



# Curso de Medicina Interna

## Módulo Hepatología



**Julio 2025**

---

# Hepatitis B

---

**Jorge Daruich**  
**Hospital de Clínicas, UBA**  
**jdhcv7@gmail.com**



# Agenda

---

Características del HBV

Epidemiología

Diagnóstico

Historia natural

Tratamiento



# Agenda

---

## ***Características del HBV***

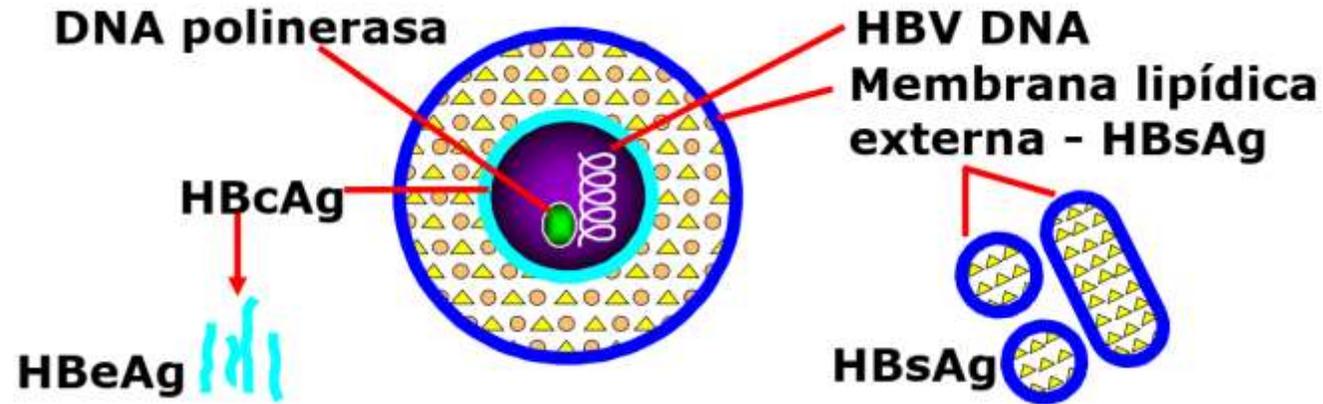
Epidemiología

Diagnóstico

Historia natural

Tratamiento

# HBV. Características



- Virus DNA, de estructura esférica y envuelto
- Viremia elevada con alta capacidad infectiva

● ***Se integra al genoma del huésped → HCC***

- 10 genotipos: A-J (divergencia  $\geq 8\%$  en el genoma y  $>4\%$  en el gen S)



