

# Hepatitis B Inactiva. Decisiones en la práctica clínica

## Inactive hepatitis B. Decisions in the clinical practice

Mario Andrés Quintana Duque,<sup>1</sup> William Otero Regino,<sup>2</sup> Alejandro Concha Mejía.<sup>1</sup>

### RESUMEN

La mayoría de portadores crónicos del HBsAg son portadores inactivos de la hepatitis B. A pesar de que en términos generales tiene buen pronóstico a largo plazo, posee un riesgo incrementado de cirrosis hepática y hepatocarcinoma respecto a la población general. Además, es un grupo con alto riesgo de complicaciones, incluso letales, en caso de recibir medicamentos hepatotóxicos o inmunosupresores, lo cual requiere una serie de medidas diagnósticas y terapéuticas oportunas por parte del médico tratante. En este artículo presentamos una revisión de la hepatitis B inactiva, haciendo énfasis en el abordaje que debe realizarse en los escenarios clínicos que con mayor frecuencia ocurren en este grupo de pacientes.

### Palabras clave

Hepatitis B, portador inactivo, reactivación, historia natural de hepatitis B.

### SUMMARY

Most chronic carriers of HBsAg are inactive carriers. Although in general have a good prognosis in the long term, have an increased risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma with respect to the general population. It is also a group at high risk of complications, even lethal, if given hepatotoxic or immunosuppressive drugs, which requires a series of diagnostic and therapeutic measures necessary for the treating physician. In this article we present a review of inactive hepatitis B, emphasizing the approach to be implemented in clinical scenarios that occur most frequently in this patient group.

### Key Words

B hepatitis, inactive carrier, reactivation, natural history of chronic hepatitis B.

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es un problema de salud pública a nivel mundial, estimándose que 2.000 millones de personas (la tercera parte de la población de la tierra) tienen evidencia de infección previa o actual por este virus y 350 a 400 millones de individuos continúan crónicamente infectados (1), además, aproximadamente 1.000.000 mueren al año por enfermedad hepática asociada a esta infección (1). El VHB es un virus DNA pequeño, de 3,2 pares de kilobases, parcialmente de cadena simple y parcialmente de cadena

doble, perteneciente a la familia *Hepadnaviridae* (2). El genoma viral tiene cuatro genes o fragmentos de lectura abierta, que codifican para sus respectivas proteínas: S: codifica las proteínas de superficie, antígeno de superficie (HBsAg) y proteínas pre S1 y pre S2, gen C: proteína C de la nucleocápside (HBcAg) y el antígeno e (HBeAg), dependiendo de si la traslación es iniciada de la región core o pre-core; el gen P, para la polimerasa viral y el gen X para el antígeno X (HBxAg) (2, 3). Este virus tiene dos propiedades especiales, que lo caracterizan: la

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia.

<sup>2</sup> Profesor Asociado de Medicina, Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia, Gastroenterólogo Clínica

Fundadores, Clínica Carlos Lleras, Fundación Hospital San Carlos, Bogotá.

Fecha recibido: 19-05-09/ Fecha aceptado: 29-05-09

capacidad para almacenarse como un “cromosoma like” en la forma de DNA circular covalentemente cerrado (cccDNA) en el núcleo de los hepatocitos infectados, y en segundo lugar, utilizar transcripción reversa como parte de su ciclo de vida (3). Virus relacionados infectan la marmota, ardillas terrestres y los árboles, patos de Pekin y los hurones (2, 3). Hay en la actualidad ocho genotipos (A-H) y cada uno de estos tiene diferente distribución geográfica (2, 3). El VHB, no es citopático por sí mismo, considerándose que el daño hepático es el resultado de la respuesta inmune adaptativa del huésped, mediada fundamentalmente por linfocitos T citotóxicos, contra los antígenos de VHB, expresados en la membrana del hepatocito, asociados a HLA I, que resultan en necrosis y apoptosis de la célula hepática (2, 4). En la infección aguda, la participación del sistema inmune innato es fundamentalmente activar el sistema inmune adaptativo (4). El curso de la infección es además fuertemente afectada por las propiedades estructurales, regenerativas e inmunológicas del hígado (5). Por tanto, la entrada del VHB en los hepatocitos no se manifiesta clínicamente de manera inmediata, sino que existe un largo período de incubación, que varía de 40 a 160 días, durante los cuales se produce intensa replicación viral (4, 5), cuyas manifestaciones se hacen aparentes cuando en la última parte del período de incubación “se arma” el sistema inmune adaptativo (5). El espectro clínico de la infección es bastante amplio. En su fase aguda puede presentarse con cuadros que van desde la infección subclínica, que es la forma de presentación más frecuente, hepatitis sintomática e incluso falla hepática fulminante.

