tratar los pacientes con transaminasas normales o poco elevadas (< 2 veces los valores normales) porque sus posibilidades de respuesta son muy bajas.

El tratamiento también está indicado en los pacientes con cirrosis compensada.

La elección de una opción terapéutica es difícil por la ausencia de estudios comparativos. El interferón podría elegirse como primera instancia en jóvenes sin cirrosis que desearan un tratamiento corto, en quienes la posible aparición de resistencia a los otros fármacos, que deben administrarse de por vida, limitaría opciones terapéuticas que pudieran necesitarse en el futuro. En las demás circunstancias puede utilizarse lamivudina, adefovir o entecavir. El primero genera más resistencias, pero ejerce una acción más rápida y potente que el adefovir y es más barato. En los candidatos a trasplante hepático, renal o de médula ósea, es preferible usar lamivudina, adefovir o entecavir, y no interferón.

El tratamiento combinado de interferón y algún análogo de nucleósidos o nucleótidos no ha demostrado ninguna superioridad sobre la monoterapia con interferón.

En los pacientes que recibieron sin éxito un tratamiento previo con interferón estaría justificado ensayar un tratamiento con lamivudina, adefovir o entecavir.

### Pacientes con cirrosis descompensada

En pacientes con cirrosis descompensada es preferible emplear lamivudina. El desarrollo de resistencia a la lamivudina puede causar un nuevo empeoramiento de la función hepática. El tratamiento con lamivudina puede evitar el trasplante hepático en algunos pacientes y puede evitar la recidiva de la infección en el injerto en los casos que deben ser trasplantados.

El adefovir es eficaz en el tratamiento de los pacientes resistentes a lamivudina y consigue habitualmente la estabilización o mejoría de la función hepática, pero tiene un pequeño riesgo de nefrotoxicidad.

### Pacientes con coinfección por los VIH-VHB

El tratamiento se recomienda en pacientes HBsAg y HBeAg positivo que tienen una carga viral, del VHB, por encima de 10<sup>5</sup> copias/ml, siendo este umbral menor, de 10<sup>4</sup> y 10<sup>3</sup> copias/ml, respectivamente, en pacientes HBeAg-negativo o con cirrosis descompensada.

Dado que los nuevos tratamientos anti-VHB proporcionan tasas de respuesta mayores, se aconseja comenzar en fases más precoces de la enfermedad hepática.

En los pacientes que requieren tratamiento anti-VIH se aconseja el uso de antivirales con actividad frente a ambos virus, recomendándose la combinación de un análogo de nucleósido (lamivudina o emtricitabina) y un análogo de nucleótido (tenofovir). Esta combinación proporciona mayor eficacia antiviral y retrasa la selección de mutantes resistentes que pueden aparecer con la utilización de lamivudina sin tenofovir. Por el contrario, si no se requiere TARGA es preferible el uso de fármacos activos frente al VHB, pero sin actividad antirretroviral. El IFN pegilado es de elección en pacientes HBeAg positivo, mientras que entecavir o adefovir son buenas opciones en pacientes HBeAg negativo. En sujetos HBeAg negativo con daño hepático mínimo es preferible optar por una actitud expectante. La duración del tratamiento en este último grupo de pacientes no está bien definida, pero podría ser de por vida.

### Pacientes con insuficiencia renal crónica

Los pacientes con insuficiencia renal en programa de hemodiálisis infectados por el VHB pueden tratarse con interferón, lamivudina o adefovir, siguiendo los mismos criterios que en los pacientes inmunocompetentes. Con los dos últimos fármacos deberá ajustarse la dosis según el aclaramiento de creatinina.

Los pacientes con trasplante renal infectados por VHB no deben ser tratados con interferón por el peligro de favorecer el rechazo del riñón trasplantado.

La lamivudina ha sido eficaz para el tratamiento de la hepatitis colestásica fibrosante, complicación observada en una pequeña proporción de pacientes después del trasplante renal.

### **Pacientes con recurrencia de la hepatitis B después del trasplante hepático**

La recurrencia de la hepatitis B tras el trasplante es poco frecuente, pero plantea problemas de manejo debido a la elevada carga viral asociada con la inmunosupresión, a la evolución acelerada de la hepatopatía y la emergencia de cepas multirresistentes. Además, las recurrencias pueden afectar a enfermos que habían recibido o no profilaxis antiviral, e incluso la hepatitis B puede aparecer *de novo*. El fármaco más experimentado es lamivudina. Obtiene una alta tasa de respuestas, pero con el riesgo de aparición de resistencia por mutación YMDD. Adefovir es la alternativa cuando aparece resistencia, solapando ambos medicamentos durante 3 meses. La experiencia de tenofovir y entecavir es muy limitada todavía. Interferón, ganciclovir y famciclovir no tienen cabida en esta indicación.

### **Hepatitis aguda**

La mayoría (95%) de las hepatitis agudas B en adultos inmunocompetentes se resuelven espontáneamente, por lo que no deben tratarse. Sin embargo, puede ensayarse la lamivudina en los casos de hepatitis aguda de curso grave. En algún estudio se ha demostrado su eficacia en pacientes que habían desarrollado encefalopatía. La experiencia del tratamiento en esta situación es escasa, por lo que no existen recomendaciones sobre su duración.

### **Niños**

En la infancia es muy escaso el riesgo de descompensación de una infección crónica por VHB, pero se observan tasas altas de disfunción hepática.

Los niños con hepatitis crónica B grave deben ser tratados con interferón o con lamivudina, siguiendo los mismos criterios que en los adultos. No hay todavía estudios que demuestren la eficacia del interferón pegilado, ni del adefovir en esta situación.

