

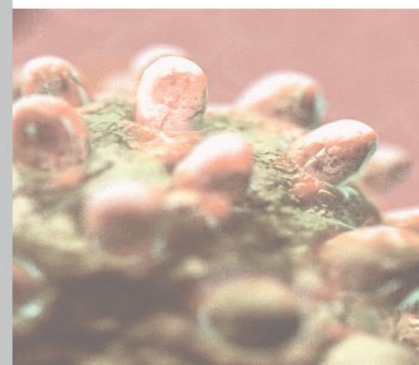


Ministerio de  
Salud

Gobierno de Chile

Guía Clínica AUGE  
Manejo y Tratamiento  
de la Infección por Virus de la  
Hepatitis B (VHB)

Serie Guías Clínicas MINSAL, 2013



Ministerio de Salud. Guía Clínica de Manejo y Tratamiento de la Infección por Virus de la Hepatitis B (VHB).  
Santiago, Minsal, 2013

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de  
diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN .....

Fecha 1ª Edición: 2010

Fecha 2ª Edición y publicación: 2013

## ÍNDICE

RESUMEN GUÍA DE MANEJO PACIENTE HBsAg POSITIVO .....	7
Flujograma 1. Manejo de la hepatitis crónica HBeAg positiva y negativa .....	9
Flujograma 2. Seguimiento intratratamiento de pacientes con hepatitis crónica por VHB que se tratan con antivirales orales <sup>48</sup> .....	10
.....	10
Flujograma 3. Tratamiento en coinfectados VIH/VHB.....	11
Flujograma 4. Flujo de Atención de Personas con VHB.....	12
Flujograma 5. Algoritmo de manejo de accidente cortopunzante con una persona HBsAg Positivo.....	13
RECOMENDACIONES CLAVE .....	13
USUARIOS A LOS QUE ESTÁ DIRIGIDA LA GUÍA.....	16
ALCANCE DE LA GUÍA .....	16
OBJETIVOS.....	16
1. INTRODUCCIÓN.....	18
1.1. Descripción y epidemiología de la Infección por Virus de la Hepatitis B .....	18
2. RECOMENDACIONES DE LA GUÍA.....	27
2.1. Diagnóstico y tamizaje de la Infección por Virus de la Hepatitis B.....	28
2.3 Indicaciones de biopsia hepática en pacientes con hepatitis B crónica.....	32
3. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VHB .....	34
3.1. Tratamiento de la infección por VHB, ¿a quiénes tratar? .....	35
3.1.1 Paciente en fase de inmunotolerancia: .....	35
3.1.2 Paciente en fase de hepatitis crónica (fase inmunoactiva/ inmunoeliminación):.....	35
3.1.3 Paciente en fase de portador inactivo (fase de inmunocontrol):.....	35
3.2 Agentes inmunomoduladores y antivirales disponibles en el tratamiento de la infección crónica por VHB .....	37
.....	37
3.3. Elección de terapia en pacientes con infección crónica por VHB .....	38
3.4. Pautas, dosificación y duración del tratamiento de la infección crónica por VHB.....	40
3.5. Resistencia a antivirales .....	41
3.6. Tratamiento de la infección crónica por VHB .....	42

3.7. Tratamiento de la infección aguda grave y no grave por VHB .....	43
3.8. Tratamiento de la infección por VHB en personas con cirrosis .....	44
4. SEGUIMIENTO DE PACIENTES EN TRATAMIENTO POR HEPATITIS B CRÓNICA.....	48
5. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB EN NIÑOS .....	52
5.1. Pacientes pediátricos susceptibles de tratamiento.....	53
5.2. Antivirales aprobados e Interferón .....	54
5.3. Antivirales Orales: Lamivudina, Adefovir Y Entecavir y Combinaciones .....	55
6. TRASPLANTE HEPÁTICO (TH) E INFECCIÓN POR VHB.....	57
7. MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB.....	60
8. HEMOFILIA Y VHB.....	63
9. VHB EN EMBARAZADAS.....	64
10. VHB EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL, HEMODIÁLISIS (HD) Y TRASPLANTE RENAL.....	68
11. VHB Y COINFECCIÓN CON OTROS VIRUS .....	74
11.1 Coinfección VHB y VIH.....	74
11.2 Coinfección simultánea VHB Y VHC en el paciente VIH.....	76
11.3 Coinfección VHB Y VHC .....	76
11.4 Coinfección VHB Y VIRUS DELTA (D).....	77
12. VHB EN ESTADOS DE INMUNOSUPRESIÓN, QUIMIOTERAPIA Y TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA.....	79
12.1. Hepatitis por VHB en estados de inmunosupresión, quimioterapia y trasplante de médula ósea.....	79
12.2 Pacientes con Anti-core VHB en estados de inmunosupresión, quimioterapia y trasplante de médula ósea.....	79
13. MANEJO DE ACCIDENTES CORTOPUNZANTES CON PERSONAS CON VHB .....	81
14. MEDIDAS DE PREVENCIÓN DE INFECCIÓN POR VHB.....	84
15. EQUIPO DE TRABAJO.....	85
16. METODOLOGÍA.....	90
16.1 Declaración de conflictos de interés .....	90
16.2. Revisión sistemática de la literatura .....	90
16.3. Formulación de las recomendaciones.....	91
16.4. Validación de la guía .....	91
16.5. Vigencia y actualización de la guía .....	91

16.6. Implementación.....	92
ANEXO 1. Declaración Enfermedades de Notificación Obligatoria (ENO) .....	104
ANEXO 2. Formato de reporte de brote de Hepatitis B.....	105
ANEXO 3. Formulario de envío de muestra. Laboratorio de Virología ISP.....	108
ANEXO 4: Ficha clínica de ingreso para tratamiento de pacientes HBsAg positivos .....	109
ANEXO 5. Hoja de seguimiento de paciente HBeAg positivo en tratamiento con antiviral oral (con análogos nucleós(t)idos).....	111
ANEXO 6. Hoja de seguimiento de paciente HBeAg negativo en tratamiento con antiviral oral (con análogos nucleós(t)idos).....	112
ANEXO 7. Hoja de seguimiento de paciente en tratamiento con Peg-Interferón.....	113
ANEXO 8: Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación.....	114
ANEXO 9. Abreviaturas y Glosario de Términos.....	115
18. REFERENCIAS.....	118

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Definiciones clínicas y serológicas en la infección por VHB.....	92
Tabla 2. Evaluación y seguimiento del paciente con hepatitis crónica por VHB .....	93
Tabla 3. Puntaje de Knodell (HAI) para evaluar necro-inflamación y fibrosis en la biopsia hepática <sup>48,49</sup> .....	94
Tabla 4. Clasificación de la biopsia hepática por METAVIR (actividad histológica y fibrosis) <sup>50</sup> .....	95
Tabla 5. Clasificación de Child- Pugh de gravedad de enfermedad hepática.....	95
Tabla 6. Indicación general de tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis crónica por VHB y carga viral > 2.000 UI/mL.....	96
Tabla 7. Medicamentos antivirales aprobados en el tratamiento de HVB.....	96
Tabla 8. Efectos adversos de Peg-Interferón- $\alpha$ en pacientes con VHB.....	97
Tabla 9. Seroconversión de HBeAg, supresión viral y tasas de resistencia viral frente a la terapia prolongada en infección crónica por VHB <sup>5,9,35</sup> .....	97

Tabla 10. Resultados clínicos, bioquímicos y virales de medicamentos usados en la infección crónica por VHB5,9,35.....	98
Tabla 11. Recomendación de la terapia inicial basado en características generales del paciente5,9,35 .....	99
Tabla 12. Principales características (ventajas y desventajas) de PEG-IF en comparación a análogos nucleós(t)idos en el tratamiento de hepatitis crónica por VHB5,9,35 .....	99
Tabla 13. Ajuste de dosis de análogos nucleósidos según función renal5,9,35 .....	100
Tabla 14. Terminología relacionados a respuesta a terapia antiviral, y resistencia a nucleós(t)idos orales previos5, 9,35,79,80.....	101
Tabla 15. Resistencias cruzadas a diferentes antivirales de las cepas/variantes del VHB con resistencias. 5, 9,33,79,80 .....	102
Tabla 16. Opciones terapéuticas en pacientes con resistencia a antivirales5, 9,35,79,80.....	102
Tabla 17. Recomendaciones de tratamiento para la cirrosis por VHB (HBeAg positivo o HBeAg negativo).....	103

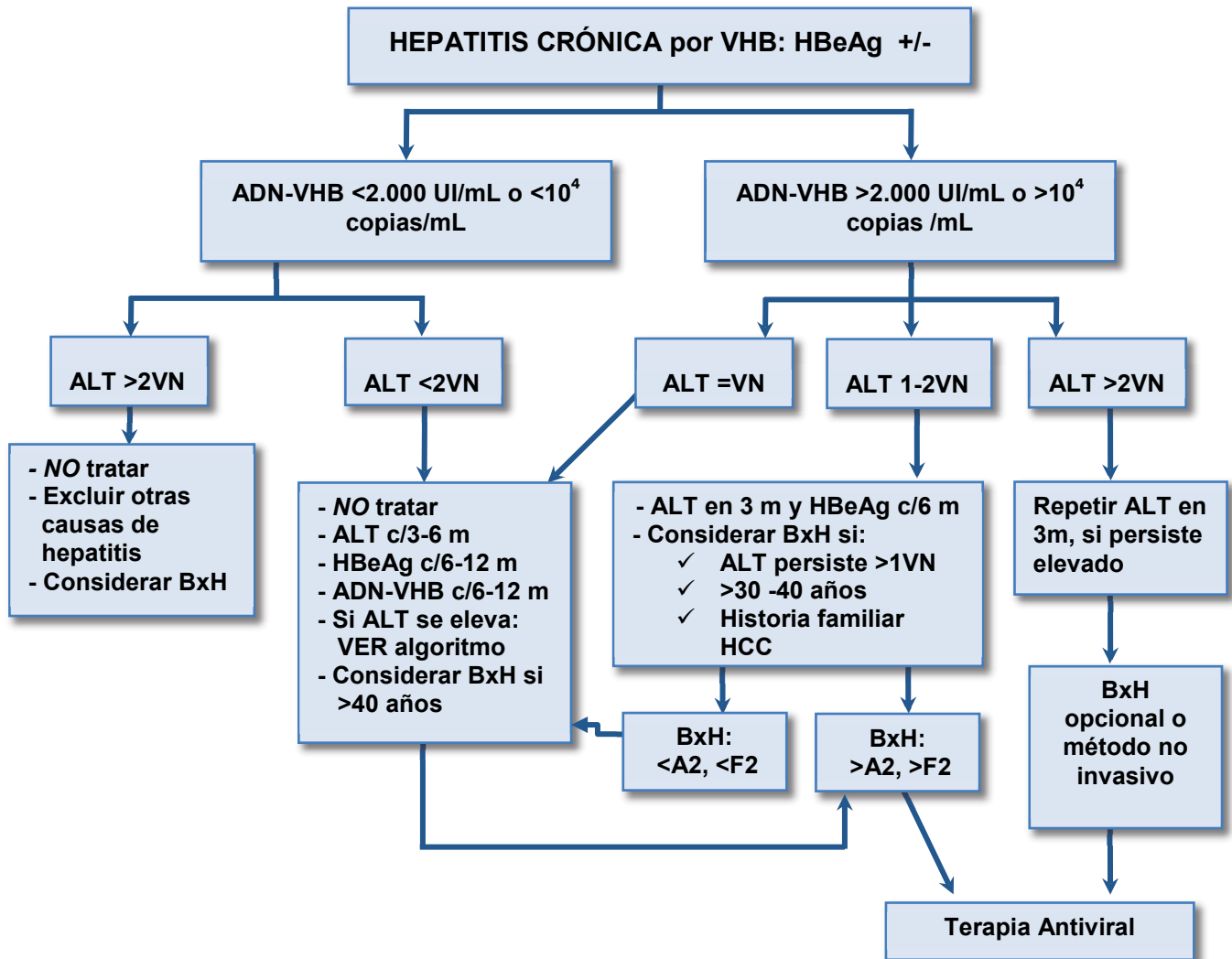
## RESUMEN GUÍA DE MANEJO PACIENTE HBsAg POSITIVO

1. Si la determinación de HBsAg es positiva.
  - Confirmación de la infección por virus de hepatitis VHB.
  - La muestra de tamizaje HBsAg (+) se envía al ISP para confirmación.
2. Se debe definir si el paciente tiene una hepatitis aguda o crónica (Cuadro clínico, duración de presencia HBsAg > 6 meses, nivel de aminotransferasas [AST/ALT], Anti-HB core IgM).
3. En caso de hepatitis aguda o crónica por VHB: "Consejería y educación".
  - Identificación, estudio y vacunación de contactos sexuales /otros.
  - Estudio VIH (inicial y repetir a las 6-8 semanas).
4. En caso de hepatitis aguda por VHB.
  - Manejo sintomático y seguimiento con exámenes hasta demostrar curación a los 6 meses (HBsAg negativo / Anti HBsAg positivo) o demostrar que paciente tiene una hepatitis crónica (HBsAg positivo > 6 meses).
  - Tratamiento antiviral oral inmediato sólo en caso de hepatitis aguda grave (INR > 1,5) o fulminante (INR > 1,5 asociado a encefalopatía hepática).
  - En caso de hepatitis fulminante, y de no haber contraindicación, el paciente además debe ser derivado precozmente a un centro hospitalario que cuente con Unidad de Trasplante Hepático o esté cercano a uno de ellos (Santiago o Concepción).
5. En caso de hepatitis crónica por VHB.
  - Estudio y evaluación del paciente con hepatitis crónica por VHB. **(Tabla 2).**
  - Solicitar estudio con ELISA para VIH y VHC.
  - Seguimiento de hepatocarcinoma (Ecografía cada 6-12 meses).
  - Si se trata de un niño, derivar a Gastroenterólogo Pediatra, si es un adulto a Gastroenterología, Medicina Interna o infectología.
  - Definir si requiere terapia antiviral o no. **(Tabla 6 y Flujograma 1).**
  - Debe considerarse para tratamiento a todo paciente con hepatitis B crónica y con riesgo de progresión de la enfermedad hepática, en especial: **(Flujograma 1).**
    - Pacientes con ALT persistentemente elevadas (ALT > 1-2 veces lo normal) y/o
    - Biopsia hepática que demuestre necroinflamación al menos moderada ( $\geq 4/18$  Knodell) o fibrosis al menos moderada ( $\geq F2/4$ ) y/o
    - Carga viral > 2.000 UI/mL tanto en pacientes con HBeAg positivo como HBeAg negativo. **(Flujograma 1)** En estos casos tratar con antivirales orales o Peg-Interferón **(Tabla 7, 9, 10, 11, 12)** y ajustando dosis según función renal **(Tabla 13).**

6. En caso de cirrosis hepática por VHB.
  - Solicitar estudio con ELISA para VIH y VHC.
  - Estudio de evaluación del paciente con hepatitis B. **(Tabla 2)**.
  - Seguimiento de hepatocarcinoma (Ecografía cada 6–12 meses).
  - Definir si presenta una cirrosis compensada o descompensada.
  - En general:
    - Los pacientes con cirrosis hepática compensada y carga viral > 2.000 UI/mL, deben ser tratados con antivirales orales potentes (entecavir o tenofovir). Algunos expertos recomiendan tratar con antivirales orales con cualquier nivel de carga detectable.
  - Si la cirrosis es avanzada (Child-Pugh B-C) o está descompensada (ascitis, encefalopatía, etc.), derivar a un Centro de Trasplante e iniciar inmediatamente terapia con antiviral oral potente (entecavir o tenofovir) sin importar la carga viral (sea positiva o negativa) y no usar Peg-Interferón por riesgo de descompensar al paciente con la terapia.
  - En los pacientes con cirrosis, se debe tener particular cuidado, con la posibilidad que el antiviral oral se asocie a deterioro de la función renal o acidosis láctica.
7. En caso que la detección sea de un donantes de sangre.
  - Servicio de Sangre: confirmar en ISP la infección por VHB. Policlínico Gastroenterología/Medicina Interna: Evaluar y educar al paciente sobre su patología.
  - Estudio de evaluación del paciente con hepatitis B. **(Flujograma 1)**.
  - Definir si requiere terapia antiviral o no. **(Tablas 6 y Flujograma 1)**.
8. En caso de punción accidental con sangre contaminada con VHB. **(Anexo 6)**
  - El riesgo de transmisión del VHB es de 25–30% (con aguja de lumen), si el paciente no ha sido vacunado previamente.
  - El riesgo de transmisión es cercano a 0% si el paciente está vacunado con niveles de anticuerpos adecuados (Anticuerpos anti-HBsAg o AUSAB > 10 UI/ml).
  - Si el paciente no está inmunizado, se recomienda realizar vacunación inmediata (3 dosis) y administración de inmunoglobulina.
9. Objetivo del tratamiento de hepatitis crónica por VHB.
  - Lograr la supresión viral prolongada y así evitar la progresión de la enfermedad hepática hacia cirrosis, hepatocarcinoma o la muerte.