Aunque en la mayoría de los casos la evolución de la hepatitis aguda por virus B es favorable, con resolución espontánea del cuadro clínico en 4-8 semanas, el 90% de los casos en la infancia y el 5-10% en los adultos progresan a hepatitis crónica (6). Una vez establecida la infección crónica, los dos principales desenlaces que producen la muerte de los individuos son la cirrosis con sus complicaciones y el cáncer hepatocelular. Sin embargo, el curso clínico o historia natural es dinámica, altamente variable y compleja con un espectro que varía desde una hepatitis

crónica agresiva con recaídas frecuentes y desarrollo más o menos rápido de una cirrosis hepática, hasta el estado de portador inactivo del VHB (PIVHB) (2-5). De esta manera, los pacientes pueden tener alta replicación viral con o sin enfermedad hepática activa, o mínima replicación viral con mínima o nula enfermedad hepática que configura el PIVHB. En la última década, se han definido tres fases de la hepatitis B crónica, que han sido ampliamente aceptadas: fase inmuno tolerante, fase activa inmunológicamente y la fase de hepatitis B inactiva (7, 8). Recientemente se ha propuesto una cuarta fase o fase de recuperación con desaparición espontánea del antígeno de superficie (HBsAg) que sucede cada año en 1-2% por año en los pacientes crónicamente infectados y que han adquirido la enfermedad en la etapa adulta (9) y en 0,05 a 0,8% por año, en pacientes de áreas endémicas donde la infección se adquiere de manera más frecuente perinatalmente o en la infancia temprana (10,11). En la fase de inmunotolerancia, el individuo tiene HBsAg (+), antígeno e (+) (HBeAg), niveles elevados de DNA (más de 20.000 UI/mL, frecuentemente por encima de un millón de UI/L) y aminotransferasas normales (9-11). Este escenario ocurre fundamentalmente en los individuos que adquieren la enfermedad en el período perinatal a través de madres que son HBsAg (+) y HBeAg (+) (10, 11), cuando el sistema inmune es inmaduro. En esta etapa, el HBeAg, actúa como una proteína que favorece la inmunotolerancia, al evitar la detección del VHB por el sistema inmune del individuo (11). Esta fase puede durar de una a cuatro décadas (12) y en cambio es muy breve o inexistente en los individuos que adquieren la enfermedad en la etapa adulta como ocurre en occidente (10, 12). En esta fase hay mínimo daño hepático, ya que aunque el VHB tiene alta replicación, este no es citotóxico para la célula hepática y el sistema inmune del huésped, que es el responsable del daño, no identifica las células infectadas y por lo tanto no las destruye (2, 5). Durante esta fase el VHB se integra al DNA del individuo en virtud a la transcriptasa inversa del VHB (11). Los elevados niveles de DNA del VHB, durante el largo tiempo que dura esta fase, podría significar acumulación de múltiples sitios de integración del DNA

del VHB en el DNA del huésped, lo cual aumentaría el riesgo de hepatocarcinoma, aunque dentro del hígado no haya inflamación activa ni fibrosis (2, 5, 11).

La fase inmunológicamente activa, también conocida como “fase de aclaramiento inmunológico” o “inmunoeliminación”, se caracteriza por alta replicación viral (por encima de 2000 UI/mL), elevación de ALT e inflamación histológica activa, con o sin fibrosis, reflejando que el sistema inmune del individuo reconoce las células hepáticas infectadas y las destruye (11). Durante esta fase el HBeAg puede ser positivo o no, dependiendo si existe mutante precorre del VHB (13). Los individuos que adquieren el VHB perinatalmente llegan a esta fase después de muchos años de permanecer en la fase de inmunotolerancia, en contraste con quienes la adquieren en una etapa posterior de la vida, que llegan a esta fase inmediatamente después de la infección aguda (11, 13). En los individuos que tienen HBeAg (+), se produce la seroconversión del mismo, es decir, desaparece este antígeno y aparece su anticuerpo (Ac HBeAg) y simultáneamente, disminuyen de manera progresiva los niveles de DNA VHB. Esta seroconversión del HBeAg, puede ser precedida de una reactivación (“flare”) de la hepatitis con elevación de las aminotransferasas. En la actualidad el límite superior normal para ALT y AST es 30 para hombres y 19 para las mujeres (14) y no 40 U/L como clásicamente se ha informado en los laboratorios clínicos, valor este que probablemente subestima la enfermedad hepática. En general, aminotransferasas con valores por encima de 30 (hombres) o 19 (mujeres), se asocian con un mayor riesgo de mortalidad por enfermedad hepática cuya magnitud se correlaciona con el incremento de estas. Cuando el valor, por ejemplo, es de 40 a 49 U/L, el riesgo relativo de muerte por enfermedad hepática es de 25 en hombres y 46 en mujeres (14). Estos nuevos límites para las aminotransferasas deben ser tenidos en cuenta a la hora de tomar decisiones con respecto al manejo en general de las enfermedades hepáticas y en particular en la HVB como recientemente se ha sugerido en Estados Unidos (15).

Las diversas alteraciones bioquímicas, serológicas e histológicas que caracterizan esta fase reflejan el reconocimiento y la destrucción de las células hepáticas infectadas, por el sistema inmune del huésped. Es durante esta fase que produce el portador inactivo del VHB, (véase más adelante), conduciendo a la tercera fase o fase de hepatitis B inactiva (5, 11).

