

Curso Anual de Hepatología en Red

Hepatitis B

Federico G. Villamil

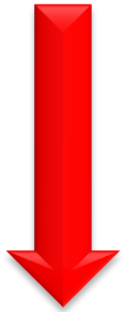
Florencio Varela, 3 de marzo de 2020

Algunas metáforas con sentido práctico y conceptual

El HBV es un enemigo de consideración

1967

Baruch Blumberg descubre el Antígeno Australiano (Premio Nobel)



53 años de investigación continua

2020

La hepatitis B “se controla pero no se cura”

La Hepatitis B no se Cura

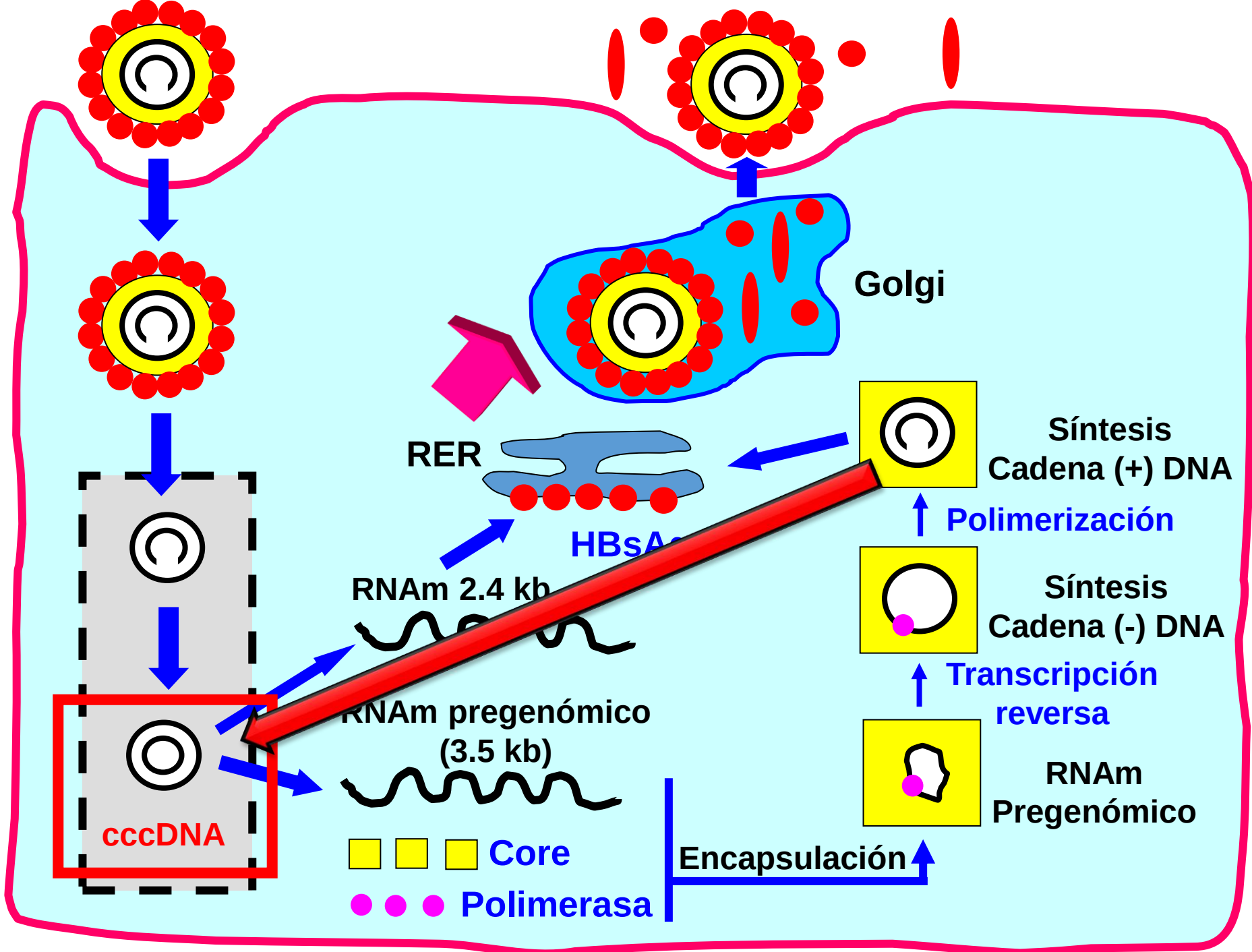
Introduce un “simil plásmido” o minicromosoma en el núcleo (cccDNA recubierto de histonas) que sirve como templado para la producción de virus y proteínas (larga vida media)



El HBV ha optimizado su ciclo de vida para persistir en el hígado por un largo tiempo



Mientras haya cccDNA en el hígado puede haber reactivación o transmisión del HBV



La prioridad es el bienestar de los pacientes

Hay que evitar los sincericidios

Paciente con hepatitis B y HBeAg (+) que seroconvierte a anti-HBe y tiene a largo plazo HBV DNA no detectable en suero

Paciente con hepatitis B y anti-HBe (+) con viremia no detectable en suero años después de suspender el tratamiento

Y ni que hablar de los que pierden el HBsAg!