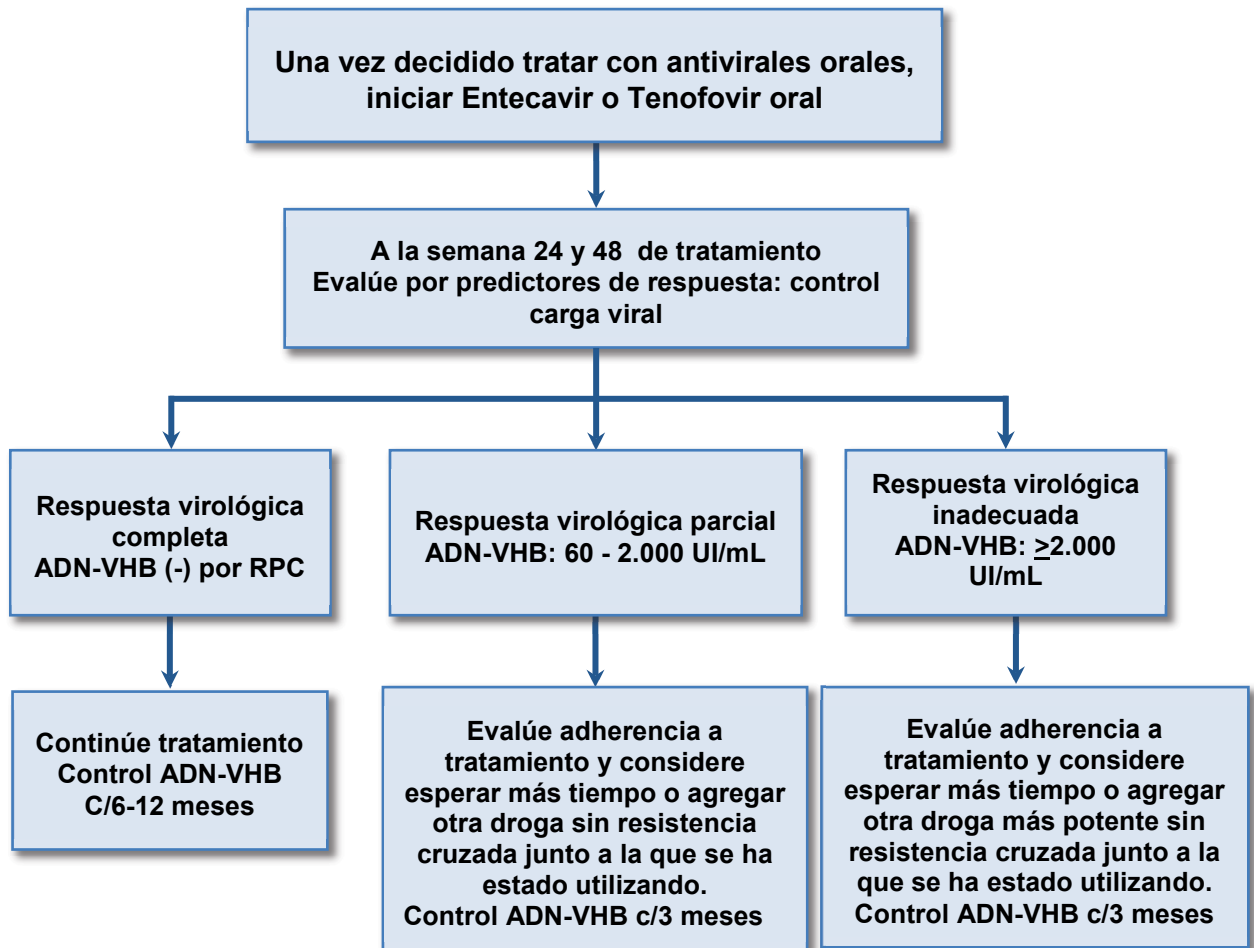


**Flujograma 1. Manejo de la hepatitis crónica HBeAg positiva y negativa**  
(Adaptado de referencias 5,9,33,61,77,78)

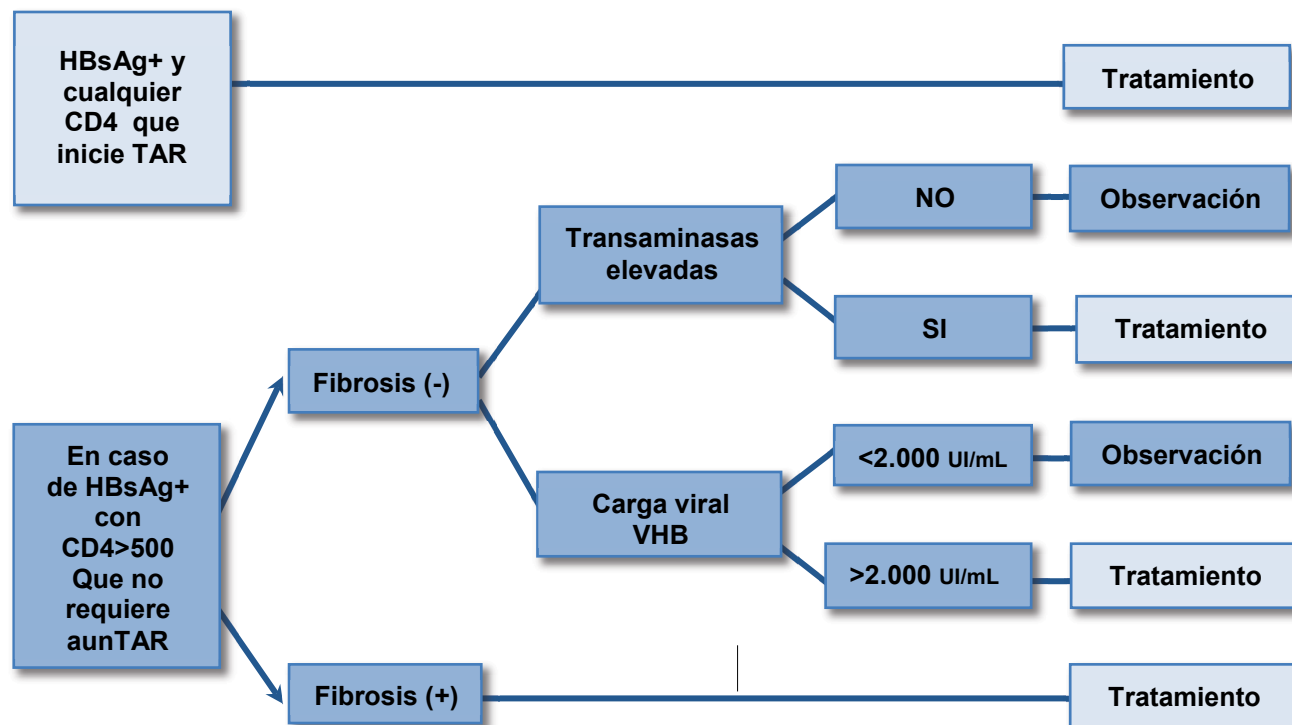


Abreviaciones: ALT: Alanina aminotransferasa; DNA-HVB: DNA carga viral virus hepatitis B; Bx H: Biopsia hepática, A2: actividad inflamatoria moderada (2/4); F2: Fibrosis moderada (F2/4), VN: valor normal.

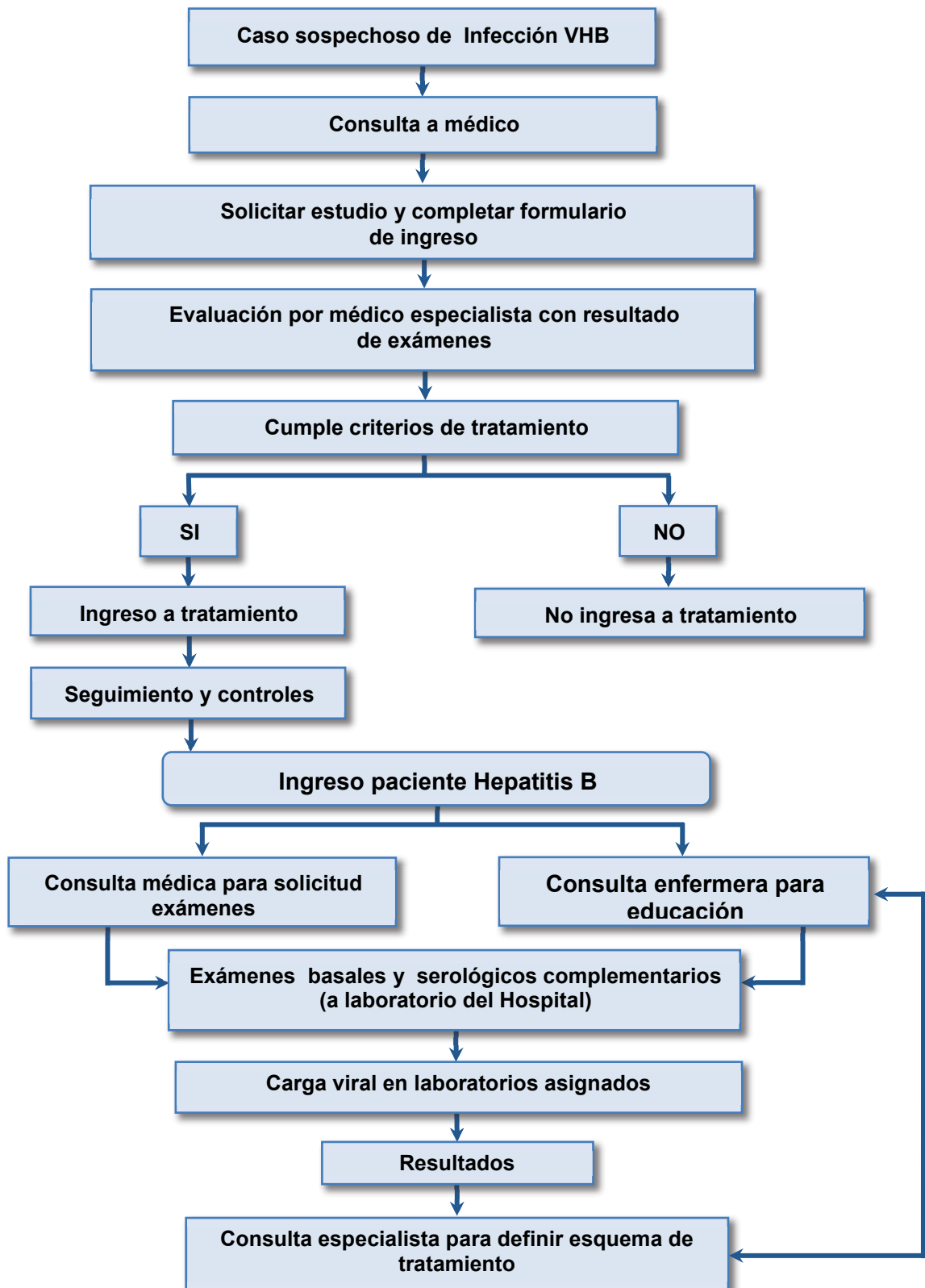
## Flujograma 2. Seguimiento intratratamiento de pacientes con hepatitis crónica por VHB que se tratan con antivirales orales<sup>48</sup>



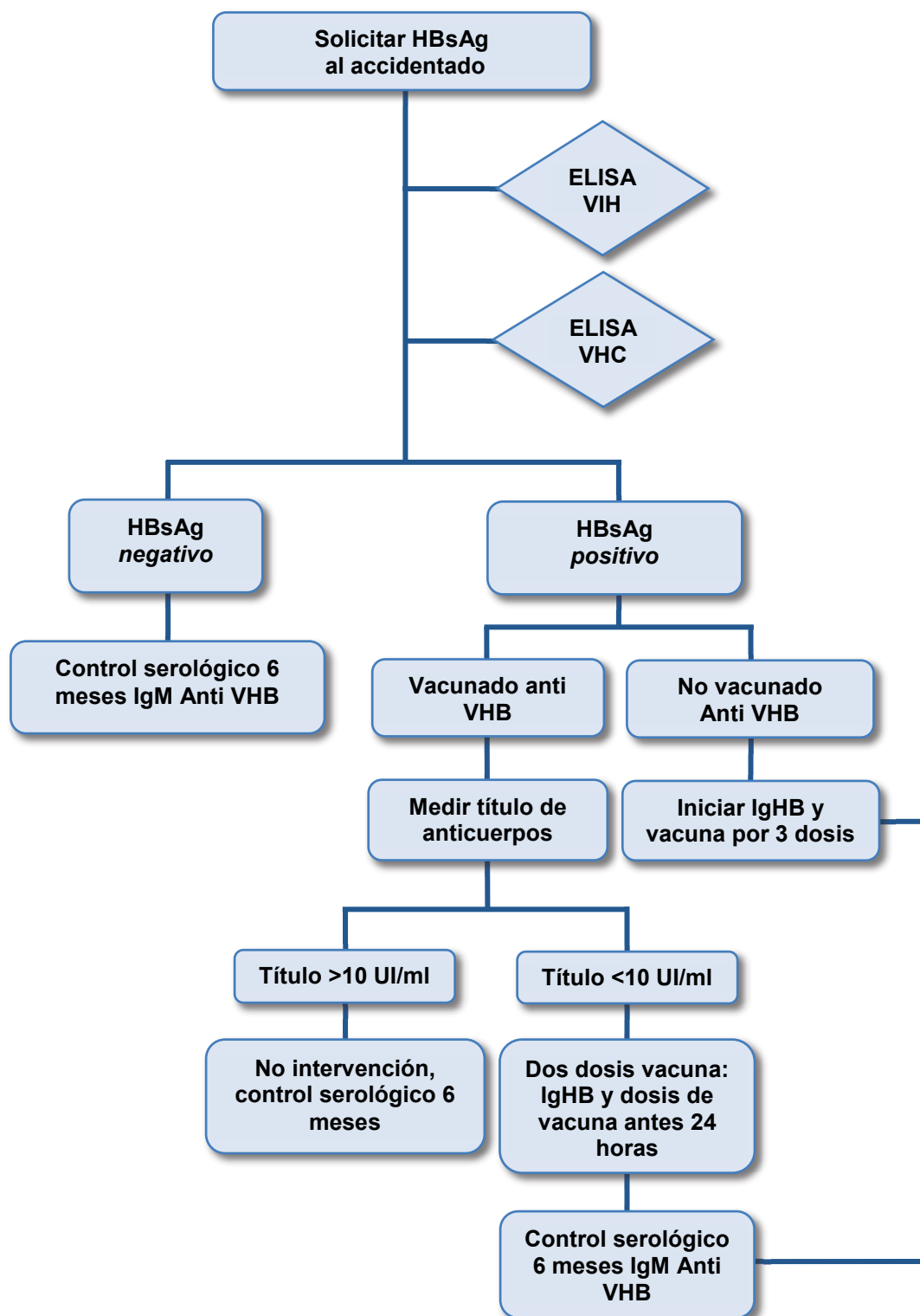
Flujograma 3. Tratamiento en coinfectados VIH/VHB



Flujograma 4. Flujo de Atención de Personas con VHB



Flujograma 5. Algoritmo de manejo de accidente cortopunzante con una persona HBsAg Positivo.



## RECOMENDACIONES CLAVE

Recomendaciones Claves en Infección por VHB	Grado de recomendación
Se recomienda la realización de una completa evaluación clínica, bioquímica y serológica del paciente con hepatitis crónica por VHB por un especialista, y en algunos casos la valoración de una biopsia hepática por un patólogo entrenado antes de considerar una terapia antiviral.	B
La pérdida sostenida de HBsAg con o sin seroconversión a anti-HBsAg se asocia a una remisión completa y definitiva de la actividad de la VHB crónica y una mejoría del pronóstico de la enfermedad.	B
Para pacientes HBeAg positivos, la seroconversión persistente de HBeAg es una meta deseable con la terapia antiviral, pues se asocia a una mejoría en el pronóstico global del paciente.	A
La obtención intratratamiento (con terapias orales o Interferón) de cargas virales negativas para VHB tanto en pacientes HBeAg positivos (aunque no logren seroconversión del HBeAg), como en pacientes HBeAg negativos son objetivos deseables que se asocian a un mejor pronóstico.	A
Los pacientes con replicación viral, pero con niveles repetidamente normales de ALT no deben ser tratados, excepto en casos de presencia de fibrosis avanzada o cirrosis. Estos pacientes requieren un seguimiento clínico y bioquímico. Además tamizaje de hepatocarcinoma cada 6-12 meses en caso de cirrosis.	A
Se debe considerar el tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis crónica VHB con ALT persistentemente elevada (> 2 veces lo normal), y con carga viral ADN-VHB > 2.000 UI/ml tanto en HBeAg positivo como HBeAg negativo.	A
Los estudios de carga viral deben ser monitorizados cada 6-12 meses para permitir la detección precoz de resistencia viral en una fase en que la carga viral aún es baja.	B
Los niños con elevación de ALT entre 1 y 2 veces el valor normal pueden ser considerados para tratamiento, según el nivel de ADN-VHB e histología, pero generalmente tienen pobre respuesta a fármacos. Opcionalmente pueden ser observados.	A
El efecto antiviral ocurre en un porcentaje variable de pacientes y puede resultar en: a) eliminación completa de la infección; b) reducción del tiempo de inflamación en fase de alta replicación, acelerando el proceso de seroconversión y en; c) normalización bioquímica en hepatitis HBeAg positivo o HBeAg negativo por supresión de la transcripción de ADN-VHB.	B
El objetivo del tratamiento en los niños es acortar la fase de replicación que está asociada a disfunción hepática.	A
Se recomienda el uso de análogos nucleós(t)idos en todos los pacientes con insuficiencia hepática asociada a VHB (Aguda o crónica) que son enlistados para trasplante hepático y que tienen ADN-VHB positivo (replicación viral).	B
Los receptores que reciben un hígado de un donante Anti-HBcore total (+) deben recibir profilaxis prolongada con antivirales orales y/o IgHB.	C

El objetivo primario del tratamiento en pacientes con manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis por VHB, es la remisión del cuadro extrahepático.	B
Todo paciente que será sometido a alguna terapia inmunosupresora intensa (inmunosupresores, quimioterapia, trasplante) debe ser evaluado con determinación de HBsAg y Anti-HBcore total, y de ser alguno de ellas positiva, deberá considerarse una terapia preventiva antiviral.	B
Se recomienda el tamizaje universal de hepatitis B a todas las mujeres embarazadas durante el primer trimestre del embarazo.	A
La mayoría de las personas infectadas no presentará síntomas a lo largo de su evolución, por lo que se recomienda el tamizaje serológico en las poblaciones de riesgo.	A
Para evitar la transmisión de agentes por vía sanguínea debe cumplirse las precauciones universales en la atención de todo paciente ambulatorio u hospitalizado.	A
La vacuna contra la hepatitis B es una forma eficaz de prevenir la infección por el VHB.	A

## USUARIOS A LOS QUE ESTÁ DIRIGIDA LA GUÍA

La guía está dirigida a profesionales médicos que trabajan en los Servicios de Gastroenterología y Medicina Interna tanto de niños como de adultos, de los diversos Servicios de Salud del país; médicos a cargo de los Programas de Trasplantes de Hígado y a profesionales no médicos: enfermeras o matronas que están a cargo de la atención de los pacientes con VHB y de los Programas de Trasplante; tecnólogos médicos que participan en la atención de los pacientes con VHB o están a cargo de los Servicios de Sangre.

## ALCANCE DE LA GUÍA

### Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía

La presente guía se refiere al manejo de los pacientes crónicos infectados con el VHB. Se detallan además algunas situaciones especiales, como es el manejo de la infección en grupos especiales de pacientes; cirrosis, coinfectados con VIH, insuficientes renales, hemofílicos, embarazadas, niños y pacientes trasplantados.

Esta guía *no se refiere* al manejo de las complicaciones de la cirrosis hepática (ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia variceal o hepatocarcinoma, entre otras) ni a las indicaciones y manejo del trasplante hepático (que se abordan específicamente en otra guía).

### Declaración de intención

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

## OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con hepatitis B y tiene por objetivos:

- a) Proponer las acciones de prevención primaria y secundaria de la infección.
- b) Entregar recomendaciones de tamizaje y diagnóstico de la infección por VHB.
- c) Establecer guías generales de terapia de la hepatitis B en diferentes contextos clínicos.



- d) Mejorar el uso de recursos mediante la propuesta de algoritmos de manejo de la enfermedad basados en la mejor evidencia disponible.
- e) Contribuir a un modelo de atención de la enfermedad que asegure adherencia al tratamiento y el seguimiento de los personas con infección por VHB.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Descripción y epidemiología de la Infección por Virus de la Hepatitis B

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus hepatotrofo ADN de 42 nm., que pertenece a la familia *Hepadnaviridae*. Su único huésped es el hombre<sup>1</sup>. Está compuesto por una partícula de doble cápsula, una envoltura externa constituida por el antígeno de superficie (HBsAg) y una nucleocápside interna o core que encapsula al ADN, el antígeno nuclear (HBcAg) y el antígeno e soluble (HBeAg)<sup>1</sup>.

Persiste hasta 7 días en el ambiente y es estable en superficies inertes hasta por un mes. Se inactiva a temperaturas de 100° C durante 2 minutos, o por acción de productos como alcohol, fenol, glutaraldehído, cloro y peróxidos. El período de incubación es de 6 semanas a 6 meses, con un promedio de 2-3 meses<sup>1</sup>.

Alrededor de 2 mil millones de personas en el mundo han sido infectadas por el VHB, y de éstas alrededor de 400 millones persisten con una infección crónica. Cada año se estima que fallecen en el mundo 1.2 millones de personas por complicaciones de la infección por VHB incluyendo: cirrosis, falla hepática y carcinoma hepatocelular<sup>2,3,4</sup>. Además algunos pacientes con infección aguda pueden desarrollar una hepatitis fulminante (0,5%), y si adquieren la infección aguda siendo adultos, un 3-5% de ellos evolucionará hacia una infección crónica con el consiguiente riesgo futuro de cirrosis o alguna de sus complicaciones (15-40% de ellos)<sup>5</sup>.

Se reconocen 8 genotipos denominados de la A-H. El genotipo A se encuentra en Asia Subsahariana, norte de Europa y Estados Unidos, el B en el Sudeste Asiático y en el Pacífico. El C se asocia a una evolución más agresiva. El D se encuentra en países mediterráneos y en la India. El E en África central. El F y H en la población indígena de América y en Chile<sup>6,7</sup>.

También influyen en la evolución de la enfermedad: a) La edad: los niños tienen una gran replicación viral con poco daño hepático; b) El género del paciente, pues la enfermedad progresa más rápido en hombres que en mujeres; c) El consumo asociado de alcohol y d) La coinfección con otros virus hepatotrófos como el C y D y la coinfección con VIH<sup>8,9</sup>.

#### a) Epidemiología

La enfermedad se encuentra ampliamente distribuida en el mundo, de acuerdo a la prevalencia de la infección se definen regiones de endemia baja a aquellas con una prevalencia de HBsAg de 0.1-2%, intermedia 2-7% y alta si es >7%.<sup>4,10</sup> Nuestro país se considera uno de endemia baja, con una portación crónica < 1 %, con riesgo de infección durante la vida < 20%, y una mayor prevalencia en adultos con factores de riesgo<sup>8,11</sup>.

En Latinoamérica existen regiones de endemia intermedia y alta como la cuenca del Amazonas, región Noroeste de Argentina, Haití y República Dominicana<sup>12</sup>.