La desaparición del HBeAg, bien sea de manera espontánea o como resultado del tratamiento de la infección crónica, disminuye el riesgo de progresión de la enfermedad hepática, así como descompensación de la misma, mejorando la sobrevida (11).

El estado de portador inactivo del VHB, antes llamado portador sano o asintomático de VHB, como hemos mencionado, consiste en infección persistente del hígado por VHB sin enfermedad hepática significativa. La ausencia de enfermedad hepática, se debe a que la replicación viral es muy baja y no induce activación importante del sistema inmune del huésped. Recientemente se encontró que los portadores inactivos del VHB, aunque mantienen un pool aumentado de células T efectoras (CD8+ T), las cuales demuestran mínima capacidad proliferativa contra el antígeno central del VHB (HBcAg), o péptidos derivados de este antígeno (16), aunque pueden ser funcionales tanto en el hígado como en la periferia (17, 18). Se ha sugerido que la falta de daño hepático en los portadores inactivos del VHB, se debe a que las poblaciones dinámicas de células T pueden producir citoquinas como el interferón gama, que suprimen la replicación viral sin causar daño citolítico a los hepatocitos (2, 5, 11).

La importancia del portador inactivo radica en que constituye el mayor número de pacientes crónicamente infectados con el VHB, con una población aproximada de 300 millones de individuos (19). No obstante el buen pronóstico que tienen en general, presentan un riesgo no despreciable de cirrosis y hepatocarcinoma, el cual discutiremos más adelante.

### **Diagnóstico de hepatitis B inactiva**

El diagnóstico de portador inactivo de VHB se establece si (20):

1. El antígeno de superficie HBsAg persiste en sangre durante más de 6 meses.
2. El antígeno e (HBeAg) es negativo y el anti-HBeAg es positivo.
3. El ADN-VHB menor de 2000 U/mL.
4. Las transaminasas son persistentemente normales.
5. La biopsia hepática confirma ausencia de hepatitis significativa.

Algunos pacientes con hepatitis crónica por VHB presentan de forma transitoria cifras de transaminasas normales y niveles bajos de replicación viral. Por ello, para confirmar el diagnóstico de portador inactivo de VHB es necesario determinar de forma periódica cada 3-6 meses durante al menos 1 año transaminasas y, si es posible, DNA del VHB (21, 22).

### **Historia natural de la hepatitis B inactiva**

Pocos estudios han evaluado directamente la historia natural de la hepatitis B inactiva, con criterios de inclusión que tengan en cuenta la definición actual del estado de portador inactivo. Por ejemplo, en el año 1993 fue publicado un trabajo titulado: "La historia natural de los portadores asintomáticos del HBsAg" (23), en el cual se hizo seguimiento durante más de 10 años a pacientes que al inicio presentaban HBsAg (+) durante más de 6 meses, transaminasas normales y ausencia de síntomas. Aunque el periodo de seguimiento fue considerable y permite determinar la ocurrencia de variables de desenlace importantes como cirrosis hepática y hepatocarcinoma, no se les midió el DNA del HVB, y por lo tanto, no es posible definir si realmente el grupo estudiado era de portadores inactivos de VHB, y si el desenlace final puede ser atribuido al estado de portador inactivo, teniendo en cuenta que actualmente se conoce que el principal predictor de cirrosis hepática en hepatitis B es el valor basal del DNA del HVB (24).

Uno de los estudios que han aportado mayor información sobre la historia natural de la hepatitis B inactiva fue el publicado por Hsu y cols (25). Tras un seguimiento durante un tiempo promedio de

8,3 años a 283 pacientes que habían presentado seroconversión espontánea del HBeAg con ALT y DNA-HBV- dentro de límites normales (aunque no se reportaron datos de esta última en el artículo original), se encontró que el 33,2% de los casos presentó alguna recaída con elevación de las ALT por lo menos al doble. A pesar de encontrarse la mayoría de la población estudiada (66,8%) en remisión continua, se observó que el 7,8% desarrolló cirrosis con una tasa acumulada de 0,9% al año y 2,2% presentó hepatocarcinoma al final del seguimiento (25).

Martinot-Peignoux y cols (26) siguieron a 85 pacientes con hepatitis B inactiva durante un periodo promedio de 3,2 años encontrando un leve incremento de transaminasas (entre 1-2 veces) y un aumento por encima del punto de corte propuesto por el NIH (40 UI/mL) en 3,5% y 2% de los pacientes respectivamente. Se hizo biopsia hepática en 58 pacientes y no se encontró evidencia de progresión histológica en ninguno de los casos. En otro trabajo publicado por Zacharakis y cols (27) que incluyó pacientes con diferentes estados de hepatitis B a los cuales se les realizó biopsia hepática al inicio y durante el seguimiento cada 2 años, se encontraron hallazgos consistentes con la serie de Martinot-Peignoux (26). Entre el subgrupo de portadores inactivos del HBsAg que fueron observados durante un promedio de 5 años no se encontró elevación de las transaminasas, ni aumento significativo de la carga viral. La seroconversión del HBsAg fue de 0,57% (23), 0,85% (25) y 1% (26) anual respectivamente, lo cual confirma que a pesar que se trate de un estado con muy bajo riesgo de reactivación hace parte del espectro de una enfermedad incurable, en la que una vez el cccDNA del virus se integra con la secuencia genómica del huésped es muy difícil su depuración del organismo.