### **BIOPSIA HEPÁTICA**

Uno de los aspectos centrales en la decisión de tratamiento de los pacientes con hepatitis B, además de la existencia de viremia significativa ( $> 10^4$  copias/ml), es la presencia de cambios necroinflamatorios en el hígado, lo que confiere a la biopsia un papel de importancia en la decisión de tratamiento de esta enfermedad. En términos generales los escasos estudios publicados sugieren que la

intensidad de las lesiones hepáticas no se predice de manera precisa mediante la determinación de las transaminasas.

Por otra parte, la biopsia hepática es capaz de proporcionar información adicional mediante la evaluación de otros agentes potencialmente asociados a la enfermedad hepática. La disponibilidad de métodos no invasivos para estimar la fibrosis hepática puede ser de gran ayuda para el seguimiento de los pacientes con hepatitis crónica B.

### **Recomendaciones**

#### **La biopsia hepática en la hepatitis B está recomendada:**

- 1. Si existen dudas acerca del diagnóstico de la enfermedad.**
- 2. En presencia de elevaciones intermitentes de transaminasas y viremia en portadores presuntamente inactivos.**
- 3. Si en la evaluación de la enfermedad los valores ya de ADN-VHB en suero o de transaminasas no alcanzan los valores requeridos para el inicio del tratamiento.**
- 4. No está justificada en presencia de las condiciones necesarias para tratar la enfermedad (ADN-VHB elevado y transaminasas notablemente elevadas), ni tampoco para evaluar la probabilidad de respuesta al tratamiento.**

### **¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO ÓPTIMO DE LA HEPATITIS CRÓNICA B?**

#### **Pacientes HBeAg positivo**

Los pacientes pueden ser inicialmente tratados con interferón convencional alfa-2a/2b o pegilado alfa-2ab, lamivudina, adefovir o entecavir. Todos deben ser considerados fármacos de primera línea. La elección tendrá en cuenta la edad del paciente, la gravedad de la enfermedad hepática, la probabilidad de respuesta y los riesgos de efectos adversos. Aunque el tratamiento con interferón tiene una duración finita y la respuesta, cuando se produce, es más duradera, tiene más efectos adversos y es más caro. La lamivudina se tolera bien y es más barata, pero la duración de la respuesta es limitada por la aparición de resistencias. El adefovir y el entecavir inducen un menor número de resistencias, pero son más caros y se desconoce la duración de la respuesta y la seguridad a largo plazo.

#### **Pacientes HBeAg negativo**

En este grupo de pacientes son válidas las mismas consideraciones que para los HBeAg positivo. La diferencia re-

side en la duración del tratamiento. Para el tratamiento con interferón o interferón pegilado se recomienda un período de tratamiento de 12 a 24 meses. Se desconoce la duración óptima del tratamiento con lamivudina, adefovir o entecavir, pero debe ser superior a un año y quizás de modo permanente. En este grupo la respuesta no puede basarse en la obtención de seroconversión del HBeAg. La decisión de suspender el tratamiento se tomará en función de la evolución del ADN-VHB. Si la reducción de la carga viral es inferior a 1 log a las 12 semanas de tratamiento, se debe retirar el tratamiento empleado inicialmente y sustituirlo por otra alternativa. Igualmente, se considerará que ha habido un fracaso del tratamiento si durante el mismo aumenta al menos en 1 log el valor del ADN-VHB.

### **Recomendaciones**

- 1. Los pacientes con hepatitis crónica B que presenten valores elevados de transaminasas y niveles de ADN-VHB superiores a  $10^4$  log, en al menos dos determinaciones, deben ser considerados para tratamiento independientemente de que sean HBeAg positivo o negativo. En ausencia de alguno de estos dos criterios también estará indicado tratar aquellos pacientes cuya biopsia hepática muestre cambios necroinflamatorios evidentes.**
- 2. Los tratamientos recomendados son interferón, lamivudina, adefovir y entecavir. 2a) La dosis de interferón es de 5 millones de UI/día o 10 millones 3 veces por semana, durante 16-24 semanas los HBeAg positivo y 12 meses los HBeAg negativo. La dosis de interferón pegilado alfa 2a es de 180 µg/semana y la de interferón alfa 2b de 100 µg, durante un año, tanto para los HBeAg positivo como negativo. 2b) La dosis de lamivudina es de 100 mg/día, la de adefovir de 10 mg/día y la de entecavir de 0,5 mg/día. En los pacientes HBeAg positivo la duración del tratamiento es de 1 año como mínimo o hasta conseguir la seroconversión a anti-HBe. Después se deberá mantener 6 meses más. En los pacientes HBeAg negativo, la duración del tratamiento no está definida, y probablemente deberá ser a largo plazo.**
- 3. En caso de resistencia (definida como un aumento de > 1 log en la carga de ADN-VHB tras una respuesta inicial) debe cambiarse de antiviral o añadir uno sin resistencias cruzadas. En caso de resistencia a lamivudina, el fármaco de elección es adefovir. En caso de resistencia a adefovir puede utilizarse lamivudina o tenofovir.**
- 4. En la cirrosis compensada puede utilizarse cualquiera de los fármacos autorizados. En la cirrosis descompensada no debe usarse interferón por el riesgo de complicaciones. Es preferible usar la combinación lamivudina y adefovir, que ofrece una tasa muy baja de resistencias.**
- 5. Los pacientes con coinfección por VHB y VIH deben ser tratados con lamivudina (300 mg/día) o emtricitabina (300 mg/día) y tenofovir (300 mg/día) o ente-**

**cavir (0,5 mg/día) si se pretende tratar ambas infecciones. Si sólo debe tratarse el VHB, es preferible usar interferón si el paciente es HBeAg positivo, y adefovir (10 mg/día) si es HBeAg negativo.**

**6. En los pacientes en hemodiálisis es preferible usar adefovir o lamivudina, ajustando las dosis a la función renal.**

### **MONITORIZACIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO**

No existen recomendaciones universales para el seguimiento de los pacientes durante el tratamiento de la hepatitis B. Los objetivos son identificar la presencia de respuesta, detectar efectos secundarios, evaluar el desarrollo de mutaciones que confieren resistencia y analizar la existencia de elevaciones de alanina-aminotransferasa (ALT). La estrategia de seguimiento difiere en función del fármaco o grupo de fármacos utilizado, del tipo de hepatitis B (HBeAg positivo o negativo) y del grado de deterioro de la enfermedad hepática. En todo caso, la valoración del tratamiento debe incluir pruebas encaminadas a valorar la eficacia del tratamiento, incorporando determinaciones seriadas de ADN-VHB y de ALT, así como pruebas encaminadas a la valoración de su seguridad teniendo en cuenta el perfil específico de cada fármaco.