Se detiene la progresión de la enfermedad
Regresión de la fibrosis

“Usted está curado, aunque en esta enfermedad se requieren controles a largo plazo”

La semejanza entre las fases de la infección por HBV y Netflix

- 1 Para entenderlo hay que ver toda la serie o la película y no solo un capítulo**
- 2 Anticipar el final luego de ver un solo capítulo tiene un gran margen de error**

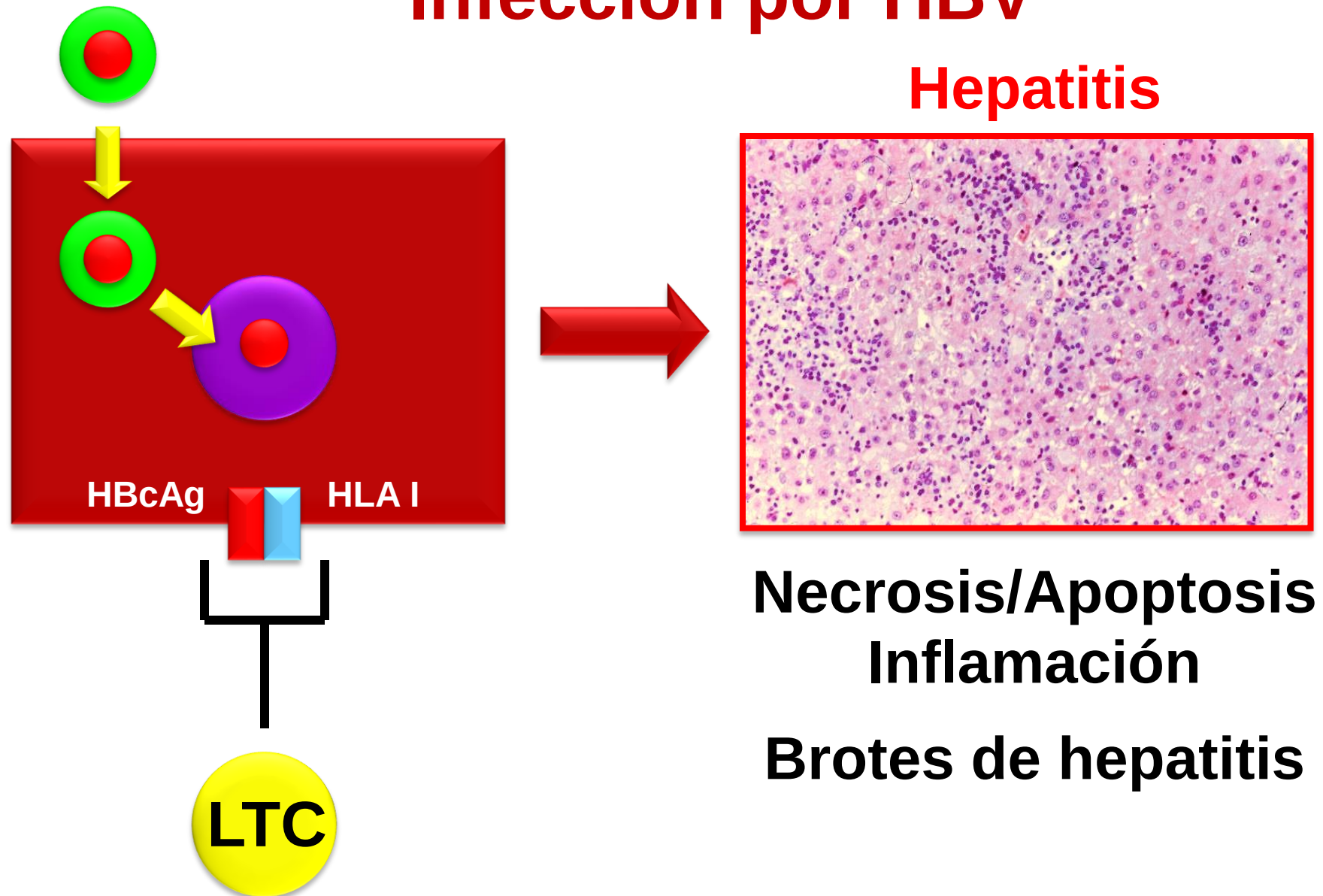
Una sola determinación de los marcadores de HBV no permite una inmediata clasificación

Aún con determinaciones seriadas algunos individuos caen en “zonas grises”

MANEJO INDIVIDUALIZADO

Mecanismo de Muerte Celular en la Infección por HBV

Hepatitis



Una Visión Conceptual Sobre la Infección Crónica por HBV y sus Fases

Fases de infección	HBeAg (+)	HBeAg (-)
--------------------	-----------	-----------

Batalla continua entre el virus, que quiere replicar y quedarse y el huésped, que lo quiere controlar o eliminar

Fases de hepatitis	HBeAg (+)	HBeAg (-)
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		
41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		
50		
51		
52		
53		
54		
55		
56		
57		
58		
59		
60		
61		
62		
63		
64		
65		
66		
67		
68		
69		
70		
71		
72		
73		
74		
75		
76		
77		
78		
79		
80		
81		
82		
83		
84		
85		
86		
87		
88		
89		
90		
91		
92		
93		
94		
95		
96		
97		
98		
99		
100		

¿Cómo evaluamos el resultado de la “batalla huésped-virus (fases)?

