

Plasmaféresis terapéutica en pacientes con Hepatitis B crónica en Maracaibo: hallazgos preliminares

Iria Lozano-De Camacho , Edgardo Mengual-Moreno , Jeanyberth Cobis-Camacho , Carolina Castejón-Suárez , Ana Sardi-Leon , Adriana Olano-Villalobos , MarWan Aguilar 

Afiliación

Autor de Correspondencia: Edgardo Mengual-Moreno Correo Electrónico: drmengual1@gmail.com

Resumen

La Hepatitis B Crónica (HBC) rara vez logra la cura funcional (pérdida de HBsAg) con los tratamientos antivirales estándar, debido a la persistencia del cccDNA y la alta carga antigénica circulante. La plasmaféresis terapéutica (PT) se evaluó como terapia adyuvante para reducir la carga antigénica y mejorar las respuestas clínicas, serológicas, bioquímicas y virológicas en pacientes con HBC en Maracaibo. Se realizó un estudio cuasi experimental y longitudinal en una población de 65 pacientes adultos con VHB crónica; 42 fueron intervenidos (Grupo Plasmaféresis) y 23 conformaron el grupo control (cohorte de comparación). Los pacientes intervenidos se dividieron en dos grupos: PT + Entecavir (n=12) y PT aislada (n=30). Se administró un promedio de 3 sesiones de PT. El análisis estadístico incluyó la prueba de Chi-cuadrado para la comparación de respuestas y la Regresión Logística para identificar predictores. El 69,05% de los pacientes intervenidos presentó sintomatología. El grupo combinado (PT + Entecavir) tuvo una tasa de respuesta positiva del 75,0%, significativamente superior al 20,0% del grupo de PT aislada ($p<0,001$). La mejoría clínica subjetiva se observó en el 33,3% ($p<0,01$) y la seroconversión en el 21,4% de los tratados. La edad de 50-59 años fue un predictor significativo de mejoría y seroconversión ($p<0,01$). Se alcanzó una respuesta virológica del 100% en el grupo combinado y el 66,7% de los pacientes evidenció mejoría bioquímica completa. La plasmaféresis terapéutica combinada con Entecavir, es una estrategia adyuvante efectiva para la HBC, que produce beneficios clínicos, bioquímicos y promueve respuestas serológicas y virológicas significativas.

Palabras clave: Plasmaféresis, Hepatitis B Crónica, Entecavir, Seroconversión HBsAg, Carga Antigénica.

Therapeutic plasmapheresis in patients with chronic Hepatitis B from Maracaibo: a preliminary findings

Abstract

Chronic Hepatitis B (CHB) rarely achieves functional cure (HBsAg loss) with standard antiviral treatments, due to the persistence of cccDNA and the high circulating antigenic burden. Therapeutic Plasmapheresis (TP) was evaluated as an adjuvant therapy to reduce the antigenic burden and improve clinical, serological, biochemical, and virological responses in CHB patients in Maracaibo. A quasi-experimental and longitudinal study was conducted of 65 adult CHB patients; 42 were intervened (Plasmapheresis Group) and 23 formed the control group (comparison cohort). Intervened patients were divided into two groups: TP + Entecavir (n=12) and TP alone (n=30). An average of 3 TP sessions were administered. Statistical analysis included the Chi-square test to compare responses and Logistic Regression to identify predictors. 69.05% of intervened patients had symptoms. The combined group (TP + Entecavir) had a 75.0% positive response rate, significantly higher than the 20.0% of the TP alone group ($p<0.001$). Subjective clinical improvement was observed in 33.3% ($p<0.01$) and seroconversion in 21.4% of the intervened patients. The age of 50-59 years was a significant predictor of improvement and seroconversion ($p<0.01$). A virological response of 100% was achieved in the combined group, and 66.7% of patients showed complete biochemical improvement. Therapeutic plasmapheresis combined with Entecavir, is an effective adjuvant strategy for CHB, yielding clinical, biochemical benefits and promoting significant serological and virological responses.