# Hepatitis B

---

Características del HBV

***Epidemiología***

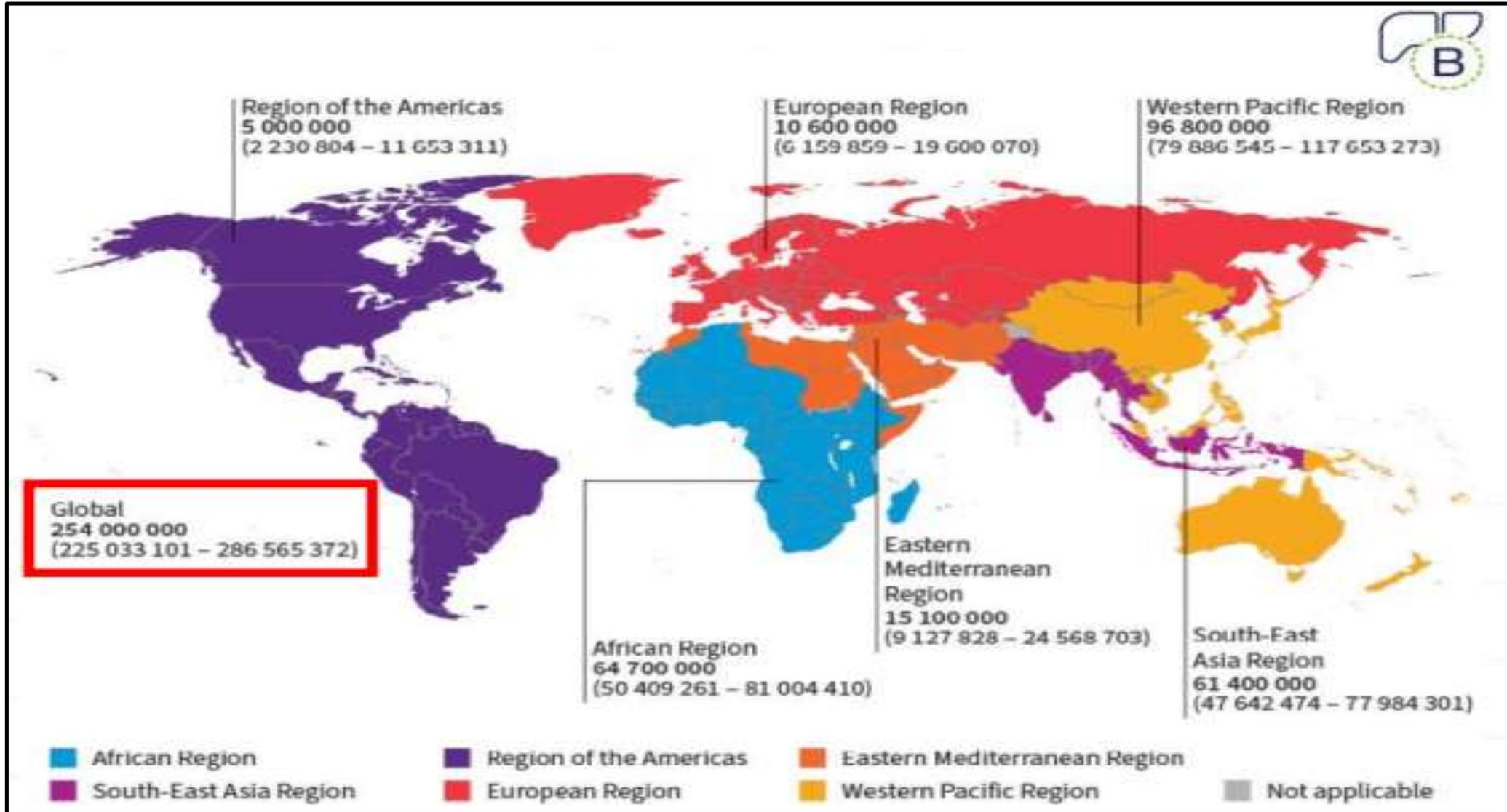
Diagnóstico

Historia natural

Tratamiento

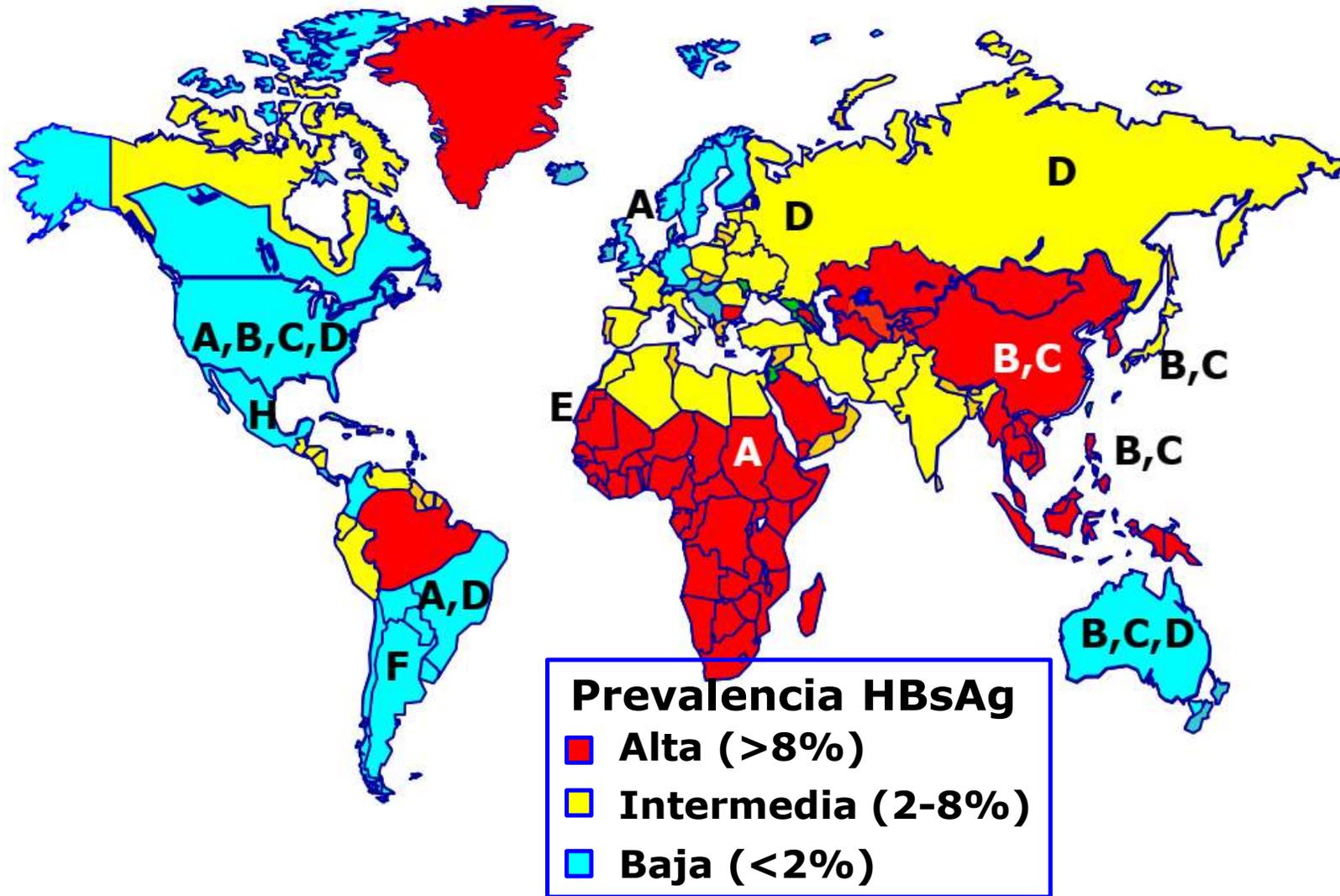


# Prevalencia de hepatitis crónica B (OMS, 2022)



WHO Global report 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672>.

