

niveles del anticuerpo. De esto dependerá si se aplican nuevas dosis de vacunas.

Aquellos pacientes que no responde a la vacuna de HBV (anti-HBs menor de 10 IU/L, deberían ser revacunados con un curso de tres dosis usando una vacuna diferente de la que se utilizó inicialmente. Los que no responden deberían de dárseles una cuarta dosis y volverlos, de nuevo, a revalorar, más allá de 4 dosis, si no hay respuesta, el paciente debería ser informado que ellos son probablemente no inmunes y que en caso de una exposición sería al virus de Hepatitis B, se recomendaría la aplicación de inmunoglobulina para Hepatitis B .

Recomendaciones

Todos los niños debieran de recibir las vacunas en el tiempo apropiado; la mayor parte de la vacunas se pueden aplicar subcutáneamente y esto es preferible a la aplicación intramuscular; todos los pacientes con desórdenes de sangrados, deberían ser vacunados contra hepatitis A y B; los pacientes tratados con concentrados que no están inactivados para virus deberían realizárseles estudios de hepatitis A y B, antes de la inmunización.

Los pacientes que no responden a la vacuna de HBV, deberían de recibir un curso de vacuna de diferente manufactura. Los pacientes HIV positivos deberían recibir una vacuna contra la influenza en forma anual y sería conveniente que evitara la aplicación de la vacuna de polio oral, tifoidea oral, BCG y fiebre amarilla.

Lecturas recomendadas

- Goedert JJ, Eyster ME, Lederman MM, Mandalaki T, De Moerloose P, White GC 2nd. et al. End-stage liver disease in persons with hemophilia and transfusion- associated infections. Blood 2002; 100:1584-1589.
- Makris M, Conlon CP, Watson HG. Immunization of patients with bleeding disorder. Hemophilia 2003; 9,541-546.

Tamizaje por hepatocarcinoma y estrategia de seguimiento en portadores del virus de hepatitis B

(Tamizaje by hepatocarcinoma and strategy of pursuit in carriers of the virus of hepatitis B)

Javier Cabas-Sánchez

Resumen: La utilización del ultrasonido abdominal y la alfafetoproteína juntas se consideran las pruebas de tamizaje aceptadas como más útiles en el seguimiento de los portadores crónicos del virus B. Se debe separar los pacientes de alto riesgo (sexo masculino, cirróticos, historia familiar de hepatocarcinoma, mayores de 45 años) y los de bajo riesgo para determinar el tiempo de seguimiento, siendo cada 3 meses para los primeros y de cada 6 meses para los segundos. Cuando se detecte alguna imagen anormal, el uso de tomografía de 3 fases y resonancia magnética complementan la definición de las imágenes para definir una conducta terapéutica.

Descriptor: tamizaje, hepatocarcinoma, alfa feto proteína, ultrasonido abdominal

Abstract: The use of both abdominal ultrasound and alfafetoprotein is considered as one of the most useful and accepted screening tests to follow up chronic HBV carriers. High risk patients (males, cirrhotic with hepatoma family history, older than 45 years of age) and those low-risks must be separated to establish follow up time wich shold be every 3 months for the former and every 6 months for the latter. If any abnormal image is detected, the use of three dimensional tomography and magnetic resonance complement image definition to establish a therapeutic conduct.

Key words: tamizaje, hepatocarcinoma, alfafetoprotein, abdominal ultrasound

Gastroenterólogo, Hospital Clínica Católica

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/56-59
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