Elementos para Definir las Fases de la Infección Crónica por HBV

HBeAg

HBV DNA

ALT

Inflamación hepática (PBH)

Fases de la Infección por HBV

Fase	Marcador			Fase
	HBeAg	HBV DNA	ALT	
1	Pos	↑↑↑	Normal	Infección crónica HBeAg+
2	Pos	↑↑	↑↑↑	Hepatitis crónica HBeAg+
3	Neg	Neg (↑)	Normal	Infección crónica HBeAg-
4	Neg	↑↑	↑↑	Hepatitis crónica HBeAg-
5	Neg	Neg	Normal	Infección oculta

La nueva clasificación incluye dos fases: infección y hepatitis (con HBeAg positivo o negativo)

Las fases están muy relacionadas a la edad

Historia Natural de la Hepatitis B

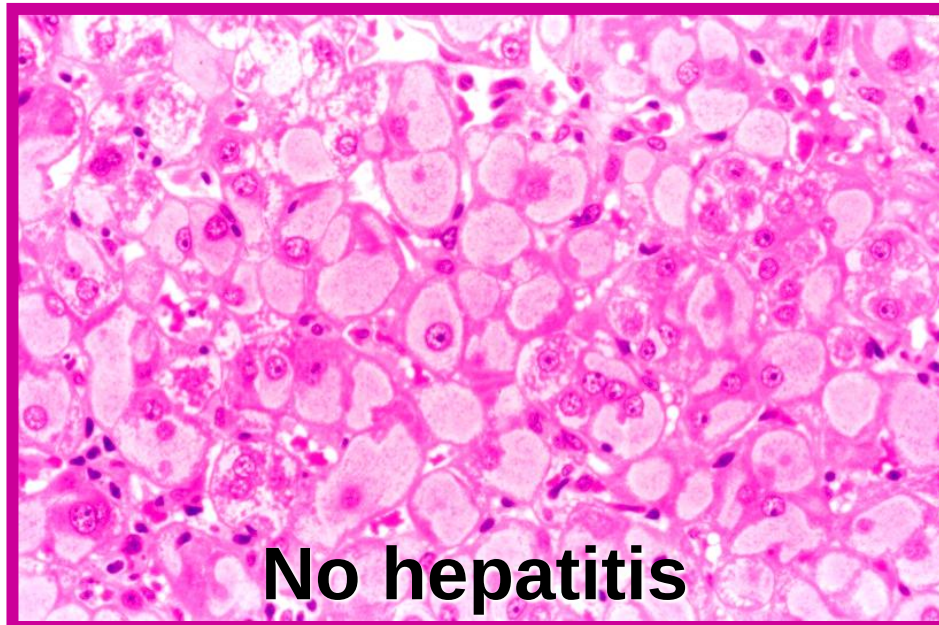
Transmisión
perinatal

Fase de infección
crónica HBeAg+

HBV DNA ↑↑
HBeAg (+)
ALT normal

El sistema inmune no reconoce al HBV

El hígado “está lleno de virus”



No hepatitis

Fases de la Infección por HBV

Un Cambio de Nomenclatura

Nomenclatura Actual	Nomenclatura Anterior
<u>Infección</u> crónica HBeAg+	Inmunotolerancia

Características de la Fase de Infección Crónica HBeAg-Positiva (Fase 1)

- **Más frecuente y prolongada (años o décadas) en la transmisión vertical del HBV**
- **Alta contagiosidad**
- **Muy baja chance de pérdida o seroconversión del HBeAg**
- **Alto nivel de integración del HBV DNA → riesgo de HCC (incluso a edades tempranas)**

Historia Natural de la Hepatitis B

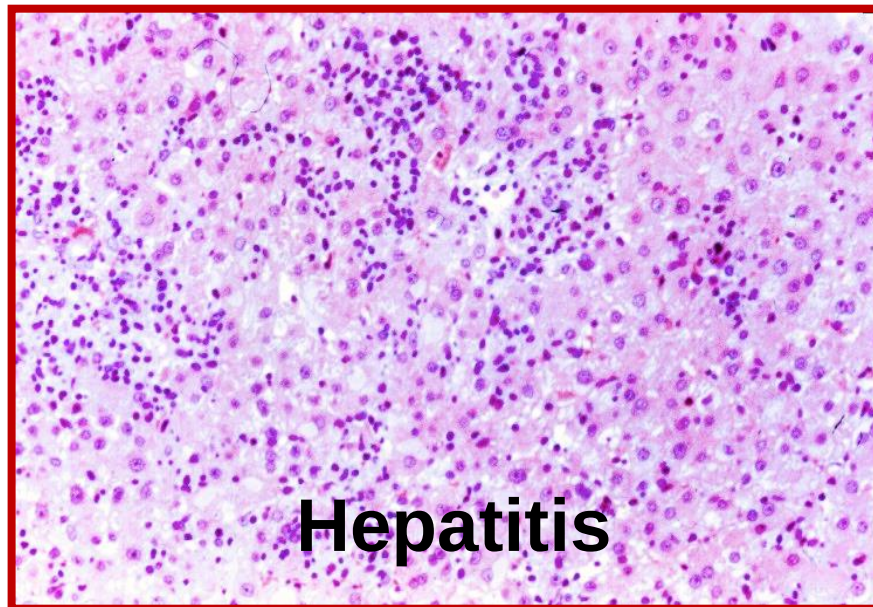
Transmisión
persona a
persona

Fase de hepatitis
crónica HBeAg (+)

HBV DNA ↑
HBeAg (+)
ALT ↑↑

El sistema inmune reconoce al HBV

Ataque inmune a los hepatocitos infectados



Hepatitis

Fases de la Infección por HBV

Un Cambio de Nomenclatura

Nomenclatura Actual	Nomenclatura Anterior
<u>Infección</u> crónica HBeAg+	Inmunotolerancia
<u>Hepatitis</u> crónica HBeAg+	Inmunoinactiva

Características de la Fase de Hepatitis Crónica con HBeAg-Positivo (Fase 2)

- Más frecuente en la infección de adultos
- Progresión acelerada de la fibrosis

Evolución



**Supresión de
la replicación**



Fase 3

Infección crónica HBeAg (-)