# Prevalencia del HBV

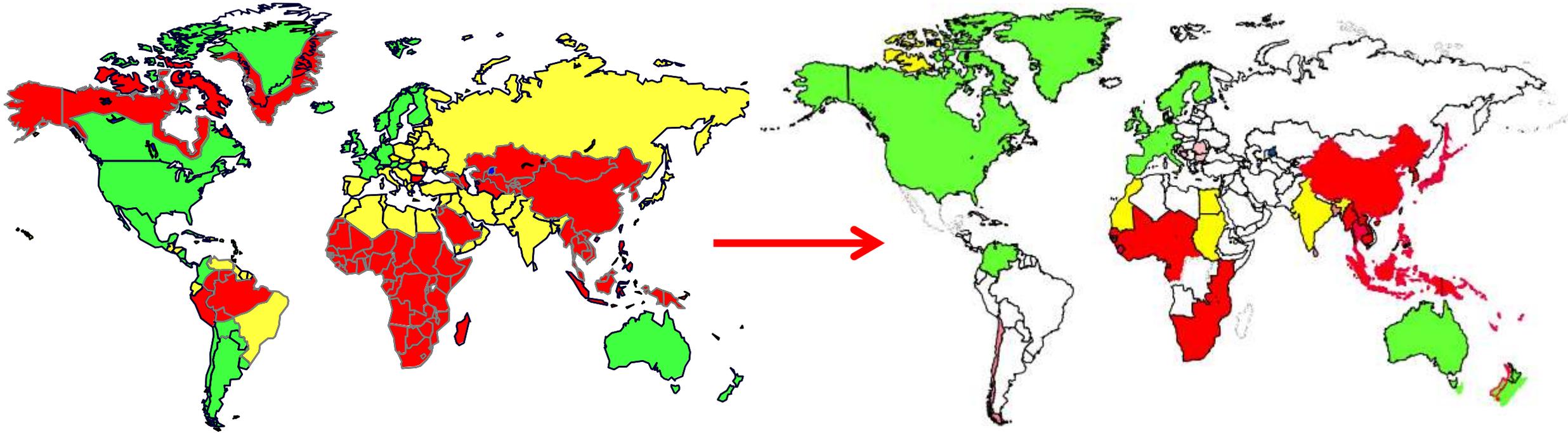


País	HBsAg (+) (%)
Argentina	0.5-0.8
México	0.12-0.31
Vietnam	5.7-10.0
China	5.3-12.0
Africa	5.0-19.0
Filipinas	5.0-16.0
Tailandia	4.6-8.0
Japón	4.4-13.0
Indonesia	4.0
Korea	2.6-5.1
India	2.4-4.7
Rusia	1.4-8.0
EEUU	0.2-0.5

Mast EE, et al. *MMWR*. 2006;55:1-33. Trépo C, et al. *The Lancet* 2014;384:2053-2063.



# Infección crónica HBV e incidencia de HCC



**Infección crónica HBV** → **HCC**

- >8%: Elevada**
- 2-7%: Intermedia**
- <2%: Baja**

- 10-150**
- 3-10**
- 1-3**
- sin datos**

(Casos/100000/año)



# HBV. *Vías de transmisión*

---

- **Sexual**
- **Parenteral**
- **Perinatal**



# Agenda

---

Características del HBV

Epidemiología

***Diagnóstico***

Historia natural

Tratamiento



# HBV. *Screening*

## Screening universal

---

- **Adultos: al menos una vez en la vida**
    - **HBsAg**
    - **Anti HBc total**
    - **Anti HBs**
- } Triple panel

## Screening basado en factores de riesgo

---

- **En todos los embarazos: primer trimestre**
- **Controles periódicos:**
  - **Población carcelaria**
  - **Historia de STI o >1 pareja**
  - **Historia de HCV y/o HIV**



# Hepatitis aguda B. *Diagnóstico*

- **HBsAg (+)**
- **Anti HBc IgM (+)**
- **HBeAg ( $\pm$ ) / Anti HBe ( $\pm$ )**
- **AST/ALT elevadas**
- **C. de protrombina:** normal o alterada
- **Ecografía abdominal:** normal o alterada
- Biopsia hepática: NO
- FibroScan: NO



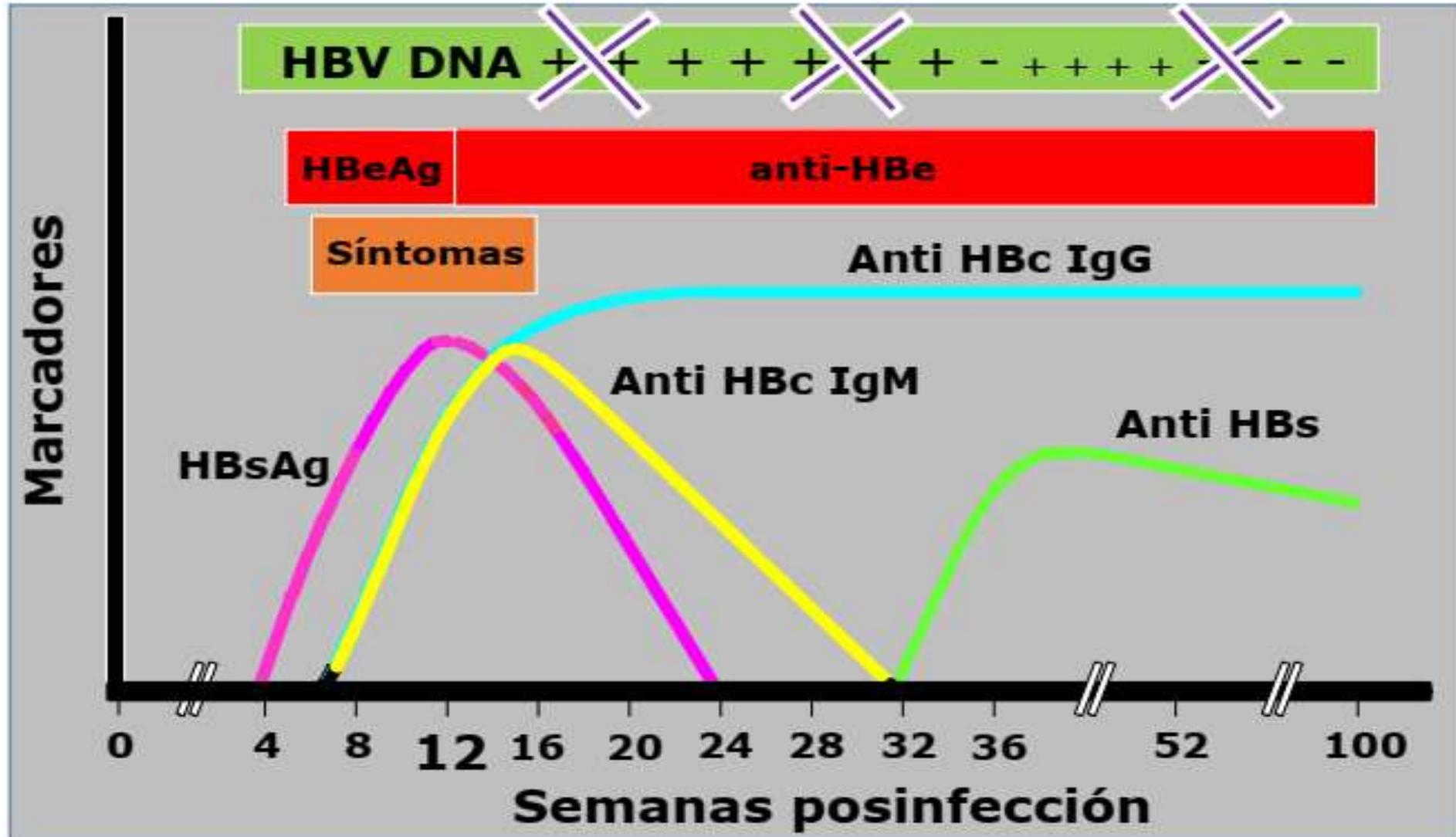
# Pruebas serológicas y virológicas en individuos con HBsAg (+)/anti HBc (+)