Tamizaje

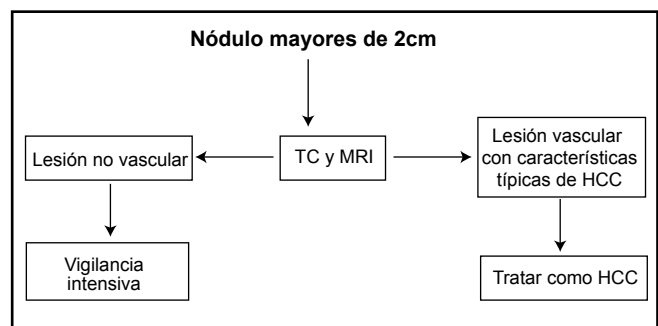
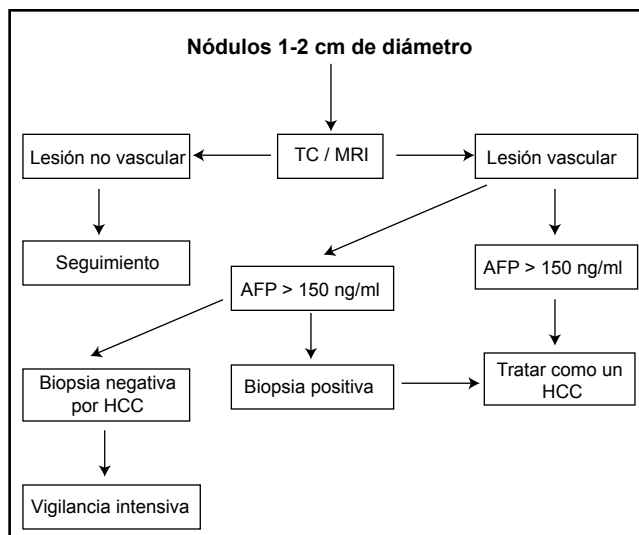
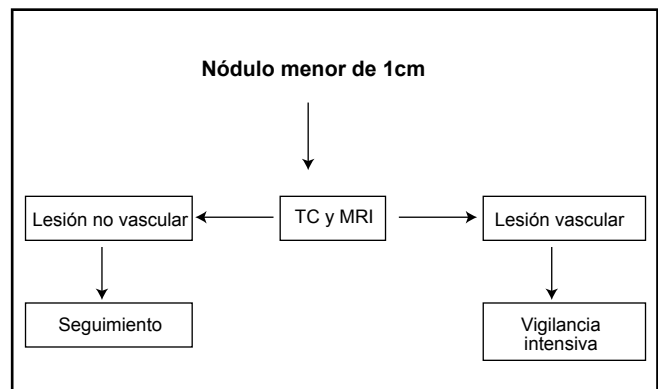
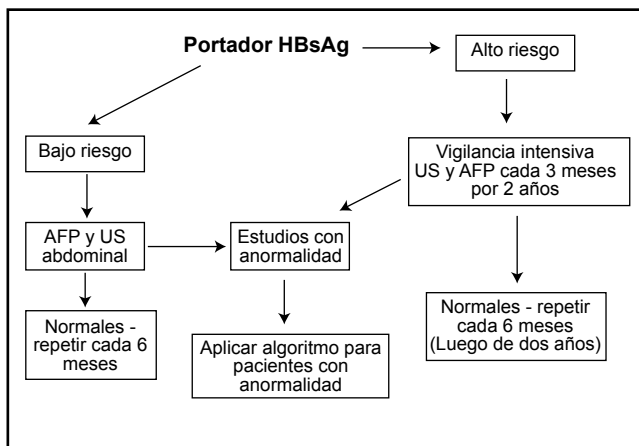
Hay considerable evidencia de que el hepatocarcinoma (HCC) puede ser detectado, tempranamente, cuando los pacientes portadores del virus de hepatitis B reciben un tamizaje periódico. La incidencia anual de HCC en este grupo está entre 1% y 6%, llegando a ser mayor en pacientes con enfermedad hepática. La Alfa-fetoproteína y el ultrasonido abdominal son ampliamente aceptados, como pruebas de tamizaje para la detección temprana del HCC.

