



CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS
ARTÍCULO ORIGINAL

Infección crónica por virus de hepatitis B. Instituto de Gastroenterología de Cuba, 2016-2018

Chronic hepatitis B virus infection. Institute of Gastroenterology, Havana, Cuba; 2016-2018

Marlen Ivón Castellanos Fernández¹, Eric Mauro Teixeira Brado², Deyanira La Rosa Hernández^{3*},
Zaily Dorta Guridi¹, Cira Rodríguez Pelier⁴, Héctor Vega Sánchez²

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; Instituto de Gastroenterología. La Habana. Cuba.

²Instituto de Gastroenterología. La Habana. Cuba.

³Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”. La Habana, Cuba.

⁴Universidad de Ciencias Médicas de La Habana; Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: deyani@infomed.sld.cu

Cómo citar este artículo

Castellanos Fernández MI, Teixeira Brado EM, La Rosa Hernández D, Dorta Guridi Z, Dorta Guridi C, Vega Sánchez H. Infección crónica por virus de hepatitis B. Instituto de Gastroenterología de Cuba, 2016-2018. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado]; 19(1):48-62. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2669>

Recibido: 21 de febrero del 2019.

Aprobado: 21 de agosto del 2019.

RESUMEN

Introducción: La efectividad del programa nacional de inmunización ha impactado en la reducción de la incidencia del virus de la hepatitis B en Cuba; sin embargo, no es despreciable la



cantidad de pacientes infectados crónicos, que por esta causa, se detectan en la práctica asistencial, aunque insuficientes los estudios epidemiológicos que los caracterizan.

Objetivo: Describir las principales características clínicas, biomoleculares e inmunológicas de los pacientes con VHB crónica atendidos en el Instituto de Gastroenterología de Cuba.

Materiales y métodos: 97 pacientes que tenían al menos un historial de 6 meses de infección crónica con VHB fueron reclutados en la propia institución desde enero 2016 hasta enero 2018. Se realizaron análisis estadísticos descriptivos para las características clínicas, estudios bioquímicos, virológicos, grado de dureza hepática (medido por elastografía transitoria) y terapia antiviral.

Resultados: Todos los pacientes completaron el seguimiento; 61,9% eran varones y la mediana (rango) de edad fue de 46 (18-84) años. La media

de tiempo desde el diagnóstico de la infección fue de $11,7 \pm 8,9$ años. El 61,9% tenían enfermedad inactiva sin fibrosis hepática o fibrosis ligera. Solamente el 2% eran negativos para el antígeno de superficie de la hepatitis B con el DNA cuantificable del VHB, el 81,4% tenían carga viral detectable y el 85,5% recibieron uno o más tratamientos antivirales, principalmente los análogos del nucleótido/sido.

Conclusiones: Los pacientes con la infección crónica del VHB estudiados, en su mayoría se encuentran en fase inactiva de su enfermedad, sin evidencia significativa de daño hepático, con niveles detectables de viremia y han recibido algún tratamiento antiviral.

Palabras claves: hepatitis B, elastografía hepática, carga viral, antivirales, biomarcadores, transaminasas.

ABSTRACT

Introduction: The effectiveness of the national immunization program has impacted on the reduction of the incidence of hepatitis B virus (HBV) infection in Cuba; however, the number of chronically infected patients is not negligible. These patients are diagnosed in the clinical practice, although the epidemiological studies that indicate the presence of the disease are insufficient.

Objective: To describe the main clinical, biomolecular and immunological characteristics of patients with chronic hepatitis B virus infection treated at the National Institute of Gastroenterology, Havana, Cuba.

Materials and methods: A total of 97 patients who had at least a 6-month history of chronic HBV infection were recruited at the above mentioned institution from January 2016 to January 2018. Descriptive statistical analyzes were performed to identify the clinical characteristics. Biochemical and virological studies, analysis of both liver stiffness values measured by transient elastography and use of antiviral therapy were also carried out.

Results: All patients completed the follow-up. It was observed that 61,9 % of them were male and the median (range) age was 46 (18-84) years. The mean time since the diagnosis of the infection



was $11.7 \pm 8,9$ years. Inactive disease without liver fibrosis or light fibrosis was present in 61,9 %. Only 2 % were negative for hepatitis B surface antigen with quantitative analysis of HBV DNA; also, 81,4 % of patients had detectable viral load and 85,5 % received one or more antiviral treatments, mainly nucleotide analogues.

Conclusions: The patients with chronic HBV

infection studied are mostly in the inactive phase of their disease, without significant evidence of liver damage and detectable levels of viremia. All of them have received some antiviral treatment.