- **Anti HBc IgM:** enfermedad aguda
- **HBeAg/anti HBe:** fase de la enfermedad
- **qHBV DNA:** marcador pronóstico – indicación de tratamiento – monitoreo y suspensión de la terapia
- **qHBsAg:** fase de la enfermedad – valor pronóstico – monitoreo y suspensión de tratamiento
- **Genotipo HBV:** riesgo de HCC y estratificación para terapia con IFN
- **Anti HIV, anti HCV, anti HDV:** a todos aquellos con HBsAg (+)

European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370–378.



# Hepatitis aguda B. *Diagnóstico*





# Hepatitis crónica B. *Diagnóstico*

- **HBsAg (+)**
- **anti HBc IgG (+)**
- HBeAg ( $\pm$ ) / Anti HBe ( $\pm$ )
- AST/ALT normales o elevadas
- **HBV DNA detectable**
- **Ecografía abdominal:** normal o alterada
- **FibroScan:** Si (normal o alterado)
- **Histología hepática:** eventualmente



# HBV. *Genotipos*

---

- **Genotipos del HBV: divergencia  $\geq 8\%$  en el genoma y  $>4\%$  en el gen S.**
- **Genotipos: 10 (A, B, C, D, E, F, G, H, I, J)**
- **Distribución geográfica: heterogénea**
- **Evolución clínica: diferente**
- **Respuesta a la terapia: variable**