La Primera Encuesta Nacional de Salud (ENS) realizada en Chile el año 2003, en adultos entre 17-44 años, mostró una seroprevalencia de 0% [IC: 0,0-0,3]<sup>22</sup>. La Segunda ENS realizada el año 2009-2010 en adultos chilenos mayores de 15 años, demostró una seroprevalencia de 0,15% [IC: 0,04-0,53] (0,31% en hombres y 0% en mujeres)<sup>23</sup>. Un estudio reciente de seroprevalencia de VHB en 178.509 donantes de Sangre en el Banco de Sangre más grande de Chile en Santiago entre 2001-2011, demostró una seroprevalencia de HBsAg de 0,034% [IC 95%: 0,026%-0,043%] siendo en hombres más del doble más frecuente que en mujeres (0,046% v/s 0,012%;  $p < 0,05$ ) y aumentando progresivamente con la edad de los donantes<sup>21</sup>.

Según información de la vigilancia epidemiológica de Hepatitis B, a partir del año 2006 (Tasa notificación de 1,6 por cien mil habitantes), existe una tendencia sostenida al alza en las tasas de notificación, especialmente marcada entre los años 2008 (2,9 por cien mil habs.) y 2010 (6,5 por cien mil habs.), para luego mostrar una estabilización en el 2011 (6,2 por cien mil habs.) y 2012 (6,0 por cien mil habs.). Este aumento de notificaciones, se debería principalmente al refuerzo de la vigilancia epidemiológica de Hepatitis B y C, a la búsqueda y notificación activa de casos.

La tasa de mortalidad entre los años 1997 a 2010 presenta un curso oscilante entre 0,04 y 0,18 muertes por cien mil habs., observándose el 2009 y 2010 la tasa más baja del período (0,04 por cien mil habs.). Por su parte, la tasa de egresos hospitalarios desde el 2004 al 2010 se ha mantenido relativamente estable entre 0,8 y 0,9 casos por cien mil habs., representando el 0,01% del total de egresos<sup>22</sup>.

Según distribución etárea, en el año 2012 el grupo de 20 a 49 años, representó el 76% del total de casos, siendo los grupos de 20 a 24 años y el de 25 a 29 años (11,8 por cien mil habs.) los que presentan la mayor tasa por Hepatitis B. Los hombres concentran el 86% del total de casos, alcanzando las mayores tasas en el grupo de 20 a 24 años, en cambio las mujeres en el grupo de 40 a 44 años.

En relación a la distribución geográfica desde el año 2010 en adelante esta infección se concentra principalmente en las regiones del extremo norte y sur del país. En el año 2012, la región de Magallanes presentó una tasa de 25,7 casos por cien mil habs. y Arica - Parinacota 12,7 casos por cien mil habs.

## b) Vigilancia Epidemiológica y Modalidad de vigilancia<sup>23</sup>

### *Tipo de vigilancia*

La vigilancia de la Hepatitis B, es de tipo universal (caso a caso) de acuerdo al Decreto Supremo N°158.

### *Notificación*

De carácter obligatorio, el médico tratante debe notificar cada caso **confirmado** por el ISP, de Hepatitis B, a través del Formulario ENO (DS N° 158). **(Anexo 1 y 3)**

### **Definiciones de caso:**

#### *Caso Sospechoso*

Caso compatible con la descripción clínica y que presenta niveles elevados de aminotransferasas sin evidencia de padecer otra enfermedad hepática y antecedentes compatibles con transmisión de esta enfermedad.

#### *Caso Confirmado*

Caso sospechoso confirmado por laboratorio ISP (serología o histopatología compatible).

#### *Caso portador*

Caso asintomático confirmado por laboratorio, que persiste con la infección por más de 6 meses de haber contraído la infección.

### *Brote*

Conjunto de casos confirmados (2 ó más), donde se comprueba un nexo epidemiológico con una persona infectada durante los 15-50 días antes de la instalación de los síntomas.

## c) Medidas de control

### *Manejo de contactos*

Una vez detectado y notificado el caso por el establecimiento de la Red Asistencial, el delegado de epidemiología deberá solicitar al médico tratante que identifique los contactos del caso para iniciar la investigación epidemiológica y de laboratorio, con el objetivo de aplicar las medidas de prevención y control correspondientes (Ord N° B51/2333 del 29/07/10).

### *Contactos:*

- *Intrafamiliares:* personas que viven con individuos con infección aguda por el VHB o portadores crónicos del VHB. Se vacunará contra hepatitis B a los contactos intrafamiliares nacidos antes de abril de 2005, previa serología negativa con HBsAg. Si algún contacto resulta HBsAg (+) se debe derivar a médico internista o gastroenterólogo para manejo y seguimiento.

**- Expuestos a sangre de portadores de hepatitis B**

Exposición vía percutánea tales como agujas con sangre, laceración o mordedura o por mucosas (ocular u otra mucosa).

**Contacto sexual con portadores de hepatitis B (Con serología negativa HBsAg)**

Si el caso índice presenta infección aguda por VHB, administrar a la pareja sexual vacuna anti-VHB en esquema de 3 dosis y IgHB 0,06 mL/kg de peso, simultáneamente pero en sitios diferentes. Si el caso índice presenta una infección por VHB en etapa de cronicidad, basta con inmunizar activamente a su pareja sexual.

**Embarazadas**

Si el estudio de HBsAg es negativo, iniciar la vacunación en esquema de 0-1 y 6 meses. Si es contacto sexual del caso índice, aplicar gammaglobulina IgHB en dosis de 0,06 mL/kg de peso ó 5 ml y simultáneamente aplicar vacuna anti-hepatitis B en sitios diferentes. *Ver recomendaciones de manejo de embarazadas.*

**Hijo de madre con HbsAg positivo**

El neonato debe recibir vacunación en esquema de 0-1 y 6 meses y, antes de las 12 horas posteriores al parto debe administrarse 0,5 mL /IM de IgHB (no superar las 72 horas). No existe contraindicación para la lactancia materna.

Ante la sospecha de un brote, el delegado de epidemiología del establecimiento, debe notificar de inmediato a la Autoridad Sanitaria Regional, quien debe iniciar la investigación epidemiológica y aplicar las medidas de prevención y control. Si el brote ocurre en establecimientos de salud deben ser investigados por las unidades de control de infecciones de cada establecimiento (Ord N° C4/1083 del 24/05/08) e informar a Epidemiología de la SEREMI correspondiente, quienes a su vez deberán informar al Departamento de epidemiología del Ministerio de Salud. **(Anexo 2)**

**d) Grupos de riesgo de infección por VHB**

Los grupos de mayor riesgo de la infección son<sup>9</sup>:

- RN de madres HbeAg (+).
- Contacto intra familiar o cercano a portador.
- Homosexuales o heterosexuales que mantienen relaciones sexuales con varias personas.
- Trabajadoras sexuales.
- Personal de salud o relacionados.
- Drogadictos endovenosos.
- Personas poli transfundidos.
- Personas sometidas a diálisis crónica.
- Personas con tatuajes o piercing.

- Poblaciones cautivas (cárceles, hogares).
- Viajeros a zonas de alta endemia, en especial si la estadía es mayor de 6 meses.

#### e) Mecanismos de transmisión de la infección por virus de la hepatitis B

El VHB se transmite a través del contacto con sangre o fluidos corporales contaminados. El período de incubación es de 6 semanas a 6 meses. Las vías de transmisión pueden incluir<sup>24</sup>:

- **Relaciones sexuales:** Es la forma más frecuente de contagio en Chile. La transmisión puede ser a través de relaciones tanto heterosexuales como homosexuales.
- **Transfusiones de sangre:** Actualmente esta forma de transmisión prácticamente es inexistente, debido a los exámenes rutinarios en los Servicios de Sangre.
- **Transmisión perinatal:** Transmisión del VHB de la madre al hijo, habitualmente cercano al momento del parto. Es la vía de contagio en países de alta prevalencia.
- **Drogas inyectables:** Por uso de jeringas y/o agujas contaminadas con sangre.
- **Tatuajes, perforaciones o "piercing"** realizadas con material no desechable.
- **Contacto cercano:** La infección se produce cuando secreciones de personas infectadas entra en contacto con mucosas: ojos, boca, genitales o pequeñas heridas. Ésto ocurre, por ejemplo, cuando se comparte objetos como hoja de afeitar, cepillo de dientes o corta uñas.
- **Procedimientos médicos:** El VHB puede transmitirse a través de instrumentos contaminados utilizados en procedimientos médicos invasivos como en cirugías, si no se cumplen con las precauciones universales.

#### f) Clínica

La mayoría de las personas que adquieren el VHB se recupera sin consecuencias en un período menor a 6 meses. Si la infección perdura por más de 6 meses, se habla de hepatitis B crónica. Aproximadamente el 5% de los pacientes que adquiere la infección siendo adultos desarrolla la forma crónica<sup>9</sup>. La probabilidad de desarrollar una hepatitis B crónica depende de la edad al momento de adquirir la infección y del estado inmunitario de la persona.

#### g) Hepatitis B aguda

La hepatitis B aguda cursa con síntomas de decaimiento, dolor abdominal, náuseas, entre otros, en más de la mitad de los casos y el periodo de incubación es de 1-4 meses. Los niños e inmunosuprimidos generalmente son asintomáticos. Los síntomas habitualmente desaparecen en un lapso de 2-4 meses y una proporción muy baja de pacientes con hepatitis B aguda (0.1 a 0.5%) pueden evolucionar a hepatitis fulminante. Esta última forma es algo más frecuente en mayores de 60 años<sup>27</sup>.

La infección primaria puede ser limitada con eliminación espontánea del VHB o progresar a una infección crónica, que resulta de la interacción entre la replicación del virus y la respuesta inmunológica del huésped. En casos de inmunosupresión se ha demostrado reactivación viral con síntomas de infección aguda y detección del ADN viral sin marcadores serológicos de infección crónica<sup>28,29</sup>.

El riesgo de progresión a la cronicidad es inversamente proporcional a la edad<sup>30</sup>.

#### ***h) Hepatitis B crónica***

La hepatitis B crónica frecuentemente es asintomática o se manifiesta por síntomas inespecíficos como cansancio o disminución del apetito. Ocasionalmente se presentan exacerbaciones de actividad inflamatoria hepática que pueden traducirse en aumento de los síntomas. En la medida que la infección produce un daño mayor en el hígado, pueden manifestarse síntomas sugerentes de una cirrosis hepática. La evolución hacia la infección crónica difiere según el momento de la infección: en recién nacidos (RN) 90%, en menores de 5 años 25-50%, adulto < 5% y en personas con infección VIH/SIDA 30%<sup>30,31</sup>.

Un 10 a 20% de los pacientes pueden tener manifestaciones extra-hepáticas de la enfermedad como: poliarteritis nodosa (PAN), glomerulonefritis membranosa y glomerulonefritis membranoproliferativa<sup>32</sup>.

Una vez establecida la infección crónica un 0,5% de las personas pueden aún resolverla espontáneamente.

Se han identificado 5 fases en la infección crónica<sup>5,9,33,34,35</sup> (**Figura 1**)

#### ***i) Fase de inmunotolerancia:***

Esta fase ocurre cuando la adquisición de la infección es en el período perinatal (transmisión vertical) o durante los primeros años de vida, y se caracteriza por un paciente joven generalmente asintomático, HBsAg positivo, HBeAg positivo, Anti-HB core positivo, niveles muy elevados de ADN-VHB (>20.000 IU/ml), y niveles séricos de aminotransferasas normales y la biopsia hepática no muestra inflamación o ésta es mínima (0-3 en escala Knodell) (Tabla 3).

#### ***ii) Fase inmunoactiva o fase de aclaramiento inmunológico:***

Esta fase se aprecia en los casos de infección horizontal durante la adolescencia o como adultos. En esta fase el organismo trata de erradicar al virus. Son pacientes que presentan HBsAg positivo por más de 6 meses, carga viral ADN-VHB elevada (generalmente >20.000 IU/ml), con elevación persistente o fluctuante de aminotransferasas, y cuya biopsia hepática habitualmente presenta actividad necroinflamatoria significativa.

Algunos pacientes, pueden presentar descompensación hepática, como resultado de la respuesta inmune vigorosa contra VHB, destruyendo hepatocitos infectados, y disminuyendo la replicación viral (expresada por una disminución del ADN viral pudiendo a veces hacerse indetectable) y pudiendo producirse la seroconversión de HBeAg a anticuerpos anti-HBe positivo con eliminación del HBeAg.

La incidencia estimada anual de seroconversión espontánea del paciente HBeAg positivo es de 2-15% dependiendo de factores como la edad, nivel de ALT y genotipo VHB.

***iii) Estado de portación de HBsAg o portadores inactivos:***

Son individuos HBsAg positivo en sangre por más de 6 meses, con aminotransferasas reiteradamente normales, HBeAg negativo, anti-HBeAg positivo y ADN-VHB cuantitativo en suero no detectable o, en caso de ser positivo es muy bajo (generalmente con ADN-VHB < 2.000 IU/ml). Ocurre cuando el paciente ha sido capaz de seroconvertir de HBeAg positivo a Anti-HBe (ya sea brusca o lentamente). Su pronóstico a largo plazo es bueno. La biopsia no muestra inflamación crónica. Esta fase se caracteriza por la ausencia de síntomas clínicos. Sin embargo en hasta un 20-30% de estos pacientes pueden volver a reactivarse (Seroconversión a HBeAg positivo) con los años en forma espontánea o frente a una inmunosupresión por alguna causa (ej. Quimioterapia). Algunos también puede eliminar el HBsAg (curación: 0,5-1% por año).

Los criterios de portador inactivo no son del todo claros, pues muchos pacientes considerados en esta fase de "inactividad" pueden presentar oscilaciones en la carga viral, y en ocasiones sobre los 2.000 IU/ml y hasta 20.000 UI/mL, por lo que en ocasiones es necesario una biopsia hepática para definir la fase de la Hepatitis B.

***iv) Fase de hepatitis crónica HBeAg negativo***

Puede ocurrir tras la seroconversión anti-HBe en algunos pacientes que mantienen la replicación viral y la actividad de la enfermedad en lugar de pasar a fase de portador inactivo. Representa una fase más tardía de la enfermedad y se asocia a un predominio de cepas de VHB con mutaciones en las regiones precore o promotor del core, que reducen la expresión del HBeAg. En ocasiones se observan episodios de exacerbación con aumento de valores de ALT, precedidos de elevación de ADN-VHB, que se siguen de períodos de remisión variable. Es necesario realizar determinaciones cada 3 meses de ALT y ADN-VHB durante al menos un año para catalogar adecuadamente a estos pacientes.

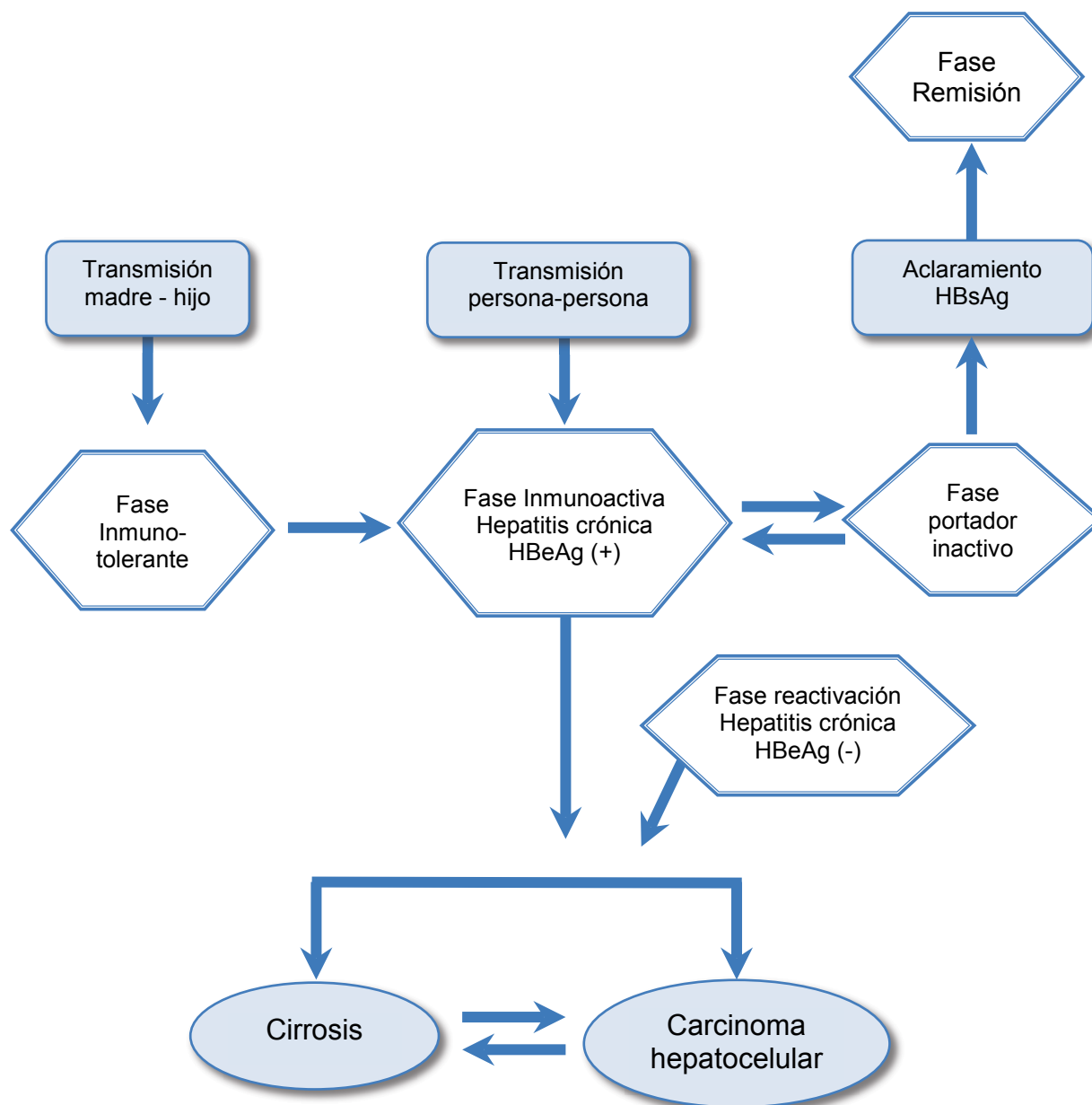
***v) Fase de remisión***

Tras la pérdida de HBsAg con o sin anti-HBs, con valores normales de ALT y valores indetectable de ADN-VHB en suero y detectable en el hígado (infección oculta). La relevancia clínica de la infección oculta no está bien definida, pero algunos pacientes pueden reactivarse en momentos de inmunosupresión intensa.

Al considerar a los pacientes con infección crónica por virus B es necesario conocer los principales términos y definiciones<sup>1-5,9,35</sup>. **(Tabla 1)**



Figura 1. Historia natural de la infección por VHB



### **Cirrosis y Carcinoma Hepatocelular**

En múltiples estudios se ha demostrado la asociación entre VHB y el desarrollo de carcinoma hepatocelular. Los adultos que adquirieron la infección en el período de recién nacido desarrollaron carcinoma a una tasa de 5 % por década, 100 veces más frecuente que en una persona sin infección por VHB.

Los factores asociados a una progresión a hepatocarcinoma son la presencia de una carga de ADN-VHB elevada en forma prolongada, niveles séricos de aminotransferasas elevados y HBeAg positivo. Aunque VHB puede causar carcinoma hepatocelular en ausencia de cirrosis, la mayoría de los pacientes (70 a 80 %) ya tienen cirrosis establecida.

El genotipo C del VHB y la coinfección con VHC se asocia con mayor frecuencia al hepatocarcinoma. La mortalidad por esta complicación es alta.

El riesgo de desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular es bajo en personas en fase inmunotolerante y fase inactiva<sup>35,36</sup>.

## 2. RECOMENDACIONES DE LA GUÍA

En la presente guía se revisan las recomendaciones en relación al diagnóstico, seguimiento, evolución, complicaciones y tratamiento de la infección por VHB tanto en adultos como en niños. Se revisará la transmisión por vía transfusional y vía vertical en relación al diagnóstico, seguimiento, evolución y tratamiento.