Se debe tener en cuenta que en los estudios de Martinot-Peignoux (26) y Zacharakis (27) no se evaluaron los "endpoints" clínicos de mayor interés en esta enfermedad, como son la cirrosis y el hepatocarcinoma. Así como ocurre al evaluar la eficacia de los antiretrovirales e inmunomoduladores utilizados en el tratamiento de la hepatitis B crónica, estos seguimientos han utilizado variables sustitutas ("surrogates") como carga viral/elevación de amino-



transferasas, etc., que han demostrado que pueden predecir si habrá o no evolución favorable (28).

La evidencia proveniente de los estudios de Martinot-Peignoux (26) y Zacharakis (27) que han incluido rigurosamente pacientes con criterios vigentes de hepatitis B inactiva, no coincide con la incidencia de reactivación espontánea reportada en otros series que alcanza un 20-30%. El motivo de esta discordancia podría ser que en la población asiática, la historia natural de la infección por VHB es más agresiva que en países occidentales (28). Existe suficiente evidencia que aquellos pacientes infectados en sus primeros años de vida, a pesar de haber presentado seroconversión del HBeAg, disminuir la carga viral o normalizar transaminasas tienen una enfermedad continua y progresiva (29-31).

Otro motivo que podría explicar esta discrepancia podría ser la inclusión en el estudio realizado por Hsu (25) de pacientes que probablemente hubieran tenido una carga viral mayor al límite inferior vigente para definir portador inactivo (< 2000 UI/mL o 10000 copias/mL). Este aspecto tiene importantes implicaciones clínicas y seguramente será motivo de análisis en el futuro.

Globalmente, en los adultos, la seroconversión espontánea del HBeAg, ocurre a una tasa de 8% a 15% por año (11); sin embargo, el estado de portador inactivo es una condición inmunológica muy dinámica y después de la seroconversión del HBeAg pueden ocurrir cuatro posibilidades (11, 32, 33):

1. Revertir hacia HBeAg (+), que ocurre en el 20% de los pacientes (32), asociándose a elevaciones de ALT y mayor riesgo de cirrosis y hepatocarcinoma (32). Esta reversión a HBeAg (+), se relaciona con el genotipo del VHB, siendo más alto para el genotipo C y F con una tasa de 40% (33).
2. Permanecer en fase inactiva, como sucede en 70 a 80% de los pacientes.
3. Después de la seroconversión, 10 a 30% de los pacientes, se mantendrán en la fase inmunoactiva, con elevación de ALT y de DNA (11, 32).

4. Entre el 10 y el 30% de los pacientes que inicialmente entran en la fase inactiva, experimentarán una o más reactivaciones de hepatitis anti e positiva, con elevaciones del DNA acompañado o seguido por elevación de ALT (26). Estos pacientes, al igual que en quienes se revierte hacia HBeAg (+), se incrementa el riesgo de cirrosis y hepatocarcinoma (26).

Lo anterior demuestra que la infección crónica por VHB, no es estática sino que, por el contrario, es muy dinámica, y el portador inactivo puede tener de manera inesperada una enfermedad activa. Este comportamiento hace que la denominación portador inactivo del HBsAg, que en general denota una condición benigna, podría ser inexacto, ya que mantiene un riesgo latente de cirrosis y de hepatocarcinoma y por lo tanto justifica un seguimiento estricto.

La presencia del HBeAg implica un mayor riesgo relativo de hepatocarcinoma, del orden de 60,2 versus 9,6 en quienes son HBeAg (-) (34). Aunque en los individuos que adquieren la enfermedad en la etapa perinatal, la mayoría de los que presentan cirrosis, esta aparece mucho después de la seroconversión del HBeAg, indicando que la duración de la enfermedad antes de la seroconversión influye en el desarrollo de complicaciones (35), probablemente porque durante esta fase, se ha alcanzado a producir daño histológico con fibrosis avanzada o, como veremos después, porque estos pacientes pueden haber presentado recaídas ("flares") recurrentes desapercibidas con daños acumulativos. Es importante anotar además, que incluso, la desaparición del HBsAg en estos pacientes, no evita la aparición de hepatocarcinoma y la reactivación de la HVB (35).

### Manejo del portador inactivo de HBsAg

La piedra angular en el manejo del portador inactivo del HBsAg es el seguimiento. Actualmente, no se recomienda tratamiento farmacológico, ya que los medicamentos disponibles para el tratamiento de la hepatitis B tienen una eficacia muy baja en depurar

el HBsAg y su efecto es mínimo cuando no existe necrosis hepatocelular activa (36). La carga viral, que por definición se encuentra en límites inferiores a las metas de tratamiento en los casos de hepatitis B crónica activa, no constituye un objetivo terapéutico en estos pacientes.