Keywords: hepatitis B, hepatic elastography, viral load, antivirals, biomarkers, transaminases.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis por virus B (HVB) es una de las causas importantes de morbi-mortalidad, tanto por su presentación en las formas agudas como por sus secuelas crónicas. Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideran que más de dos mil millones de habitantes en el mundo han sido infectados por el virus de la hepatitis B.^(1,2,3)

Los reportes epidemiológicos más actuales sobre HVB han confirmado que existe una prevalencia decreciente de esta infección en la mayoría de las regiones del mundo, particularmente evidente en África central y sub-sahariana, América central y el Caribe, el sudeste asiático y Europa central, que se adjudica a la generalización y puesta en marcha de los programas de inmunización contra el virus B en la última década.⁽²⁾

En Cuba, en la década del ochenta del siglo pasado, la infección por HVB constituía un importante problema de salud. La aplicación universal del Programa Nacional de Vacunación contra este virus a toda la población menor de 25 años y grupos de riesgo, logró impactar en el descenso de la incidencia y prevalencia de esta enfermedad en los últimos 15 años, de forma global no se reportan nuevos casos de hepatitis

aguda en niños menores de 5 años desde el año 2000 y en menores de 14 años desde el 2005. Durante el año 2017 la incidencia de VHB fue de 0,5 por 100.000 habitantes.⁽⁴⁾

Uno de los grandes logros de la biotecnología cubana fue la obtención de la vacuna contra la hepatitis B, conocida como Heberbiovac, producida por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). A partir del año 1992 esta vacuna pasó a formar parte del programa nacional de inmunización para todos los recién nacidos del país y se implementó la vacunación a diferentes grupos poblacionales y de riesgo. De esta forma la población menor de 27 años quedó vacunada contra la hepatitis B, todo lo cual permitió interrumpir la transmisión de la hepatitis B aguda en niños menores de 15 años. Hasta el año 2014 se habían aplicado en el país 12 705 722 dosis de vacunas para la HVB.⁽⁴⁾

La presencia del antígeno de superficie de HVB (HBsAg) establece el diagnóstico de hepatitis B. La infección crónica versus aguda se define por la presencia de HBsAg durante al menos 6 meses. El riesgo de desarrollar infección crónica después de una exposición aguda oscila entre el 90 % en los recién nacidos a menos del 5 % en adultos. Los



adultos inmunodeprimidos son más susceptibles a desarrollar formas crónicas de la infección por este virus.⁽⁵⁾

A pesar de la reducción de casos lograda con la aplicación de la vacuna contra la hepatitis B en Cuba, un notable número de pacientes tratados por infección crónica asisten a las consultas de Gastroenterología del país, por lo que se hace

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo, transversal en el Instituto de Gastroenterología de La Habana, Cuba, en el período comprendido de enero de 2016 a enero 2018.

El universo estuvo representado por todos los pacientes que se atendieron en las consultas de Hepatología de la Institución durante el periodo declarado. De 128 pacientes evaluados con diagnóstico de hepatitis por virus B en el periodo que duró el estudio, 97 cumplieron los criterios de selección. Los pacientes no incluidos en el análisis final de los resultados obedecen a diversas razones, entre ellas la pérdida de seguimiento, por cuanto no permitió evaluarlos cada cuatro meses y con ello determinar las características clínicas, bioquímicas y virológicas. Finalmente, la muestra quedó conformada por 97 pacientes que constituye el 75,7 % del total evaluable.

La muestra quedó conformada por los adultos, con infección crónica por virus de hepatitis B (con antígeno de superficie positivo por más de 6 meses) o ADN-VHB cuantificable. Historia clínica completa que documente la información clínica y de las pruebas diagnósticas de los últimos 12 meses. Se excluyeron del estudio aquellos

necesario actualizar los reportes cubanos que caractericen a estos pacientes desde el punto de vista clínico, biomolecular e inmunológico.

Por tanto el **objetivo** de esta investigación es describir las principales características clínicas, biomoleculares e inmunológicas de pacientes con infección crónica por virus B atendidos en el Instituto de Gastroenterología de Cuba.

pacientes con antecedentes de hepatopatías por fármacos, enfermedades hepáticas crónicas conocidas (autoinmunes, metabólicas, o heredofamiliares) o coinfección con virus hepatitis C o virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

A todos, previo consentimiento informado, se les confeccionó una ficha de recolección de datos, en la que se registraron los datos obtenidos de su historia clínica, que incluyeron las características clínicas, estudios bioquímicos, virológicos, elastografía y los tratamientos previamente recibidos. Los pacientes fueron consultados cada cuatro meses para la evaluación clínica, bioquímica y virológica. Una vez completado el seguimiento de un año fueron clasificados según su fase inmunológica. Todos los pacientes siguieron el protocolo de evaluación establecido para aquellos con diagnóstico de HVB atendidos en la Institución. A los efectos del estudio se consideraron los resultados de la última evaluación.