Durante el tratamiento es importante establecer a priori los pacientes con alto riesgo de presentar resistencias (pacientes en tratamiento con lamivudina: nivel elevado de ADN-VHB, pretratamiento y a los seis meses de iniciado, duración del tratamiento, supresión incompleta de la replicación viral, IMC, sexo masculino y presencia de tratamiento previo con lamivudina o famciclovir. Pacientes con adefovir: nivel elevado de ADN-VHB pretratamiento, edad), para la adopción de un programa más estrecho de seguimiento.

Con estas premisas generales se pueden sugerir las siguientes pautas:

- a) Pacientes con baja probabilidad de resistencia y enfermedad hepática leve: seguimiento semestral con ALT y cuantificación de ADN-VHB.**
- b) Pacientes con alta probabilidad de resistencia o enfermedad hepática avanzada: seguimiento trimestral con ALT y cuantificación de ADN-VHB.**

La respuesta al tratamiento se define en función de la positividad o no de HBeAg. En los pacientes HBeAg positivo se considerará respuesta la negatividad del HBeAg y la reducción del ADN-VHB por debajo de  $10^5$ , mientras que en los pacientes HBeAg negativo se considerará respuesta la obtención de niveles de ADN-VHB, valores inferiores a  $10^4$ .

### **Seguimiento de pacientes no respondedores**

La falta de respuesta al tratamiento se inicia con una elevación aislada del ADN-VHB seguida de la aparición de



un aumento de transaminasas, la progresión histológica de la enfermedad o la descompensación de la enfermedad hepática. El seguimiento y las actuaciones terapéuticas en los pacientes no respondedores al tratamiento distan mucho de estar claramente establecidos.

## HEPATITIS C

### FRECUENCIA

La OMS estima el número de personas que padecen infección crónica por el VHC entre 130 y 170 millones, es decir, una prevalencia del orden del 2,5% de la población mundial, la mayoría en Asia (92 millones) y África (28 millones). En Europa se estima que puede haber unos 9 millones de afectados y en América unos 12,5.

La información disponible para España procede de diversas encuestas serológicas efectuadas en los últimos 10 años. La prevalencia de personas anti-VHC positivas en población general –según muestras de población general, de escolares, trabajadores y embarazadas– oscilaba entre el 1 y el 2,6%, siendo superior a la de los países del norte de la Europa Occidental pero inferior a la de Italia. Si asumimos que unas tres cuartas partes de las personas anti-VHC positivas tienen replicación activa del VHC, la prevalencia de infecciones activas en España estaría entre el 1,2 y el 1,9%, es decir, entre 500.000 y 800.000 personas. Las estimaciones muestran diferencias geográficas con una mayor afectación en las comunidades más urbanizadas (entre el 2,5 y el 2,6% de Madrid y Cataluña respectivamente) y las menos (1,6% en Asturias). La prevalencia en áreas urbanas es mayor que en áreas rurales.

La distribución de la prevalencia por edades muestra una curva con dos máximos, lo que sugiere dos patrones epidemiológicos distintos según el probable mecanismo de contagio. El grupo de edad entre 30 y 45 años, cuya infección es atribuible al consumo de drogas por vía parenteral, y el de los mayores de 65 años, cuyo contagio es atribuible a la recepción de transfusiones o al uso clínico de jeringuillas no esterilizadas antes de 1975.

Resulta difícil distinguir las infecciones agudas de las crónicas en los casos de anti-VHC positivo, ya que no disponemos de marcadores de infección reciente. Por otro lado, la mayoría de las infecciones agudas son asintomáticas o leves. Sin embargo, entre un 50 y un 80% evolucionan a la cronicidad.

La influencia de la inmigración en la prevalencia de la hepatitis C en España es potencialmente alta, y depende de la procedencia de la población inmigrada. Estudios de muestras pequeñas concuerdan con los patrones internacionales conocidos, de forma que asiáticos (entre el 11 y el 15%) y subsaharianos (entre el 8 y el 17%) registran las cifras más altas, mientras que las de los norteafricanos son similares a las autóctonas (1,9%) y las de los latinoamericanos inferiores (0,4%).

Los casos notificados al sistema de vigilancia epidemiológica distinguen las hepatitis A y B, pero no las C. El último año del que se dispone de datos es 2004, durante el cual se notificó un total de 873 otras hepatitis víricas, jun-

to a 844 hepatitis A y 762 hepatitis B. La tasa de incidencia acumulada es, pues, del orden de 2 por 100.000 habitantes; mientras que en 1997 fue de 6,82 y el 2003 de 2,3.

### CARGA DE LA ENFERMEDAD

Según estimaciones realizadas a partir de los casos que requieren autorización de tratamiento –en Cataluña– el número de casos de hepatitis crónica C diagnosticados anualmente en España sería del orden de 12.000, de los cuales recibe tratamiento aproximadamente la mitad.

Los costes de la atención a estos pacientes son muy elevados, sobre todo los que corresponden a los enfermos tratados con interferón pegilado y ribavirina, cuyo coste supone aproximadamente 16.000 euros anuales, a los que se debe añadir el coste de las visitas y de las pruebas complementarias.