Historia Natural de la Hepatitis B

Luego de años
de infección

Fase de infección
crónica HBeAg-

HBV DNA (-)
HBeAg (-)
Anti-HBe (+)
ALT normal

El sistema inmune controla al HBV

Cesa la replicación viral

Seroconversión de HBeAg a anti-HBe



No hepatitis

Fases de la Infección por HBV

Un Cambio de Nomenclatura

Nomenclatura Actual	Nomenclatura Anterior
<u>Infección</u> crónica HBeAg+	Inmunotolerancia
<u>Hepatitis</u> crónica HBeAg+	Inmunoactiva
<u>Infección</u> crónica HBeAg-	Portador inactivo

Características de la Fase de Infección Crónica HBeAg-Negativa (Fase 3)

- **Algunos pacientes pueden tener HBV DNA detectable pero con CV baja (<2000 UI), ALT normal y mínima necroinflamación en la biopsia → Bajo riesgo de cirrosis y HCC**
- **La chance de perder el HBsAg (con o sin seroconversión a anti-HBs) es de 1%-3% x año**
- **El título de HBsAg <1000 es predictor de la pérdida del HBsAg**

Zona “gris”: HBV DNA >2000 y <20000 con ALT persistentemente normal

Fase de Hepatitis Crónica con HBeAg-Positivo (Fase 2)

Evolución Variable



**Supresión de
la replicación**



Fase 3

Infección crónica HBeAg (-)



**Fallo del
control HBV**



Fase 4

Hepatitis crónica HBeAg (-)

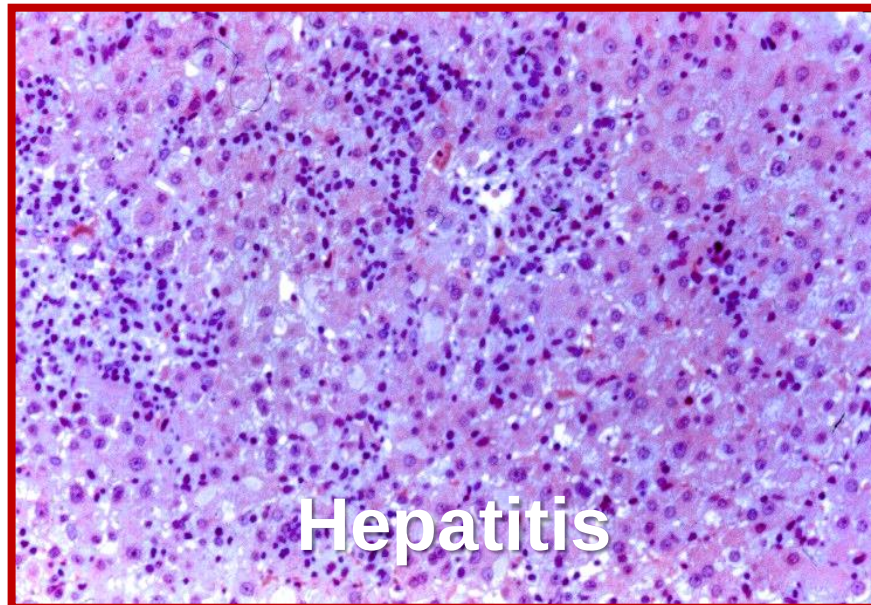
Historia Natural de la Hepatitis B

Años de
infección con
control parcial

Fase de hepatitis
crónica HBeAg (-)