Las variables estudiadas fueron:

- ✓ **Antígeno de superficie del VHB (HBsAg):** Según Kit comercial UMELISA® HBsAg PLUS (SUMA, CIE)⁽⁶⁾ para la detección de antígenos



de superficie de hepatitis B (AgsHB) en suero, que se clasificó en: Negativo / Positivo.

- ✓ **ADN VHB** (carga viral): Cuantificación de ADN para virus de hepatitis B mediante prueba de amplificación de ácidos nucleicos. Se utilizaron técnicas de reverso transcripción por reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), utilizando los kits comercialmente disponibles (prueba COBAS AmpliPre/COBAS TaqMan HCB). Los resultados se expresaron en (UI/ml) y se consideraron dos categorías: No detectable / Detectable.
- ✓ **Anti HBsAg**: Detección del anticuerpo contra AgsHB en suero mediante kit comercial UMELISA[®] anti-HBs (SUMA, CIE).⁽⁶⁾ Los resultados fueron expresados en UI/L y se agruparon en dos categorías: No Protegido: <10 UI/L, Protegido: ≥10 UI/L
- ✓ **IgG anticore total**: Detección de anticuerpos al antígeno core del virus de la hepatitis B mediante kit comercial UMELISA[®] anti-HBc (SUMA, CIE)⁽⁶⁾, expresado en dos categorías: Negativo / Positivo.
- ✓ **Sexo**: Según sexo biológico se clasificó en: Masculino y Femenino.
- ✓ **Edad**: Según años cumplidos.
- ✓ **Tiempo de diagnóstico de la infección**: Según años cumplidos.
- ✓ **Tratamientos antivirales**: Fue evaluado en dos categorías: SI/NO. Según uso de Interferón o Análogos de nucleósido/tido, referido a fármacos análogos de nucleósidos y nucleótidos.⁽⁷⁾
- ✓ **Tiempo de tratamiento antiviral**: Según años cumplidos se agrupó en: < 1 año, 1-5 años, >5 años. Al cierre del estudio se cuantificaron los

pacientes que se mantienen bajo tratamiento para el tratamiento antiviral con análogos de nucleótidos/sidos,

- ✓ **Alanino-aminotransferasa** (ALAT): Los resultados fueron expresados en UI/L de acuerdo con los valores en suero. Las muestras fueron procesadas según el método estándar optimizado en un analizador automatizado y de acceso aleatorio para Química Clínica, Electrolitos e Inmunoensayos homogéneos (HIA). Roche/Hitachi Cobas c 311. Fue agrupada como normal (<49 UI/L) y elevada (≥49 UI/L).
- ✓ **Aspartato-aminotransferasa** (ASAT): Los resultados fueron expresados en UI/L de acuerdo con los valores en suero. Las muestras fueron procesadas con el método estándar optimizado en un analizador automatizado y de acceso aleatorio para Química Clínica, Electrolitos e Inmunoensayos homogéneos (HIA). Cobas c 311. Fue agrupada como normal (<46 UI/L) y elevada (≥46 UI/L).
- ✓ **Elastografía hepática**: Se realizó con el equipo FibroScan Echosens 402, con la sonda M, frecuencia ultrasónica 3,5 MHz. Los criterios de indicación del examen se reservaron para los pacientes con perímetro torácico entre 75 y 110cm y una distancia piel-cápsula < 2,5cm, índice de masa corporal inferior a 28 kg/m². La dureza del hígado se expresó en kilopascal (kPa) y de acuerdo con los valores de corte clásicos para esta entidad,^(8,9) se agruparon en cuatro categorías:
 - F 0-1: Fibrosis ligera o ausente: <7,2 kPa



- F 2: Fibrosis significativa: 7,2 - 8,0 kPa
- F 3: Fibrosis avanzada: 8,1 - 10,9 kPa
- F 4: Cirrosis: ≥ 11 kPa

Fases Inmunológicas: Se definieron de acuerdo con la clasificación vigente en el momento del inicio del estudio por la Asociación Europea para el estudio del Hígado (del inglés *European Association for the Study of the Liver, EASL*),⁽¹⁰⁾ cuya nomenclatura sigue vigente en la actualidad en las guías prácticas de la Asociación Americana para el estudio de las enfermedades del hígado (del inglés *American Association for the Study of the Liver Disease AASLD*).⁽⁵⁾ Las cifras de transaminasas (ALAT y ASAT) y carga viral (ADN VHB) a los que se hace referencia en cada fase fueron definidos previamente como variables independientes y la actividad necroinflamatoria fue inferida en correspondencia con el resultado de la elastografía, tal y como lo sugieren las indicaciones actuales de biopsia hepática en pacientes con infección hepática viral.⁽¹¹⁾

- Inmunotolerante: Transaminasas (ALAT y ASAT) normales y ADN VHB > 20000 UI/ml, ligera o nula actividad necroinflamatoria y fibrosis ligera o nula.
- Inmunorreactivo: Transaminasas (ALAT y ASAT) elevadas y ADN VHB < 20000 UI/ml,

RESULTADOS

La muestra de estudio estuvo integrada predominantemente por hombres, con un índice hombre/mujer de 1,6. La mediana de edad fue de 46 años y el tiempo promedio de diagnóstico de la infección fue de 11,7 años. Atendiendo al estado inmunológico, la mayor proporción de

moderada a severa actividad necroinflamatoria y presencia de fibrosis

- Infección inactiva: transaminasas normales y ADN VHB < 20000 UI/ml UI.