La historia natural y el curso clínico de la infección por el VHC son variables. Se admite que entre el 50 y el 85% de los pacientes con infección aguda desarrollan infección crónica, de los cuales entre un 2 y un 20% evolucionan a cirrosis entre los 20 y 30 años posteriores a la infección. Entre un 2 y un 5% de los cirróticos padecerían insuficiencia hepática o descompensación anualmente y, por otro lado, entre un 1 y un 4% anual presentaría carcinoma hepatocelular.

### HISTORIA NATURAL

#### De la infección aguda

No hay datos definitivos de la tasa de progresión a la cronicidad de la hepatitis aguda C, ya que una proporción elevada es asintomática. Se estima que el VHC persiste entre el 20 y el 30% de las formas sintomáticas. Se consideran factores predictivos de evolución favorable el sexo femenino y el inicio sintomático, mientras que no lo es el genotipo del virus.

#### De la infección crónica

Se estima que entre el 4 y el 20% de los pacientes con hepatitis crónica C desarrolla con el tiempo una cirrosis hepática. El riesgo de desarrollar cirrosis se incrementa con la duración de la infección, el consumo de alcohol, la coinfección con VIH o VHB, el curso con transaminasas elevadas, el tratamiento con inmunosupresores, la sobrecarga férrica y la resistencia a la insulina.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de laboratorio de la infección por VHC se realiza mediante la detección en suero de los anticuerpos anti-VHC, indicadores de infección presente o resuelta, y del ARN-VHC, marcador directo de replicación viral. La determinación del genotipo del VHC es útil porque permite estimar la probabilidad de respuesta al tratamiento.

La determinación de anti-VHC se emplea para el diagnóstico de exposición al virus, mientras que la detección de ARN viral confirma la infección activa. La determinación de ARN circulante puede ser cualitativa o cuantitativa. Esta última sólo debe efectuarse antes de indicar tratamiento antiviral. Se consideran sensibles las técnicas capaces de detectar al menos 50 UI/ml de ARN-VHC.

Para el diagnóstico de hepatitis aguda por VHC se debe determinar anti-VHC y ARN viral. Dado que en la infección aguda la seroconversión se produce entre las 6 y 12 semanas después de la exposición, el ARN-VHC permite identificar la infección durante el período de ventana. Asimismo, en los casos de pacientes inmunodeprimidos, la detección de ARN-VHC permite el diagnóstico de hepatitis C cuando una alteración de pruebas hepáticas sugiere la presencia de hepatitis aguda. En los neonatos de madre con infección activa por VHC la determinación de ARN-VHC permite confirmar o excluir, durante los primeros 12 meses de vida, la transmisión vertical de la infección.

La hepatitis crónica C se diagnostica mediante la detección de anti-VHC y de ARN viral, asociados en general a valores elevados de ALT. En el examen previo al tratamiento se debe cuantificar el ARN-VHC y determinar el genotipo viral.

### **Recomendaciones**

- 1. Ante el hallazgo de positividad de anti-VHC se debe determinar siempre el ARN-VHC para dilucidar que se trata de una infección activa por VHC.**
- 2. En el período de ventana de la infección aguda y en sujetos inmunodeprimidos con infección crónica, es recomendable determinar el ARN-VHC si la determinación de anti-VHC con un ELISA de tercera generación da un resultado negativo.**
- 3. El método de elección para identificar el ARN-VHC es la PCR cuantitativa y, en especial, la que permite detectar como mínimo 50 UI/ml. La técnica de referencia es la PCR a tiempo real.**

### **PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DEL VHC EN HOSPITALES**

El control en los bancos de sangre ha reducido al mínimo la posibilidad de transmisión del VHC por transfusión de sangre o hemoderivados. Sin embargo, se registran casos de infección aguda por VHC en sujetos cuyo único antecedente de riesgo es un ingreso hospitalario reciente sin transfusiones. Este hecho puede acontecer en cualquier servicio hospitalario, pero ha sido más estudiado en unidades de hemodiálisis y en servicios de oncología, hematología y hepatología.

En las unidades de diálisis se ha comprobado que la transmisión se produce de enfermo a enfermo, a veces en forma de miniepidemias, por incumplimiento de las medidas de precaución universal. En los servicios de hepatología, en los que abundan los pacientes infectados por

VHC, se ha observado un riesgo no desdeñable de transmisión que igualmente se produce de paciente a paciente por inadecuada aplicación de las medidas universales.

En los servicios de endoscopia se ha comprobado que la adecuada aplicación de las medidas específicas de esterilización del material reduce prácticamente a cero el riesgo de transmisión del VHC.

### **Recomendación**

**El cuidado estricto en la aplicación de las medidas de precaución universal permitiría reducir al mínimo el riesgo de transmisión de la hepatitis C en el medio hospitalario.**

### **CANDIDATOS AL TRATAMIENTO**

#### **Pacientes con hepatitis crónica C**

Todos los pacientes con hepatitis crónica C no tratados previamente, con elevación de transaminasas y positividad de anti-VHC y ARN-VHC, son candidatos potenciales al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina, exceptuando aquellos que presentan alguna contraindicación mayor. La recomendación se aplica a todos los pacientes independientemente del grado de actividad o del estadio.

No hay un límite de edad para efectuar el tratamiento. La decisión de tratar o no debe basarse en la expectativa y la calidad de vida del paciente.

#### **Pacientes con infección crónica por VHC y transaminasas normales**

Más del 25% de los pacientes infectados por VHC cursan con transaminasas persistentemente normales o mínimamente elevadas. La mayoría presenta lesiones histológicas mínimas en el hígado, pero algunos tienen una fibrosis avanzada. En estos últimos la progresión de la enfermedad hepática es previsible y justifica el tratamiento antiviral. Por el contrario, en los que presentan lesiones histológicas mínimas la evolución de la enfermedad es muy lenta. El tratamiento antiviral debe considerarse en los pacientes que desean ser tratados y en aquéllos con una infección por virus del genotipo 2 o 3, que son los que tienen una gran probabilidad de curarse con el tratamiento.