Debe realizarse un control periódico de ALT cada tres a seis meses durante toda la vida, para confirmar que el estado de portador inactivo es mantenido (37, 38) y DNA del VHB, cada 6-12 meses, para estar seguros de su verdadero estado, aunque no hay estudios prospectivos que hayan validado este seguimiento. Otros autores consideran que en pacientes portadores inactivos del VHB, con largos períodos de inactividad con ALT normal y niveles de DNA estables (que no exceden 2000 UI/mL), la solicitud periódica de carga viral y biopsia hepática no sería recomendable en virtud del costo, la disponibilidad limitada y el bajo rendimiento de este enfoque (39). En este estudio, el 98% de los portadores inactivos permanecieron con ALT normal durante el período de observación de 12 años y no hubo progresión de la enfermedad hepática en el seguimiento de cuatro años con biopsia hepática (39). Sin embargo, debe enfatizarse que la historia natural de la hepatitis crónica por VHB, difiere de acuerdo a los diferentes grupos étnicos, edad y fenotipo del VHB (39).

En pacientes en quienes la ALT permanece normal, el HBeAg es negativo y se produce elevación del DNA (mayor a 2000 UI/mL), está indicado realizar biopsia hepática para descartar hepatitis por encima de leve o fibrosis, en cuyo caso estaría indicado iniciar tratamiento (15).

En el escenario de aumento de la ALT, también se debe sospechar infección intercurrente por virus hepatotropos, los cuales explican hasta el 30% de las reactivaciones (40), por lo cual se debe solicitar anti A IgM, Anti virus C o carga viral del mismo, así como investigar el virus delta, con antidelta IgM.

En pacientes mayores de 50 años o con antecedente familiar de hepatocarcinoma debe solicitarse ecografía hepatobiliar y alfa fetoproteína cada 6 meses (41) como estrategia de vigilancia similar a la implementada en casos de cirrosis.

El riesgo de transmisión depende del nivel de replicación viral, por lo cual el portador inactivo de VHB tiene un riesgo bajo de transmisión (42), pero aun así, este grupo de pacientes debe adoptar las medidas de precaución pertinentes para evitar el contagio a otras personas, tales como: no donar sangre, órganos ni semen, no compartir los utensilios que estén en contacto con sangre (maquinillas, cepillos de dientes, etc.). Uso de preservativo en las relaciones sexuales con parejas no estables o no inmunizadas. A los contactos familiares y a la pareja sexual de los portadores inactivos de la hepatitis B debe realizárseles una determinación del HBsAg y antiHBs; si son negativos deben recibir la vacuna para el VHB (43).

El hecho que la madre sea portadora inactiva del VHB no contraindica ni el embarazo ni el parto vaginal. Sin embargo, el recién nacido producto de su gestación debe recibir inmediatamente (menos de 12 horas) después del parto inmunoglobulina específica VHB y la primera dosis de vacuna frente al VHB (luego recibirá las sucesivas), como lo indica el PAI vigente en nuestro país.

### **Quimioterapia y hepatitis B inactiva ¿Qué hacer?**

La reactivación de la hepatitis B es una complicación bien descrita en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia. Con el aumento en la incidencia de patología neoplásica y el uso expandido de citostáticos para el manejo del cáncer, la reactivación de la hepatitis B se ha convertido en un problema común, que ocurre en 14-50% de los portadores crónicos del VHB que reciben citotóxicos o terapia inmunosupresora (44). En los pacientes inmunosuprimidos aumenta la intensidad de la replicación viral, de tal manera que se incrementa el número de hepatocitos infectados y la expresión de antígenos virales en la membrana de los hepatocitos. Cuando se restaura la inmunocompetencia, los linfocitos T cito tóxicos activados reconocen los antígenos expresados conjuntamente con moléculas HLA de clase I en la superficie de las células infectadas produciendo el daño celular por la acción de determinadas citoquinas (TNF- , IL-1 , etc.) liberadas en la zona de inflamación (45).

La reactivación del VHB ocurre en 38-48% de los portadores del HBsAg, en pacientes con linfoma y otras neoplasias hematológicas (46). El riesgo de reactivación con el uso de agentes citotóxicos para otras neoplasias es menos claro. Un estudio demostró que el 15% de pacientes con tumores sólidos presentó reactivación del VHB (47). Sin embargo, en los pacientes con cáncer de seno la tasa de reactivación es incluso mayor que en los pacientes con linfoma, produciéndose recaídas entre el 41-56% de los portadores del HBsAg (48, 49). Probablemente el mayor uso de corticoides en la quimioterapia para este tipo de tumor puede explicar estos hallazgos. En general, en los pacientes con cáncer la reactivación de la HB puede llevar a crisis severas con una letalidad tan alta como del 40% (50).