Se registraron las variables en una base de datos creada en EXCEL 2013, luego se procesó en SPSS versión 21.0. El análisis descriptivo de los datos se realizó mediante el cálculo de la media, la desviación estándar (DE), el intervalo de confianza para la media y la mediana (rango) para las variables cuantitativas y para las cualitativas, los números absolutos y porcentajes. En todos los análisis se consideró un nivel de significación del 5 %.

Las diferencias de medias entre los grupos de acuerdo con la fase inmunológica para la edad, tiempo de diagnóstico de la infección, elastografía y ALAT fueron realizadas mediante la prueba de Kruskal Wallis mientras que las diferencias entre los grupos para el ADN-VHB fueron calculadas mediante la prueba de medianas de muestra independientes.

La investigación fue conducida según las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) de Investigaciones, la Declaración de Helsinki en su versión del año 2014⁽¹²⁾ y recibió la aprobación del Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Gastroenterología.

pacientes, 61,9 % se encontraban en fase inactiva, le sigue en orden de frecuencia los inmunorreactivos y por último, los que se encontraron en fase inmunotolerante, para un 25,8 % y 12,3 % respectivamente. (Tabla 1).



Tabla 1. Características generales de los pacientes

Variables		N=97	%
Sexo	Masculino	60	61,9
	Femenino	37	38,1
Estado Inmunológico	Infección inactiva	60	61,9
	Inmunotolerante	12	12,3
	Inmunorreactivo	25	25,8
Edad (años)		Mediana	Rango
		46	19-84
Tiempo de diagnóstico de la infección (años)		Media	DE
		11,7	±8,9

DE: Desviación estándar

Se evaluaron 85 (87,6 %) pacientes por elastografía. En cuanto al grado de fibrosis hepática reflejan que 45 (52,9 %) pacientes evaluados se encontraba sin fibrosis o con fibrosis

ligera (F0-F1), dentro de los pacientes con fibrosis, la categoría (F4) representativa de cirrosis hepática fue la de mayor frecuencia para un 27 %. (Figura 1).

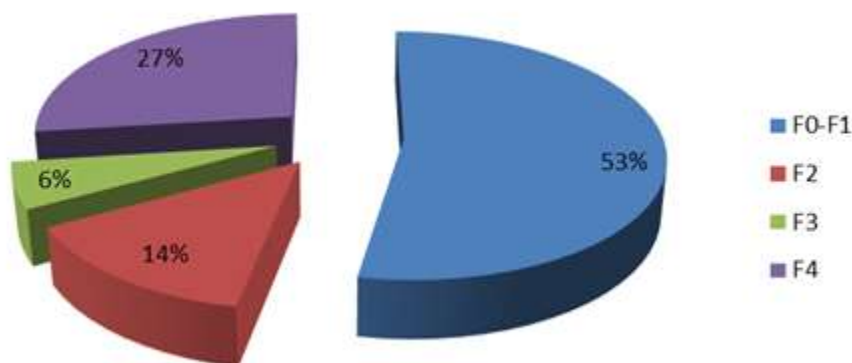


Figura 1. Grado de fibrosis por elastografía hepática

Un total de 83 (85,5 %) pacientes recibieron uno o más tratamientos antivirales, de ellos 53 (54,6 %) se mantienen bajo tratamiento actual. La lamivudina ha sido la más utilizada en 69 casos (71,1 %), seguido del interferón en 32 casos (32,9

%) (18 con interferón pegilado y 14 con interferón alfa 2b recombinante), el tenofovir en 25 casos (25,7 %) y el adefovir solo en 2 pacientes (2,1 %). (Figura 2).