La respuesta al tratamiento con la combinación de interferón pegilado y ribavirina en los pacientes con transaminasas normales es idéntica a la que presentan los pacientes que cursan con transaminasas elevadas.

#### **Pacientes con cirrosis**

El tratamiento antiviral está indicado en los pacientes con cirrosis compensada porque retrasa o impide la aparición de descompensación de la enfermedad y el desarrollo de un

carcinoma hepatocelular en los pacientes que responden. En los pacientes con cirrosis descompensada el tratamiento antiviral sólo está justificado en los pacientes con indicación de trasplante hepático, para intentar evitar la infección del injerto. Para minimizar los riesgos asociados al tratamiento, éste debe utilizarse únicamente en unidades con programa de trasplante hepático.

### **Pacientes con coinfección por VIH y VHC**

Los pacientes coinfectados por VHC y VIH constituyen un grupo prioritario de tratamiento, ya que en la actualidad la mortalidad por la enfermedad hepática causada por el VHC supera a la causada por las complicaciones relacionadas con el VIH. La probabilidad de respuesta aumenta cuando la carga viral del VIH es muy baja o indetectable, y cuando el recuento de linfocitos CD4 es superior a 250 células/ml.

Si el paciente requiere tratamiento para el VIH (< 300 linfocitos CD4/ml) es preferible empezar por éste antes de plantear el tratamiento de la hepatitis C, que se iniciará cuando el VIH esté estabilizado. La administración simultánea de ribavirina y didanosina está contraindicada por el elevado riesgo de pancreatitis, acidosis láctica y descompensación hepática. La utilización de zidovudina está desaconsejada pues potencia la anemia inducida por ribavirina. Entre los antirretrovirales no análogos de los nucleósidos, la nevirapina es más hepatotóxica que el efavirenz. En cualquier caso, los beneficios de la terapia antirretroviral de alta eficacia superan los riesgos de la misma.

### **Pacientes con trasplante hepático por una hepatopatía crónica C**

A pesar de su mala tolerancia y de una tasa de respuesta viral sostenida menor que en los pacientes no trasplantados, el tratamiento antiviral está indicado en los pacientes con trasplante hepático y hepatitis crónica C que presentan un daño hepático progresivo estimado por el desarrollo de fibrosis en la biopsia hepática o mediante técnicas no invasoras. Se desconoce todavía la dosis y duración más adecuadas.

### **Niños con hepatitis crónica C**

Los niños toleran el tratamiento con interferón y ribavirina mejor que los adultos y, por tanto, pueden ser tratados si padecen una hepatitis crónica C. Los criterios para aplicar y monitorizar el tratamiento son idénticos que en los adultos. No deben tratarse antes de los 3 años.

### **Pacientes con hepatitis crónica C sin respuesta a un tratamiento previo**

Distintos estudios demuestran que el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina permite conseguir unas ta-

sas de respuesta viral sostenida entre 35 y 60% en los pacientes con hepatitis crónica C y genotipo 1 o 4 que no habían respondido a un tratamiento anterior con monoterapia de interferón, y de 10 a 14% en los que no respondieron al tratamiento combinado con interferón recombinante y ribavirina. En los pacientes con genotipo 2 y 3 no respondedores a un tratamiento previo, las tasas de respuesta a un tratamiento de rescate son todavía mayores, así como en los pacientes que recidivaron tanto después de un tratamiento de monoterapia como después de un tratamiento combinado.

### **Hepatitis aguda C**

Recientes estudios han demostrado que los pacientes con hepatitis aguda C que no aclaran espontáneamente el VHC antes de los 3 meses de efectuado el diagnóstico deben ser tratados para evitar la progresión de la infección a la cronicidad. El interferón pegilado permite erradicar el VHC en el 90% de los pacientes tratados durante 6 meses. Los estudios actuales no han demostrado que la adición de ribavirina al tratamiento comporte un beneficio suplementario, excepto en los pacientes coinfectados por VIH.

### **Pacientes en hemodiálisis infectados por VHC**

La prevalencia del VHC en los pacientes en programa de hemodiálisis es elevada. A menudo la infección cursa con transaminasas normales. El tratamiento antiviral debe aplicarse antes del trasplante renal, ya que la infección por VHC en los trasplantados renales tiene un curso más acelerado y responde menos al tratamiento que en los pacientes en diálisis. Por otra parte, puede provocar la pérdida del injerto. La eficacia del tratamiento con interferón recombinante en los pacientes hemodializados es igual o algo superior a los pacientes sin insuficiencia renal, pero la tolerancia es mucho peor. Actualmente se utiliza el interferón pegilado a dosis menores que en los pacientes inmunocompetentes. No se recomienda el empleo sistemático de ribavirina por su acción hemolizante. Si se emplea, debe ser a dosis muy bajas y controlando los niveles plasmáticos con frecuencia. En los pacientes con cirrosis hepática hay que considerar el trasplante doble, hepático y renal.

### **Pacientes con enfermedades extrahepáticas causadas por el VHC**

Algunos pacientes tienen una enfermedad hepática mínima, pero sufren de algún daño extrahepático relacionado con el VHC, como una crioglobulinemia, un linfoma no Hodgkin (LNH), un liquen plano o una porfiria cutánea tarda (PCT).

Está justificado el tratamiento antiviral con interferón pegilado y ribavirina en los casos de crioglobulinemia sinto-

mática, cuando afecta a la piel, riñones o nervios periféricos, pues la sintomatología a menudo cede o mejora, aunque a menudo no se consigue una respuesta viral sostenida.

Algunos casos de LNH asociados al VHC han respondido al tratamiento antiviral, por lo que parece razonable ensayar interferón pegilado y ribavirina en los casos de un grado bajo de malignidad, pero no en los casos de mayor grado de malignidad.