# Agenda

---

Características del HBV

Epidemiología

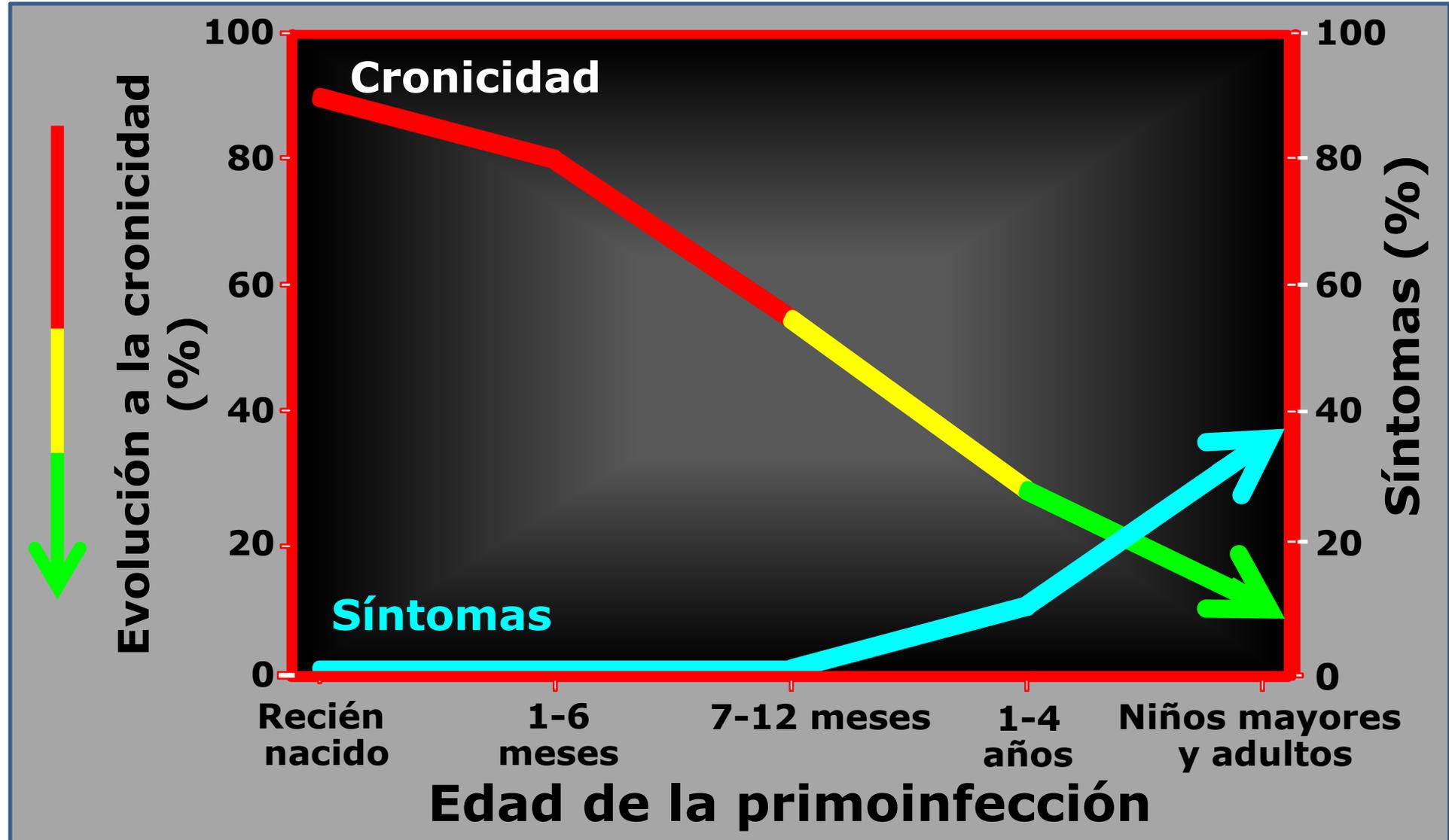
Diagnóstico

***Historia natural***

Tratamiento



# Hepatitis crónica B. *Relación edad-evolución*





# Fases de la hepatitis crónica B

Fase	HBeAg	HBsAg (UI/ml)	HBV DNA (UI/ml)	ALT (UI/l)	Histología / tests no invasivos para evaluar fibrosis
Inmunotolerante	(+)	Elevado	$\geq 10^7$	Normal	Inflamación leve, F0 - F $\geq$ 2
Inmunoactiva	(+)	Elevado	$\geq 10^4 - 10^7$	Elevada	FIB-4 >3.5, APRI >1.5, FibroScan $\geq$ 8 kPa, ElastoRM $\geq$ 2.99 kPa, Histología F $\geq$ 2
	(-)	<1000	$\geq 2000$	Elevada - Fluctuante	
Inactiva	(-)	>1000	<2000	Normal	Inflamación/fibrosis leves o ausentes
HBsAg seroclearance	Negativización del HBsAg por antivirales o espontáneamente en un individuo previamente positivo				

EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2025 May 8:S0168-8278(25)00174-6. doi: 10.1016/j.jhep.2025.03.018. AASLD draft Guidelines 2025. <https://aasld.app.box.com/s/ehlpzy73bf22ughw6r0vri1eojpqmkkj>



# Fases de la hepatitis crónica B

Fase	HBeAg	HBsAg (UI/ml)	HBV DNA (UI/ml)	ALT (UI/l)	Histología / tests no invasivos para evaluar fibrosis
Inmunotolerante	(+)	Elevado	$\geq 10^7$	Normal	Inflamación leve, F0 - F $\geq$ 2
Immunoactiva	(+)	Elevado	$\geq 10^4 - 10^7$	Elevada	FIB-4 >3.5, APRI >1.5, FibroScan $\geq$ 8 kPa, ElastoRM $\geq$ 2.99 kPa, Histología F $\geq$ 2
	(-)	<1000	$\geq 2000$	Elevada - Fluctuante	
Inactiva	(-)	>1000	<2000	Normal	Inflamación/fibrosis leves o ausentes
HBsAg seroclearance	Negativización del HBsAg por antivirales o espontáneamente en un individuo previamente positivo				

**Sin embargo, hasta un 50% de los pacientes no cumple con los criterios para ser asignado a una de estas fases . . .**

EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2025 May 8:S0168-8278(25)00174-6. doi: 10.1016/j.jhep.2025.03.018. AASLD draft Guidelines 2025. <https://aasld.app.box.com/s/ehlpzy73bf22ughw6r0vri1eojpqqmkkj>



# Fases de la hepatitis crónica B

Fase	HBeAg	HBsAg (UI/ml)	HBV DNA (UI/ml)	ALT (UI/l)	Histología / tests no invasivos para evaluar fibrosis
Inmunotolerante	(+)	Elevado	$\geq 10^7$	Normal	Inflamación leve, F0 - F $\geq$ 2
Inmunoactiva	(+)	Elevado	$\geq 10^4 - 10^7$	Elevada	FIB-4 >3.5, APRI >1.5, FibroScan $\geq$ 8 kPa, ElastoRM $\geq$ 2.99 kPa, Histología F $\geq$ 2
	(-)	<1000	$\geq 2000$	Elevada - Fluctuante	
Inactiva	(-)	>1000	<2000	Normal	Inflamación/fibrosis leves o ausentes
HBsAg seroclearance	Negativización del HBsAg por antivirales o espontáneamente en un individuo previamente positivo				
Indeterminada (o Zona gris)	Todo paciente HBsAg (+) que no cumple con los criterios previos ( $\approx$ 50 %) HBeAg (+) o (-) con niveles de HBV DNA y/o ALT que no se encuadran con los criterios clásicos de las fases Inmunotolerante, Inmunoactiva o Inactiva				

Mod. de EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2025 May 8:S0168-8278(25)00174-6. doi: 10.1016/j.jhep.2025.03.018. AASLD draft Guidelines 2025. <https://aasld.app.box.com/s/ehlpzy73bf22ughw6r0vri1eojpqmkkj>



# Agenda

---

Características del HBV

Epidemiología

Diagnóstico

Historia natural

***Tratamiento***



# Hepatitis aguda B. *Tratamiento*

---

- Habitualmente no requiere tratamiento con antivirales (NA)

## Excepción

- Tratamiento precoz con NA cuando:
  - Hepatitis aguda fulminante (0.5-0.1 % en adultos):  
concentración de protrombina  $<50\%$  / RIN  $\geq 1.5$



# Hepatitis crónica B. *Diagnóstico*

- **HBsAg (+)**
- **anti HBc IgG (+)**
- HBeAg ( $\pm$ ) / Anti HBe ( $\pm$ )
- AST/ALT normales o elevadas
- **HBV DNA detectable**
- **Ecografía abdominal:** normal o alterada
- **FibroScan:** Si (normal o alterado)
- Histología hepática



# Hepatitis crónica B. *¿A quiénes biopsiar?*

---

- **Resultados discordantes de FS, APRI o FIB-4**
- **¿Fase indeterminada o gris e inmunotolerante?**
- **Presencia de enfermedades asociadas**