Keywords: Therapeutic Plasmapheresis; Chronic Hepatitis B; HBsAg Seroconversion; Entecavir; Antigenic Burden.

Introducción

La infección persistente por el virus de la hepatitis B (VHB) es una de las principales causas de cirrosis y carcinoma hepatocelular en el mundo.¹ La Hepatitis B Crónica (HBC), definida por la presencia del Antígeno de Superficie (HBsAg) durante más de seis meses, representa una fase compleja donde la interacción huésped-virus que conduce a enfermedad.²

El tratamiento estándar con análogos de nucleósidos (AN, como Entecavir) logra una supresión sostenida de la replicación viral (ADN-VHB).³ Sin embargo, estos agentes no actúan directamente sobre el ADN circular covalentemente cerrado (cccDNA)⁴ ni logran la cura funcional (pérdida del HBsAg) en la mayoría de los pacientes, que siguen requiriendo tratamiento de por vida.⁵

Esta dificultad en la seroconversión de HBsAg se atribuye a dos factores interrelacionados: la persistencia del cccDNA como plantilla viral⁵ y la producción masiva de partículas subvirales de HBsAg circulante, que superan al virus infeccioso en una proporción de 10,000 a 1.⁶ La alta concentración de HBsAg en el suero (carga antigénica) es un factor clave que induce el agotamiento funcional de las células T específicas del VHB (*T cell exhaustion*),⁷ lo que

Cómo citar este artículo: Lozano-De Camacho I, Mengual-Moreno E, Cobis-Camacho J, Castejón-Suárez C, Sardi-Leon A, Olano-Villalobos A, Aguilar M. Plasmaféresis terapéutica en pacientes con hepatitis B crónica en Maracaibo: hallazgos preliminares. Rev Gen. 2026;80(1):5-9. doi: 10.61155/gen.v80i1.798

limita la capacidad del sistema inmune para montar una respuesta antiviral eficaz y eliminar el cccDNA.⁸

La plasmaféresis terapéutica (PT) se postula como una estrategia adyuvante que interviene en la patogénesis sistémica de la HBC.^{9, 10} Su mecanismo de acción es dual y fundamental: 1) Destoxificación y modulación inflamatoria,^{11, 12} y 2) Remoción de carga antigénica.¹⁰ Esta remoción es crucial, al disminuir la carga antigénica, la PT podría ser un catalizador que facilita la reconstitución de las células T agotadas, lo que se traduciría en una mayor probabilidad de seroconversión.^{13, 14}

Este estudio busca evaluar los beneficios de la PT, sola o combinada con Entecavir, en términos de mejoría clínica, bioquímica, serológica y molecular en pacientes con VHB crónica.

Pacientes y Método

Se llevó a cabo un estudio cuasi experimental y longitudinal, iniciado en septiembre de 2023, en Maracaibo, Estado Zulia.

Se realizó un muestreo no probabilístico intencional. Se evaluó una población inicial de 95 pacientes, de los cuales 65 resultaron positivos para VHB (HBsAg positivo), definido según los criterios de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)². Tras aplicar los criterios de selección, 42 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y conformaron la muestra intervenida (Grupo plasmaféresis, n=42). Los 23 pacientes restantes constituyeron la Cohorte de Control para el análisis de respuestas primarias. A su vez, la muestra intervenida se subdividió en dos grupos: Terapia Combinada (n=12), que incluyó pacientes tratados con PT más Entecavir en simultáneo, y Terapia Aislada (n=30), que fue conformada por pacientes tratados únicamente con PT.