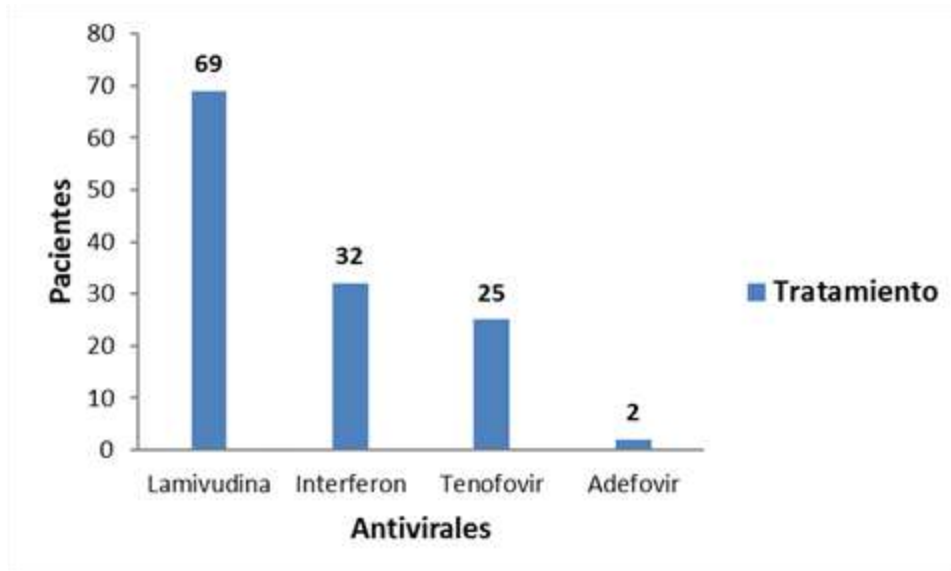


Figura 2. Tratamiento antiviral

De los 53 pacientes que se mantienen bajo tratamiento con análogos de nucleótidos/sidos, 13 de ellos (13,4 %) llevan menos de 1 año de terapia, 29 (29,8%) entre 1 y 5 años y 11 (11,3 %) más de 5 años de tratamiento. (Figura 3).

Los mayores tiempos de duración del tratamiento se registran en un rango de 5 a 8 años en su totalidad pacientes con cirrosis hepática.

Vale destacar que del total de pacientes que llevan tratamiento con tenofovir, 19 (27,5 %)

habían sido tratados previamente con lamivudina, dos de ellos además con adefovir y 8 con interferón pegilado, el cambio de terapia fue motivado por resistencias al tratamiento con lamivudina expresado clínica y virológicamente en diferentes momentos de su evolución, registrados en sus historias clínicas. En cuanto a la duración del tratamiento actual 12 pacientes, llevaban dos años de terapia, 5 un año y dos 3 años.



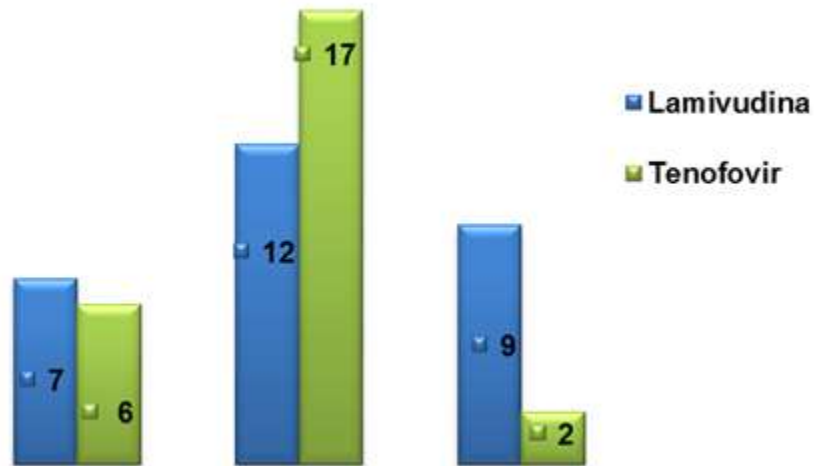


Figura 3. Tiempo de tratamiento con antivirales análogos de nucleótidos/sidos

En la tabla 2 se resumen las características biomoleculares de los pacientes del estudio. Dos de los pacientes fueron negativos para HBsAg identificados mediante ADN-VHB cuantificable. Más del 80 % presentaron niveles detectables de viremia. El 88,6 % de los pacientes presentaron

concentraciones Anti HBsAg por debajo de las 10 UI/L correspondientes a títulos no protectores tal y como se esperaba en pacientes portadores crónicos obviamente no protegidos. Otro hallazgo fue la presencia de un 10 % de pacientes con IgG anticore total negativo.

Tabla 2. Características biomoleculares

Indicador serológico/virológico		N=97	%
Antígeno de superficie del VHB (HBsAg)	Positivo	95	97,9
	Negativo	2	2,1
Títulos de ADN VHB (carga viral)	No detectable	18	18,6
	Detectable	79	81,4
Anti HBsAg	No protegidos	86	88,6
	Protegidos	11	11,4
IgG anticore total	Positivo	87	89,7
	Negativo	10	10,3

La Tabla 3 representa las características de los pacientes de acuerdo con el estado inmunológico. Se observó que la edad de los

pacientes se distribuyó sin diferencias entre los tres estados inmunológicos. Lo más representativo de estos resultados fueron las



diferencias mostradas entre los grupos según el tiempo de diagnóstico de la infección, que fue menor en los inmunorreactivos. La viremia fue mayor en los inmunotolerantes expresado en mediana de ADN-VHB en el orden de exponencial

(E)+6. El comportamiento bioquímico de la ALAT mayor de dos veces su valor normal (>2v/vn), según lo esperado, fue mayor en los inmunorreactivos.