HBV DNA ↑
HBeAg (-)
Anti-HBe (+)
ALT ↑↑

El HBV escapa al sistema inmune
y persiste la replicación



Hepatitis

Fases de la Infección por HBV

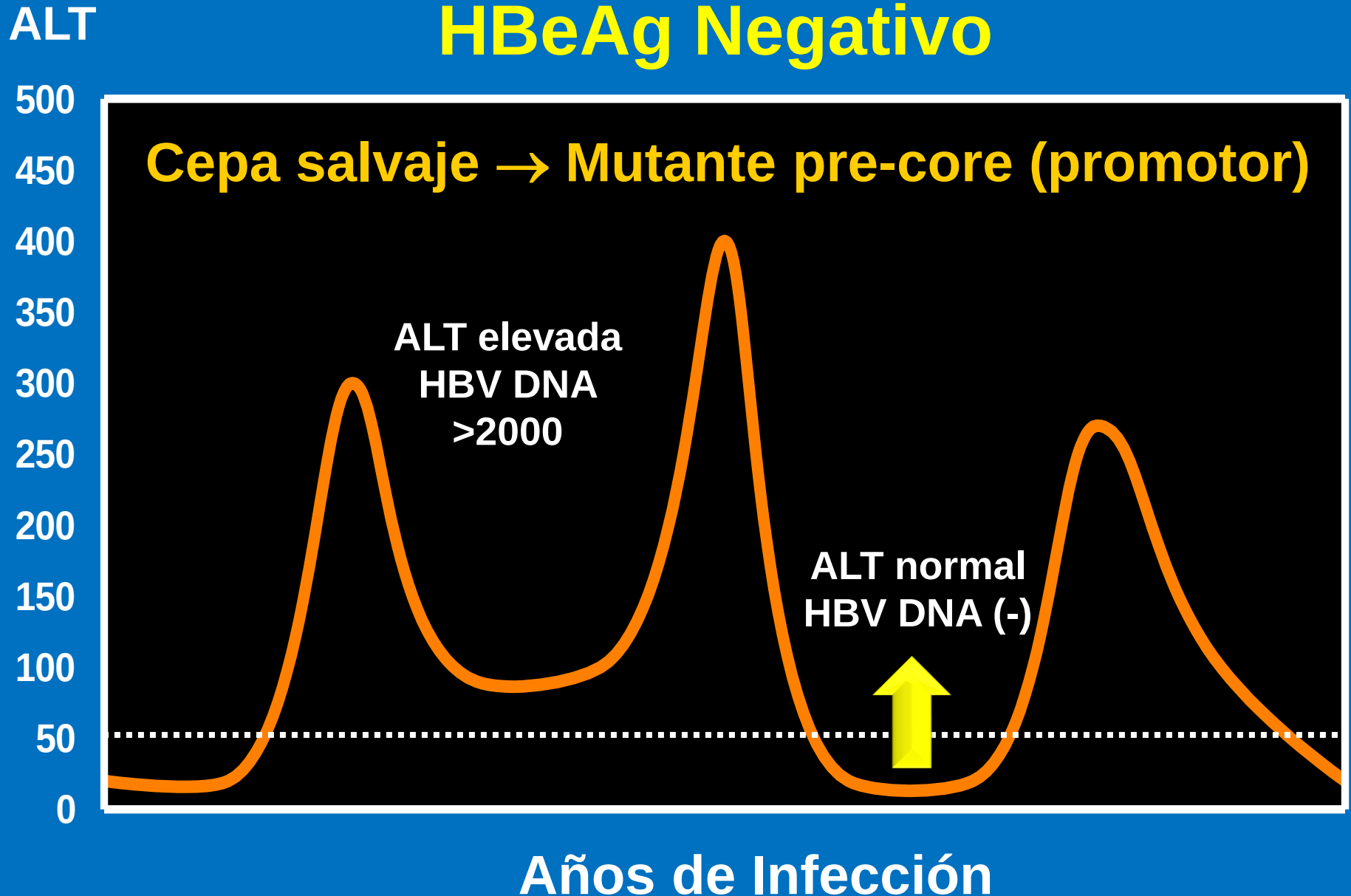
Un Cambio de Nomenclatura

Nomenclatura Actual	Nomenclatura Anterior
<u>Infección</u> crónica HBeAg+	Inmunotolerancia
<u>Hepatitis</u> crónica HBeAg+	Inmunoactiva
<u>Infección</u> crónica HBeAg-	Portador inactivo
<u>Hepatitis</u> crónica HBeAg-	Hepatitis crónica con anti-HBe +

Características de la Fase de Hepatitis Crónica HBeAg-Negativa (Fase 4)

- **Fase final de la infección por HBV**
- **La mayoría tienen infección por mutantes de la región pre-core (G1896A) o promotora del core (A1762T/G1764A)**
- **Diferencias con la hepatitis crónica con HBeAg-positivo:**
 - ⊙ **Mayor edad**
 - ⊙ **Mayor severidad (fibrosis/cirrosis/HCC)**
 - ⊙ **Niveles más bajos y fluctuantes de HBV DNA**
 - ⊙ **Mayor frecuencia de brotes (ALT)**

Hepatitis Crónica con HBeAg Negativo



Fases de la Hepatitis B

HBeAg (+)

HBeAg (-)

Infección
Crónica (I)

Hepatitis
Crónica (II)

Infección
Crónica (III)

Hepatitis
Crónica (IV)

HBsAg	Alto	Intermedio	Bajo	Intermedio
HBeAg	(+)	(+)	(-)	(-)
HBV DNA	$>10^7$	10^4-10^7	<2000	>2000
ALT	Normal	Elevada	Normal	Elevada
Enf. Hep	No/Leve	Mod/Sev	No	Mod/Sev

Historia Natural de la Hepatitis B

HBsAg (-)
Anti-HBs (+)

Fase de infección
oculta B

HBV DNA (-)
HBeAg (-)
anti-HBe (+)
ALT normal

Mínimas cantidades de HBV (cccDNA) solo en el hígado y bajo control del sistema inmune



Fases de la Infección por HBV

Un Cambio de Nomenclatura

Nomenclatura Actual	Nomenclatura Anterior
<u>Infección</u> crónica HBeAg+	Inmunotolerancia
<u>Hepatitis</u> crónica HBeAg+	Inmunoactiva
<u>Infección</u> crónica HBeAg-	Portador inactivo
<u>Hepatitis</u> crónica HBeAg-	Hepatitis crónica con anti-HBe +
Infección oculta	Infección resuelta

Características de la Fase de Infección Crónica HBeAg-Negativa (Fase 5)

- **El único indicio de infección por HBV es el cccDNA en el hígado → Puede reactivarse por inmunosupresión (infección controlada pero no curada)**
- **Si la pérdida del HBsAg ocurre antes del desarrollo de cirrosis → Riesgo muy bajo de descompensación y HCC**
- **Si la pérdida del HBsAg ocurre después del desarrollo de cirrosis → Riesgo de HCC**