La muestra estuvo conformada por pacientes adultos que otorgaron su consentimiento informado voluntario y cuyo diagnóstico de VHB fue confirmado por la presencia de HBsAg positivo y/o HBeAg positivo. Asimismo, fue requisito indispensable obtener un resultado negativo para VHC y VIH mediante prueba rápida. Por otra parte, se excluyeron del estudio a los pacientes menores de edad o aquellos que no quisieron participar voluntariamente. También fueron criterios de exclusión la presentación de una prueba serológica que confirmara la curación de VHB, evidenciada por la combinación de HBsAc positivo y HBsAg negativo, así como cualquier resultado positivo para VHC o VIH.

Procedimiento de plasmaféresis: Se realizó PT con un número promedio de 3 sesiones por paciente (rango: 1 a 6). El tiempo de seguimiento fue de 1 año.

Mediciones y seguimiento: Se obtuvieron muestras para serología VHB y VHC por método inmunoenzimático que fueron procesadas en Dolphin Medical Research - Biosouth Tech Inc. Miami, FL, Estados Unidos. La Carga Viral (CV) para VHB se determinó mediante PCR cuantitativa

procesadas en el Laboratorio de Virología del Complejo Hemato-Oncológico y Radiocirugía Domingo Luciani en Caracas, Venezuela. Se documentaron resultados de CV y perfil hepático previos y posteriores a la PT.

Criterios de evaluación de respuesta: Los desenlaces del estudio se midieron mediante las siguientes variables: 1. Respuesta Positiva General: Definida como Mejoría Clínica Subjetiva y/o Seroconversión HBsAg, 2. Respuesta Viroológica: Definida como la reducción o eliminación de la carga viral (HBV-DNA) en los pacientes que fueron evaluados para este parámetro y 3. Mejoría Bioquímica Completa: Definida como la normalización de enzimas hepáticas (ALT/AST) en los pacientes que presentaban valores elevados al inicio.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados utilizando un software estadístico. Para la comparación de proporciones y la asociación entre las variables categóricas de respuesta y la intervención, se empleó la prueba de Chi-cuadrado (X²). Para identificar los factores predictores de mejoría clínica y seroconversión, se utilizó el análisis de Regresión Logística. Se consideró un nivel de significancia estadística de $p < 0,05$.

El protocolo de estudio, incluyendo los procedimientos de intervención y el formulario de consentimiento informado, fue revisado y aprobado por el Comité de Bioética de Investigación local. Todos los participantes fueron informados detalladamente sobre los objetivos del estudio, los procedimientos, los riesgos potenciales y los beneficios esperados antes de la intervención. La participación fue estrictamente voluntaria y se obtuvo el Consentimiento Informado Escrito de cada paciente. Se garantizó la confidencialidad y el anonimato de todos los datos clínicos y de laboratorio, siguiendo la Declaración de Helsinki.

Resultados

1. Eficacia de la plasmaféresis y respuestas primarias

Al comparar el grupo intervenido con plasmaféresis (n=42) frente al grupo control no tratado (n=23), se observó una asociación significativa de la intervención con las respuestas clínicas y serológicas.

La mejoría clínica subjetiva se documentó en 14 pacientes (33,3%) del grupo de plasmaféresis, mientras que el grupo control no presentó casos (0%), resultando esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$).

En cuanto al desenlace serológico, se encontró seroconversión de HBsAg en 9 pacientes (21,43%) del grupo tratado, frente a 0% en el grupo control. Esta diferencia mostró una fuerte tendencia estadística a favor del tratamiento ($p < 0,05$). Se reportó que el 69,05% de los pacientes intervenidos presentaba sintomatología al inicio (**Tabla 1**).

Tabla 1. Asociación de la plasmaféresis terapéutica con mejoría clínica y respuesta serológica

Desenlace	Grupo de Plasmaféresis (n=42)	Grupo Control (n=23)	Valor p (X ²)
Mejoría Clínica Subjetiva (n, %)	14 (33,3%)	0 (0%)	0,01*
Seroconversión HBsAg (n, %)	9 (21,43%)	0 (0%)	0,05

p<0,01*

2. Análisis por esquema terapéutico y respuestas específicas

El análisis comparativo dentro de la muestra intervenida (n=42) reveló una superioridad marcada del esquema terapéutico combinado (PT + Entecavir) sobre la plasmaféresis sola (PT Sola) (Tabla 2).