La presente guía responderá las siguientes preguntas en relación a la infección por VHB:

1. Diagnóstico y tamizaje de la infección por VHB  
¿Cómo se realiza el diagnóstico de infección por VHB?
2. Evaluación inicial y medidas generales  
¿Cómo se realiza la evaluación inicial y las medidas generales que se recomiendan en VHB crónico?
3. Biopsia hepática en pacientes con VHB.  
¿Cuáles son las indicaciones para la realización de una biopsia hepática en pacientes con VHB?
4. Objetivos del tratamiento de la hepatitis crónica por VHB.  
¿Cuáles son los objetivos de la terapia en hepatitis crónica por VHB?
5. Tratamiento de la infección por VHB  
¿Cuál es la recomendación de manejo de personas con hepatitis crónica por VHB?  
¿Cuáles son las recomendaciones de tratamiento en pacientes con VHB coinfectados con VHC?  
¿Cuáles son las recomendaciones de tratamiento en pacientes con VHB coinfectados con VIH?  
¿Cuál es la recomendación de tratamiento en pacientes con VHB con insuficiencia renal, en diálisis o trasplantados renales?  
¿Cuál es la recomendación de tratamiento en pacientes pre y post trasplante hepático?  
¿Cuál es la recomendación de manejo en embarazadas con VHB?  
¿Cuál es la recomendación de tratamiento en pacientes con VHB sometidos a quimioterapia o inmunosupresión?  
¿Cuál es la recomendación de tratamiento en personas con manifestaciones extra-hepáticas del VHB?
6. Infección por VHB en niños  
¿Cuál es el manejo en un recién nacido (RN) hijo de madre con VHB?  
¿Cuál es la recomendación de manejo en niños con VHB?
7. ¿Cómo se realiza el seguimiento de los pacientes con VHB durante y después del tratamiento antiviral?

## 8. Prevención de la infección por VHB

Indicación de vacuna anti-hepatitis B y de la inmunoglobulina anti-VHB

### 2.1. Diagnóstico y tamizaje de la Infección por Virus de la Hepatitis B

#### Marcadores virológicos

El uso de pruebas virológicas séricas es una herramienta esencial en el diagnóstico de la infección por el VHB<sup>37,44</sup>. Existen diversas técnicas tipo ELISA específicas para el diagnóstico de los diferentes sistemas Ag/Ac de los componentes del virus y de su estado de infección:

1. Antígeno de superficie del VHB (HBsAg).
2. Anticuerpo contra el antígeno core del VHB de tipo IgM (Anti-HBcore IgM).
3. Anticuerpo contra el antígeno core del VHB de tipo IgG (Anti HBcore IgG o total).
4. Antígeno "e" del VHB (HBeAg).
5. Anticuerpo contra el antígeno e (anti-HBeAg).
6. Anticuerpo contra el antígeno de superficie (anti-HBsAg).

El antígeno core (HBcore Ag) no es detectable en el suero y sólo se puede identificar en el tejido hepático mediante técnicas mucho más complejas, como las de tipo inmunohistoquímicas<sup>38,39</sup>.

La detección positiva del HBsAg y del anti-HBcore clase IgM nos orienta a una infección aguda por VHB. Ambos marcadores aparecen precozmente y son detectables en sangre hasta por 6 meses. La presencia de HBsAg por más de ese tiempo significa portación o infección crónica por este virus.

El estudio del HBeAg nos permite diferenciar una alta replicación viral y se negativiza precozmente durante el curso de una infección aguda, apareciendo su anticuerpo específico Anti-HBeAg (seroconversión).

La detección de anticuerpo contra el antígeno de superficie (anti-HBsAg) es un indicador de recuperación de la infección, así como de inmunidad, ya sea post infección natural o vacunación, apareciendo tardíamente después que desaparece el antígeno de superficie. En los portadores crónicos de este virus, este anticuerpo no se produce por lo que es indetectable.

En la infección crónica, estos marcadores presentan una gran utilidad. Se observa persistencia del HBsAg, anti-HBcore clase IgG o total positivo y ausencia de Anti-HBsAg.

El paciente que logra superar una infección por hepatitis B se identificará por la desaparición del HBsAg y la aparición de su respectivo anticuerpo (anti-HBs). El anti-HBcore IgG o total continuará siendo positivo indefinidamente.

***Listado de técnicas aprobadas para diagnóstico de HBsAg:***

El ISP evalúa y recomienda las técnicas para su uso en los servicios de sangre. ([www.ispch.cl](http://www.ispch.cl))

Técnicas aprobadas.<sup>42</sup>

- Cobas Core HBsAg II EIA.
- Murex HBsAg versión 3.
- Biokit bioelisa HbsAg.
- HBsAg Uni Form II.
- IMX HbsAg.
- Merck MAGIA HbsAg.
- Axsym System HbsAg.
- HBsAg ELISA Test System 3, Ortho.
- Vitros kit Reactivo HbsAg.
- ETI-MAK-4 (HBsAg), DiaSorin.
- IMMULITE HbsAg.
- Monolisa AgHBs plus, Bio Rad.
- Hepatitis B (HBsAg) Elisa, Wiener.
- Bioelisa HBsAg colour, Biokit.
- VIDAS HBsAg Ultra, Biomerieux.
- MONOLISA HBsAg Ultra, Bio Rad.
- ARCHITECT HBsAg, Abbott.
- Heganostika HBsAg Ultra, Biomerieux.
- Vikia HBsAg, Biomerieux.

La sensibilidad mínima exigida para una técnica ELISA es que detecte al menos 1 ng/ml de HBsAg. Dado que las técnicas de tamizaje presentan resultados falsos positivos, se recomienda confirmarlas con técnicas suplementarias. Estas se basan en la neutralización del HBsAg presente en la muestra del paciente, a través de su anticuerpo específico, las que son corridas en una prueba ELISA en paralelo, semejante al tamizaje, y en donde se mide posteriormente la absorbancia de la muestra neutralizada y no neutralizada. Además están en estudio técnicas de nueva generación tanto en métodos serológicos como moleculares que aumentarían la sensibilidad para detectar niveles menores de HBsAg y de ADN viral. Entre ellos, uno para realizar cuantificación del HBsAg que se estima, que combinado con la carga viral, puede ser usado para identificar los portadores inactivos y monitorizar la respuesta al tratamiento. Existen 2 técnicas reconocidas en Europa, aún no aprobadas por la FDA<sup>43</sup>.

### Diagnóstico molecular

La presencia del ADN viral tanto en suero o plasma se relaciona con infección activa (replicación viral hepática) e infectividad. En la práctica clínica, es un marcador muy útil en la indicación y monitorización del tratamiento, dado que es la manera más directa y segura de medir la replicación viral.

La carga viral es el método cuantitativo para medir el ADN viral circulante y debe ser expresado en UI/ml para facilitar las comparaciones entre técnicas. El tratamiento en un paciente debe ser controlado con la misma técnica<sup>35</sup>.

Por otra parte, el análisis del ADN viral permite determinar los genotipos del VHB, basándose en la divergencia nucleotídica, se han comunicado 8 genotipos de este virus, designados con las letras de la A a la H, cuya importancia radica en los diferentes patrones geográficos predominantes de cada genotipo. Se ha visto que algunos genotipos parecieran responder mejor a la terapia antiviral (A y B al Peg Interferón) pero no habría diferencia en la respuesta a los análogos de nucleós(t)idos. Algo parecido ocurre con la aparición de cepas mutantes, donde la genotipificación permitirá un mejor tratamiento de la infección por estas cepas.

Actualmente las técnicas empleadas para estudio molecular son:

- RPC (Reacción en cadena de la polimerasa) Cualitativa para el virus de la Hepatitis B.
- Mediante COBAS AmpliPrep/COBAS.
- AMPLICOR PCX Test, versión 2.0 (IVD).
- Carga Viral para el virus de la Hepatitis B.
- RPC en tiempo real (in vitro) para la cuantificación del ADN del VHB.
- Mediante COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan, COBAS HBV Test Versión 2.0 (IVD):

## 2.2. Evaluación inicial y medidas generales de pacientes con VHB

La evaluación inicial de un paciente con sospecha de hepatitis crónica por VHB es compleja y debe incluir una historia clínica completa, examen físico dirigido y exámenes de laboratorio específicos incluyendo marcadores de replicación viral<sup>5, 8, 35, 36, 45</sup>. **(Tabla 2)**

El HBsAg, los anticuerpos anti-HBcore (IgM y total) y anti-HBsAg permiten distinguir una infección aguda, infección crónica, una resolución de la infección y una respuesta exitosa a una vacunación previa. Algunos pacientes con infección crónica, pueden tener IgM anti-B core especialmente en reactivaciones.

Los pacientes con Anti- HBcore IgG o total positivo aislado (en ausencia de HBsAg) pueden ser pacientes falsos positivos o pacientes con una infección oculta por VHB y la medición de ADN-VHB puede ser de utilidad, al igual que la vacunación evaluando su respuesta mediante Anti-HBsAg.

Por otra parte, los pacientes con Anti-HBcore total positivo, HBsAg negativo y AntiHBs positivo tienen estado de inmunidad.

Pacientes con carga viral bajo 2.000 UI/ml se consideran portadores inactivos, pero ese valor es controversial<sup>43</sup>.

Los pacientes con carga viral baja y aminotransferasas normales deben ser controlados cada 3 meses con perfil hepático y carga viral y cada 6 meses con HBeAg y anti-HBeAg.

Los genotipos de VHB pueden influir en la progresión de la enfermedad hepática, el riesgo de hepatocarcinoma y la respuesta a la terapia antiviral. Los pacientes con infección crónica por VHB con genotipos A y B tendrían una mejor respuesta antiviral frente al uso de interferón que los pacientes con genotipos C y D. Los genotipos pueden ser realizados en forma selectiva para la evaluación de los pacientes a fin de definir su tratamiento<sup>5, 9, 35, 36, 45</sup>. En Chile alrededor del 70-80% de los pacientes con hepatitis B crónica, tienen un genotipo F<sup>7</sup>.

En suma, los exámenes útiles para pacientes con infección crónica por VHB son ELISA para antígenos y anticuerpos nombrados, RPC y carga viral e idealmente los estudios de resistencia a los análogos de nucleos(t)idos, los que no se encuentran disponibles en el país.

La utilidad de la cuantificación del HBsAg es aún *controvertida* pero se usa en algunos escenarios<sup>43</sup>. Distintos estudios han demostrado que la caída en los valores de HBsAg predice la pérdida del HBsAg y la respuesta virológica persistente en pacientes tratados con PEG-IFN. El papel de la cuantificación del HBsAg en el tratamiento con análogos de los nucleósidos todavía no está bien definido y requiere de nuevos estudios<sup>46</sup>. También es de utilidad para distinguir al portador inactivo del paciente con hepatitis crónica activa HBeAg negativo (Capítulo 4).

La vigilancia de hepatocarcinoma es un tema relevante especialmente en pacientes con infección crónica por el VHB, aquello con historia familiar de hepatocarcinoma y con mayor edad y debe realizarse seguimiento con ecografía cada 6 a 12 meses. La incidencia anual de hepatocarcinoma en portadores inactivos de VHB es del 0.2% al 0.6%, cifra que aumenta al 2-3% una vez establecida la cirrosis. El objetivo de la vigilancia de hepatocarcinoma es detectar lesiones pequeñas (de menos de 3 cm de diámetro) que son susceptibles de alguna terapia potencialmente curativa.

Es importante también investigar otras causas de daño hepático crónico como coinfecciones con VHC, VIH y comorbilidades como enfermedad hepática alcohólica, autoinmune, esteatosis o esteatohepatitis no alcohólica<sup>46</sup>.

Otro aspecto importante en el manejo de pacientes con infección crónica, además de la educación sobre posibilidades y medios de producir contagios, es el estudio de los contactos sexuales, en particular de los estables, con el propósito de indicación de vacunación si resultan HBsAg negativos<sup>46</sup>.

Los pacientes Anti-VHA negativos deberían ser aconsejados de vacunación contra VHA<sup>46</sup>.

### 2.3 Indicaciones de biopsia hepática en pacientes con hepatitis B crónica

No todos los pacientes con hepatitis B crónica evolucionarán hacia una enfermedad hepática significativa, y por ello no todos se beneficiarán del tratamiento antiviral, que por lo demás es de alto costo y con efectos adversos. Por ello, es necesario seleccionar aquellos pacientes con VHB en riesgo de una enfermedad hepática progresiva y que en definitiva se beneficien del tratamiento. Las herramientas usadas en la actualidad para seleccionar a dichos pacientes en riesgo no son perfectas y consideran factores como: la edad del paciente, el nivel de replicación viral (carga viral ADN-VHB) y la presencia de enfermedad hepática estimada por la alteración persistente de ALT, fibrosis o inflamación en la biopsia hepática o imágenes que demuestren cirrosis<sup>5,9,35,36,45</sup>.

La biopsia hepática es el único método objetivo capaz de evaluar el grado de actividad necroinflamatoria (grado) y de fibrosis hepática (estadio) y que permite diagnosticar una hepatitis crónica y detectar una cirrosis en una etapa inicial no pesquizable por imágenes. Además, permite descartar otras causas de enfermedad hepática (esteatosis y esteatohepatitis). Por otra parte, el 13-43% de los pacientes con hepatitis B crónica y con aminotransferasas normales tienen evidencias de enfermedad hepática relevante en la biopsia hepática<sup>5,9,35,36,45</sup>.

La clasificación más utilizada para evaluar y cuantificar el grado de necroinflamación (actividad) y la fibrosis es la clasificación de Knodell modificada por Ishak ("HAI": Histologic Activity Index)<sup>48,49</sup> (**Tabla 3**), y más recientemente el método METAVIR (METAVIR grado y estado)<sup>50</sup>. (**Tabla 4**)

Para lograr el máximo rendimiento de la biopsia hepática es necesario la obtención de una biopsia de tamaño razonable (cilindro de 2,5 a 3 cm de largo). A pesar de ser un examen invasivo, tiene una tasa baja de complicaciones graves en manos de personal experimentado (1/4.000 - 1/10.000).

Las contraindicaciones para la realización de la biopsia hepática incluyen: presencia de ascitis, embarazo, hemofilia y déficit de coagulación (protrombina < 55% o plaquetopenia < 50.000), salvo se reponga factores de coagulación o se opte por una vía alternativa transyugular.

La biopsia hepática no es necesaria en pacientes con evidencias clínicas, de laboratorio o imágenes de cirrosis, ni en pacientes que cumplan con condiciones como: ALT persistentemente elevada y asociadas a carga viral mayor a 2.000 UI/ml y aquellos que necesitarán terapia antiviral sin necesidad de biopsia (ej. Inmunosuprimidos)<sup>5,9,35,36,45</sup>.

Las alteraciones encontradas en la biopsia hepática pueden mejorar significativamente en pacientes con una respuesta sostenida a la terapia antiviral o con seroconversión espontánea de HBeAg<sup>51,52</sup>. La histología puede empeorar rápidamente en pacientes con una exacerbación recurrente o reactivación



de su hepatitis por VHB.

En los pacientes **“portadores inactivos”** (infección crónica por VHB inactiva), no se considera necesario realizar biopsia hepática ya que la probabilidad de encontrar inflamación y fibrosis es mínima y además, estos pacientes no tienen indicación real de tratamiento.

Los pacientes en **“fase de inmunotolerancia”** no requieren habitualmente terapia y son generalmente pacientes jóvenes, con aminotransferasas normales y con cambios histopatológicos mínimos<sup>53,55</sup>. Un estudio reciente de seguimiento a 5 años de estos pacientes demuestra que los adultos en fase inmunotolerante presentan mínima o nula progresión de la enfermedad<sup>55</sup>. Sólo el subgrupo de pacientes adultos HBeAg positivos “mayores de 40 años, pueden presentar necroinflamación y fibrosis significativa, por lo cual son un grupo de pacientes en que la biopsia hepática puede aportar información útil para decidir terapia antiviral<sup>55</sup>.

Los pacientes que se encuentran en la **“fase de aclaramiento inmunológico o inmunoactiva”**, generalmente tienen hepatitis y reactivaciones con daño hepatocelular más extenso, que generalmente requieren tratamiento, sin necesidad de biopsia hepática.

En los últimos años se han incorporado en clínica el uso de exámenes no invasivos séricos (biomarcadores séricos) y otros de imágenes (ej. Elastografía (fibroscan), RMN, ARFI) para determinar la presencia de fibrosis, y eventualmente evitar la necesidad de una biopsia hepática<sup>56,57</sup>. Aportan información referente a la fibrosis, pero no del grado de inflamación y es posible que se pueda disponer en Chile de esta evaluación, en un corto tiempo. En un estudio reciente se comprobó que la elastografía (Fibroscan) en pacientes con hepatitis B crónica tiene un rendimiento para el diagnóstico de fibrosis significativa y cirrosis similar al conocido para hepatitis C crónica<sup>58</sup>. El punto de corte al fibroscan, para cirrosis es algo menor que en el VHC (en virus C se sugiere  $\geq 13$ ) ya que el VHB tiende a formar macro nódulos, con lo que se requeriría menor cantidad de fibrosis para el diagnóstico de un estadio F4 según la escala METAVIR (cutoff sugerido  $>9-11$ )<sup>58-60</sup>.

### 3. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VHB

El objetivo del tratamiento de HVB crónica es lograr una supresión prolongada de la replicación viral con la intención de evitar la propagación de la infección y prevenir la progresión de la enfermedad hepática hacia la insuficiencia hepática y el hepatocarcinoma<sup>5,9,35,36,45,47,53,61-69</sup>. La introducción de nuevos medicamentos antivirales con diferentes mecanismos de acción, un mejor conocimiento de la historia natural de la VHB crónica y nuevas técnicas de biología molecular, han permitido optimizar el manejo de estos pacientes. En términos generales, la erradicación completa del VHB no es posible, debido a la incorporación del ADN circular cerrado (ccc-ADN) del VHB en el núcleo de los hepatocitos. El objetivo terapéutico se puede objetivar mediante la remisión bioquímica y virológica (carga viral ADN-VHB en los niveles más bajos posibles o indetectable). La supresión viral sostenida se asocia generalmente a una mejoría histológica y normalización de ALT<sup>5,9,35,36,45,47,53,61-69</sup>.

En pacientes HBeAg positivos, la terapia va encaminada a obtener la negativización del HBeAg y seroconversión a anti-HBeAg, lo cual se asocia a un beneficio clínico persistente aún más allá de la suspensión del tratamiento anti-viral. La negativización de HBsAg es también un objetivo deseable, pero es una situación infrecuente en clínica. En términos prácticos el objetivo de la terapia en pacientes HBeAg positivos es lograr: a) La negativización o seroconversión del HBeAg; b) La normalización de las aminotransferasas y; c) Mantener una carga viral ADN-VHB indetectable o muy baja.

En pacientes HBeAg negativos la meta es la remisión bioquímica y virológica (carga viral indetectable o lo más baja posible por un tiempo prolongado).

La monitorización de estos pacientes (mediante bioquímica hepática, HBeAg y carga viral ADN-VHB) debe realizarse a los 3-6 meses de iniciado el tratamiento y luego cada 3-6 meses para identificar una **“falla de tratamiento primaria”** o una **“respuesta subóptima a la terapia”** y para determinar si ha ocurrido una **“falla de tratamiento secundaria** (definida como un aumento de 1 log en la carga viral sobre el nadir) y que se debe a la aparición de cepas resistentes a la droga. Además estos exámenes deben realizarse al final del tratamiento antiviral y 6 a 12 meses después de finalizar la terapia, pues de persistir negativos conllevan el concepto de una **“respuesta antiviral sostenida”**.

La mayoría de los trabajos, ha demostrado una mejoría bioquímica, virológica, e histológica, que se infiere, debiesen asociarse a un impacto de sobrevida a más largo plazo<sup>69</sup>.

### 3.1. Tratamiento de la infección por VHB, ¿a quiénes tratar?

Para decidir a qué individuos con hepatitis crónica se deben tratar, es necesario conocer en qué fase de la enfermedad se encuentra el paciente, pues de allí deriva en buena parte la conducta terapéutica:

#### 3.1.1 Paciente en fase de inmunotolerancia:

En esta fase los pacientes generalmente no se tratan pues el daño hepático es generalmente mínimo y estos pacientes responden pobremente al tratamiento. El tratamiento debe ser considerado individualmente y la biopsia puede ayudar en algunos casos en la decisión. Se recomienda hacer seguimiento cada 6 a 12 meses con pruebas hepáticas y ecografía para tamizaje de hepatocarcinoma<sup>5,9,35,36,45</sup>. **(Tabla 2)**

#### 3.1.2 Paciente en fase de hepatitis crónica (fase inmunoactiva/ inmunoeliminación):

Estos pacientes se benefician generalmente del tratamiento antiviral y son los candidatos ideales, por presentar una reacción histológica importante que va condicionando daño hepatocelular de no ser tratados. Se deben dividir los pacientes en: a) HBeAg positivo y b) HBeAg negativo **(Tabla 5)**. Los pacientes HBeAg negativos, corresponden a los mutantes precore o mutantes del promotor del core, que son condiciones que imposibilitan la producción de HBeAg. Estos mutantes no responden muy bien al tratamiento, lo que determina progresión de la enfermedad, salvo un tratamiento antiviral generalmente a permanencia<sup>5,9,35,36,45,61-71</sup>.