Basados en los factores de riesgo podrían identificarse grupos de portadores, donde se puede priorizar para tamizaje por ejemplo hombres >45 años de edad, portadores de HBsAg con cirrosis o una historia familiar de HCC, sin embargo, aún en personas asintomáticas con ALT normales y con enfermedad hepática mínima o ausente, pueden desarrollar HCC. Inclusive, pacientes con una infección HBV oculta y después de un aclaramiento del HbsAg posterior a una infección, muestran un incremento en el riesgo de HCC. No se ha determinado aún la edad de comienzo para la vigilancia ni tampoco el intervalo de los

test de vigilancia sin embargo, un estudio basado en un programa de vigilancia intensiva demostró, alta incidencia de HCCs relativamente pequeños, aunque no demostró beneficio clínico en detección temprana. Con el uso generalizado de estudio de imágenes también se han incrementado el número de tumores hepáticos benignos, que pueden ocurrir con o sin enfermedad hepática subyacente sin embargo, estos tienen, en su mayoría, un curso clínico indolente a diferencia de los pacientes con HCC.

Pacientes con HCC avanzado tienen una supervivencia media menor de un año. El objetivo de un programa de vigilancia para HCC es detectar lesiones pequeñas para que mediante una intervención terapéutica, se pueda disminuir la mortalidad en una población de riesgo. Sin embargo, a pesar de los avances en las técnicas de imagen, ocurren fallas en la detección de pequeños tumores, además, después de un diagnóstico, la elección de la terapéutica entre un trasplante hepático ortotópico, resección quirúrgica y terapia local ablativa es incierta no obstante, el trasplante hepático se ha asociado a mejor tasa de supervivencia.

Algoritmo de estudio de pacientes con HBV para hepatocarcinoma.



Alfa-Feto proteína

La alfa-fetoproteína (AFP) como método de tamizaje, permite encontrar tumores pequeños (menores de 5cm) entre un 37% a un 77% de las personas que tenían hepatocarcinoma. Los niveles de AFP que aumentan persistentemente, son de mayor riesgo de HCC que un valor aislado. Algunos estudios han mostrado deficiencia en el uso de la AFP en el diagnóstico de pequeñas lesiones (entre 1 y 3cm), un aumento de la fracción de AFP-L3 puede indicar la presencia de HCC aunque la AFP total no se encuentre elevada sin embargo, este test no es ampliamente disponible además de ser muy costoso. Otros dos test serológicos han sido descritos en la vigilancia de HCC la actividad de la desgamma-carboxiprotombina y alfa-fucosidasa serica.

Ultrasonografía

El ultrasonido (US) es el método de imagen más ampliamente utilizado para vigilancia. El US cuando es usado como tamizaje ha demostrado ser mejor que los test serológicos. La sensibilidad está entre 71% y 78% y la especificidad es del 93% según algunos reportes. Entre las desventajas del US es que es altamente dependiente del operador y además, lesiones muy pequeñas pueden ser no detectadas. Además, el ultrasonido parece ser poco sensible y poco específico en detectar HCC en hígados cirróticos debido al incremento de la eco-densidad y la presencia de nódulos de regeneración. Cuando los nódulos están presentes y uno de ellos es dominante o de mayor tamaño que los nódulos contiguos, es probable, la presencia de un HCC o un nódulo displásico, aunque no se descarta la benignidad de los nódulos. Una tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (MRI) puede diagnosticar un HCC con base en la vascularidad.

Algunos autores sugieren que la combinación de US y AFP proveen un mejor beneficio que cada uno por separado. El ultrasonido y la AFP utilizado como método tamizaje cada 6 meses, permitieron detectar más casos que en el grupo control que no fue sometido a tamizaje además, el 77% de los tumores resultaron ser pequeños y el 71% fueron resecaados comparados con ninguno del grupo control. Entre estos con HCC sometidos a tamizaje, la supervivencia a un año fue del 88% y de 0 en el grupo control. Estudios clínicos basados en tamizajes periódicos utilizando AFP y US detectaron tumores pequeños entre 57% y un 83%. La edad de inicio para un periódico tamizaje y la frecuencia de los test serológicos y de imagen aún no se han establecido. Sin embargo, un programa de vigilancia intensiva en portadores de HBV de alto riesgo, detectó una gran incidencia de HCC en estadio temprano.