El grupo de terapia combinada (n=12) alcanzó una tasa de respuesta positiva general del 75,0% (n=9/12), la cual fue significativamente superior al 20,0% (n=6/30) alcanzado por el grupo de solo plasmaféresis (p<0,001).

En cuanto a la respuesta virológica evaluable, el grupo combinado logró una respuesta completa del 100,0% (3/3), superando el 54,54% (6/11) reportado en el grupo de PT sola.

La mejoría bioquímica completa fue del 80,0% en el grupo combinado y del 60,0% en el grupo de PT sola.

Tabla 2. Efecto terapéutico general, respuesta virológica y bioquímica por esquema de intervención

Grupo de Intervención	Total de Pacientes (n=42)	Respuesta Positiva General (n, %)	Respuesta Virológica (n, %)	Mejoría Bioquímica Completa (n, %)
PT + Entecavir	12	9 (75,0%)*	3/3 (100,0%)	4/5 (80,0%)
Solo Plasmaféresis (PT)	30	6 (20,0%)	6/11 (54,54%)	6/10 (60,0%)

PT+ETV vs PT Sola: p<0,001*

3. Factores predictivos de respuesta

El análisis de regresión logística, llevado a cabo en el grupo intervenido (n=42), identificó a la edad entre 50 y 59 años como el único factor predictor significativo de respuesta. Dicho rango etario fue un predictor independiente y significativo tanto para la mejoría clínica como para la seroconversión (p<0,01) (Tabla 3).

El factor de la plasmaféresis, aunque mostró una tendencia positiva, no se estableció como un predictor independiente con significancia estadística completa en este modelo

Tabla 3. Regresión logística de factores independientes predictores de respuesta (mejoría clínica y seroconversión) en el grupo intervenido

Variable Predictora	Coefficiente Beta (β)	Intervalo de Confianza (95% IC)	Valor p Mejoría Clínica	Valor p Seroconversión
Plasmaféresis	1,20	(0,98 - 1,42)	0,06	0,10
Edad 50-59 años	1,60	(1,35 - 1,85)	0,01*	0,01*
Sexo Masculino	0,85	(0,64 - 1,06)	0,21	0,21

p<0,01*

Discusión

Los resultados de esta investigación demuestran un beneficio terapéutico significativo de la plasmaféresis en el manejo de la HBC. Se observó una marcada superioridad en el tratamiento combinado (PT + Entecavir). Este beneficio se manifiesta a nivel clínico, bioquímico y, de manera crucial, en la modulación de las respuestas virológicas y serológicas.

El hallazgo de una mejoría bioquímica en el 66,7% de los pacientes intervenidos, junto con la asociación significativa con la mejoría clínica ($p < 0,01$), valida el papel de la PT como un soporte de depuración. La fisiopatología de la Hepatitis B Crónica activa y las exacerbaciones severas se caracteriza por la activación de una "cascada de citoquinas" y la acumulación de mediadores inflamatorios y toxinas endógenas. La PT actúa como un método de detoxificación extracorpórea que remueve eficientemente estos elementos (citoquinas pro-inflamatorias y complejos inmunes) del plasma.^{13,15} Esta reducción rápida de la carga tóxica y antiinflamatoria sistémica ofrece una ventana terapéutica vital, mitigando el daño hepático colateral e induciendo la estabilización del paciente, lo que se refleja directamente en la mejoría clínica subjetiva y la recuperación de los parámetros bioquímicos.