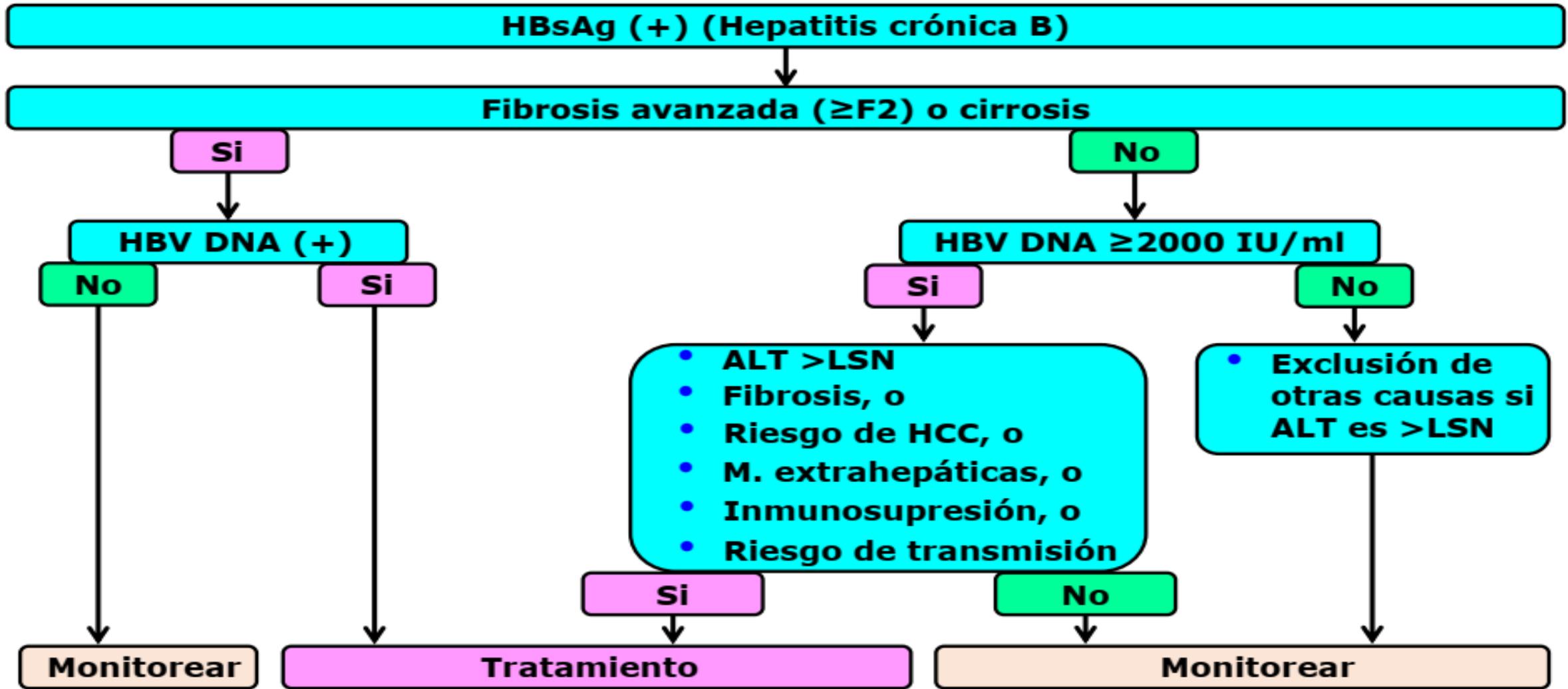


# Hepatitis crónica B. ¿A quiénes tratar?

	Non-cirrhotic	Cirrhotic	Special scenarios for treatment
WHO 2024. [13]	HBV DNA > 2000 IU/ml + ALT > ULN <sup>a</sup>	Detectable HBV DNA + any ALT level	Start treatment regardless of HBV DNA if <ul style="list-style-type: none"> <li>- Significant liver fibrosis</li> <li>- Presence of coinfections (HCV, HDV, HIV)</li> <li>- Comorbidities (diabetes mellitus or metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)</li> <li>- Immunosuppression</li> <li>- Extrahepatic manifestation</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ALT &gt; 30 UI/l (varones) y &lt; 19 UI/l (mujeres)</b></li> <li>• <b>Fibrosis (≥ F2): APRI score &gt;0.5 o FibroScan &gt;7 kPa</b></li> <li>• <b>Cirrosis (F4): APRI score &gt;1 o FibroScan &gt;12.5 kPa</b></li> </ul>		
AASLD 2018. [14]	HBeAg positive + HBV DNA > 20,000 IU/ml + ALT > 2 × ULN <sup>b</sup> or HBeAg negative + HBV DNA > 2000 IU/ml + ALT > 2 × ULN <sup>b</sup>	Detectable HBV DNA + any ALT level	Consider treatment even when not fulfilling full treatment indications <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age &gt; 40</li> <li>- Family history of cirrhosis or HCC</li> <li>- Extrahepatic HBV manifestation</li> <li>- Significant liver fibrosis</li> <li>- Moderate liver necroinflammation</li> </ul>
EASL 2017. [15]	HBV DNA > 2000 IU/ml + ALT > ULN <sup>c</sup> ± at least moderate necroinflammation/ fibrosis	Detectable HBV DNA + any ALT level	Consider treatment even when not fulfilling full treatment indications <ul style="list-style-type: none"> <li>- HBeAg positive and &gt; 30 years old</li> <li>- Family history of HCC</li> <li>- Extrahepatic HBV manifestations</li> </ul>
APASL 2016. [16]	HBeAg positive + HBV DNA > 20,000 IU/ml + ALT > 2 × ULN <sup>c</sup> or HBeAg negative + HBV DNA > 2000 IU/ml + ALT > 2 × ULN <sup>c</sup>	Detectable HBV DNA + any ALT level	Consider treatment even when not fulfilling full treatment indications <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age &gt; 35</li> <li>- Family history of cirrhosis or HCC</li> <li>- Significant liver fibrosis</li> <li>- Moderate liver necroinflammation</li> </ul>



# Hepatitis crónica B. ¿A quiénes tratar?



EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2025 May 8:S0168-8278(25)00174-6. doi: 10.1016/j.jhep.2025.03.018.