Tabla 3. Características clínicas, bioquímicas, serológicas y moleculares

Indicador	Infección inactiva n=60		Inmunotolerantes n=12		Inmunoreactivo n=25		P
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Edad (años)	48,9	±14,9	39,2	±9,2	47,9	±16,3	0.084
Tiempo de diagnóstico de la infección (años)	13,0	±9,3	12,7	±8,7	8,2	±7,3	0,039
Elastografía (Kpa)	10,1	±10,5	7,7	±5,1	14,7	±19,0	0.538
ALAT (UI/L)	25,6	±11,3	27,6	±5,4	110,3	±142,8	<0.001
Títulos de ADN-VHB (carga viral) UI/ml	Mediana	Rango	Mediana	Rango	Mediana	Rango	<0.001
	20	1-3610	1510000	24600-1,7E+8	478000	1-1,7E+8	

DE: desviación estándar

DISCUSIÓN

El predominio de pacientes con infección crónica por virus de hepatitis B del sexo masculino, detectado en la investigación (Tabla 1), se corresponde con resultados declarados en estudios previos en diferentes poblaciones, incluyendo la cubana.⁽¹³⁾ La prevalencia de infección crónica por virus de hepatitis B hasta el año 2015 en Europa muestra que el grupo de edad de 25-34 años (33,8 %) es el más afectado.⁽¹⁴⁾ Similares resultados han sido reportados en otros trabajos con una prevalencia del 76 % en el rango de edad de 20-49 años y predominio del sexo masculino.^(15,16) De forma general una gran parte de los pacientes del

estudio se encontraban en fase inactiva de la enfermedad. Una de las explicaciones probables a este fenómeno es que la mayoría se encontraban en tratamiento con antivirales orales por más de un año, lo que se traduce en respuestas virológicas con marcada reducción de la viremia e impacto bioquímico con reducción de las cifras de transaminasas a la normalidad. De los métodos no invasivos, que incluyen las medidas de rigidez hepática y biomarcadores séricos de la fibrosis hepática, el uso de la elastografía transitoria parece ofrecer una mayor precisión diagnóstica para la detección del grado de fibrosis (Figura 1). En el estudio, los datos



obtenidos con la aplicación de esta técnica informan que más de la mitad de los pacientes presentaron ninguna o mínima fibrosis lo cual es esperado ya que la mayoría estaba en fase de portador inactivo o infección inactiva. Esto coincide con los resultados previos obtenidos por Castellanos,⁽¹³⁾ en que de los 44 pacientes a quienes se les realizó elastografía, un 63,6 % presenta F0-F1 y más de 50 % estaban en fase no replicativa.

Es de destacar que de los tratamientos recibidos por estos pacientes son los análogos de nucleótidos/nucleósidos los más utilizados (Figura 2). Ello obedece a las ventajas que ofrece esta terapia, dada su potente actividad antiviral y administración oral con buena tolerancia, y por otro lado, la disponibilidad y accesibilidad a los medicamentos que tiene la Institución y el país.

Los resultados de los principales estudios realizados hasta la fecha han demostrado una mayor inclinación al uso de los antivirales orales, en ellos se reflejan respuestas en la reducción del ADN-VHB, normalización de ALAT en diferentes proporciones porcentuales según el medicamento.^(15,17) Si bien la lamivudina no es el fármaco de elección en la actualidad por la elevada resistencia del VHB en su uso, es el más accesible por el sistema nacional de salud cubano, disponible en el cuadro básico de medicamentos.⁽¹⁸⁾

La incidencia acumulativa de resistencia a este producto se reporta en el orden de los 24 y 38 % al primer y segundo año respectivamente con ascensos progresivos hasta llegar al 70 % a los cinco años de su uso.^(10,14,17) De la muestra de estudio que se presenta se infiere la resistencia

en el 27,5 % de forma global, lo cual coincide con lo reportado para los dos primeros años de su uso, aunque no fue posible precisar con certeza la mutación característica de este evento, por cuanto se diagnosticó mediante la clínica y características virológicas.

El tratamiento por tiempo prolongado superior a los 2 o 3 años descrito en la investigación es indicativo de variantes del VHB refractarias a la terapéutica por lo que fue obligado aplicar otras opciones terapéuticas (Figura 3). Por otro lado, es vital el conocimiento de la presencia o no del Antígeno E de la hepatitis B (HBeAg) para establecer las pautas de interrupción del tratamiento,⁽¹⁴⁾ lo que fue imposible de realizar en estos casos.