#### 3.1.3 Paciente en fase de portador inactivo (fase de inmunocontrol):

El 80% de estos pacientes permanecen estables en el tiempo y no requieren tratamiento. Un 4-20% puede tener una o más reactivaciones a HBeAg positivo con exacerbaciones de la hepatitis muchos años después de una etapa de portador inactivo, en cuyo caso pueden llegar a requerir terapia.

Un 10-20% de los pacientes que permanecen anti-HBeAg positivos, pueden mantenerse con aminotransferasas elevadas y cargas virales elevadas a través del tiempo, y también ser considerados para tratamiento. Aún en fase de portador inactivo, se recomienda el seguimiento cada 6-12 meses (con evaluación clínica y de laboratorio con serología HBeAg y carga viral) por el riesgo de reactivación de la hepatitis crónica, lo cual llevaría a tomar una conducta pro-tratamiento<sup>5,9,35,36,45,61-71</sup>.

Según los criterios de la Asociación Norte-Americana de Hepatología (AASLD)<sup>9</sup> deben ser tratados:

- Los pacientes con hepatitis B crónica HBeAg (+) (infección por más de 6 meses de evolución) con replicación viral >20.000 UI/mL, con elevación persistente de aminotransferasas y actividad necro-inflamatoria en la biopsia, y que no presenten contraindicaciones.
- Los pacientes con hepatitis B crónica HBeAg (-) con replicación viral >2.000 UI/mL, con elevación persistente de aminotransferasas y actividad necro-inflamatoria en la biopsia, y que no presenten contraindicaciones.
- Los pacientes con VHB con signos de cirrosis hepática tanto compensada como descompensada, pues la terapia se asocia a una reducción en los eventos clínicos adversos (falla hepática, hepatocarcinoma) y logra la estabilización o incluso mejoría del estado de Child-Pugh de los pacientes (**Tabla 5**).
- Los pacientes con infección por VHB tanto crónica como portadores asintomáticos, e incluso en algunos casos los pacientes HBsAg negativo con Anti-HBcore positivo aislado que recibirán tratamiento inmunosupresor o quimioterapia. La terapia antiviral deberá prolongarse por al menos hasta 6 meses de suspendido la inmunosupresión o la quimioterapia, pues la terapia disminuye el riesgo de exacerbación de su hepatitis.
- Los pacientes con hepatitis aguda fulminante, hay algunos trabajos recientes, no randomizados controlados, que sugieren un cierto efecto benéfico asociado a la posibilidad de reducir la carga viral al momento de un eventual trasplante hepático.
- No deben ser considerados para tratamiento antiviral los pacientes con hepatitis aguda por VHB no grave; los pacientes jóvenes (< 40 años) en fase de inmunotolerancia (HBsAg positivo, alta carga viral, aminotransferasas normales, histología hepática con mínima inflamación) y los pacientes portadores asintomáticos inactivos de VHB (en fase de baja replicación: HBsAg positivo, baja carga viral, aminotransferasas repetidamente normales, e histología hepática con mínima inflamación). Tampoco deben considerarse para tratamiento aquellos pacientes con contraindicaciones para la terapia antiviral incluyendo: mala adherencia a controles médicos, adicción a drogas, alcoholismo activo, enfermedad cardiovascular avanzada (en caso de interferón), entre otras.
- Otras recomendaciones de Sociedades<sup>35,65</sup> sugieren una indicación de tratamiento más simplificada para todos los pacientes con hepatitis crónica activa (sin importar su status HBeAg), que presenten replicación viral >2.000 UI/mL, elevación persistente de aminotransferasas y actividad necro-inflamatoria en la biopsia.

Las propuestas de tratamientos para enfermos con hepatitis crónica B a la luz de las distintas recomendaciones de diferentes sociedades científicas se pueden apreciar en la **Tabla 6**<sup>5,9,35,36,45,61-71</sup>.

Dado que la lesión hepática de base depende de la presencia de la replicación viral de VHB, se ha demostrado que la inhibición de la replicación viral, se asocia a una disminución de la necro-inflamación hepática, mejora el pronóstico de la enfermedad (disminuyendo el riesgo de progresión a cirrosis y hepatocarcinoma: Estudio REVEAL)<sup>72</sup>. La evaluación de la respuesta antiviral se realiza al finalizar el tratamiento y a los 6 y 12 meses post-tratamiento.

La AASLD para el Estudio del Hígado<sup>9</sup> define la respuesta al tratamiento del VHB de acuerdo con los siguientes criterios:

- **Respuesta bioquímica.** Normalización de las aminotransferasas.
- **Respuesta serológica** (seroconversión HBeAg): Corresponde a la pérdida de HBeAg en pacientes que fueron inicialmente positivos para HBeAg, con aparición de anti-HBeAg. Esto se asocia a menor progresión a cirrosis y descompensación.
- **Respuesta virológica:** Disminución de la carga viral a nivel indetectable por técnicas sensibles de PCR.
- **Respuesta histológica.** Mejoría de la lesión histológica, al menos 2 grados sobre la biopsia inicial.
- **Respuesta completa.** Cumple criterios de respuesta bioquímica y virológica, con pérdida de HBsAg.

### 3.2 Agentes inmunomoduladores y antivirales disponibles en el tratamiento de la infección crónica por VHB

En la actualidad existen 7 medicamentos aprobados por la FDA en EUA para el tratamiento de la HB crónica: interferón- $\alpha$  estándar, Peg-Interferón- $\alpha$  2a y 2b, lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina y tenofovir<sup>5,9,35</sup>. **(Tabla 7)**

Los **interferones- $\alpha$**  (interferón estándar y Peg-interferón- $\alpha$ ), tienen efectos antivirales directos (inhibe la síntesis de ADN viral y activa enzimas antivirales) e indirectos (inmunomodulador) mediado por la exageración de la respuesta celular contra hepatocitos infectados con VHB (aumenta la expresión de antígenos HLA clase I y estimula la actividad de linfocitos T helper y linfocitos natural killers e inmunomoduladores y son de administración subcutánea, pero tienen múltiples efectos colaterales. **(Tabla 8)**

Los agentes antivirales orales incluyen a los **análogos de nucleósidos** (lamivudina, telbivudina y entecavir) y **análogos de nucleótidos** (adefovir y tenofovir). Todos ellos son de administración oral diaria en una dosis. En el caso de estos antivirales, a pesar de su gran eficacia, se ha restringido parcialmente su uso, por la necesidad de una administración prolongada (muchas veces indefinida), elevados costos y por la emergencia frecuente de cepas resistentes (especialmente para lamivudina).

Los agentes anti-VHB pueden ser administrados como terapias de duración finita (interferón) o como terapias de uso prolongado (antivirales orales). **(Tablas 9 y 10)** En la actualidad las alternativas de primera línea en la infección crónica por HVB son el Peg-interferón  $\alpha$ -2b, entecavir y tenofovir, que son medicamentos de una adecuada eficacia, razonable tolerancia y baja tasa de resistencia, tanto en pacientes HBeAg positivos como en HBeAg negativos<sup>5,9,35,36,61-71</sup>.

El interferón estándar ha sido reemplazado por el Peg-interferón  $\alpha$ -2a y  $\alpha$ -2b en la práctica clínica por su mejor tolerancia, liberación prolongada y administración semanal. La lamivudina y el adefovir

han sido reemplazados en los últimos años por medicamentos más potentes, y de más alta barrera genética (menor tasa de resistencia antiviral) como el entecavir, tenofovir y telbivudina, logrando una excelente eficacia antiviral sostenida. La lamivudina no debiera usarse como droga de primera línea en la actualidad, pues se asocia a un 65-70% de resistencia a los 5 años de tratamiento. El tenofovir además ha demostrado ser un potente antiviral contra VHB en pacientes co-infectados con la infección VIH/SIDA. A pesar que telbivudina tendría mejor eficacia que lamivudina y adefovir, tendría aún tasas intermedias de resistencia viral. **(Tablas 9 y 10)**

Los estudios clínicos sugieren que el entecavir y tenofovir serían las drogas más potentes, seguida a continuación por telbivudina, lamivudina y adefovir en términos de supresión del VHB a 1 año de terapia. Por otra parte la tasa de resistencia a 1-2 años es muy alta para lamivudina, seguida de telbivudina y adefovir y casi sin resistencia para entecavir y tenofovir. Así, la elección del medicamento antiviral debe considerar su potencia antiviral, el perfil de resistencia y costos asociados. Las tasas de respuesta a los antivirales orales no son afectadas por el genotipo del VHB.

En pacientes con VHB sin terapias previas, que requieran iniciar tratamiento por primera vez, debe considerarse de entrada el uso de Peg-interferón  $\alpha$  2-b, entecavir o tenofovir debido a su mayor potencia antiviral y bajas tasas de resistencia antiviral. **(Tabla 11)**

### 3.3. Elección de terapia en pacientes con infección crónica por VHB

La elección de la terapia en pacientes con hepatitis B crónica debe hacerse de forma individualizada, teniendo también en consideración la situación clínica, bioquímica, viral e histológica del paciente<sup>5,9,35,36,61-71</sup>. Las siguientes son normas generales que pueden ayudar en la decisión terapéutica del antiviral a utilizar. **(Tabla 11 y 12)**

#### Interferón

Las principales ventajas del Peg-interferón- $\alpha$  comparado con las otras opciones antivirales son su duración de tratamiento acotada (24 a 48 semanas, preferible 48 semanas), la ausencia de selección de mutantes resistentes, una respuesta viral más durable que con antivirales orales (pérdida del HBeAg en el 32% de los casos tratados), y el aclaramiento del HBsAg en una proporción mayor que con antivirales orales (3-7% de los tratados).

Sus principales desventajas incluyen el uso semanal subcutáneo, sus elevados costos y los frecuentes efectos sistémicos colaterales como la cefalea, fiebre, náuseas, depresión y alteraciones hematológicas. **(Tabla 8)** Debe ser utilizado con precaución en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis, pues puede descompensar a un paciente y condicionar morbimortalidad.

En pacientes HBeAg-positivos, el uso de interferón- $\alpha$  estándar (5 millones de U/día sc ó 10 millones de U/ 3 veces a la semana sc por 4-6 meses) o el uso más reciente de Peg-interferón-  $\alpha$  2a: 180

ug/sem sc, ó 2b: 100 ug/sem sc; por 12 meses), se asocia a un 29-32% de seroconversión de HBeAg en comparación con un 16-22% de seroconversión en tratamientos prolongados de un año con lamivudina (100 mg/día), entecavir (0,5 mg/día), telbivudina (600 mg/día) o tenofovir (300 mg/día), y con sólo un 12-18% de seroconversión con adefovir (120 mg/día)<sup>5,9,35,36,61-71</sup> **(Tabla 9 y 10)**. Los pacientes con genotipos A y B responden mejor con Peg-interferón que los con genotipo C y D que responden mejor con antivirales orales.

En pacientes HBeAg-negativos, los estudios de cohorte usando técnicas virológicas no muy sensibles, muestran que el tratamiento con interferón estándar (3-5 millones de U/3 veces a la semana sc) por 12 a 24 meses puede asociarse a una respuesta bioquímica y virológica de 22-30%, y que con cierta frecuencia aclaran el HBsAg (> 30% tras algunos años). Un estudio más reciente ha demostrado que el uso de Peg-interferón- $\alpha$  2a (180 ug/semana por 12 meses) se asocia a una respuesta bioquímica y virológica de 32% a 24 semanas post término de tratamiento, que disminuyó a 25-30% a los 3 años post-tratamiento<sup>5,9,35,36, 61-71,73</sup>. **(Tabla 9 y 10)**. Un 35% de los respondedores persistentes negativizó el HBsAg en los siguientes 3 años de seguimiento.

Los mejores candidatos con VHB para un tratamiento con Peg-interferón son pacientes jóvenes, sin comorbilidad, que tengan una enfermedad hepática compensada, con ADN- VHB < 10<sup>9</sup> copias/mL, preferentemente con genotipo A y B, con ALT elevadas de al menos 2-10 veces sobre el límite normal, que no deseen mantenerse con tratamiento prolongado y en los que la aparición de resistencias puede limitar opciones terapéuticas futuras. **(Tabla 11 y 12)**. El uso de interferón o Peg-Interferón en HBeAg positivos logra evidentes mejores tasas de seroconversión en anti-HBeAg positivos (respuesta viral) que el uso de antivirales orales. La asociación de lamivudina oral a la terapia con Peg-Interferón, tanto en pacientes HBeAg positivos como HBeAg negativos, no logra mejores resultados que la monoterapia con Peg-interferón en hepatitis crónica<sup>74-76</sup>.

Aún considerando adecuadamente las últimas guías de la AASLD<sup>33</sup>, muchos pacientes pueden quedar fuera de la sugerencia de terapia, y a mediano o largo plazo presentar complicaciones de la infección por virus B (Cirrosis o hepatocarcinoma)<sup>75</sup>. Por ello, cada caso debe discutirse ampliamente antes de iniciar o diferir el tratamiento, manteniendo siempre controles seriados para reevaluar al paciente.

### Antivirales orales

Tienen un efecto inhibitor viral más intenso que el interferón y pueden ser usados en pacientes previamente no respondedores a interferón<sup>47</sup>. Sin embargo, si se suspenden en forma prematura, pueden determinar una rápida reaparición de ADN-VHB y reactivación de la hepatitis. Algunos de los análogos de nucleósidos se pueden asociar a toxicidad renal, miopatía, acidosis láctica y toxicidad mitocondrial.

En pacientes con una cirrosis descompensada por VHB, el tratamiento permanente con antivirales orales potentes es prácticamente la única opción terapéutica fuera del trasplante hepático.

En los pacientes HBeAg negativos, la duración del tratamiento tampoco está claramente definida. Sin embargo, en un reciente trabajo con adefovir, un 67% de 33 pacientes mantuvieron una remisión bioquímica y viral (ADN-VHB < 50.000 copias/mL) por un promedio de 17 meses después de la suspensión de un tratamiento de 4-5 años con adefovir<sup>78</sup>. De esta forma, un porcentaje importante de pacientes tratados durante algunos años (3-5 años) con antivirales orales podría permanecer en remisión por tiempos prolongados tras la suspensión del tratamiento.

El entecavir y el tenofovir, tienen una actividad antiviral mayor que la lamivudina y una bajísima tasa de resistencia antiviral. En pacientes HBeAg positivos, el entecavir (0,5 mg /día) logra una mayor disminución de la carga viral y mejoría histológica en comparación con la lamivudina (100 mg/día), aunque la tasa de seroconversión del HBeAg fue similar entre ambos grupos.

### 3.4. Pautas, dosificación y duración del tratamiento de la infección crónica por VHB (Tabla 11)

#### *Interferón convencional*

Se usa en dosis de 5 millones de UI diarias sc ó 10 millones de UI tres veces por semana subcutáneas durante 16 ó 24 semanas. Actualmente no de uso habitual en nuestro medio.

#### *Peg-Interferón $\alpha$ -2 a y Peg-Interferón $\alpha$ -2 b*

Para Peg-Interferón alfa 2a la dosis es 180  $\mu$ g semanales subcutánea durante 48 semanas. Para Peg-Interferón alfa 2b la dosis es de 1-1,5 ug/Kg/semanal por 48 semanas. El tratamiento por 12 meses parece ser mejor que 4-6 meses, sin embargo, basándose en los ensayos fase II y III es posible que una dosis más baja y/o una duración más corta del tratamiento puedan ser suficientes en algunos pacientes con HBeAg positivo.

#### *Lamivudina*

La dosis recomendada para adultos con función renal normal es de 100 mg al día por vía oral. En pacientes con insuficiencia renal debe ajustarse la dosis (**Tabla 13**). En la actualidad no se considera un fármaco para iniciar terapias antivirales por la alta tasa de resistencia.

#### *Adefovir*

La dosis es de 10 mg al día por vía oral. En pacientes con insuficiencia renal debe espaciarse el intervalo entre dosis. (**Tabla 13**)

#### *Entecavir*

La dosis recomendada es de 0,5 mg al día por vía oral. En pacientes con insuficiencia renal debe ajustarse la dosis. (**Tabla 13**)



### ***Telbivudina***

La dosis recomendada es de 600 mg al día por vía oral. En pacientes con insuficiencia renal debe ajustarse la dosis. **(Tabla 13)**

### ***Tenofovir***

La dosis recomendada es de 300 mg al día por vía oral. En pacientes con insuficiencia renal debe ajustarse la dosis. **(Tabla 13)**

## **3.5. Resistencia a antivirales**

La infección crónica por hepatitis B existe como una población heterogénea de cepas salvaje (mayoritaria) y cepas mutantes (conocidas como "cuasiespecies"). La aparición de mutaciones y cuasiespecies es influenciada por la carga viral y la velocidad de replicación acompañado de un bajo grado de fidelidad en la replicación viral. Cada día se produce alrededor de  $10^{11}$  viriones, con una vida media de menos de un día, y existe en el proceso de transcripción reversa, una tasa de  $10^{-4}$  errores en la sustitución de bases por ciclo<sup>79,80</sup>. De esta forma la mayoría de los mutantes VHB pre-existen en la población de cuasiespecies previo a la aplicación de presión de selección por antivirales.

El uso de peg-interferón no se asocia a resistencia viral. El uso prolongado de análogos nucleósidos se asocia a la selección de cepas resistentes a antivirales. La aparición de cepas resistentes a antivirales tiene un impacto negativo en los pacientes con hepatitis crónica por VHB, y se asocia a recaída virológica intratratamiento, aumento de aminotransferasas, mayor progresión a descompensación hepática, hepatocarcinoma y muerte<sup>79,80</sup>. La detección precoz de resistencias y monitoreo regular es de gran importancia para la prevención y manejo de resistencias<sup>76</sup>.

La frecuencia de resistencias depende de varios factores incluyendo: niveles de ADN-VHB pre-tratamiento, potencia del agente antiviral, exposición previa a antivirales, duración del tratamiento y el grado de barrera genética de resistencia a una droga individual<sup>9,35,79,80</sup>. Las principales definiciones y conceptos asociados a la monitorización de respuesta a antivirales y desarrollo de resistencias se resumen en la **Tabla 14**.

La tasa de resistencia a tratamiento es máxima para lamivudina (71% de cepas resistentes a los 5 años de tratamiento), intermedia para telbivudina (25% en HBeAg positivos y 11% en HBeAg negativos a los 2 años de terapia) y adefovir (29% resistencia a 5 años) y muy baja para entecavir (1,2% a 5 años) y tenofovir (0% a 5 años) en ausencia de tratamientos previos<sup>5,9,35,79,80</sup>. En pacientes que ya tienen resistencia a lamivudina, la monoterapia con entecavir se asocia a 51% de resistencia a los 5 años de terapia. Por ello, es siempre más razonable iniciar el tratamiento con los análogos nucleósidos más potentes y con menor riesgo de resistencia (mayor barrera genética).

Las causas que explican una “no respuesta primaria” incluyen:

- a. Resistencia viral.
- b. No adherencia al tratamiento.
- c. Mala-absorción o metabolismo rápido de la droga.

La resistencia antiviral debe sospecharse en todo paciente en que la carga viral ADN-VHB aumente progresivamente durante el tratamiento con análogos de nucleósidos<sup>5,9,35,79,80</sup>. En casos de “recaída virológica intratratamiento”, definido como un aumento de ADN-VHB sérico de  $> 1 \log_{10}$  UI/mL en un paciente en tratamiento adherente antiviral, debe realizarse un análisis genotípico de la polimerasa del VHB<sup>79,80</sup>. Un aumento en la carga viral ADN-VHB es el primer signo de resistencia antiviral y es seguido posteriormente por un aumento en las aminotransferasas. En la era actual, con medicamentos de alta barrera genética, la posibilidad de selección de resistencias es muy improbable durante los primeros años de terapia, y la respuesta parcial, no conlleva necesariamente el cambio de fármaco, sino mantener un control viral bajo la misma terapia por mayor tiempo.