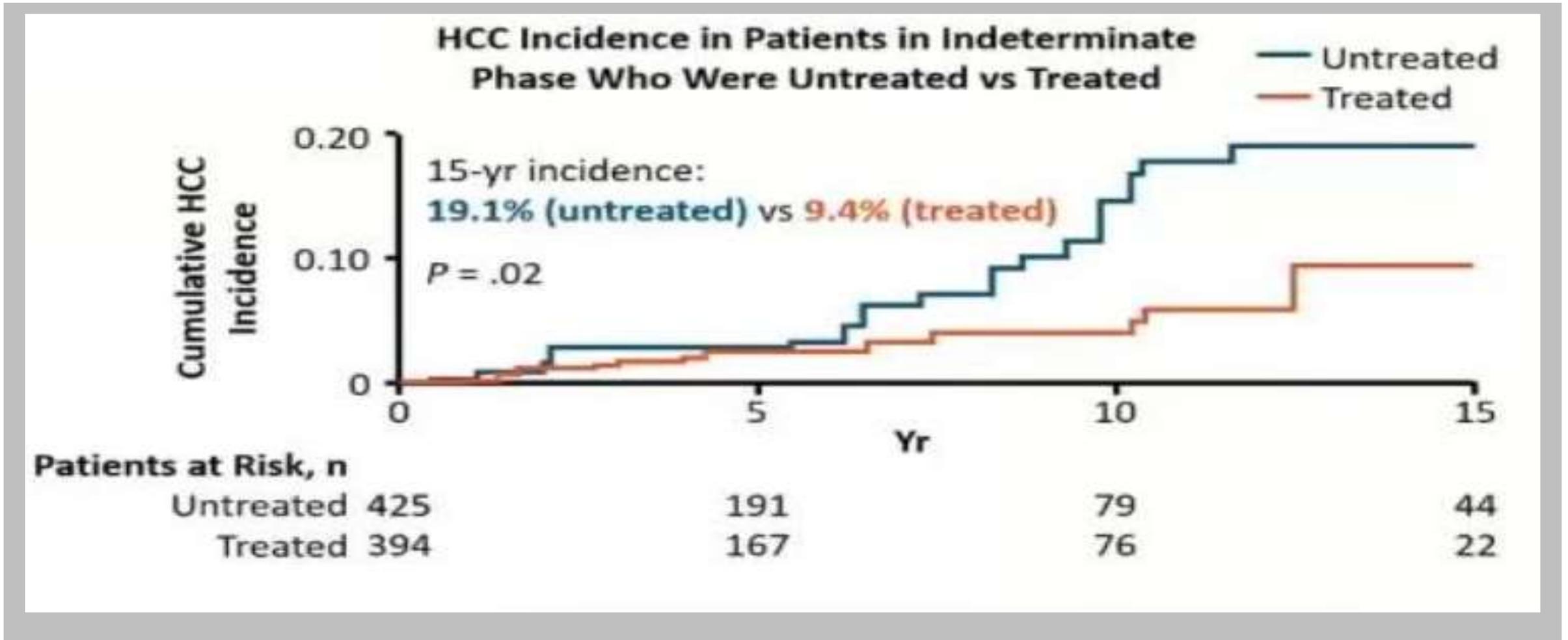


# Hepatitis crónica B. ¿A quiénes tratar?

Fase	HBeAg	HBsAg (UI/ml)	HBV DNA (UI/ml)	ALT (UI/l)	Histología / tests no invasivos para evaluar fibrosis
Inmunotolerante	(+)	Elevado	$\geq 10^7$	Normal	Sin inflamación/leve, F0 - F $\geq$ 2
Inmunoactiva	(+)	Elevado	$\geq 10^4 - 10^7$	Elevada	FIB-4 >3.5, APRI >1.5, FibroScan $\geq$ 8 kPa, ElastoRM $\geq$ 2.99 kPa, Histología F $\geq$ 2
	(-)	<1000	$\geq 2000$	Elevada - Fluctuante	
Inactiva	(-)	>1000	<2000	Normal	Inflamación/fibrosis leves o ausentes
HBsAg seroclearance	Negativización del HBsAg por antivirales o espontáneamente en un individuo previamente positivo				
Indeterminada (o Zona gris)	Todo paciente HBsAg (+) que no cumple con los criterios previos ( $\approx$ 50 %) HBeAg (+) o (-) con niveles de HBV DNA y/o ALT que no se encuadran con los criterios clásicos de las fases Inmunotolerante, Inmunoactiva o Inactiva				



# Terapia antiviral. Reduce el riesgo de hepatocarcinoma en hepatitis crónica B en la fase indeterminada





# Tratamiento de la hepatitis crónica B. *Objetivos*

## – **Objetivos clínicos**

- **Disminuir la morbilidad (cirrosis, descompensación hepática, fallo hepático, HCC) y mejorar la sobrevida**

## – **Objetivo terapéutico (marcadores subrogantes)**

- **Supresión persistente del HBV DNA (idealmente indetectable): objetivo clave de la terapia antiviral**
- **Objetivo final: pérdida del HBsAg**

EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2025 May 8:S0168-8278(25)00174-6. doi: 10.1016/j.jhep.2025.03.018.



# Tratamiento de la hepatitis crónica B. *Objetivos*

## – **Objetivos adicionales**

- **HBeAg (-) y seroconversión a anti HBe (+) y HBV DNA <2000 UI/ml (Objetivo intermedio)**
- **Mejoría de la fibrosis hepática**
- **Mejoría de las manifestaciones extrahepáticas**
- **Mejoría de la calidad de vida**
- **Prevención de la transmisión**
- **Prevención de la reactivación**
  - **Erradicación completa del HBV hepatocitario *no es posible con los fármacos disponibles actualmente***
  - ***El cccDNA persiste en el núcleo celular***



# Fármacos indicados en el tratamiento de la hepatitis crónica B

## — Alta barrera genética

- Entecavir 0.5 (1 mg en tratados previamente con LAM)
- Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) 300 mg
- Tenofovir alfenamida (TAF) 25 mg

## — Baja barrera genética (No recomendados)

- Lamivudina
- Adefovir
- Telbivudina

} Riesgo elevado de resistencia



# Efectos adversos y elección del NUCs

- **TDF: deterioro de la función renal, disfunción tubular y osteopenia/osteoporosis**
- **ETV o TAF: FG  $<60$  –  $\geq 50$  ml/min o con factores de riesgo, edad  $>60$  años**
- **TAF: FG  $<50$  ml/min**
- **TDF o TAF: embarazadas**

Terrault N, et al. AASLD HBV Guidelines. *Hepatology* 2018;67:1559–1599.