Seguimiento en caso de resultados anormales durante el tamizaje

Si el nivel de AFP se encuentra elevado, el siguiente paso es, usualmente, un US. Si el test es un ultrasonido

alterado, lo que continúa es, usualmente, un TC Helicoidal de tres fases o menos comúnmente un MRI. El ultrasonido es limitado en la detección de HCC, siendo de baja sensibilidad (45%) en pacientes cirróticos, y de mejor sensibilidad en pacientes no cirróticos. La tomografía computarizada es el siguiente estudio de imagen de escogencia, siendo el ideal, la TC helicoidal de tres fases: fase arterial precoz; fase arterial tardía o fase portal; fase parenquimatosa; siendo la sensibilidad de hasta 71% en la detección de HCC sin embargo, la TC es poco sensible para nódulos displásicos y lesiones menores de 2 cm. La MRI es mejor que la TC detallando la morfología del tumor. La cápsula tumoral y la cicatriz central es más frecuentemente vista en el MRI. La sensibilidad de la MRI para lesiones pequeñas es baja siendo de un 50%. Las lesiones menores de 1 cm son difíciles de diagnosticar por cualquier medio. Una imagen intensificada tempranamente, de un nódulo en la fase arterial de una TC o MRI es sugestiva de un HCC, pero también, estas pueden ser benignas como una seudolesión (seudotumor inflamatorio) de apariencia maligna, pero con histología y curso clínico benigno, también nódulos macro-regenerativos (nódulos displásicos) que ocurren en un trasfondo de un hígado cirrótico, de importancia por el riesgo de transformación maligna, además de los hemangiomas.

Diagnóstico histológico

Sin un nódulo detectado en una TC o MRI y este puede ser visto en un US abdominal, el diagnóstico puede ser posible por examen histológico. Si el nódulo no puede ser visto por ultrasonido o solo se ve en un TC en fase arterial es prácticamente imposible no ser biopsiado. Las biopsias guiadas por imagen son frecuentemente usadas para obtener tejido para diagnóstico en paciente con nódulos hepáticos sin embargo, estas pueden fallar en más del 30% de los casos. Además, las biopsias con aguja son a menudo insuficientes. La combinación de biopsia con aguja fina y aspiración con aguja fina intranodular muestran una mayor exactitud diagnóstica (92%). Si hay dos modalidades que muestran lesión vascular típica es suficiente para el diagnóstico y la biopsia no es necesaria. La combinación de una técnica de imagen positiva y una AFP >400 ng/mL es considerado como diagnóstico de HCC.

Portador inactivo

El portador inactivo es definido por la presencia de HbsAg en el suero, HbeAg no detectable, niveles bajos de HBV DNA (Menos de 100.000 copias por mL) y niveles de ALT persistentemente normales por más de 6 meses. En estos pacientes, las biopsias hepáticas muestran índices de actividad histológica menores de 3 (escala de 1 a 22). Estos pacientes tienen el riesgo de integración de DNA HBV al DNA del hepatocito, lo cual incrementa el de HCC en

estadios tardíos de la vida por tanto, debe considerarse tamizaje por HCC en estos pacientes. Estas personas podrían ser monitorizadas cada 6 a 12 meses, con determinaciones de ALT, debido a que un 30% pueden desarrollar reactivación de la hepatitis. Si los niveles de ALT aumentan 1 a 2 veces del nivel normal, debe examinarse los niveles de HBV DNA y excluir otras causas de enfermedad hepática.