Con base en la literatura vigente sobre el tema, se concluye que en todo paciente que va a ser sometido a quimioterapia, debe investigarse infección para VHB con HBsAg y anticore total. Aquellos que tengan HBsAg (+) o anticore (+) deben recibir profilaxis por lo menos 7 días antes del inicio de la quimioterapia (51). No está claramente estandarizado hasta cuándo deben recibirla, sin embargo se recomienda mantenerla 6 meses posterior a la última quimioterapia o cuando los leucocitos se encuentren dentro de límites normales. La monitorización debe incluir ALT y VHB-DNA cada mes hasta 12 meses posterior a la suspensión de la profilaxis (52).

### Terapia antiTNF y HB

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es una citoquina que in vitro y en modelos animales inhibe la replicación del VHB (53-55). En modelos animales se ha demostrado una respuesta antiviral alterada cuando se utiliza la terapia antiTNF (55, 56). En humanos, la reactivación de infecciones latentes, con el uso de terapia biológica es un problema claramente establecido. La utilización de medicamentos antiTNF en pacientes con hepatitis B crónica, puede favorecer la replicación con aumento de la expresión de los antígenos virales en la membrana del hepatocito y posteriormente lesión del mismo mediada

inmunológicamente, cuando se produce la “reconstitución inmunológica” (57). En el caso de la hepatitis B, se han descrito casos de hepatitis severa (58) o fulminante, relacionada con infliximab en pacientes con enfermedades reumáticas (59). Pacientes con enfermedad de Crohn, positivos para HBsAg, tuvieron grave reactivación de la hepatitis cuando no recibieron profilaxis con lamivudine, pero no sucedió así cuando recibieron profilaxis durante el tratamiento con infliximab (60).

Las reactivaciones (“flares”) ocurren con mayor frecuencia al finalizar el tratamiento como consecuencia del restablecimiento inmunológico, que se produce después de un periodo de inmunosupresión (61, 62).

No existen guías sobre el abordaje y manejo de la hepatitis B crónica en pacientes que van a recibir terapia antiTNF, sin embargo se recomienda investigar esta infección en todos los pacientes antes de iniciar este tipo de tratamiento (63). Dicha investigación debe incluir de manera sistemática la determinación de anticore total y del DNA VHB, en busca de infección oculta por hepatitis B (HBsAg negativo), la cual se considera costo-efectiva, teniendo en cuenta la alta mortalidad de una reactivación de HB en estos casos. La incidencia de reactivación clínicamente evidente de la infección del VHB, en pacientes que reciben medicamentos citotóxicos, es del 38-53%, con una mortalidad del 0-41% (57). Si bien no hay suficiente claridad sobre qué hacer con el paciente que es portador crónico del VHB, algunos sugieren los siguientes dos enfoques.

1. Profilaxis con antivirales, antes de iniciar el antiTNF y continuarlo hasta tres o seis meses (64) después de terminar el inmunosupresor.
2. Intervención temprana, en la cual el paciente es monitoreado para detectar lesión hepática en cuyo caso el antiviral se iniciaría inmediatamente (57).

El temor con esta conducta es que la reactivación de la hepatitis puede producirse tan rápidamente que no

dé tiempo para el inicio del antiviral. Actualmente se recomienda que todos los PIVHB al igual que los inmunotolerantes, deban recibir profilaxis antiviral antes de comenzar quimioterapia o inmunosupresión (57, 64). El seguimiento debe realizarse de manera similar a los pacientes que van a recibir quimioterapia. Teniendo en cuenta que cada vez es más frecuente utilizar antiTNF en gastroenterología, se hace imperativo investigar el VHB en los candidatos para esta terapia a fin de evitar la tragedia de reactivación de este virus y, de igual manera, es urgente contar con guías de manejo para este escenario.

### **Uso de drogas hepatotóxicas en portadores inactivos de HB**

Existe evidencia de la conducta terapéutica que se debe tomar en algunos casos de portadores inactivos de hepatitis B que requieren la administración concomitante de medicamentos hepatotóxicos. Probablemente, el escenario clínico que con mayor frecuencia cumple estas características es la coexistencia de tuberculosis (TBC) y hepatitis B. De acuerdo a estadísticas publicadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) estas enfermedades constituyen 2 de las infecciones más prevalentes en el mundo, afectando a un tercio de la población mundial (65, 66). Aunque se desconoce con exactitud el porcentaje de portadores inactivos de hepatitis B que padecen tuberculosis, al tratarse de patologías de países subdesarrollados y que se asocian con el VIH, se estima que el porcentaje de coinfección es alto. La ocurrencia de lesión hepática durante la terapia antiTBC varía, y parece ser mucho mayor en países en desarrollo (8 a 39%) (67, 68) que en países desarrollados (3 a 4%) (69, 70), a pesar del uso de regímenes similares. Se ha sugerido que este fenómeno podría ser atribuible a la coexistencia de TBC y hepatitis viral en países subdesarrollados. En un estudio de casos y controles con 110 portadores inactivos de hepatitis B y 97 pacientes con TBC sin otra comorbilidad se encontró que el 35% y 20% de los pacientes presentó elevación de las enzimas hepáticas respectivamente (71). Con base en la definición vigente de hepatotoxicidad inducida por medica-