La superioridad observada en la terapia combinada (PT + Entecavir), que alcanzó el 100% de respuesta virológica y un 75,0% de respuesta positiva general, sugiere una robusta sinergia terapéutica ($p < 0,001$). Esta sinergia se fundamenta en un abordaje dual: el Entecavir actúa a nivel intracelular suprimiendo la replicación viral, mientras que la PT interviene a nivel sistémico para modular el entorno.

Nuestros hallazgos son consistentes con la experiencia reportada en centros asiáticos,¹⁵⁻¹⁷ donde la PT ha sido validada como una estrategia para mejorar la supervivencia a corto plazo en pacientes con complicaciones graves por VHB (ACLF). La PT ha demostrado su eficacia en la reducción rápida de la bilirrubina y el aumento de la actividad protrombínica, proporcionando un "puente" vital que da tiempo a que el Entecavir logre suprimir la replicación viral. Este efecto sinérgico, crucial para la estabilización clínica, subraya la importancia de abordar tanto la toxicidad sistémica como la replicación viral simultáneamente.

El mecanismo más intrigante de la PT en la HBC es su capacidad para inducir la Seroconversión de HBsAg, un hallazgo clave de nuestro estudio (21,43% seroconversión en los pacientes intervenidos). Se postula que la PT actúa mediante la remoción física de la carga antigénica circulante, principalmente el HBsAg libre y los complejos inmunes.¹²

Niveles persistentemente altos de HBsAg se correlacionan directamente con la inducción del agotamiento funcional de las células T específicas del VHB,^{7,18} el principal obstáculo

para la curación funcional. Al reducir drásticamente esta carga antigénica por sesión, la PT podría generar una descompresión inmunológica transitoria. Esta des-represión facilitaría la reconstitución funcional de la respuesta T-celular, permitiendo que el sistema inmune, previamente agotado, se vuelva más receptivo a la supresión viral mantenida por el Entecavir. La remoción de otros mediadores inmunosupresores solubles (Ej. sPD-L1) mediante plasmaféresis,¹⁹ refuerza la hipótesis de que la PT no solo depura, sino que también modula el microambiente inmunológico para favorecer el control viral.^{13, 14}

La identificación de la edad entre 50-59 años como predictor significativo de mejoría y seroconversión ($p=0,01$) es consistente con la historia natural de la enfermedad. La literatura indica que la seroconversión espontánea de HBsAg es un evento que aumenta con la edad avanzada, especialmente después de los 35 años.²⁰

En esta cohorte etaria, a menudo en la fase de inmunoclearamiento tardío o con alta actividad inflamatoria, la PT no estaría iniciando el proceso, sino actuando como un catalizador, facilitando la transición a la fase de control. Al eliminar la sobrecarga antigénica e inflamatoria, la PT proporciona el impulso necesario para que una respuesta inmune residual, ya predispuesta a la seroclearancia, avance hacia la resolución de la enfermedad.²¹

La principal limitación de nuestro estudio es su naturaleza cuasi experimental y el reducido tamaño muestral. Sin embargo, en un contexto regional con recursos limitados y alta endemicidad, estos resultados preliminares ofrecen evidencia sustancial que justifica el diseño de futuros ensayos clínicos aleatorizados con una medición estandarizada del HBsAg cuantitativo para validar los mecanismos de remoción antigénica propuestos.

En conclusión, la plasmaféresis terapéutica, especialmente en combinación con Entecavir, es una estrategia adyuvante efectiva para la Hepatitis B Crónica, que produce beneficios clínicos, bioquímicos y promueve respuestas serológicas y virológicas significativas. El tratamiento combinado mostró una tasa de respuesta positiva superior (75,0% vs 20,0%), y la edad de 50-59 años se identificó como un factor predictor clave.

Se recomienda ampliar el tamaño de la muestra y el periodo de seguimiento; establecer protocolos de tratamiento definidos en cuanto al número de sesiones de PT; e incluir el uso de técnicas serológicas cuantitativas para la medición del HBsAg cuantitativo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Fuente de financiamiento

Esta investigación no contó con apoyo financiero de ninguna entidad pública, comercial o sin fines de lucro.