# Respuesta al tratamiento

## – Cura funcional

- HBsAg (-) y HBV DNA <LOD a los 6 meses de finalizada la terapia ( $\pm$  anti HBs)

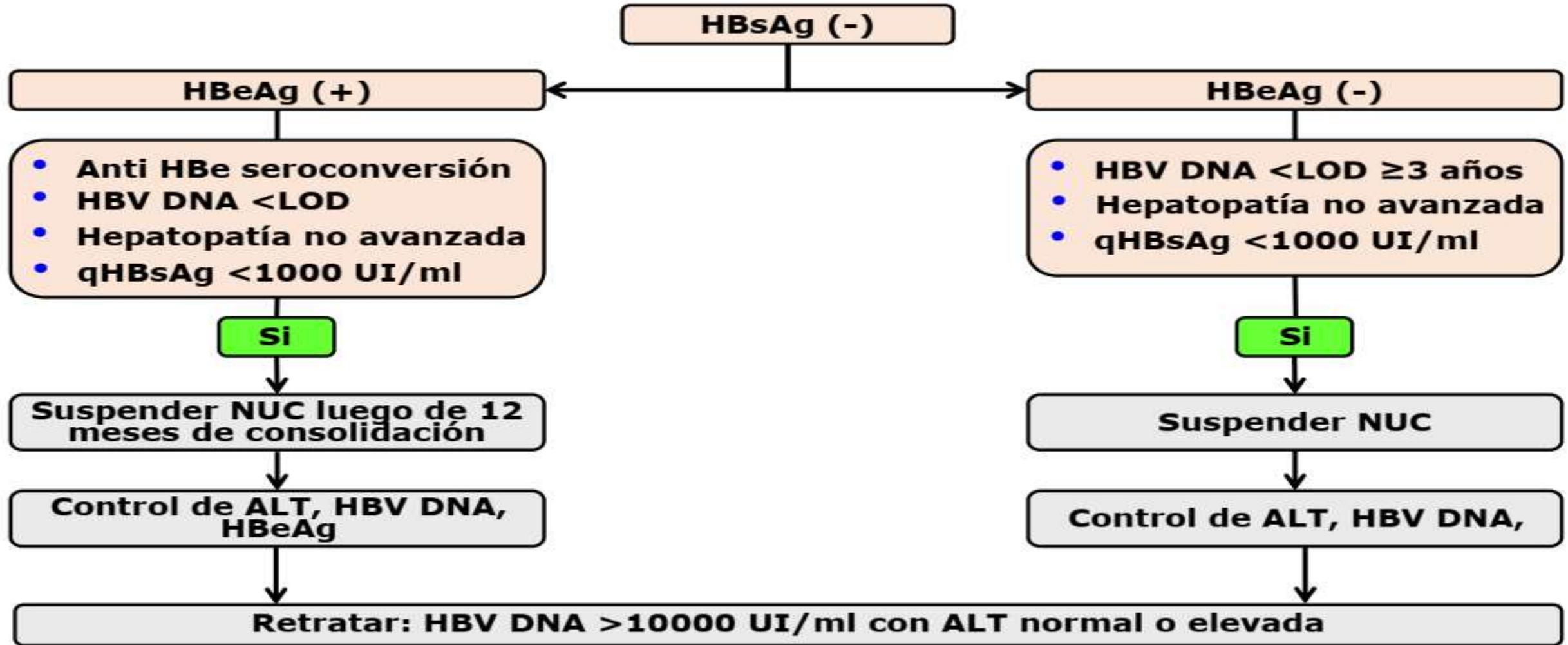
## – Cura parcial

- HBsAg <100 UI/ml y HBV DNA <LOD a los 6 meses de finalizada la terapia

EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2025 May 8:S0168-8278(25)00174-6. doi: 10.1016/j.jhep.2025.03.018. AASLD draft Guidelines 2025. <https://aasld.app.box.com/s/ehlpyz73bf22ughw6r0vri1eojpqmkkj>



# ¿Cuándo se puede suspender los NUCs?





# Respuesta viral en pacientes HBeAg (+) y HBeAg (-)

*Diferentes poblaciones y diseños de los estudios*

NUC	HBeAg (+)	HBeAg (-)
ETV - 96 SEM	HBV DNA <LOD: 80 % - anti HBe: 31 % - HBsAg (-): 5 %	-----
ETV - 7 años	HBV DNA <LOD: 97 % -	HBV DNA <LOD: 100 % -
ETV - 10 años	HBV DNA <LOD: 97 % - anti HBe: 38% - HBsAg (-): 5 %	-----
TDF - 96 SEM	HBV DNA <LOD: 75 % - anti HBe: 8 % - HBsAg (-): 1 %	HBV DNA <LOD: 91 % -
TDF - 7 años	HBV DNA <LOD: 99 % - anti HBe: 39 % - HBsAg (-): 12 %	HBV DNA <LOD: 99 % -
TDF - 10 años	HBV DNA <LOD: 98 % - anti HBe: 27 %	HBV DNA <LOD: 100 % -
TDF - 96 SEM	HBV DNA <LOD: 73 % - anti HBe: 18 % - HBsAg (-): 1 %	HBV DNA <LOD: 90 % -
TDF - 5 años	HBV DNA <LOD: 81 % - anti HBe: 24 % - HBsAg (-): 1 %	HBV DNA <LOD: 92 % - HBsAg <LOD: 1 %



# Conclusiones

- **El tratamiento adecuado en los pacientes con hepatitis crónica y cirrosis HBV produce una disminución significativa de descompensación hepática, muerte por hepatopatía y HCC.**
- **El objetivo terapéutico inicial es lograr una supresión sostenida de la replicación viral.**
- **El nivel de HBV DNA correlaciona con el riesgo de progresión, descompensación, muerte por hepatopatía y HCC.**



# Conclusiones

Fase	OBI
HBsAg	(-)
Anti HBc	(+/-)
HBeAg	(-)
HBV DNA (UI/ml)	(+) intermitente, detectable < 200 o ND (90% < 20) <sup>§</sup>
ALT	Normal
Lesión hepática	Ninguna ↔ Cirrosis

<sup>§</sup>HBV DNA hepático (+) con cccDNA episomal replicativo