En la PCT no se ha efectuado ningún estudio sobre la eficacia de los antivirales, y en cambio existe la descripción de algún caso de empeoramiento. Es preferible tratar a estos pacientes con flebotomías.

### **Recomendaciones**

- 1. El tratamiento combinado de interferón pegilado y ribavirina está indicado en todos los pacientes con hepatitis crónica y con cirrosis compensada por VHC que no presenten contraindicaciones para ello, tanto si tienen las transaminasas elevadas como normales.**
- 2. Los niños con hepatitis crónica C pueden tratarse a partir de los 3 años con igual pauta que en los adultos.**
- 3. Los pacientes con hepatitis crónica C coinfectados con VIH deben ser tratados con interferón pegilado durante 48 semanas y con dosis de ribavirina de 1.000-1.200 mg, independientemente del genotipo, preferentemente cuando la carga del VIH sea indetectable y los linfocitos CD4 superen 250 células/ml. En los pacientes tratados con zidovudina, didanosina o estavudina debe cambiarse el tratamiento antirretroviral.**
- 4. Los pacientes en hemodiálisis infectados por VHC pueden ser tratados con interferón recombinante o pegilado, administrado después de las sesiones de diálisis. Debe vigilarse cuidadosamente el empleo de la ribavirina en estos pacientes, que toleran peor la acción hemolizante de este fármaco. El interferón no debe ser usado en los trasplantados renales.**
- 5. Los pacientes que no respondieron o recidivaron después de un tratamiento de interferón en monoterapia o de interferón recombinante y ribavirina pueden ser tratados con interferón pegilado y ribavirina.**
- 6. Los pacientes con hepatitis aguda C que no hayan depurado el ARN-VHC antes de los 3 meses del diagnóstico deben ser tratados con interferón pegilado durante 24 semanas. La adición de ribavirina no mejora los resultados en los pacientes VIH negativo, pero es recomendable en los que son VIH positivo.**
- 7. Los pacientes con hepatitis aguda C y genotipo 2 y 3 podrían beneficiarse de un tratamiento de 12 semanas si a las 4 semanas de iniciado el tratamiento presentan una caída de 2 log o más del ARN-VHC.**
- 8. En las enfermedades extrahepáticas causadas por VHC se puede ensayar tratamiento combinado con interferón pegilado y ribavirina, pero su eficacia es escasa.**

### **BIOPSIA HEPÁTICA**

La biopsia hepática es una herramienta diagnóstica y pronóstica clásicamente utilizada en la evaluación de los pacientes con hepatitis C. Permite valorar la actividad necroinflamatoria hepática, así como estimar a priori la eficacia del tratamiento. Por otra parte, contribuye a la detección de otras lesiones asociadas a la propia infección viral como esteatosis o sobrecarga férrica. En reuniones de consenso internacionales celebradas antes del año 2000, la biopsia era considerada como el estándar de referencia para la valoración de la intensidad de la lesión hepática. Sin embargo, su papel está siendo reexaminado en la actualidad debido a razones de diverso tipo que se pueden agrupar en las siguientes categorías:

- 1. Limitaciones derivadas de la propia técnica.** La realización de una biopsia hepática se asocia a una probabilidad no despreciable de complicaciones graves; por otra parte, la muestra obtenida puede no ser representativa de la totalidad del órgano, por lo cual la estimación de la gravedad de la enfermedad a partir de una muestra obtenida por punción no siempre es correcta, máxime si el espécimen es pequeño o está fragmentado. Asimismo, la interpretación de la biopsia está sujeta a variabilidad inter e intraobservador.
- 2. Limitaciones derivadas de la mayor eficacia de las alternativas terapéuticas disponibles.** Evidentemente, ante una situación hipotética de máxima eficacia terapéutica la utilidad de la biopsia sería nula. Por tanto, la elevada probabilidad de respuesta en los genotipos 2 y 3 limita en gran medida la indicación de la biopsia en estos casos.
- 3. Limitaciones derivadas del desarrollo de técnicas no invasivas para la valoración del daño hepático.** Recientemente se han descrito procedimientos no invasivos basados en el análisis multivariante de parámetros bioquímicos de series grandes de pacientes que permiten una estimación aproximada de la probabilidad de presentar fibrosis. Asimismo, el desarrollo de técnicas de imagen no invasivas, como la elastometría, permite también estimar presencia de fibrosis avanzada. Si bien estos procedimientos no discriminan la presencia de grados intermedios de fibrosis, su probable desarrollo futuro puede limitar la indicación de la biopsia hepática. Por todo lo anterior, las últimas conferencias de consenso han disminuido el nivel de exigencia para la realización de este examen.

### **Recomendaciones**

- 1. La biopsia hepática no es necesaria en pacientes infectados por genotipos 2 o 3, ni en aquéllos con genotipo 1 o 4 a quienes ya se ha decidido tratar.**
- 2. Si lo está, en cambio, en las siguientes circunstancias:**
  - a) Cuando se desee conocer el grado de fibrosis y el pronóstico de la enfermedad.**
  - b) En los pacientes infectados por genotipos 1 y 4 cuando se espera que influya en la decisión del tratamiento, p. ej., pacientes con transaminasas normales o muy bajas.**

3. En los pacientes en hemodiálisis está indicada en los candidatos a trasplante renal con la finalidad de recomendar doble trasplante, hepatorenal, en los que tienen cirrosis. En este caso es recomendable la biopsia transyugular y opcional la medición del gradiente de presión suprahepático.

### ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO ÓPTIMO DE LA HEPATITIS CRÓNICA C?

El tratamiento consiste en la combinación de interferón pegilado y ribavirina. Existen 2 preparados de interferón pegilado ( $\alpha$ -2a y  $\alpha$ -2b). No hay evidencias de que ninguno de los dos sea superior al otro. La duración y la dosis de los fármacos dependen del genotipo.