mentos en TBC propuesta por la American Thoracic Society (ATS) en 2003 (72), no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos (8% vs. 4% p: 0,23); sin embargo, la frecuencia de hepatotoxicidad moderada a severa fue mayor en el grupo de portadores inactivos (8% vs. 2% p: 0,05). La reintroducción de la terapia antiTBC fue segura y exitosa en el 83% de los casos. Con base en estos hallazgos, se puede recomendar que los portadores inactivos de hepatitis B que requieren terapia antiTBC pueden ser tratados con los esquemas usuales, bajo una estricta monitorización de la función hepática con solicitud de transaminasas por lo menos una vez al mes. Aunque no existen estudios en otras patologías que requieran tratamiento a largo plazo con medicamentos hepatotóxicos, consideramos que estos hallazgos son extrapolables a otras situaciones clínicas, es decir, si el paciente portador inactivo de hepatitis B requiere medicamentos hepatotóxicos los debe recibir y debe ser sometido a un control más frecuente de transaminasas.

Conflicto de intereses: Ninguno.

### **REFERENCIAS**

1. Alter MJ. Epidemiology of Hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003; 39: S64-S69.
2. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology* 2009; 49: S13-S21.
3. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64: 51-68.
4. Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long term outcome under treatment. *Liv Inter* 2009; 29 (Suppl.1): 100-7.
5. Manesis EK. The natural history of chronic HVB infection. *Curr Hepatitis Rep* 2009; 8: 10-7.
6. Fattovich G, Brollo L, Giustina G. Natural-history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991; 32: 294-98.
7. Lock AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000-summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120: 1828-53.



8. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lock ASK. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45: 1056-75.
9. Fattovich G, Giustina G, Sanchez-Tapias J. Delayed clearance of serum HBsAg in compensated cirrhosis B. Relation of interferon alpha therapy and disease prognosis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 896-900.
10. McMahon Alaska 2001, Yuen MF, Hui CK, Cheng CC, Wu CH, Lai YP, Lai CL. Long term follow-up of interferon alfa treatment in chinese patients with chronic hepatitis B infection. The effect on hepatitis B e antigen seroconversion and the development of cirrhosis-related complications. *Hepatology* 2001; 34: 139-45.
11. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 49: S45-55.
12. Sarín SK, Kumar M. Should chronic HBV infected patients with normal ALT treated: debate. *Hepatol Int* 2008; 2: 179-84.
13. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005; 25(Suppl 1): 3-8.
14. Kim HC, Nam Cm, Jee SH, Han KH, Oh DK, Su II. Normal serum aminotransferase concentration and mortality from liver disease: prospective cohort study. *Br Med J* 2004; 328: 983-6.
15. Keefe EB, Dieterich DT, Han SHB, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 936-62.
16. Vassilopoulos D, Rapti I, Nikolaou M, Hadziyannis E, Hadziyannis J. Cellular immune responses in hepatitis B virus e antigen negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepatitis* 2008; 15: 817-26.
17. Maini MK, Boni C, LLe CK,. The role of virus specific CD8+ cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis B virus infection. *J Exp Med* 2000; 181: 1269-80.
18. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol* 2002; 35: 1522-7.
19. Yun-Fan Liaw. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term out come under treatment. *Liver International* 2009; 29(s1): 100-107.
20. Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. AASLD Practice Guidelines. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.
21. Hadziyannis S, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis: natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 130-141.
22. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48: 335-52.
23. de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, et al. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993; 118: 191-4.
24. Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evans AA. Past HBV load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1797-1803.
25. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol* 2002; 35: 1522-7.
26. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham BN, Ollivier S, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol.* 2002; 36: 543-6.
27. Zacharakis GH, Koskinas J, Kotsiou S, Papoutselis M, Tzara F, Vafeiadis N, et al. Natural history of chronic HBV infection: a cohort study with up to 12 years follow-up in North Greece (part of the Interreg I-II/EC-project). *J Med Virol* 2005; 77: 173-9.
28. Lai CL, Yuen MF. The natural history and treatment of chronic hepatitis B: a critical evaluation of standard treatment criteria and end points. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 58-61.
29. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 1988; 8: 493-6.
30. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, Yuen JC, Wong WM, Chan AO, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut* 2005; 54: 1610-4.
31. Yuen MF, Wong DK, Sablon E, Tse E, Ng IO, Yuan HJ, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology* 2004; 39: 1694-701.

32. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball MM. Serological and clinical outcome 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001; 135: 751-768.
33. Livingsston SF, Simmonetti JP, Bulkow LR, Homan CE, Snowbal MM, Cagle HH, et al. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D and F. *Gastroenterology* 2007; 46: 133: 1452-7.
34. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Taiwan community –Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002; 347: 168-74.
35. Lai CL. Modern Endpoints for HBV treatment. Syllabus Postgraduate Course AASLD 2008: 92-100.
36. Papatheodoridis G, Manolakopoulos S, Dusheiko G, Archimandritis A. Therapeutic strategies in the management of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 167-78.
37. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 1225-1241.
38. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic Hepatitis. AASLD practice guidelines. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.
39. Zacharakis G, Koskinas J, Kotsiou S, Tzara F, Vafeiadis N, Papoutselis M, et al. The role of serial measurement of serum HBV DNA levels in patients with chronic HBeAg(-) hepatitis B infection: association with liver disease progression. A prospective cohort study. *J Hepatol* 2008; 49: 884-91.
40. NIH consensus development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med* 2009; 150: 104-10.
41. Chwla Y. Hepatitis B virus: inactive carriers. *Virol J* 2005; 2: 82-87.
42. Yun-Fan Liaw, Chia-Ming Chu. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009; 373: 582-92.
43. Suarez E, Figuerela B. Portador inactivo del virus de la hepatitis B. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005; 97: 916-916.
44. Yeo W, Chan PK, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000; 62: 299-307.
45. George K. K. Lau, Yu-hung Leung, Daniel Y. T. Fong. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002; 99: 2324-30.
46. Hui CK, Bowden S, Jackson K, Au WY, Fong DY, Lie AK, et al. Clinical significance of intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients who received cytotoxic chemotherapy. *Blood* 2005; 105: 2616-17.
47. Alexopoulos CG, Vaslamatzis M, Hatzidimitriou G. Prevalence of hepatitis B virus marker positivity and evolution of hepatitis B virus profile, during chemotherapy, in patients with solid tumors. *Br J Cancer* 1999; 81: 69-74.
48. Yeo W, Chan PK, Hui P, Ho WM, Lam KC, Kwan WH et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *J Med Virol* 2003; 70: 553-61.
49. Dai MS, Wu PF, Shyu RY, Lu JJ, Chao TY. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy and the role of preemptive lamivudine administration. *Liver Int* 2004; 24: 540-46.
50. Lubel JS, Testro AG, Angus PW. Hepatitis B virus reactivation following immunosuppressive therapy: guidelines for prevention and management. *Intern Med J* 2007; 37: 705-12.
51. Silvestri F, Ermacora A, Sperotto A, Patriarca F, Zaja F, Damiani D et al. Lamivudine allows completion of chemotherapy in lymphoma patients with hepatitis B reactivation. *Br J Haematol* 2000; 108: 394-6.
52. Höhler T, Kruger A, Gerken G, Schneider PM, Meyer Zum Büschenfelde KH, Rittner C. A tumor necrosis factor-alpha (TNF-) promoter polymorphism is associated with chronic hepatitis B infection. *Clin Exp Immunol* 1998; 111: 579-82.
53. Su F, Schneider RJ. Hepatitis B virus HBx protein sensitizes cells to apoptotic killing by tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 8744-9.
54. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-29.
55. Herbein G, O'Brien WA. Tumor necrosis factor (TNF)-alpha and receptors in viral pathogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223: 241-53.

56. Kasahara S, Ando K, Saito K, et al. Lack of tumor necrosis factor alpha induces impaired proliferation of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Virol* 2003; 77: 2469-76.
57. Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti-tumor necrosis factor alfa therapy: guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1366-71.
58. Oshuni P, Botsios C, Punzi L. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 686-7.
59. Michel M, Duvoux C, Hezode C, Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B treated for an adult onset Still's Disease. *J Rheumatol* 2003; 30: 1624-5.
60. Steve M, Saro C, Gonzalez H, Suarez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004; 53: 1363-5.
61. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euler-Ziegler L. Safety of anti-TNF- therapy in rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology* 2006; 45: 1294-7.
62. Wendling D, Di Martino V, Prati C, Toussirot E, Herbein G. Spondyloarthropathy and chronic B hepatitis. Effect of anti-TNF therapy. *Joint Bone Spine*. 2009; 76: 308-11.
63. Carroll MB, Bond MI. Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with chronic hepatitis B infection. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38: 208-17.
64. Hoofnagle JH. Reactivation of Hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S156-S165.
65. The WHO/IUATLD 1. Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report. Geneva: World Health Organization, 2008. (Report no. WHO/HTM/TB/2008.394.)
66. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis*. 2005; 25(Suppl.1): 3-7.
67. Parthasarathy R, Sarma GR, Janardhanam B, Ramachandran P, Santha T, Sivasubramanian S, et al. Hepatotoxicity in South Indian patients during treatment of tuberculosis with short-course regimens containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. *Tubercle* 1986; 67: 99-108.
68. Turktas H, Unsal M, Tulek N, Oruc E. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy (rifampicin, isoniazid and pyrazinamide) or viral hepatitis. *Tuber Lung Dis* 1994; 75: 58-60.
69. British Thoracic Society. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis: first report; results during chemotherapy. *Br J Dis Chest* 1981; 75: 141-153.
70. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability; the report of final results. *Ann Intern Med* 1990; 112: 397-406.
71. Lee BH, Koh WJ, Choi MS, Suh GY, Chung MP, Kim H, et al. Inactive hepatitis B surface antigen carrier state and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy. *Chest* 2005; 127: 1304-11.
72. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-662.