En casos de resistencia antiviral evidente (particularmente cuando la terapia se ha iniciado con fármacos de menor barrera genética; ej. Lamivudina o adefovir, se recomienda cambiar/adicionar terapia antiviral lo más pronto posible, pues la respuesta a un segundo medicamento es mejor cuando se inicia inmediatamente frente al diagnóstico de “recaída virológica” que cuando se inicia junto al “rebote bioquímico” que es más tardío. Agregar una segunda droga parece más razonable que cambiarla definitivamente por otra, pues esta primera conducta disminuye el riesgo de resistencia antiviral a la segunda droga. **(Tabla 15 y 16)**

Las estrategias para prevenir el desarrollo de resistencia a antivirales incluyen:

- a. Uso de medicamentos de primera línea con una alta barrera genética o un perfil con baja tasa de resistencia como entecavir y tenofovir.
- b. Evitar el uso de antivirales con alta tasa de resistencias como lamivudina en terapias prolongadas.
- c. El monitoreo cuidadoso continuo intratratamiento (cada 3-6 meses con ADN-VHB y la modificación de la terapia en sospecha de supresión incompleta de la replicación viral (falla primaria antiviral) o aparición de resistencia.
- d. Frente a una sospecha de cepa resistente (detectada por monitorización de cargas virales), e idealmente la identificando el patrón (genotipo y fenotipo), idear una estrategia de rescate usando el más efectivo antiviral disponible, sin reacción cruzada (generalmente adicionando antivirales) con el fin de minimizar el riesgo de inducir cepas resistentes a múltiples antivirales. **(Tablas 15 y 16)**

### 3.6. Tratamiento de la infección crónica por VHB

Una vez hecho el diagnóstico de hepatitis B crónica puede recurrirse al algoritmo de manejo general propuesto para definir la terapia. **(Flujograma 1)**

En algunas de las más recientes guías de manejo se recomienda simplificarmente tratar a todos los pacientes con hepatitis crónica por VHB HBeAg positivos y negativos con el mismo punto de corte de  $> 2.000$  UI/mL ( $> 10^4$  copias/mL) si presentan:

- a. ALT  $\geq 2$  veces lo normal y/o,
- b. Histología con fibrosis o necroinflamación al menos moderada ( $> A2$ ;  $> F2$ ) y/o
- c. Antecedentes de alto riesgo de hepatocarcinoma (hombres, historia familia de hepatocarcinoma, edad  $> 40$  años, exposición a aflatoxinas).

Si los pacientes tienen menos de 2.000 UI/mL se controlarán con exámenes cada 6-12 meses y si el paciente es cirrótico con carga viral detectable (ADN-VHB positiva en cualquier nivel), el paciente debe recibir antivirales orales (entecavir o tenofovir). Esta conducta es muy razonable y simplifica la conducta terapéutica tradicional de la AASLD que preconiza dividir a los pacientes en HBeAg positivos y negativos, y según la carga viral  $> 0 < 20.000$  y  $> 0 < 2.000$  UL/mL respectivamente. Además, esta nueva conducta incorpora a la terapia antiviral a un número importante de pacientes en riesgo de muerte por causa hepática (insuficiencia hepática y hepatocarcinoma), que según las guías americanas no habrían cumplido requisitos para ser tratados (27-70%)<sup>77,83</sup>.

### 3.7. Tratamiento de la infección aguda grave y no grave por VHB

Los pacientes con infección aguda por VHB no tienen indicación de tratamiento antiviral, puesto que el 95-99% de los pacientes adultos inmunocompetentes con hepatitis aguda por VHB se recuperan espontáneamente, logrando el aclaramiento del HBsAg y seroconversión a Anti-HBsAg. La hepatitis aguda grave o severa se define cuando, en el curso de una hepatitis aguda, el valor de la protrombina se altera y el INR logra valores mayores de 1,5. Cuando además de un INR  $> 1,5$  aparece encefalopatía hepática se habla de hepatitis fulminante o insuficiencia hepática aguda ("acute liver failure").

Menos del 1% de las hepatitis aguda por VHB se presentan como hepatitis fulminante. Estos pacientes deben ser referidos de inmediato a unidades que cuenten con la posibilidad de monitorización intensiva y para un eventual trasplante hepático. En algunos casos la diferenciación entre una hepatitis aguda o una reactivación de HVB puede resultar difícil.

Algunos pacientes con hepatitis aguda grave pueden beneficiarse del tratamiento con análogos nucleós(t)idos. A pesar de la escasa literatura, existen reportes exitosos con el uso de lamivudina a nivel internacional y en Chile<sup>35,84</sup>. En base a estos estudios y recomendaciones de expertos, se recomienda el uso de antivirales orales (como lamivudina, tenofovir o entecavir) en casos de hepatitis aguda grave o fulminante, por períodos cortos, dada su seguridad y rapidez en la reducción de la carga viral. Con ello, podría reducirse la carga viral previa a un eventual trasplante hepático o mantener al paciente con baja carga hasta su potencial mejoría espontánea. La recomendación de tratar a estos pacientes tiene un nivel de evidencia y recomendación tipo B1 de las guías Europeas.

No está definido el tiempo de tratamiento, sin embargo, se propone al menos 3 meses después de seroconversión a anti-HBsAg o al menos 12 meses después de seroconversión a anti-HBeAg, en los que no pierden el HBsAg<sup>5,9,35</sup>.

### 3.8. Tratamiento de la infección por VHB en personas con cirrosis

La historia natural antes de la aparición de tratamientos antivirales efectivos, demostraba que la supervivencia a 5 años de la cirrosis compensada por VHB alcanzaba a 84% y de la cirrosis descompensada entre 14-35%<sup>47,85,86</sup>. También se describe que la supervivencia a 5 años, de los pacientes con cirrosis compensada que perdieron el HBeAg es de 97% y los que tienen enfermedad replicativa activa con HBeAg positivo es de 72%<sup>85,87,88</sup>.

La supresión de la replicación viral en pacientes con cirrosis por VHB, sugiere que puede mejorar la supervivencia, disminuir la progresión a la descompensación, y también se describe beneficio en disminuir el riesgo de aparición de carcinoma hepatocelular<sup>36</sup>. En algunos pacientes hay regresión importante de la fibrosis<sup>51,53</sup>.

La recomendación actual es tratar la cirrosis compensada con actividad replicativa activa con ADN-VHB  $\geq 2.000$  UI/mL<sup>35,47</sup>, no considerando necesariamente el valor de las aminotransferasas, ya que en la cirrosis compensada muchas veces están normales o mínimamente alteradas (**Tabla 17**). Se ha sugerido más recientemente la posibilidad de tratar a todos los pacientes cirróticos compensados con cualquier carga viral detectable, pero en este caso la evidencia de beneficio es más escasa<sup>47</sup>.

En el caso de cirrosis descompensada (con complicaciones como ascitis, encefalopatía hepática o hemorragia por hipertensión portal), la recomendación es de iniciar inmediatamente tratamiento antiviral sin importar si la carga viral es o no positiva (por riesgo de reactivación y muerte) y la derivación oportuna para trasplante hepático<sup>35</sup>. La supervivencia promedio de estos pacientes con cirrosis descompensada, es de menos de 5% a 5 años sin tratamiento, ni trasplante. El uso de entecavir o tenofovir en este escenario es seguro, efectivo y se asocia a una muy baja tasa de resistencia viral a largo plazo (< 1,2% a 5 años). La dosis de entecavir recomendada en cirrosis descompensada es de 1 mg /día (en vez de 0,5 mg /día como en el caso de hepatitis crónica) y debe vigilarse la posibilidad de acidosis láctica e insuficiencia renal particularmente cuando el paciente tiene un score de MELD > 20. Debe además ajustarse siempre ambos fármacos según la función renal.

En algunos pacientes con cirrosis por VHB bajo terapia antiviral es posible obtener una mejoría significativa de la función hepática e incluso retirar de la lista de espera de trasplante hepático, pero en estos pacientes debe mantenerse a permanencia el tratamiento antiviral y la vigilancia para hepatocarcinoma. El tipo de evidencia y recomendación de tratamiento para cirrosis por VHB, en las guías europeas es de tipo B1<sup>35</sup>.

En cuanto a la elección del antiviral, los análogos de nucleósidos son la elección ya que el interferón alfa pegilado está contraindicado en cirrosis avanzada, pues puede ocasionar descompensación de la cirrosis y los efectos adversos son más frecuentes y severos<sup>35</sup>. Sin embargo, el Peg-interferón- $\alpha$  podría ser una alternativa en casos de cirrosis inicial Child-Pugh A compensada<sup>35</sup>.

### ***Resumen de las recomendaciones de evaluación y tratamiento en pacientes con VHB aguda, crónica y en cirróticos***

1. Se recomienda la realización de una completa evaluación clínica, bioquímica y serológica del paciente con hepatitis crónica por VHB por un especialista, y en algunos casos la valoración por biopsia hepática por un patólogo entrenado antes de considerar una terapia antiviral. **Grado de recomendación B**<sup>5,9,35</sup>.
2. Dentro de los objetivos del tratamiento antiviral de la VHB crónica:
  - a) La meta ideal es la pérdida sostenida de HBsAg con o sin seroconversión a anti-HBsAg. Esta situación se asocia a una remisión completa y definitiva de la actividad de la VHB crónica y una mejoría en el pronóstico futuro. **Grado de recomendación B**<sup>9,35</sup>.
  - b) En los pacientes HBeAg positivos, la seroconversión persistente de HBeAg es una meta deseable, pues se asocia a una mejoría en el pronóstico del paciente. **Grado de recomendación A**<sup>35</sup>.
  - c) En los pacientes HBeAg positivos que no logran la seroconversión HBeAg y en los pacientes HBeAg negativos, la carga viral ADN-VHB indetectable intratratamiento mediante antivirales orales o indetectable post-tratamiento con interferón son objetivos deseables que se asocian a un mejor pronóstico. **Grado de recomendación A**<sup>9,35</sup>.
3. La biopsia hepática permite definir el grado y severidad de la necro- inflamación (estadio) y la magnitud de la fibrosis (etapa). **Grado de recomendación B**<sup>9,35</sup>.
4. En ausencia de cirrosis y sin haber contraindicaciones para una biopsia hepática, se recomienda su realización para decidir el inicio de una terapia antiviral en los pacientes con hepatitis B crónica con replicación viral (ADN-VHB > 2.000 IU/ml), elevación persistente o fluctuante de aminotransferasas y en mayores de 40 años, para evaluar el grado de necro-inflamación, el estadio de fibrosis y además excluir otras causas de elevación de aminotransferasas. **Grado de recomendación A**<sup>5,9,35</sup>.
5. Se recomienda realizar la biopsia hepática en pacientes mayores de 40 años y con aminotransferasas normales. **Grado de recomendación B**<sup>5</sup>.
6. No es necesario realizar una biopsia hepática a pacientes con hepatitis B crónica que presenten evidencias de cirrosis hepática sugerida por la clínica, laboratorio, estudios de imágenes (invasivos o no invasivos) o por hallazgo de várices en la endoscopía, pues en dichos casos está indicado la terapia antiviral por el daño hepático ya producido. Tampoco es necesario realizar la

biopsia hepática en pacientes que por otros motivos serán sometidos a tratamiento antiviral sin importar el grado de actividad o estadio de fibrosis. **Grado de recomendación A**<sup>5,9,35</sup>.

7. No es necesario realizar biopsia hepática a los pacientes portadores inactivos de hepatitis B (infección crónica por VHB inactiva), ya que la probabilidad de encontrar inflamación y fibrosis es mínima y además, estos pacientes no tienen indicación de tratamiento. **Grado de recomendación C**<sup>5</sup>.
8. Los pacientes con replicación viral, pero con niveles repetidamente normales de aminotransferasas no deben ser tratados, excepto en casos de fibrosis avanzada o cirrosis. Estos pacientes requieren un seguimiento clínico, bioquímico y tamizaje de hepatocarcinoma al menos cada 6 meses. **Grado de recomendación A**<sup>5,9</sup>.
9. El objetivo del tratamiento antiviral es obtener una carga viral ADN-VHB indetectable, con el test más sensible posible (actualmente Taqman). No se recomienda el uso de técnicas moleculares poco sensibles. **Grado de recomendación C**<sup>35</sup>.
10. Se debe considerar el tratamiento antiviral en aquellos pacientes con hepatitis crónica VHB con aminotransferasas persistentemente elevadas (> 2 veces lo normal), y con carga viral ADN-VHB mayor a  $2 \times 10^3$  UI/ml ( $10^4$  copias/ml) tanto si son HBeAg positivos o negativos. **Grado de recomendación A**<sup>5,35,65</sup>.
11. El tratamiento VHB se debe iniciar lo antes posible en casos de cirrosis descompensada. **Grado de recomendación B**<sup>5,35</sup>.
12. Los pacientes con VHB crónica (sean HBeAg positivos o negativos) que presenten una biopsia con necro-inflamación o fibrosis significativas, deben ser considerados para tratamiento aún cuando tengan una carga viral baja (ADN-VHB  $\leq$  a 2000 UI/ml) o aminotransferasas normales. **Grado de recomendación B**<sup>5,9,35,65</sup>.
13. Los pacientes con hepatitis B crónica pueden ser tratados con:
  - a) Interferón convencional (5-10 mU, 3 veces a la semana sc) o Peg-interferón- $\alpha$  2a (90-180  $\mu$ g/semana sc), o entecavir (0,5 mg/día oral) o tenofovir (300 mg /día). **Grado de recomendación A**<sup>35</sup>.
  - b) En casos de descompensación hepática inminente, se recomienda el uso inmediato de lamivudina (Grado B), entecavir o tenofovir. **Grado de recomendación C**<sup>35</sup>.
14. Durante la terapia con interferón o Peg-interferón debe monitorizarse los posibles efectos adversos conocidos. **Grado de recomendación A**<sup>5,35</sup>.
15. En pacientes con hepatitis crónica VHB no-respondedores a terapia antiviral, se recomienda controlar los marcadores de VHB para reconocer una respuesta tardía y planificar el re-tratamiento si estuviese indicado. **Grado de recomendación B**<sup>5,35</sup>.
16. La duración del tratamiento con Peg-Interferón es de 12 meses, tanto en pacientes HBeAg positivo como HBeAg negativo. **Grado de recomendación B y A respectivamente**<sup>5,35</sup>.

17. En relación a la duración de la terapia en antivirales orales:
- En los pacientes HBeAg positivos el tratamiento se puede detener cuando se hubiese obtenido la seroconversión HBeAg con ADN-VHB indetectable en al menos 2 oportunidades (terapia de consolidación de al menos 12 meses), para así maximizar la durabilidad de la respuesta antiviral. **Grado de recomendación B<sup>5,35</sup>**.
  - En los pacientes HBeAg negativos, no está definida la duración del tratamiento, pero la suspensión de la terapia podría considerarse si se logra ADN-VHB repetidamente indetectable en 3 oportunidades separadas por 6 meses. **Grado de recomendación B<sup>5,35</sup>**.
18. Para aquellos pacientes con VHB crónica que desarrollan:
- Resistencia a lamivudina, se recomienda la adición de adefovir **Grado de recomendación A** u opcionalmente el cambio a entecavir en dosis más alta (1 mg/día). **Grado de recomendación B<sup>5,35</sup>**.
  - Resistencia a adefovir (si no hay uso previo de lamivudina), se recomienda la adición o cambio a lamivudina, telvibudina, o entecavir. **Grado de recomendación B<sup>5,35</sup>**.
  - Resistencia a telvibudina, se recomienda la adición de adefovir, **Grado de recomendación C<sup>5,35</sup>**.  
o cambio a una terapia basada en interferón. **Grado de recomendación B<sup>5,35</sup>**.
  - Resistencia a entecavir, Se recomienda la adición de tenofovir. **Grado de recomendación C<sup>5,35</sup>**.
19. Para un adecuado control y tomas de decisiones en una infección crónica por VHB se debe disponer de carga viral ADN-VHB. El informe debe estar disponible en un tiempo razonable (2 semanas), debe expresarse en UI/ml (para permitir una correlación con otros laboratorios), y en lo posible, utilizar un método molecular sensible. **Grado de recomendación B<sup>35,65</sup>**.
20. Es razonable el acceso al estudio de genotipo VHB, que puede ayudar en la selección de la terapia antiviral y en la predicción de respuesta a terapias con Interferón. **Grado de recomendación B<sup>35</sup>**.
21. Se recomienda el uso de estudios genéticos para evidenciar cepas mutantes. Esto permite diferenciar la no-adherencia de la emergencia de cepas resistente. El "rebote virológico" debe idealmente ser evaluado mediante estudios de resistencia antes de introducir nuevos antivirales. **Grado de recomendación C<sup>35</sup>**.
22. Los estudios de carga viral deben ser monitorizados cada 6-12 meses para permitir la detección precoz de resistencia viral en una fase en que la carga viral es aún baja. **Grado de recomendación B<sup>35</sup>**.
23. La dosis de todos los análogos nucleós(t)idos debe ser ajustada en los pacientes con un clearance de creatinina menor a 50ml/min. **Grado de recomendación A<sup>35</sup>**.
24. Hasta el momento, no hay beneficio terapéutico demostrado con un tratamiento antiviral asociando PEG-IF con un antiviral oral, o la asociación inicial de dos antivirales orales. **Grado de recomendación C<sup>35</sup>**.

## 4. SEGUIMIENTO DE PACIENTES EN TRATAMIENTO POR HEPATITIS B CRÓNICA

### Pacientes tratados con interferón o antivirales orales

La erradicación del VHB es prácticamente imposible por la incorporación del ADN viral al núcleo de los hepatocitos (ccc ADN o cerrado circular covalente ADN). Lo deseable es reducir al máximo la replicación viral, idealmente bajo los límites de detección del ensayo de carga viral (RPC en tiempo real detecta sobre 10-15 IU/ml). La baja sostenida a niveles no detectables disminuye el riesgo de resistencia a la terapia oral y aumenta la posibilidad de seroconversión del HBeAg positivo y pérdida del HBsAg<sup>9</sup>. La pérdida del antígeno de superficie en el paciente HBeAg positivo o negativo se asocia a una remisión completa de la enfermedad y mejoría del pronóstico. En pacientes HBeAg positivo la seroconversión (conversión a HBeAg negativo/Anti-HBeAg positivo) se asocia a un mejor pronóstico. En pacientes HBeAg positivo que no seroconvierten a HBeAg negativo el objetivo deseable es mantener la carga viral indetectable por tiempo prolongado.

En el seguimiento de los pacientes hay varias formas de controlar la terapia antiviral:

- a) Con aminotransferasas (respuesta bioquímica).
- b) HBeAg, Anti-HBeAg y HBsAg (respuesta serológica).
- c) Carga viral del VHB (respuesta virológica).
- d) Eventualmente con la histología (respuesta histológica).

En los pacientes con hepatitis crónica HBeAg positivos que reciben antivirales orales, se recomienda controlar el perfil hepático y mediciones de carga viral cada 6 meses, así como HBeAg/Anti-HBeAg cada 6 meses. Si están recibiendo Adefovir o Tenofovir deben controlarse además creatinina cada 3 meses. Los pacientes que seroconvierten a anti-HBeAg positivos podrían suspender la terapia oral luego de otros 12 meses más de tratamiento ("terapia de consolidación")<sup>9,35</sup>.

En los pacientes con hepatitis crónica HBeAg negativos que reciben antivirales orales, se recomienda controlar el perfil hepático y carga viral cada 6 meses, para ver la respuesta al antiviral. Una vez que logren cargas virales indetectables, controlar HBsAg cada 6-12 meses. La duración de la terapia en estos casos no está del todo definida y debe estarse atentos a una elevación de la carga viral intratratamiento, lo que sugiere aparición de resistencia al antiviral<sup>9,35</sup>.

Los pacientes con cirrosis deben ser tratados en forma permanente e independientemente de los niveles de ALT y ADN-VHB (incluso < 2.000 UI/m). Cada vez con mayor frecuencia se propone tratar a este grupo de pacientes con cualquier nivel de carga viral o simplemente frente a un ADN-VHB detectable<sup>9,35</sup>. La razón de esta conducta es el riesgo potencial de insuficiencia hepática grave que esta población puede presentar frente a un brote de ALT generado por una reactivación del VHB.