Los análogos de nucleótidos/nucleósidos pueden ser interrumpidos en pacientes no cirróticos con hepatitis B crónica HBeAg positivo, después de al menos un año de la seroconversión de HBeAg y niveles indetectables de viremia y que han completado al menos 12 meses de consolidación de la terapia, siempre que se garantice un monitoreo estrecho.^(14,17) En el caso de los pacientes no cirróticos HBeAg negativos, la interrupción del tratamiento se puede considerar en aquellos que han logrado niveles indetectables de viremia de forma prolongada (3 años), de igual forma si se garantiza un monitoreo cercano, no obstante, la tasa de recaída virológica en ellos es muy alta por lo que la interrupción del tratamiento no sería una buena opción hasta tanto no haya mejores predictores de remisión virológica sostenida.

La duración del tratamiento en los pacientes de este estudio se aplicó según los resultados del



monitoreo clínico y virológico del paciente, ante el desconocimiento de la presencia o no del HBeAg la decisión de interrupción de tratamiento se particularizó. En el caso de los pacientes con cirrosis la interrupción de los análogos de nucleótidos/nucleósidos puede estar asociada con descompensación,^(3,14) incluyendo la muerte, por lo que el tratamiento debe continuarse de por vida decisión aplicada en los casos que se presentan. Actualmente, según la estrategia para tratamiento en pacientes no cirróticos, con cirrosis compensada o descompensada, se utilizan los antivirales de elevada barrera a la resistencia (Entecavir-ETV, Tenofovir, Disoproxil, Fumarato-TDF y Tenofovir Alafenamida-TAF) dada la eficacia y el perfil de seguridad a largo plazo.^(14,15,17)

Las características biomoleculares del grupo de estudio (Tabla 2), se corroboran con la literatura internacional, donde el HBeAg es el marcador de laboratorio más importante en el diagnóstico de infección crónica del VHB,^(1,3,14,15) por ende la mayoría presenta persistencia de los niveles de HBeAg como signo de replicación de la envoltura viral. La desaparición del HBeAg en pacientes con infección crónica representa el momento más próximo a la curación y refleja la existencia de un control inmunológico de la infección.

En este trabajo, la mayoría de los pacientes no sólo poseían HBeAg reactivo, también presentaron niveles detectables de viremia (ADN-VHB). Los resultados encontrados están de acuerdo con la mayoría de los estudios reportados hasta la fecha.^(14,19) Como se señaló anteriormente, una proporción de pacientes presentó HBeAg e IgG anticore total negativo,

esto puede suceder en casos muy raros, 2 % al año, con pérdida espontánea de HBsAg en pacientes con infección prolongada con o sin títulos protectores de Anti-HBsAg. En el presente estudio se observó que un 11,4 % presentó seroconversión HBsAg titulando anticuerpos para este antígeno, que puede ser entendido como un punto final óptimo, puesto que indica supresión profunda de la replicación viral del ADN-VHB y de la expresión de la proteína viral.

Son reconocidos los factores relacionados con la reactivación de la enfermedad entre los que destacan los dependientes del huésped: el sexo masculino, la edad avanzada, la presencia de cirrosis, la presencia de enfermedades que necesitan terapia inmunosupresora, los factores virológicos: cargas basales de ADN-VHB elevadas, HBeAg positivo, los genotipos no A, la coinfección por virus hepatitis C.^(14,15)

No es posible determinar con certeza los factores que influyeron en que la mayor parte de los pacientes del estudio se encontraran en la fase de inactividad viral (Tabla 3), por cuanto no se diseñó la investigación con ese fin. Vale destacar que en Cuba los reportes, en cuanto a genotipo, señalan al tipo A como más frecuente entre 92,4 % y 67 %.^(2,13)

La principal limitación del estudio fue la imposibilidad de realizar e identificar a los pacientes en cuanto a la presencia o no de HBeAg y anticuerpo anti antígeno E (HBeAc) por no disponibilidad de reactivos, ello impide el reconocimiento previo en cuanto a sus características evolutivas, respuesta a tratamiento, entre otros.