Establecer la fase de la infección por HBV puede no ser tan fácil

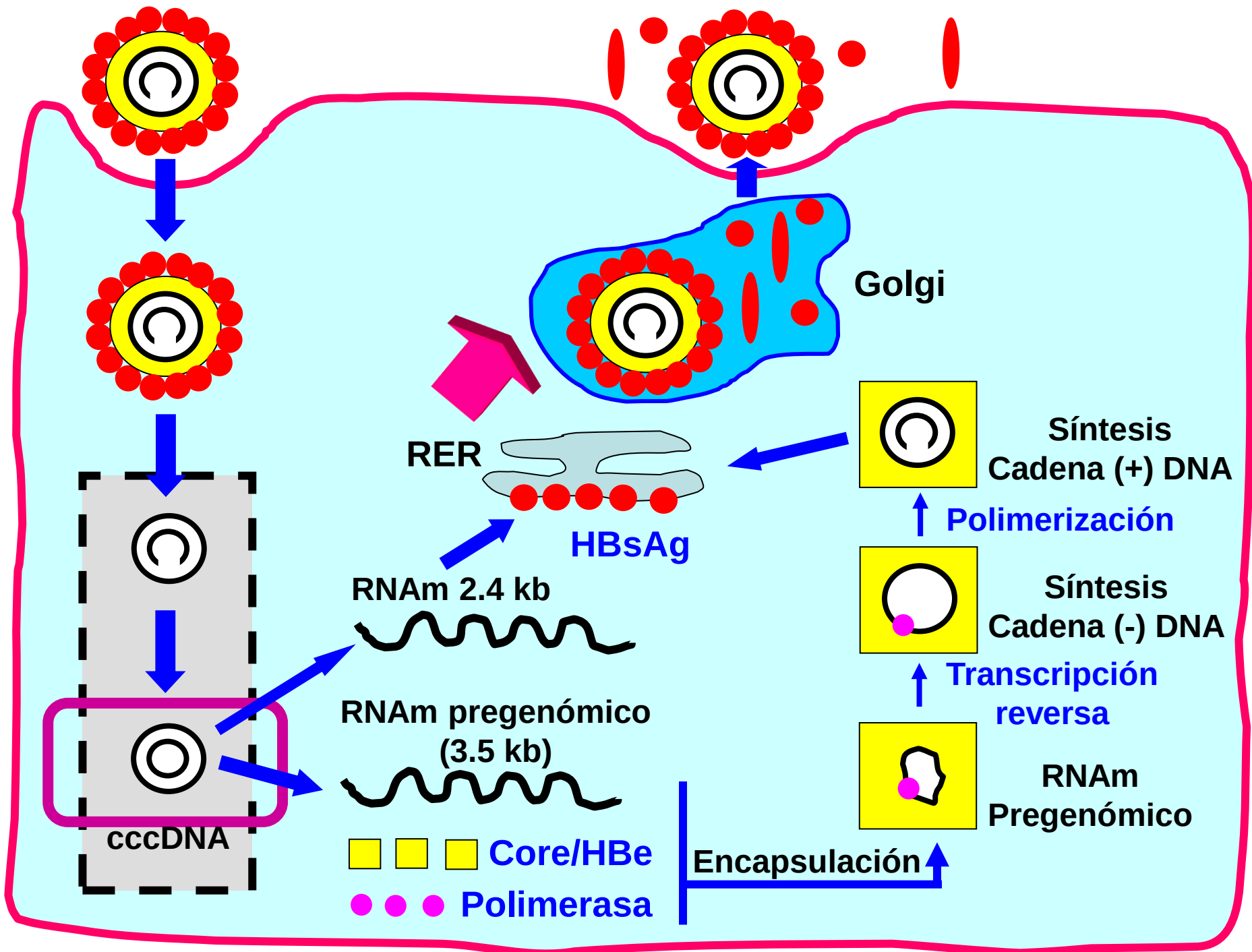
Frecuentemente una sola evaluación no alcanza para definir la fase en que se encuentra un paciente