Los pacientes tratados con interferón deben realizarse hemograma y perfil hepático cada 4 semanas, y TSH y carga viral cada 3 meses. Si inicialmente son HBeAg positivos, realizar HBeAg y anti-HBeAg cada 6 meses. Se definen "no respondedores" a los que no disminuyen más de 1 log a los tres meses,



en cuyo caso deben ser considerados para cambio a análogos de nucleós(t)idos. Son considerados “respondedores” si a los 6 meses presentan una carga viral < 2.000 IU/ml<sup>9,35</sup>.

### Genotipo

El genotipo del VHB ha sido reconocido como un factor predictivo de respuesta al tratamiento con interferón. El genotipo A tiene buena respuesta a interferón, mientras que la respuesta del genotipo D es pobre. En nuestro medio debe evaluarse su valor como predictor de respuesta. En Chile el genotipo F es el más predominante (80%)<sup>7</sup>, pero se desconoce si presenta mayor o menor respuesta a interferón o a antivirales orales.

El genotipo es una herramienta útil, sin embargo, en la decisión terapéutica individual, no debería definir por sí mismo la decisión de tratamiento<sup>67</sup>. La decisión de elección de terapia con interferón o análogos es caso a caso y considerando múltiples factores. **(Tabla 11 y 12)**

### Medición cuantitativa del HBsAg

Los niveles séricos de HBsAg se asocian con el nivel de ccc-DNA y se correlacionan indirectamente con el control de la infección. Por lo tanto, se ha investigado su utilidad en la definición de las diferentes fases de la historia natural de la infección VHB y para definir la probabilidad de respuesta al tratamiento a través de su cinética durante el mismo. En ambas circunstancias debe destacarse que no reemplaza a la determinación del DNA sérico, sino que brinda información complementaria<sup>46</sup>. Deben usarse ambos exámenes simultáneamente.

Los niveles séricos de HBsAg serían útiles en:

1. La diferenciación entre la fase de inmunotolerancia y la de inmunoeeliminación en pacientes con niveles bajos de aminotransferasas.
2. El diagnóstico diferencial entre el portador crónico inactivo y la hepatitis crónica HBeAg negativa. Es así como valores de HBsAg < 1.000 UI/ml (en Genotipo D) y < 100 UI/mL (en genotipo B/C) asociados a una carga viral ADN VHB < 2.000 UI/mL diferencian entre un portador inactivo y una hepatitis crónica HBeAg negativa, con un VPN de 96%<sup>46</sup>. La combinación de estos dos parámetros (valores de HBsAg y ADN-VHB) parece identificar a los portadores inactivos del HBsAg de forma comparable al estrecho seguimiento a largo plazo.

Respecto la utilidad del HBsAg cuantitativo en el monitoreo de la respuesta terapéutica, se ha sugerido que la cinética de declinación del HBsAg sérico en conjunto con la determinación de la carga viral tendría valor predictivo de respuesta especialmente en pacientes tratados con interferón. En este sentido, es una herramienta útil para predecir precozmente, a las 12 ó 24 semanas de tratamiento, la respuesta virológica persistente, y también para interrumpir el tratamiento en casos de ausencia de caídas en los valores de HBsAg<sup>89</sup>.

En pacientes HBeAg (+) en tratamiento con PEG-IFN, la no disminución del HBsAg cualitativo o niveles de HBsAg persistentemente > 20.000 UI/mL, se considera una regla de suspensión de terapia, por

cuanto el paciente no responderá a terapia aun manteniéndola 48 semanas. Asimismo en pacientes HBeAg (-) en tratamiento con PEG-IFN, la no disminución de HBsAg cuantitativo asociado a una disminución de la carga viral del VHB < 2 log UI/ML implica suspender la terapia, y considerar cambiar a terapia con análogos nucleós(t)idos<sup>46,89</sup>.

En los pacientes tratados con análogos de nucleós(t)idos existen menos estudios, todos en pacientes HBeAg positivo y con potencial valor para definir la interrupción de la terapia antiviral oral en pacientes con valores indetectables de ADN-VHB mediante técnicas sensibles<sup>46</sup>.

De este modo, desde el punto de vista de vista del costo-beneficio y de la práctica diaria, es probable que aún no sea imprescindible para nuestro país la determinación cuantitativa del HBsAg, hasta no tener datos más definitivos sobre su real utilidad en los pacientes tratados con análogos, ya que aquellos tratados con interferón son cada vez menos.

### Tipos de respuesta

- **Respuesta serológica.** Es la seroconversión del HBeAg; desaparece el HBeAg y aparece Anti-HBeAg.
- **Respuesta virológica completa:** Se refiere a los pacientes con una carga viral con RPC en tiempo real indetectable a los 12 meses de tratamiento antiviral.
- **Falla de tratamiento primaria o "no respondedores":** Los pacientes con terapia oral se definen como "no respondedores primarios" cuando la disminución de la carga viral es < de 1 log a los 3 meses de tratamiento (12 semanas). Debe cambiarse a fármacos más potentes.
- **Falla de tratamiento secundaria ("recaída virológica"):** Si después de una respuesta primaria (a los 3 meses) se produce una elevación de un log (> 10 UI/mL) sobre el nadir, bajo tratamiento antiviral continuado. Orienta a la no adherencia a terapia o a aparición de resistencia a antivirales.
- **Respondedores parciales.** Si a los 3 y 6 meses son detectables las cargas virales: se puede cambiar o agregar un segundo fármaco; si es detectable a los 12 meses se debe agregar otro fármaco. Si a los 6 meses hay detección viral con caída de > 1 log (respuesta parcial) debería analizarse la posibilidad de cambio de terapia (cambiar o agregar otro fármaco).

**La propuesta de E. Keeffe y cols.**<sup>47</sup> propone el estudio de carga viral a las 12 semanas para definir respuesta inicial a terapia (reducción de más de un log), sin embargo para fines nacionales y por una situación de costo-eficacia y debido al uso de drogas potentes con baja posibilidad de resistencia, se ha definido controlar intratratamiento a las 24 semanas con carga viral para evaluar en ese momento si hubo respuesta viral o si es necesario agregar otro antiviral (**Flujograma 2**). Si a las 24-48 semanas la carga viral es aún > 2.000 IU/mL, puede considerarse agregar otro fármaco más potente. De allí en adelante control de carga viral cada 6-12 meses.

Es importante saber que los pacientes en tratamiento con medicamentos de alta potencia y barrera genética (entecavir o tenofovir) pueden seguir controlando y negativizando la carga viral aún después

de los 12 meses de iniciado el tratamiento, pues no se han reconocido resistencias durante los primeros 2-3 años, y por ende, se puede esperar más tiempo (aún con carga viral positiva) si es que la carga viral va descendiendo adecuadamente junto al tratamiento. La otra consideración relevante es el asegurar una adecuada adherencia al tratamiento antiviral, pues la mayoría de los casos de no respuesta inicial con estos nuevos antivirales, ha sido por no adherencia a terapia más que por resistencia antiviral.

Recordar siempre a todos estos pacientes con hepatitis B crónica en tratamiento realizarles una ecografía abdominal de seguimiento y pesquisa de hepatocarcinoma cada 6-12 meses.

## 5. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB EN NIÑOS

A lo largo de la infección por VHB se observa una relación dinámica cambiante en el tiempo entre el virus y el huésped, determinada por actividad de replicación y capacidad de mutación del virus y la capacidad de defensa del hospedero.

La secuencia esquemática consiste en tres fases consecutivas: fase de inmunotolerancia (o de alta replicación); fase inmunorreactiva (o de inmunoeliminación o fase no replicativa); y fase de portador inactivo (o de hepatitis inactiva)<sup>90-92</sup>

La mayoría de niños con infección crónica por VHB al momento del diagnóstico son inmunotolerantes (alrededor del 80%), con alta replicación viral, antígeno e (HBeAg) positivo, altos niveles de ADN (mayor de  $10^7$  UI/mL), aminotransferasas normales y leve necro-inflamación. Este patrón es observado principalmente en niños infectados al nacimiento (transmisión vertical). Son pacientes asintomáticos desde punto de vista clínico. Esta fase de inmunotolerancia puede durar muchos años, generalmente 10, y puede extenderse hasta la etapa adulta. En niños que adquieren la infección vía vertical, alrededor del 50% llega a edad adulta en esta fase<sup>9,90,92</sup>

Un grupo de los niños/jóvenes evolucionará a fase inmunorreactiva o de eliminación de HBeAg, con inflamación hepática activa, aminotransferasas elevadas y desarrollo de fibrosis<sup>9,90,92</sup>. Después de la eliminación de HBeAg, las aminotransferasas descienden gradualmente a límites normales con presencia del anticuerpo anti-e (anti-HBeAg), que se desarrolló espontáneamente. Durante el seguimiento de niños se observa seroconversión espontánea a anti-HBeAg con tasa anual global de 10 a 13%. La probabilidad de seroconversión a anti-HBeAg en un plazo corto no es predecible. Estadísticamente aumenta a mayor intensidad de disfunción hepática, mayor lesión inflamatoria y menor concentración de DNA-VHB. La seroconversión acumulada antes de los 18 años de edad varía entre 70 y 85%.

La mayoría de quienes seroconvirtieron a HBeAg negativo pasarán a fase de portador inactivo o hepatitis inactiva. Esta fase se caracteriza por presentar aminotransferasas normales, reducción de niveles de carga viral a niveles indetectables por técnicas corrientes, o menores a 200 UI/mL por RPC, y en biopsia una mejoría en la inflamación hepática con regresión de fibrosis ocurrida dentro de la fase inmunorreactiva.

Un grupo de niños permanece en fase inmunorreactiva manteniendo inflamación hepática con aminotransferasas y carga viral elevada. En ellos existe mayor riesgo de cirrosis y hepatocarcinoma en etapas tardías. Los factores de riesgo que se han asociado con inflamación hepática progresiva, cirrosis y hepatocarcinoma son: genotipo viral (más riesgo en genotipo C), viremia persistente y mutaciones específicas en genoma de VHB. El hepatocarcinoma tiene más probabilidades de asociarse con fibrosis avanzada o antecedentes familiares de hepatocarcinoma, pero en niños tiene una incidencia relativamente baja<sup>9,91-94</sup>. En casos de niños blancos contagiados en forma horizontal

con virus B, se observó en estudios de largo seguimiento, donde el 2% progresaron a hepatocarcinoma y 6% tuvo hepatitis HBeAg negativo<sup>95,97</sup>. Cada portador tiene características individuales en cuanto a la duración y lesión hepática concomitante de cada fase, esta sería la clave que explicaría los distintos tipos de lesiones histológicas<sup>92</sup>.

En algunos pacientes puede ocurrir la reactivación luego de tiempo de normalidad funcional hepática con anti-HBe positivo (1 a 3% anual), caracterizado por replicación significativa del virus, con carga viral > 20.000 UI/mL. Puede ser con virus salvaje o más frecuentemente por mutación viral manteniendo anti-HBeAg positivo (hepatitis crónica HBeAg negativo). Este último fenómeno se aprecia en el 5% de los niños<sup>92</sup>.

### 5.1. Pacientes pediátricos susceptibles de tratamiento

El objetivo óptimo del tratamiento antiviral es erradicar el virus y prevenir sus complicaciones hepáticas acortando la duración de la inflamación. Sin embargo, debido al efecto limitado de los tratamientos disponibles en la erradicación viral, la meta del tratamiento en los niños es reducir la replicación viral, minimizar el daño hepático, disminuir las consecuencias relacionadas con la replicación viral activa (cirrosis y hepatocarcinoma) y reducir la contagiosidad. Sólo excepcionalmente es curativo<sup>9,90,92,93</sup>. (Nivel de evidencia I).

Las recomendaciones de seguimiento incluyen:

- a. Los niños con aminotransferasas persistentemente normales deberían tener control de ALT cada 3 a 6 meses.
- b. Para los que presentan HBeAg negativo con carga viral menor a 2.000 UI/mL debe medirse ALT inicialmente cada 3 meses y luego cada 6 a 12 meses.
- c. Para quienes presentan HBeAg positivo, deberían ser monitoreados para HBeAg cada 6 meses y evaluar la carga viral en caso de elevación de ALT.
- d. Si las aminotransferasas se mantienen persistentemente elevadas, se debe mantener un control de ALT cada 3 meses.
- e. Si los valores de ALT son superiores a dos veces el límite normal alto y la carga viral es mayor a 20.000 UI/mL, deben ser considerados para tratamiento<sup>9,90-93</sup>.

La decisión de tratamiento y el tipo de antiviral requiere considerar:

- a. La presencia de HbeAg.
- b. Una elevación de la carga viral.
- c. El grado de inflamación y fibrosis en la biopsia hepática.
- d. La actividad inmunológica (reflejada en el grado de elevación de ALT).
- e. Antecedentes de tratamientos previos y su tolerancia.
- f. Presencia de enfermedades concomitantes<sup>9,90-93</sup>.

Los datos disponibles actualmente confirman que los pacientes con ALT normal o mínimamente elevado responden escasamente a las drogas antivirales disponibles actualmente (Interferón o Lamivudina). No está claro si deberían ser tratados debido a que tienen poca posibilidad de responder a tratamiento y, por lo tanto, no hay recomendación de tratamiento con drogas en este grupo de pacientes. Sólo debieran ser potencialmente tratados dentro de estudios de investigación clínica<sup>9,90-93</sup>.

Los pacientes pediátricos con signos de descompensación hepática deben iniciar terapia sin Interferón, lo más precozmente posible. La lamivudina oral ha demostrado mejorar la función hepática y disminuir la necesidad de trasplante en estos pacientes<sup>9,90-93</sup>. Estos pacientes deben ser frecuentemente monitoreados para evaluar la progresión de la encefalopatía, bilirrubinemia y tiempo de protrombina. Si hubiese empeoramiento, deben ser derivados a un centro de trasplante hepático.

El término del tratamiento antiviral se define de acuerdo a la respuesta viral, aplicando iguales criterios que en adultos<sup>9</sup>.

## 5.2. Antivirales aprobados e Interferón

Los medicamentos aprobados por FDA para el tratamiento antiviral en niños incluyen: Interferón-alfa 2b, Lamivudina y más recientemente Adefovir para mayores de 12 años y Entecavir para mayores de 16 años.

El Interferón-alfa 2b está aprobado para mayores de 12 años, y se administra en dosis de 5 a 10 millones de unidades, con un máximo de 10 millones tres veces por semanas durante 4 a 6 meses, vía subcutánea<sup>90</sup>. Los predictores de respuesta para su uso son la presencia de hepatitis activa, carga viral baja (< 1.000 UI/mL), elevación de ALT mayores a 2 veces el valor normal, corta duración de la enfermedad, origen no asiático y transmisión horizontal de la infección<sup>9,90,93,94</sup>.

Los efectos adversos más frecuentes en el primer mes de tratamiento con interferón, pueden ser manejados con tratamiento sintomático (síntomas tipo gripales, aftas y reactivación de herpes bucal). Otros efectos colaterales incluyen baja de peso, citopenias y enlentecimiento del crecimiento durante el tratamiento. Con menos frecuencia puede verse depresión, alopecia, diarreas, arritmias e hipertrigliceridemia. En casos aislados, induce fenómenos de autoinmunidad como anemia hemolítica, tiroiditis y hepatitis autoinmune. Esta terapia está contraindicado en menores de un año, en trasplantados renales y hepáticos (por posible inducción de rechazo del órgano), en pacientes con citopenias relevantes, en enfermedades autoinmunes, insuficiencia renal, cardíaca, cirrosis y enfermedad hepática descompensada, trastornos psiquiátricos y neurológicos<sup>9</sup>.

La vigilancia del tratamiento con interferón consiste en mantener controles clínicos y de laboratorio incluyendo: hemograma, pruebas hepáticas (cada 1 ó 2 semanas en el primer mes de tratamiento y luego una vez por mes hasta el término del tratamiento), TSH, T4 y marcadores de autoinmunidad en la mitad y al término del tratamiento.

### 5.3. Antivirales Orales: Lamivudina, Adefovir Y Entecavir y Combinaciones

La lamivudina se utiliza en dosis de 3 mg/kg, con una dosis máxima de 100 mg/día, por vía oral. Un estudio internacional randomizado doble ciego mostró respuesta completa (aclaramiento de HBeAg y ADN- VHB indetectable) luego de 52 semanas de tratamiento, en 23% comparado con 13% de la rama placebo. En quienes presentaron ALT mayores de 2 veces el valor normal las tasas de respuesta fueron de 34% versus 16%. Hubo aparición de mutantes YMDD en 18%<sup>97</sup>. La duración óptima del tratamiento para lograr respuesta viral no está definida. Algunos estudios recomiendan duración de 36 meses hasta que se alcance la respuesta viral, con o sin seroconversión. Otros recomiendan al menos un año y luego 6 meses más después de seroconversión del HBeAg<sup>9,90-94</sup>. Los tratamientos de largo plazo (> 36 meses) no aumentaron las tasas de seroconversión y hubo alta incidencia de resistencia viral, siendo esta última condición, la principal limitante para su uso<sup>9,91,92</sup>. La lamivudina debe ser discontinuada una vez que aparecen mutaciones YMDD especialmente asociado a elevación de TGP<sup>9,90-93</sup>.

Debido a que el virus salvaje (wild type) es más efectivo en su replicación, los virus mutados pueden revertir a virus salvajes una vez discontinuada la Lamivudina a niveles pre-tratamiento<sup>90,93</sup>.

El adefovir está autorizado para ser usado en mayores de 12 años, y es la opción de droga oral preferida para niños entre 12-15 años que requieren tratamiento. Su dosis recomendada es de 10 mg/día durante 48 semanas de tratamiento<sup>9,93</sup>. Debe ajustarse la dosis si existe filtración glomerular < 50 ml/min<sup>9</sup>. En un estudio colaborativo en sujetos de entre 12 a 17 años se observó eficacia antiviral con 23% de respuesta comparado con 0% en la rama placebo, no se detectaron mutaciones ni hubo efectos adversos<sup>94</sup>. La resistencia viral aumenta cuando se usa asociado a Lamivudina y se ha descrito aumento de resistencia a Adefovir en pacientes que fueron previamente tratados con Lamivudina. El Adefovir no debe ser considerado como terapia de primera línea en niños pequeños<sup>90,94</sup>. Debe mantenerse por al menos 6 meses luego de lograr la seroconversión.

El entecavir basado en estudios de adultos se ha aprobado para mayores de 16 años. La dosis recomendada es de 0.5 mg/día para naive (no tratados previos) y de 1 mg/día para refractarios o resistentes a lamivudina, pero es menos efectivo en adultos con resistencia a esta. La resistencia viral asociada a su uso es rara. Debe ajustarse la dosis cuando la tasa de filtración glomerular es < 50ml/min<sup>93,94</sup>.

El tratamiento combinado lamivudina más interferón, posee escasa investigación en estudios clínicos. El tratamiento secuencial de lamivudina durante 8 semanas seguido por Interferón alfa 2b durante 44 semanas ha sido usado exitosamente para tratar pacientes inmunotolerantes con infección vertical por VHB. El 78% de los tratados con este esquema secuencial tuvieron carga viral negativa al final de la semana 52 de tratamiento y el 22% presentaron seroconversión del HBeAg. En un seguimiento a más largo plazo (a 36 meses más) un 17% tuvo respuesta viral sostenida y no hubo mutaciones YMDD durante el curso del tratamiento<sup>90</sup>.

Las indicaciones de terapia antiviral y los fármacos a usar en la hepatitis crónica B en niños, deben ser revisadas cada 2 años, ya que muchos fármacos se encuentran en distintas etapas de estudio.

### ***Resumen de recomendaciones de terapia en pacientes pediátricos con hepatitis crónica por VHB***<sup>9,35,90</sup>

1. Los niños entre 2 y 17 años con ALT elevada sobre 2 veces el valor normal y evidencia de replicación viral activa; HBeAg positivo, nivel de ADN-VHB mayor de 20.000 UI/mL por más de tres meses, deberán ser considerados para tratamiento. ***Grado de recomendación A***
2. No se debe indicar tratamiento a los niños con aminotransferasas normales. ***Grado de recomendación A***
3. Todos los pacientes negativos para anticuerpos protectores para virus de hepatitis A, deberían ser protegidos con vacuna contra VHA, ya que la coinfección aumenta el riesgo de mortalidad entre 6 y 29 veces. ***Grado de recomendación A***
4. La dosis recomendada de Interferón-alfa 2 b para niños es de 6 millones de unidades /m<sup>2</sup>, tres veces a la semana, vía subcutánea, con máximo de 10 millones. ***Grado de recomendación A***
5. La dosis recomendada de Lamivudina para niños es de 3 mg/kg/día con máximo de 100 mg /día. ***Grado de recomendación A***
6. Adefovir no es suficientemente efectivo en los niños, pero tiene la ventaja de menos resistencia viral. ***Grado de recomendación B***



## 6. TRASPLANTE HEPÁTICO (TH) E INFECCIÓN POR VHB

La introducción de la inmunoglobulina para hepatitis B (IgHB) y de análogos de nucleósidos (ej. lamivudina) volvió a hacer posible el trasplante hepático en estos pacientes con buenas tasas de supervivencia post-trasplante (85% supervivencia a un año) y bajas tasas de re-infección del injerto<sup>35,98-102</sup>. De esta forma, la hepatitis B es en la actualidad, en la mayoría de los centros de TH, una causa frecuente de trasplante (8-10% de los trasplantes)<sup>98</sup>.