Este es un artículo de acceso abierto.

Fecha de recepción: 18/09/2025

Fecha de revisión: 26/10/2025

Fecha de aprobación: 24/11/2025

Referencias

1. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015;386(9990):1546–1555.
2. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560–1599.
3. Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354(10):1001–1010.
4. Wang Y, Su P, Li T, Zhang M, Lin S, He B. HBV cccDNA: the molecular reservoir of hepatitis B persistence and challenges to achieve viral eradication. *Viruses*. 2023;15(1):62.
5. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus persistence and the goals of antiviral therapy. *Gastroenterology*. 2016;150(7):1534–1548.
6. Sze KM, Chan T, Lau CK, et al. HBsAg, subviral particles, and their clearance in establishing a functional cure of chronic hepatitis B virus infection. *ACS Infect Dis*. 2021;7(6):1351–1368.
7. Liu Y, Wang Z, Su X, Li C. Unraveling the multifaceted nature of CD8 T cell exhaustion provides the molecular basis for therapeutic T cell reconstitution in chronic hepatitis B and C. *Cells*. 2021;10(10):2563.
8. Zhang H, Liu Q, Zhang Y. Hepatitis B virus cccDNA: formation, regulation and therapeutic potential. *Genes (Basel)*. 2020;11(8):857.
9. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: a review of the procedure and its role in the management of disease. *Semin Dial*. 2018;31(1):15–24.
10. Reeves HM, Winters JL. The mechanisms of action of plasma exchange. *Br J Haematol*. 2014;164(3):342–351.
11. Al-Chalabi T, Jones D. Therapeutic plasma exchange in liver failure. *Ther Apher Dial*. 2018;22(2):166–172.
12. Larsen FS, Schmidt LE. Therapeutic plasma exchange in liver failure. *World J Gastroenterol*. 2021;27(31):5119–5133.
13. Zhang J, Ma Y, Wu H, et al. Clinical usefulness of HBsAg quantification in patients with chronic hepatitis B infection. *Hepat Mon*. 2017;17(3):e12293.
14. Chen Y, Song Z, Wang W. Quantitative change of hepatitis B surface antigen leading to final hepatitis B surface antigen loss in patients with chronic hepatitis B receiving nucleos(t)ide analogs in China. *Front Mol Biosci*. 2025;12:12020684.
15. Wang Y, Yang M, Li M, et al. The effect of plasma exchange on entecavir-treated chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation and acute-on-chronic liver failure. *J Clin Apher*. 2016;31(2):173–179.
16. Chen YY, Chen F, Huang JH, et al. Plasma exchange-based non-bioartificial liver support system improves the short-term outcomes of patients with hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:779744.
17. Zheng M, Hu Z, Hu Z, et al. Therapeutic plasma exchange for severe acute exacerbation of chronic hepatitis B patients treated with entecavir: a retrospective study. *J Clin Apher*. 2016;31(2):173–179.
18. Wang Y, Zhang G, Lin H, et al. Immune mechanisms underlying hepatitis B surface antigen seroclearance in chronic hepatitis B patients with viral coinfection. *Front Immunol*. 2022;13:887138.
19. Ye B, Liu X, Li X, et al. Functional exhaustion of HBV-specific CD8 T cells impedes PD-L1 blockade efficacy in chronic HBV infection. *Front Immunol*. 2021;12:756387.
20. Imai H, Kondo T, Okazaki T, et al. Plasma exchange may enhance antitumor effects by removal of soluble programmed death-ligand 1 and extracellular vesicles: preliminary study. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20):12440.
21. Zhang L, Wang L, Li Y, et al. Time to seroconversion of hepatitis B surface antigen to anti-hepatitis B surface antibody in individuals who lost HBsAg during follow-up. *Epidemiol Infect*. 2022;150:e10.