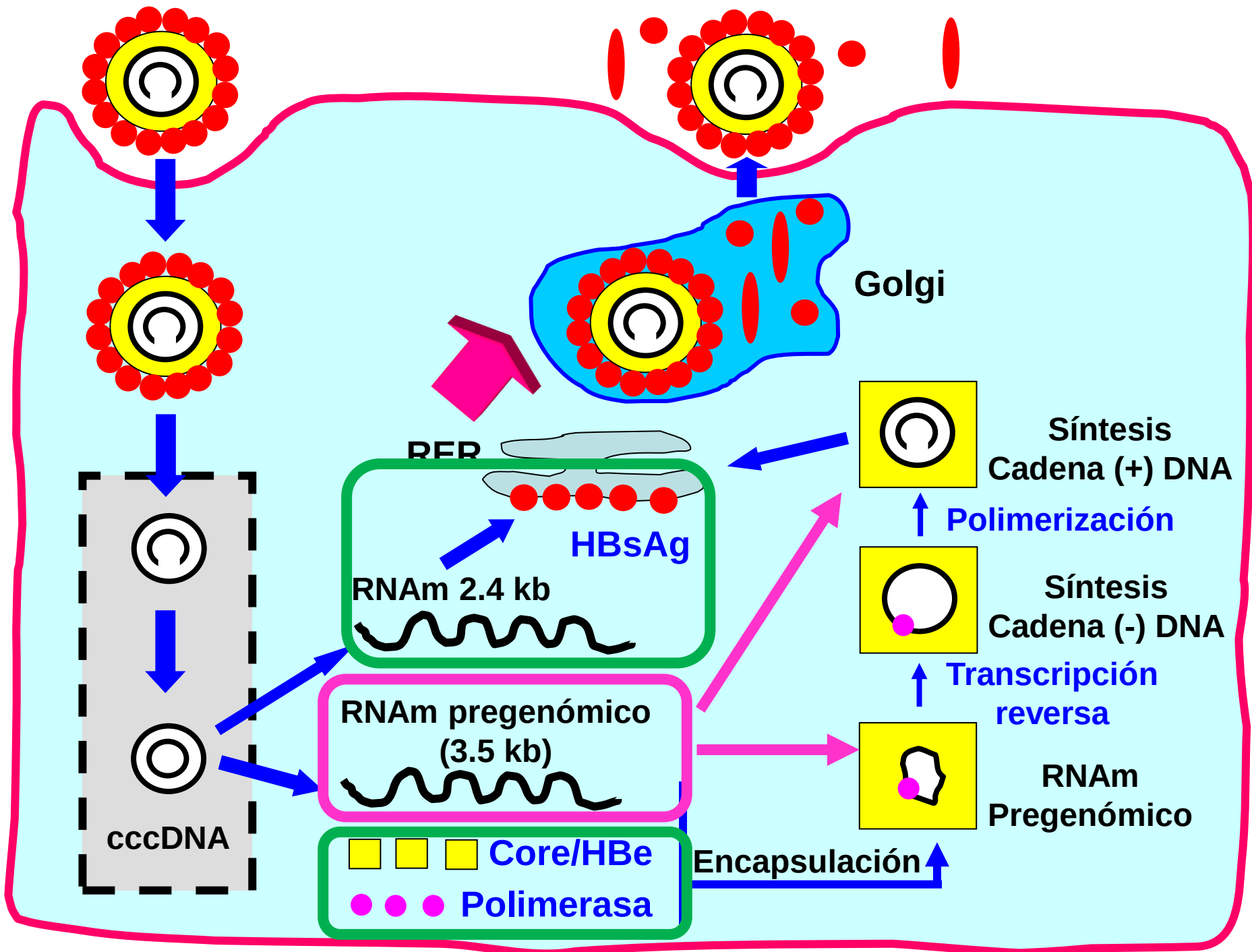


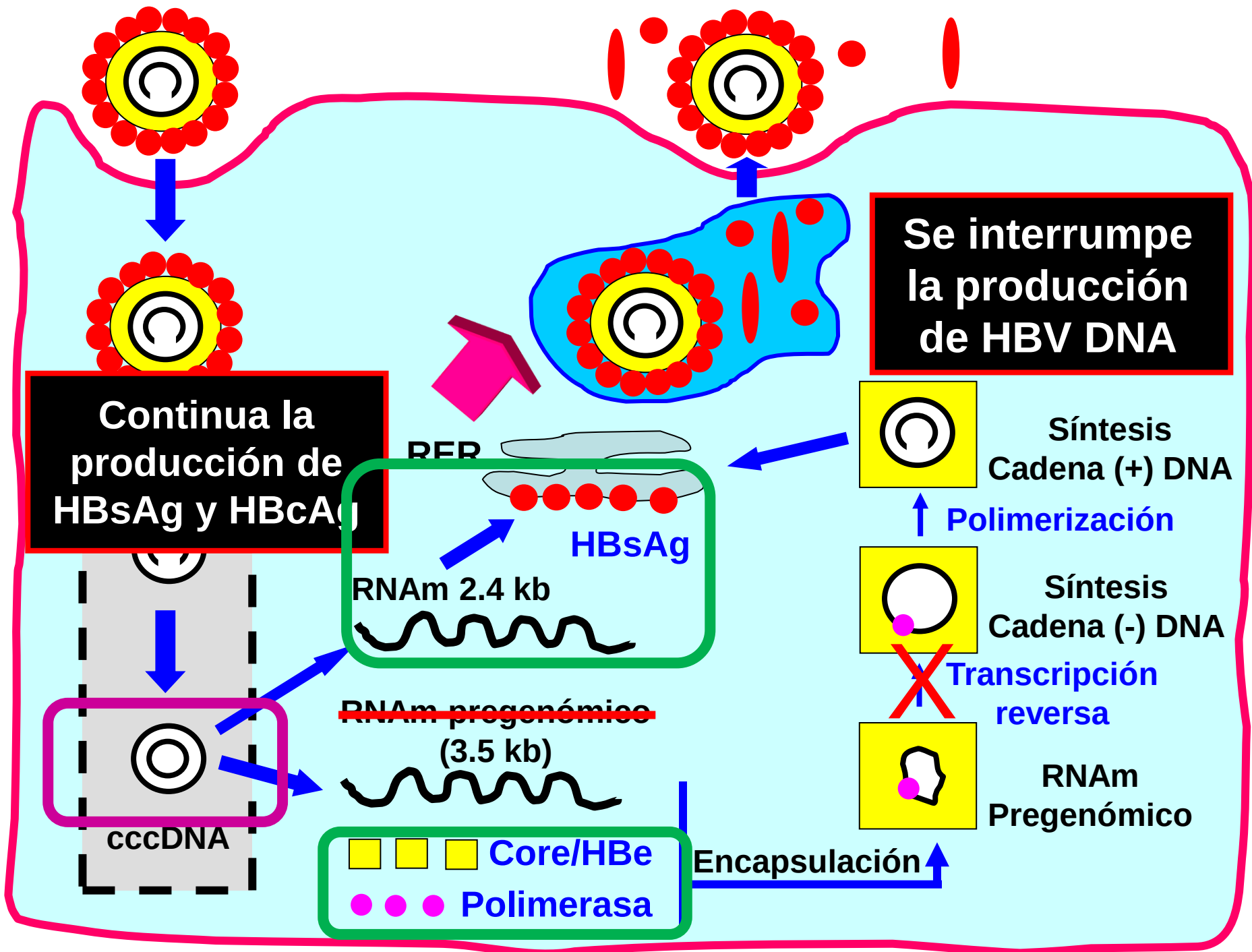
Lo aconsejable es realizar un monitoreo seriado con HBeAg, HBV DNA y ALT

HBsAg Cuantitativo

Se forma a partir del cccDNA pero por una vía distinta a la del HBV DNA







HBsAg Cuantitativo

Se forma a partir del cccDNA pero por una vía distinta a la del HBV DNA



Se lo puede interpretar y utilizar como un marcador surrogante del cccDNA



Si el título de HBsAg en sangre es bajo → hay poco cccDNA en los hepatocitos → HBV bajo control inmunológico efectivo → Anuncia inactivación sostenida de la infección