#### Recomendaciones

**1. Pacientes con genotipo 1 y 4.** El tratamiento recomendado es interferón-pegilado 1 vez por semana ( $\alpha$ -2a:180  $\mu$ g o  $\alpha$ -2b:1,5  $\mu$ g/kg) y ribavirina con dosis ajustada al peso corporal (800-1.400 mg/d) durante 48 semanas. En los pacientes con carga viral basal igual o inferior a 600.000 UI/ml y respuesta virológica rápida (ARN-VHC < 50 UI/ml) con una técnica de alta sensibilidad a la cuarta semana, es posible que sea igualmente eficaz un tratamiento de 24 semanas. Los pacientes con respuesta lenta (viremia detectable a la cuarta semana) se podrían beneficiar de un tratamiento más prolongado (72 semanas).

**Pacientes con genotipo 2 y 3.** El tratamiento recomendado es interferón-pegilado 1 vez por semana ( $\alpha$ -2a:180  $\mu$ g o  $\alpha$ -2b:1,5  $\mu$ g/kg) y ribavirina a una dosis de 800 mg/d durante 24 semanas. En los pacientes con baja carga viral (< 600.000 UI/ml) en los que disminuye rápidamente la viremia (ARN-VHC negativo a la cuarta semana) es posible que se consiga la misma tasa de respuestas con tratamientos de menor duración (12-16 semanas).

2. Para evaluar la eficacia del tratamiento debe determinarse la carga viral basal a las 4 y 12 semanas de tratamiento. Se considera que el tratamiento es ineficaz y, por lo tanto, se debe suspender si no se ha observado a las 12 semanas una disminución de la carga viral en más de 2 log respecto a la concentración basal.

3. En los enfermos con genotipos 1 y 4 que han reducido la carga viral en más de 2 log en la semana 12, pero que no han negativizado el virus, es necesario que lo negativicen en la semana 24 para poder continuar el tratamiento.

4. La dosificación de ribavirina de acuerdo con el peso (10,5-15 mg/kg) es indispensable. Sería conveniente disponer de preparados de ribavirina que facilitaran ajustes adecuados de la dosis de este preparado (p. ej., comprimidos de 50 mg además de los actuales de 200 mg).

5. La monitorización del tratamiento mediante la determinación cuantitativa del ARN-I VHC por procedimientos sensibles es una herramienta indispensable en la terapia de esta enfermedad.

### EVALUACIÓN DE LA TOLERANCIA AL TRATAMIENTO

Se deben realizar controles clínicos, hematológicos y bioquímicos para evaluar la tolerancia al tratamiento a intervalos regulares (1-3 meses). Los análisis bioquímicos deben incluir pruebas de función tiroidea (TSH, T4 libre) antes del inicio del tratamiento. Esta determinación deberá repetirse si aparecen síntomas clínicos de disfunción tiroidea. El cumplimiento del tratamiento es esencial para conseguir el éxito terapéutico. Exige una adecuada y fácil comunicación del paciente con su médico. Éste debe esforzarse por no tener que efectuar reducciones de la dosis de ribavirina, al menos en las primeras 12 semanas de tratamiento, puesto que favorece la aparición de recaídas al finalizar el tratamiento.

### MEDIDAS PARA TRATAR LOS EFECTOS ADVERSOS

1. El síndrome seudogripal puede tratarse con la ingestión de líquidos y la administración de paracetamol profilácticamente y a demanda.

2. La neutropenia y trombopenia, que no suelen crear problemas clínicos relevantes y se manejan eficazmente con ajustes de dosis de interferón. La corrección de la anemia exige disminuir la dosis de ribavirina. Los factores de crecimiento y la eritropoietina no se recomiendan para su empleo regular. Suelen reservarse para situaciones especiales.

3. Se puede iniciar tratamiento antidepresivo con inhibidores de la recaptación de serotonina antes del tratamiento antiviral en pacientes que muestren riesgo elevado, por presentar síntomas de depresión o antecedentes sugestivos de este trastorno.

4. La aparición de hipotiroidismo durante el tratamiento antiviral puede manejarse con tratamiento sustitutivo y no obliga a suspender el tratamiento.

### MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Se realiza mediante la determinación cuantitativa del ARN-VHC, que debe efectuarse a las 4 y 12 semanas y al final del tratamiento. Se definen como respuesta virológica rápida y respuesta virológica precoz la no detección de ARN-VHC o una disminución  $\geq 2$  logaritmos de la carga viral basal a las 4 y 12 semanas, respectivamente. La ausencia de respuesta virológica (ARN-VHC < 50 UI/ml) al final del tratamiento es indicativa de fracaso primario. A los pacientes en los que no se detecte ARN-VHC al final del tratamiento, se realizará otra determinación a los 6 meses después de finalizado para valorar la respuesta viral sostenida, definida por la ausencia de ARN-VHC en suero (< 50 UI/ml).

## TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

El objetivo fundamental del tratamiento antiviral es la supresión mantenida de la replicación viral, el cual se alcanza en un número limitado de pacientes, lo que ha planteado la posibilidad del tratamiento de mantenimiento con el objetivo de limitar el desarrollo de complicaciones de la enfermedad hepática avanzada. La información disponible en este sentido se basa en observaciones habitualmente realizadas en análisis *post-hoc* de ensayos aleatorizados o a partir de estudios retrospectivos. Actualmente hay en marcha varios estudios de cohortes (HALT-C, EPIC-3 y COPILOT) encaminados a definir el papel del tratamiento de mantenimiento en pacientes con fibrosis avanzada, no respondedores al tratamiento antiviral.

La posible eficacia del tratamiento de mantenimiento se basa en 3 diferentes aspectos:

1. *Respuesta bioquímica en pacientes sin respuesta virológica.* Un estudio relativamente antiguo determinó la existencia de reducción de las transaminasas y de la actividad necroinflamatoria hepática incluso en ausencia de respuesta viral sostenida.