Lecturas recomendadas

- Anna S. F. Lok, Brian J. McMahon. Chronic hepatitis B. AASLD Practice guidelines. En: www.aasld.org
- Bon Yoon Choi, Mindie Nguyen. The diagnosis and management of benign hepatic tumors. J Clin Gastroenterol 2005; 39: 401-412.
- Don Ganem, Alfred M. Prince. Hepatitis B virus infection –Natural history and clinical consequences. N Engl J Med 2004; 350: 1118-29.
- Hashem B, Damien B. Mallat. Management of the single liver nodule in a cirrhotic patient. J Clin Gastroenterol 2005; 39:152-159.
- Jean-Pierre Villeneuve. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. J Clin Virol 2005; 34: Suppl. 1 S139-S142.
- Mauro Manno, Caloger Camma. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: Morbidity and mortality after 30 years. Gastroenterology 2004; 127: 756-763.
- Morris S, Takayama Y. Screening and treatment for hepatocellular carcinoma. Gastroenterol Clin North Am 2004; 33: 671-691.
- Robert G. Gish. Current treatment and future directions in the management of chronic hepatitis B viral infection. Clin Liver Dis 2005; 5: 541-565.
- Tony S.K. Mok, Winnie Yeo. An intensive surveillance program detected a high incidence of hepatocellular carcinoma among hepatitis B virus carriers with abnormal alpha-fetoprotein levels or abdominal ultrasonography results. J Clin Oncol. 2005; 23: 8041-8047

Manejo cirrosis descompensada

(Handling decompensated cirrhosis)

Pablo Navarro-Castillo

Resumen: Todos los pacientes con cirrosis y ADN HBV detectable deben recibir tratamiento antiviral. Se debe iniciar tratamiento con lamiduvina o adefovir dipivoxil. El interferón alfa, en cualquier presentación, está contraindicado. Se debe realizar monitoreo constante (cada 3 meses) de niveles de ADN HBV en los pacientes con lamiduvina para detectar resistencia a la droga. Cuando reaparece el ADN HBV o aumenta el mismo en $1 \log_{10}$, se debe pensar que se está desarrollando resistencia contra lamiduvina. En caso de resistencia se debe iniciar tratamiento con adefovir dipivoxil.

Gastroenterólogo, Hospital San Rafael Alajuela

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/59-61
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

Los pacientes con adefovir dipivoxil deben tener monitoreo constante (cada 3 meses) de su función renal.

Descriptor: cirrosis, tratamiento, lamiduvina, adefovir.

Abstract: All cirrhotic patients and detectable DNA HBV must take antiviral treatment. Treatment should start with lamiduvine or adefovir dipivoxil. Alpha interferon in any presentation is contraindicated. Constant monitoring (every 3 months) of DNA HBV levels of patients with lamiduvine must be carried out to detect drug resistance. When DNA HBV reappears or increases itself in $1 \log_{10}$, it is believed that resistance against lamiduvine is being developed. In case of resistance, treatment with adefovir dipivoxil should be started (every 3 months) of their renal function.

Key words: cirrhosis, treatment, lamiduvina, adefovir.

Racionalidad para la terapia antiviral en los pacientes cirróticos

El virus de la hepatitis B (HBV) no es citopático por sí mismo, la lesión de los hepatocitos es causada, primariamente, por la respuesta inmune del huésped, la cual no es lo suficientemente fuerte para erradicar las células infectadas por virus, pero es suficiente para causar una lesión hepática. En los pacientes con cirrosis, la inflamación hepática persistente en la presencia de una masa disminuida de hepatocitos, puede llevar a la descompensación hepática.

La terapia para la hepatitis crónica asociada al HBV se dirige a una erradicación sostenida de la replicación viral y a una reducción de la inflamación y la necrosis hepática, esto para prevenir la progresión a enfermedad hepática terminal.

Adicionalmente, los pacientes con cirrosis descompensada son candidatos a trasplante hepático y la terapia antiviral tiene un rol importante en estabilizar a los pacientes, antes del trasplante, y en retrasar la necesidad del mismo. Finalmente, el control de la replicación viral antes del trasplante es un factor importante en el éxito del trasplante hepático, en los pacientes con infección por HBV.

La terapia se debe considerar en pacientes con cirrosis por HBV si hay evidencia de replicación viral (usualmente niveles $> 10^5$ copias/ml).

La terapia antiviral se ha asociado con: retardo de la progresión de la cirrosis en pacientes con enfermedad temprana, estabilización clínica y hasta mejoría en cirróticos descompensados, retardo de la necesidad de trasplante hepático en algunos candidatos al procedimiento, reducción de la recurrencia de la infección por HBV si se inició antes del trasplante y se continúa con la terapia, disminución de la recurrencia del hepatocarcinoma luego de la resección.