Cuantificación del HBsAg



Buen complemento del HBV DNA

- **Historia natural de la infección por HBV (fases)**
- **Riesgo de progresión a cirrosis y HCC**
- **Predictor de la seroconversión del HBsAg**
- **Tratamiento con interferón (selección de candidatos y respuesta al tratamiento)**

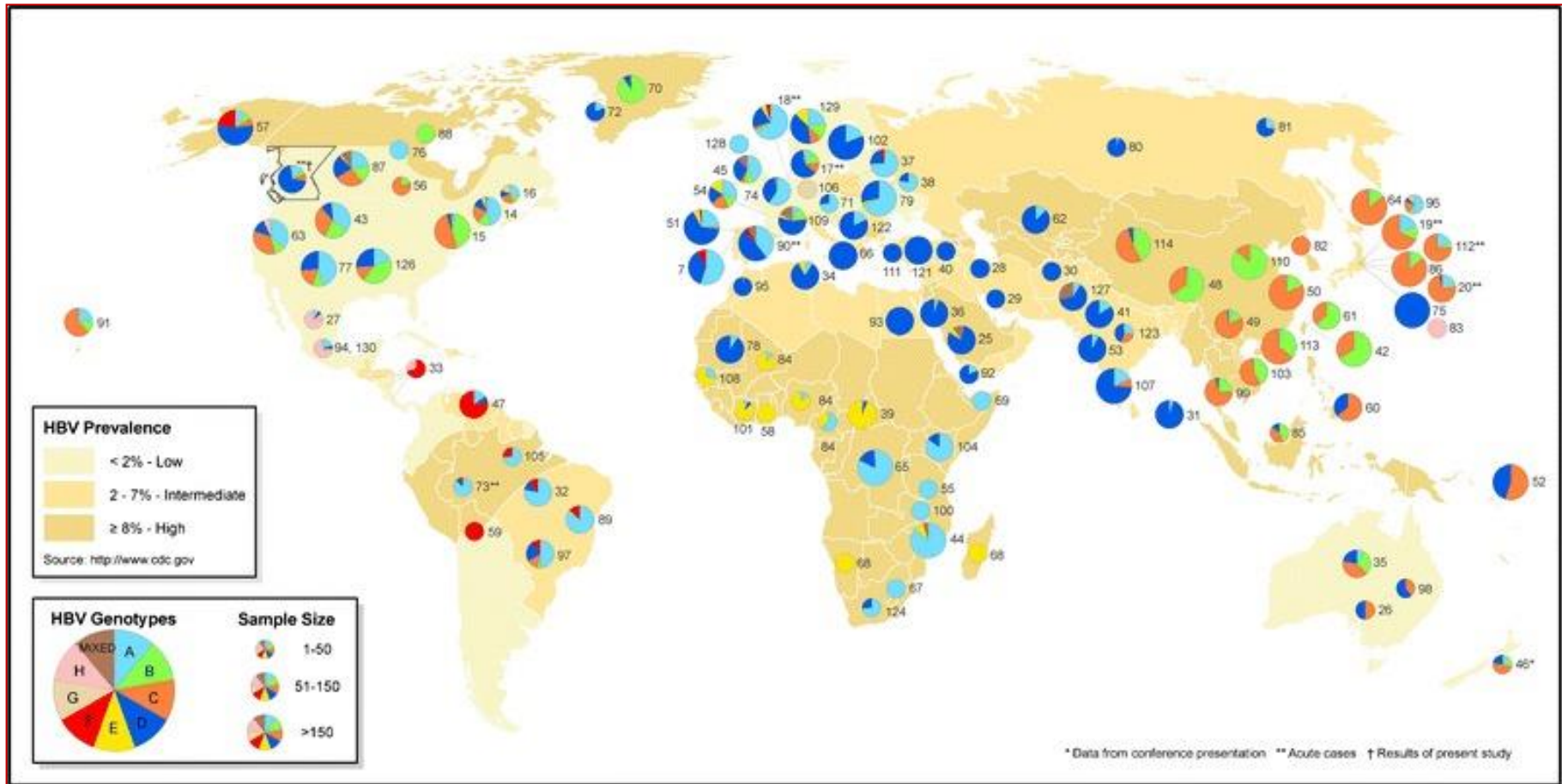
**HBV DNA <2000 UI/mL
HBsAg <1000 UI/mL**



**VPP de 96% para
mantener inactiva
la infección**

Genotipos de HBV

De la A a la J (10 genotipos)



Los genotipos pueden explicar la evolución de la infección por HBV en distintas geografías

¿Para qué sirve el genotipo de HBV?

- Modo de transmisión
- Riesgo de cronicidad
- Riesgo de progresión a cirrosis y HCC
- Respuesta al tratamiento con interferón
- A (B) → C → D
- Seroconversión del HBsAg

Prueba útil pero no imprescindible

Biomarcadores de HBV

HBsAg cuantitativo

HBcrAg cuantitativo

Anti-HBc cuantitativo

HBV RNA

Marcadores surrogantes del cccDNA

**Complemento del HBV DNA para
evaluar la historia natural y la
respuesta al tratamiento**

Evaluación Inicial de un Paciente con Hepatitis B

- **Hepatograma, proteinograma y rutina**
- **Marcadores de HBV**
- **Marcadores de fibrosis (elastografía)**
- **Descartar coinfecciones (HCV, HDV y HIV)**
- **Serología para HAV y vacuna**
- **Evaluar (vacunar) familiares y parejas**

La Convivencia Huésped-Virus

La hepatitis B es una enfermedad de larga duración y progresión muy lenta



Se controla, pero no se cura



En todo momento pueden aparecer brotes por reactivación



Monitoreo de por vida