2. *Mejoría histológica en pacientes sin respuesta virológica.* Análisis *post-hoc*, y varios metaanálisis indican que, además de la presencia de una mejoría histológica evidente en pacientes respondedores sostenidos, existe una mejoría (aunque de menor rango) en aquellos pacientes que experimentan reaparición de la replicación viral al finalizar el tratamiento. Sin embargo, se desconoce si esta mejoría, detectada a corto plazo tras la reaparición de la replicación viral, se mantiene con el tiempo.

3. *Efecto del tratamiento sobre la incidencia de carcinoma hepatocelular.* El desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC) es una complicación frecuente y grave de la infección por virus C. Por otra parte, el tratamiento con interferón puede teóricamente influir en la prevención de este evento en base a la posible prevención del desarrollo de fibrosis, al efecto antiproliferativo directo del fármaco y a la anulación del efecto carcinogénico asociado a la replicación viral mantenida.

A pesar de esta consistente base racional, la información disponible encaminada a evaluar la eficacia del tratamiento con interferón en la prevención del desarrollo del CHC parece insuficiente.

### Estado actual de los estudios prospectivos

De los 3 estudios antes mencionados cuyos resultados verán la luz próximamente, en uno de ellos la incidencia de eventos asociados a enfermedad hepática avanzada es claramente inferior en los pacientes que recibieron tratamiento antiviral, fundamentalmente en lo que respecta a aquellos relacionados con hipertensión portal.

En resumen, si bien la información disponible apunta hacia un beneficio del tratamiento de mantenimiento en pacientes no respondedores, no existe evidencia suficiente para su recomendación en el momento actual. Sin embargo, a nivel práctico parece razonable que si un paciente con cirrosis o fibrosis avanzada alcanza una respuesta

bioquímica, aunque no virológica, el mantenimiento del tratamiento sea beneficioso.

### Recomendación

**El tratamiento de mantenimiento a largo plazo con interferón pegilado en enfermos no respondedores o con recidiva es una opción cuando hay fibrosis avanzada, para retrasar la evolución de la hepatopatía.**

## ACTITUD ANTE LOS PROFESIONALES INFECTADOS POR VHB O VHC

El riesgo de transmisión es inherente a la realización de procedimientos invasivos predisponentes a exposiciones (PIPE). Se considera que un PIPE es la penetración quirúrgica en tejidos o cavidades o la reparación de heridas complejas en las que las manos del cirujano están en contacto con instrumental punzante o cortante, especialmente en espacios pequeños o con mala visibilidad. También son PIPE cateterismos vasculares o angiografías, partos vaginales instrumentados o tratamientos orales o dentarios.

Este riesgo ha disminuido espectacularmente tras la generalización de la vacunación antihepatitis B del personal sanitario y la aplicación de las precauciones universales, pero es prioritario seguir considerándolo.

El riesgo de transmisión del VHB debe valorarse con los niveles de ADN-VHB. El HbeAg no es adecuado dada la frecuencia de cepas mutantes precore. Se considera que el riesgo es elevado con cargas superiores a  $10^4$ - $10^5$  copias/ml y muy bajo con cargas inferiores a  $10^3$  copias/ml. Se estima que el riesgo por acto individual oscila entre el 6 y el 15%. En el caso del VHC, el riesgo es mucho menor y oscila entre el 0,04 y el 2,2%. Estas estimaciones son muy imperfectas ya que no consideran la viremia.

La determinación de marcadores virales B y C al incorporarse a la actividad profesional debe ser obligatoria en todo el personal sanitario. Igualmente, se debe establecer la obligatoriedad de controles periódicos en profesionales que realizan PIPE. Los profesionales infectados deben comunicar su situación a los servicios o personas responsables de su centro y someterse a las normas establecidas. Su situación debe ser revisada periódicamente para que puedan reintegrarse a sus actividades habituales si el riesgo cesa. La institución velará porque se mantenga la máxima confidencialidad.

### Recomendaciones

**1. Las medidas generales de prevención de riesgo son las siguientes:**

- Cumplimiento de las normas de higiene clásicas.**
- Cumplimiento de las precauciones estándar.**
- Vacunación contra la hepatitis B de todos los profesionales sanitarios.**
- Desinfección o esterilización del material.**

**e) Empleo de materiales de seguridad.**

**f) Formación continuada del personal sanitario.**

**2. Los profesionales con infección activa por VHB no deberían realizar procedimientos invasivos que predisponen a exposiciones (PIPE). La infección activa vendrá definida por la carga viral. El nivel de viremia no está bien definido, pero se recomienda que se asuma que existe riesgo si es superior a  $10^3$  copias/ml.**

**3. Los profesionales con infección activa por VHC (ARN-VHC positivo en sangre, independientemente del nivel de viremia) no deberían realizar PIPE.**

**4. Los profesionales con infección activa por VHB o VHC que no realicen PIPE pueden mantener sus actividades habituales.**

**5. Los profesionales infectados deben ser sometidos a controles periódicos para comprobar si ha cesado el**

**riesgo de transmisión y pueden reincorporarse a sus actividades habituales.**

**6. Los profesionales infectados que conozcan su situación están obligados por razones éticas a comunicarlo a los servicios pertinentes de su centro y a seguir las indicaciones que se les hagan. El centro está obligado a mantener al máximo posible la confidencialidad.**

**7. Se debe investigar la posible transmisión a pacientes que hayan sido objeto de PIPE por profesionales infectados, sólo si se ha documentado previamente algún caso de transmisión inducido por este profesional. Si durante una intervención un paciente entra en contacto con sangre de un profesional cuyo estado serológico se desconoce, se deberían efectuar las pruebas serológicas pertinentes y, si son positivas, se informará al paciente y se hará el oportuno seguimiento.**