Si bien los resultados de la investigación no



pueden ser generalizados a toda la población cubana, dadas las características del muestreo en que se basa el estudio *limitado* a los pacientes atendidos en un centro de atención terciaria, al menos intenta reconocer las características de los pacientes infectados crónicos por VHB que en la actualidad son atendidos dentro del Sistema de Salud cubano. Esto último contribuye al conocimiento de esta enfermedad en el ámbito

CONCLUSIONES

La mayoría de los infectados se encuentran en fase inactiva de su enfermedad sin evidencia significativa de fibrosis hepática y con niveles de viremia bajos, en su gran mayoría han recibido o reciben tratamiento antiviral con análogos de

RECOMENDACIONES

Realizar estudios con una muestra más heterogénea de infectados crónicos y valorar el comportamiento de otras variables como

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Locarnini S, Hatzakis A, Chen D-S, Lok A. Strategies to control hepatitis B: Public policy, epidemiology, vaccine and drugs. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2015 [citado 04/06/2019]; 62(1):[S76-S86 pp.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25920093>.
2. Loureiro CL, Aguilar JC, Aguiar J, Muzio V, Pentón E, Garcia D, et al. HBV Genotypic variability in Cuba. *PloS one* [Internet]. 2015 [citado 04/06/2019]; 10(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4351247/>.

nacional ya que luego de 27 años de aplicación de la vacuna Heberbiovac, con reconocido impacto en la incidencia de infección aguda, se espera que de igual forma se reduzca la aparición de casos con infección crónica. Es por ello, que los estudios futuros deben encaminarse a identificar la prevalencia de esta infección y adoptar las medidas terapéuticas oportunas en aras de mejorar la morbimortalidad.

nucleótidos/sidos. Las características sociodemográficas no difieren de lo reportado en la literatura en esta área geográfica, predominio en el sexo masculino en edades inferiores a los 50 años.

antecedentes de vacunación contra hepatitis B, HBeAg y el daño histológico.

3. [World Health Organization](#). Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection Geneva [Internet]. Geneva: [World Health Organization](#); 2015. [citado 04/06/2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305553/>.
4. MINSAP. Anuario Estadístico de Salud 2017 [internet] La Habana: MINSAP; 2019 [citado 04/06/2019]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>.



5. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* [Internet]. 2018 [citado 04/06/2019]; 67(4):[1560-99 pp.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29405329>.
6. Gordillo Hernández A. Marcadores serológicos de infección por el virus de la hepatitis B en estudiantes de la Escuela Latinoamericana de Medicina. *Revista Archivo Médico de Camagüey* [Internet]. 2018 [citado 04/06/2019]; 22:694-707. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552018000500694&nrm=iso.
7. Sanchez Onoro M, Lopez MJ, Santana MA, Andes JM, Campelo FA. Primary antiretroviral drug resistance among patients diagnosed with HIV infection in Gran Canaria (Spain) between 2002 and 2005. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* [Internet]. 2007 [citado 04/06/2019]; 25(7):437-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17692211>.
8. Marcellin P, Zioli M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Ledinghen V, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* [Internet]. 2009 [citado 04/06/2019]; 29(2):242-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18637064>.
9. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuily N, Ripault MP, et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* [Internet]. 2012 [citado 04/06/2019]; 32(4):612-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22103765>.
10. Liver EAFTSOT. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology* [Internet]. 2012 [citado 04/06/2019]; 57(1):167-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22436845>.
11. Tapper EB, Lok AS. Use of liver imaging and biopsy in clinical practice. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 [citado 06/12/2019]; 377(8):756-68. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28834467>.
12. The Helsinki Declaration of the World Medical Association (WMA). Ethical principles of medical research involving human subjects. [Pol Merkur Lekarski](http://www.wma.net/e/ethicsprinc/04princ.htm). [Internet] 2014. [citado 04/06/2019] ;36(215):298-301. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24964504>.
13. Marlen Ivon CF, Zaily DG, Conde-Eduardo Leda Patricia DS, Enrique GG, Enrique AS, Yadina MP. Current condition of chronic hepatitis B virus infection in Cuban adults. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2017 [Internet] ;85:15-9.[citado 04/06/2019].



- Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29158854>
14. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* [Internet]. 2017 [citado 04/06/2019]; 67(2):370-98. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427875>.
15. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies, and future directions. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 [citado 04/06/2019]; 152(6):1297-309. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28219691>.
16. Wang T, Shao C, Zhang G, Xu Y. Real-time elastography (RTE): a valuable sonography-based non-invasive method for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Abdom Radiol (NY)* [Internet]. 2017 [citado 04/06/2019]; 42(11):2632-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28527146>.
17. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Jr., Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* [Internet]. 2016 [citado 04/06/2019]; 63(1):284-306. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26566246>.
18. MINSAP. Cuadro básico de medicamentos y productos naturales 2018. La Habana: MINSAP; 2018. Disponible en: https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/cuadro_basico_medicamentos_2018.pdf
19. Xu CJ, Zhang CP, Luo BF, Liu LJ, Wang YZ, Wang XH, et al. Prevalence and characterization of hepatitis B and C virus infections in a needle-sharing population in Northern China. *BMC public health* [Internet]. 2015 [citado 04/06/2019]; 15(1):460. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25933922>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