Varios estudios multicéntricos realizados durante la última década han permitido definir las recomendaciones actuales de inmunoprofilaxis y uso de antivirales en pacientes con hepatitis B, logrando excelentes resultados post-TH<sup>98</sup>. Un problema asociado a la terapia antivirales son las elevadas tasas de resistencia viral relacionadas al uso de antivirales en monoterapia (como la lamivudina) que pueden condicionar una re-infección agresiva del injerto en los siguientes meses a años post-TH<sup>103</sup>. Esta consideración ha llevado al uso de nuevos antivirales con menores tasas de resistencia antiviral (entecavir, tenofovir, o el combinado tenofovir/emtricitabina, entre otros)<sup>98</sup>.

El uso de terapias combinadas con IgHB en dosis reducidas (promovido por el grupo Australiano-Neo Zelandés) junto a antivirales orales ha logrado reducir las tasas de recurrencia viral en el injerto a cerca de 5% y tasas de supervivencia del paciente trasplantado cercanas a 85% a 5 años, con mínimas tasas de resistencia viral y a un costo mucho más razonable<sup>104</sup>.

Un reciente estudio multicéntrico con 147 pacientes trasplantados por VHB (cirrosis y hepatitis fulminante) seguidos a 62 meses demostró que el uso de lamivudina diaria asociada a la administración intramuscular de IgHB en dosis bajas (400-800 UI/día i.m. por una semana, seguido de dosis mensuales i.m. a permanencia) era tan efectivo como la terapia de lamivudina y IgHB endovenoso en dosis altas, pero con un costo menor al 10% de la terapia habitual<sup>104</sup>. Este grupo más recientemente ha demostrado que a los 12 meses post-TH es posible sustituir el IgHB por adefovir oral en monoterapia con tasas mínimas de re-infección del injerto y a un menor costo<sup>105</sup>.

Otro estudio reciente, demostró que el uso de antivirales asociados (lamivudina y adefovir diario) tiene excelentes resultados post-TH, con menores costos y sin necesidad de IgHB, incluso sin considerar el grado de replicación viral inicial<sup>106</sup>. Existen datos recientes que permiten sugerir que la profilaxis combinada de IgHB/lamivudina, podría ser reemplazada por monoterapias con lamivudina en un subgrupo de pacientes de bajo riesgo (ADN-VHB negativo al iniciar lamivudina pre-trasplante) y en pacientes en que se logra niveles protectores de Anti-HBsAg (AUSAB > 100 UI) después de la vacunación activa post-TH.

Se recomienda en términos generales realizar vacunación de rutina contra hepatitis A y B, a todo paciente con cirrosis (y especialmente si está en lista de espera para trasplante hepático), por el riesgo de agudización y descompensación ("acute on chronic") que puede resultar una condición letal para el paciente cirrótico. La inmunoprofilaxis pasiva (la vacunación) pre y post-TH ha tenido en

general regulares resultados. La vacunación estándar (20 µg im 0, 1, 6 meses) contra hepatitis B, en cirróticos en lista de espera para TH, se asocia a un 20–30% de respuesta (documentada por la presencia de Anti-HBsAg > 10 UI/L)<sup>107,108</sup>. Estudios más recientes han demostrado que la vacunación con doble dosis de vacuna recombinante para hepatitis B en dosis de 40 µg im al tiempo 0, 1 y 6 meses o en forma acelerada al tiempo 0, 1, y 2 meses, permite obtener una respuesta inmune a los 30–60 días post vacunación en el 67% de los cirróticos vacunados<sup>109</sup>. La vacuna para hepatitis B en pacientes post-TH inmunosuprimidos, bajo profilaxis activa con IgHB, se asocia a una respuesta muy variable (18–82%) en términos de aparición de títulos adecuados y protectores de Anti-HBsAg<sup>110,111</sup>.

Otra situación muy importante es cuando el receptor es HBsAg negativo pero el donante resulta ser Anti-HBcore positivo aislado (con o sin títulos de Anti-HBsAg). En esta situación la inmunosupresión del trasplantado se asocia a altas tasas de reinfección del injerto y daño progresivo. En estos casos, se recomienda el uso profiláctico prolongado de análogos nucleósidos o IgHB<sup>35,99</sup>.

### ***Resumen de las recomendaciones del paciente con VHB en el trasplante hepático***

En los pacientes con cirrosis avanzada, hepatocarcinoma y hepatitis fulminante asociada por hepatitis B, el TH es el único tratamiento que podría mejorar el pronóstico vital del paciente. Las estrategias terapéuticas para prevenir la re-infección por hepatitis B post-TH deben enfocarse en la profilaxis peri-TH y post-TH. La presencia de viremia detectable y/o HBeAg positivo al momento del TH son predictores de recurrencia de enfermedad. El uso de profilaxis antiviral mediante el uso de Inmunoglobulina G para hepatitis B (IgHB) y/o el uso de análogos nucleósidos ha permitido en la última década obtener buenos resultados en el TH de estos pacientes. Así, antes del trasplante, deben implementarse estrategias de tratamiento que logren reducir la replicación viral al momento del TH<sup>112,113</sup>.

1. Se recomienda el uso de análogos nucleós(t)idos en todos los pacientes con insuficiencia hepática asociada a hepatitis B (aguda o crónica) que son enlistados para trasplante hepático y que tienen ADN-VHB positivo (replicación viral). ***Grado de recomendación B<sup>5</sup>***
2. Se recomienda el uso combinado de un antiviral oral (entecavir o tenofovir) asociado a IgHB en dosis variable para aquellos pacientes trasplantados por VHB. Puede usarse (por costo y eficacia es lo más razonable) el esquema el esquema Asia-Pacífico de dosis reducidas de IgHB (400–800 UI i.m diarias por una semana, seguidos de 400–800 UI i.m. mensuales a permanencia), o idealmente titulado los niveles de anti-HBAG S con valores entre 100–250 según el periodo del trasplante. Este esquema se asocia a excelentes resultados en términos de supervivencia del paciente y evitando la re-infección del injerto. ***Grado de recomendación B<sup>5</sup>***
3. La sustitución tardía de IgHB (más de 12 meses post-TH) por monoterapia con entecavir o tenofovir (u otro antiviral combinado de adecuada potencia y baja resistencia como el combinado tenofovir/emtricitabina) es razonable dependiendo del escenario, y se asocia a una profilaxis segura y costo-efectiva. ***Grado de recomendación B<sup>5</sup>***

4. La sustitución tardía de IgHB (más de 12 meses post-TH) a monoterapia con lamivudina puede ser considerada en pacientes de muy bajo riesgo de re-infección viral. **Grado de recomendación A<sup>5</sup>**
5. Los receptores que reciben un hígado de un donante Anti-HBcore positivo deben recibir profilaxis prolongada con entecavir o tenofovir o IgHB. **Grado de recomendación C<sup>5</sup>**

## 7. MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB

Existen manifestaciones extrahepáticas que se asocian a la infección crónica por el VHB y en general se presentan con una relativa baja frecuencia. El compromiso de otros órganos se origina por el depósito de complejos inmunes, pudiendo detectarse también la presencia de autoanticuerpos y asociarse a otras enfermedades de tipo autoinmune. Otros mecanismos involucrados son replicación directa fuera del hígado, inducción de anticuerpos locales y reacción con antígenos tisulares por autoanticuerpos<sup>114</sup>.

Estas manifestaciones incluyen la glomerulonefritis, crioglobulinemia, panarteritis nodosa (PAN) y polineuritis, que contribuyen a la mortalidad y morbilidad de estas infecciones<sup>115,116</sup>. No existe relación entre un determinado genotipo y estas manifestaciones<sup>117</sup>.

**Glomerulonefritis:** Es más frecuente en niños y de sexo masculino. El antecedente de una enfermedad hepática previa al diagnóstico de la glomerulonefritis es raro y por lo general las pruebas hepáticas son normales. La incidencia de esta manifestación varía de 0.1% a 25%<sup>116,118</sup>. El diagnóstico se realiza con serología positiva para VHB y la demostración en la biopsia renal del depósito de complejos inmunes y de alguno de los antígenos relacionados del VHB (HBsAg, HBcAg o HBeAg) por técnicas de inmunohistoquímica<sup>118</sup>. La manifestación más frecuente es el síndrome nefrótico y los hallazgos en la biopsia hepática son variables<sup>119</sup>. La mayoría de los pacientes tiene disminución de los niveles de C3 y C4. En niños es más frecuente la glomerulonefritis membranosa y en adultos la membranoproliferativa<sup>120</sup>.

En niños, la glomerulonefritis presenta con frecuencia una resolución espontánea durante el seguimiento, 85% a 2 años y 95% a 5 años. La resolución de la enfermedad coincide con la seroconversión de HBeAg, y rara vez evoluciona a la cronicidad.

En adultos en cambio la resolución es más lenta y puede progresar a falla renal. El tratamiento antiviral está indicado en estos casos. La mayoría de los casos reportados en la literatura han sido tratados con interferón y en menor medida con lamivudina. La seroconversión se asocia a mejor evolución de la enfermedad renal<sup>116,120,121,122</sup>.

**Crioglobulinemia:** Se encuentra hasta en el 40-60% de los casos con infección por VHB<sup>123</sup>. La biopsia hepática muestra desde diferentes grados de inflamación hasta la cirrosis. Se manifiesta por artritis recurrente, púrpura y debilidad, seguido de glomerulonefritis, compromiso pulmonar y vasculitis generalizada. El púrpura palpable se puede acompañar de acrocianosis y fenómeno de Raynaud. Si no existe compromiso renal, la evolución es prolongada pero benigna. Si hay compromiso renal (50%), la evolución es progresiva y puede llevar a la muerte por falla renal<sup>124</sup>.

**Manifestaciones hematológicas:** Incluyen la trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica. La anemia aplásica se asocia a VHA, VHB y hepatitis no A-no B, y de presentarse, lo hace hasta varias

semanas o meses después del episodio agudo<sup>125</sup>. La trombocitopenia desaparece después de la recuperación del cuadro viral y no existe un tratamiento específico.

**Poliarteritis Nodosa (PAN):** Es una de las manifestaciones extrahepáticas más grave. La incidencia varía entre 1-5 % en infectados con VHB. En 40-50% de casos de PAN se puede encontrar la presencia de HBsAg, y de estos la mayoría presenta HBeAg (+).

La asociación entre VHB y PAN se reporta con mayor frecuencia en EEUA y Europa, donde la infección se adquiere más tardíamente. En Asia donde la infección por VHB es predominantemente de transmisión perinatal, la PAN es poco frecuente. No existe relación entre el grado de compromiso hepático y la severidad de la vasculitis<sup>126-129</sup>.

Las manifestaciones clínicas son similares a la de pacientes con PAN sin VHB: fiebre, hipertensión arterial, dolor abdominal, artralgia, artritis, baja de peso y compromiso cutáneo, gastrointestinal, renal y de sistema nervioso central. Puede encontrarse anemia, eosinofilia y leucocitosis, alteración de las pruebas hepáticas y disminución del complemento. Los hallazgos de la biopsia hepática van desde una inflamación periportal leve a una cirrosis establecida. La evolución es prolongada, con compromiso de varios órganos<sup>122-125</sup>.

El tratamiento convencional de la PAN con corticoides, inmunosupresores y plasmaféresis tiene un efecto deletéreo en la replicación viral. La asociación de plasmaféresis, corticoides en dosis bajas y tratamiento antiviral ha demostrado ser efectiva. El aclaramiento del HBeAg se asocia a la mejoría de la PAN y existen casos tratados tanto con Interferón como con antivirales orales (Lamivudina, Entecavir)<sup>126-130</sup>.

**Manifestaciones dermatológicas:** Incluye al púrpura palpable (vasculitis necrotizante neutrofílica de pequeños vasos) y el Síndrome de Giannotti Crosti (acrodermatitis papular de la infancia), que se caracteriza por un exantema papular no pruriginoso en cara y extremidades, linfadenopatías axilar e inguinal y hepatitis anictérica en asociación a HBsAg positivo<sup>131</sup>.

**Manifestaciones articulares:** En la fase aguda puede presentarse artritis en forma intermitente o persistente, rara vez ocasiona destrucción articular. Puede haber poliartrosis asimétrica con lesiones cutáneas asimétricas. Se ha descrito asociación con polimialgia reumática y polimiositis<sup>114</sup>.

**Manifestaciones neurológicas:** Se ha descrito polineuropatía y asociación con Síndrome de Guillain-Barré, que no ha sido demostrado en forma significativa<sup>132</sup>.

### ***Resumen de las recomendaciones de manejo en pacientes con manifestaciones extrahepáticas***

1. El objetivo primario del tratamiento en pacientes con manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis por VHB, es la remisión del cuadro extrahepático. ***Grado de recomendación B***<sup>35</sup>
2. Los pacientes con manifestaciones extrahepáticas por VHB pueden ser tratados con análogos nucleósidos o Peg-interferón- $\alpha$ . ***Grado de recomendación B***<sup>35,65</sup>
3. Los pacientes con glomerulonefritis, en especial los adultos, deben ser tratados. Si bien hay más experiencia publicada con Interferón ( $\alpha$ - 2a ó 2b), también pueden usarse nucleósidos análogos. ***Grado de recomendación B***<sup>35,121</sup>
4. Los pacientes con PAN deben ser tratados con plasmaféresis, corticoides en dosis bajas y tratamiento antiviral con Interferón o antivirales orales, con el objetivo de reducir carga viral y lograr seroconversión del HBeAg. Su mejoría se asocia a remisión virológica hasta en un 65% de los pacientes. ***Grado de recomendación B***<sup>133</sup>
5. Si bien hay más reportes de pacientes tratados con lamivudina, los antivirales de mayor potencia y menores tasas de resistencia, como entecavir y tenofovir, debieran presentar resultados iguales o superiores a los descritos, habiendo sólo reportes aislados en la literatura<sup>111</sup>. Independiente de la terapia escogida hay consenso en que estos pacientes deben ser tratados. ***Grado de recomendación B***<sup>35</sup>

## 8. HEMOFILIA Y VHB

Los pacientes hemofílicos son un grupo reconocido de alta prevalencia de infecciones transmisibles por factores de coagulación, especialmente aquellos que utilizaron concentrados fabricados con múltiples de donantes hasta mediados de los años noventa. Algunos estudios de seroprevalencia han demostrado cifras de 3-5% de infección actual (HBsAg positivo) y 30-50% de infección pasada (HB core total positivo)<sup>134,135</sup>. El uso actual de concentrados fabricados con técnica de inactivación viral y en especial los preparados recombinantes han reducido significativamente el riesgo de contagio de infecciones virales como la infección por VHB<sup>136</sup>. Ante esta situación de riesgo que se ha reducido, pero no eliminado del todo, actualmente existe consenso que todo paciente hemofílico debiera ser evaluado para la presencia de HBsAg y estar vacunado contra la Hepatitis B asegurando títulos protectores de anticuerpos anti-HBsAg<sup>136</sup>.

Una de las dificultades diagnósticas en este grupo es la reticencia a realizar una biopsia hepática, dado el evidente mayor riesgo de sangrado. Si bien, la tendencia es en muchos casos a prescindir de ella tomando la decisión terapéutica en base a los otros factores ya comentados (aminotransferasas, carga viral, imágenes, entre otros), existen algunas series que muestran que la biopsia transyugular es segura si se realiza por un operador experto y con el adecuado reemplazo de factores de coagulación<sup>137,139</sup>.

## 9. VHB EN EMBARAZADAS

La hepatitis B durante el embarazo tiene implicancias tanto para la madre como para el hijo, debido a las consecuencias que tiene el embarazo sobre el curso de la enfermedad y también al riesgo de transmisión de la infección al recién nacido. Debido a que hay medidas preventivas aplicables, se recomienda el tamizaje de HBsAg a todas las mujeres embarazadas durante su control rutinario de embarazo, independiente de la presencia de factores de riesgo<sup>140-142</sup>.

Pueden identificarse las siguientes situaciones:

**Hepatitis aguda por VHB durante el embarazo:** El diagnóstico de la hepatitis B aguda durante el embarazo es similar al de la mujer no embarazada. El tratamiento es de soporte general y el tratamiento antiviral no es necesario en la gran mayoría de los casos. No se requiere interrupción del embarazo. La posibilidad de transmisión vertical aumenta hasta un 60% cuando la hepatitis B aguda se presenta durante el tercer trimestre de la gestación<sup>143</sup>. La indicación de tratamiento antiviral se reduce fundamentalmente a las pacientes que presentan insuficiencia hepática aguda o hepatitis grave prolongada<sup>144</sup>. Las opciones de terapia antiviral son similares a las que se describen más adelante.

**Hepatitis crónica por VHB en la paciente embarazada:** El embarazo es generalmente bien tolerado en las pacientes con hepatitis B crónica que no tienen cirrosis descompensada. El embarazo no se considera contraindicado en estas pacientes.

Debido a que el embarazo es una condición que genera un estado de tolerancia inmune, puede producirse un leve aumento de la carga viral y tendencia a la disminución o normalización de las aminotransferasas durante el embarazo, con el consiguiente riesgo de reactivación al final del embarazo y período puerperal<sup>145</sup>. En las pacientes que tienen cirrosis hepática, se debe mantener una vigilancia estrecha debido al mayor riesgo de complicaciones maternas y fetales<sup>146</sup>, con particular énfasis en el diagnóstico de várices esofágicas y prevención de hemorragia variceal, cuyo riesgo aumenta en el tercer trimestre y durante el parto.

El tratamiento de la hepatitis B en una mujer en período fértil, requiere discutir la posibilidad y planes de embarazo. En general, si la mujer tiene una enfermedad leve, tiene la opción de elegir embarazarse y diferir la terapia antiviral o de considerar un tratamiento con peginterferón antes del embarazo. Si se decide terapia antiviral, el antiviral de elección es tenofovir (droga en categoría B de uso en embarazo). Si una mujer en tratamiento antiviral oral se embaraza, se debe discutir con la paciente los riesgos y beneficios de las siguientes opciones: mantener tratamiento (si es tenofovir), cambiar a tenofovir (si está recibiendo otro antiviral) o de suspender terapia durante el primer trimestre (lo que conlleva un riesgo de reactivación de la hepatitis). El peginterferón es categoría C, pero no se recomienda su uso durante el embarazo.



### **Prevención de la transmisión vertical**

La transmisión vertical, de la madre infectada con hepatitis B (HBeAg positivo) al hijo, puede ser de hasta 90% en ausencia de profilaxis<sup>147</sup>. Esta transmisión puede ocurrir durante el embarazo, en el parto o luego del nacimiento, sin embargo, la alta eficiencia de la vacuna neonatal sugiere que la mayoría de los casos de infección ocurren al momento del parto<sup>148</sup>.

Los pilares de la prevención de la transmisión vertical de la hepatitis B son el tamizaje universal de la hepatitis B en mujeres embarazadas y la administración de inmunoglobulina de hepatitis B (IgHB) seguida de una vacunación (3 dosis) al recién nacido. Esta estrategia logra reducir de un 90% a un 5-10% la posibilidad de transmisión vertical. Es importante recalcar que el riesgo de transmisión no es igual para todas las madres infectadas; siendo la elevada carga viral y replicación viral activa, los factores de riesgo más importantes.

*La IgHB debe administrarse por vía intramuscular antes de las 12 horas de edad, en dosis de 0,5 mL por una vez. La primera dosis de la vacuna contra la hepatitis B debe administrarse también antes de las 12 horas de edad en un sitio diferente al usado para la inyección de IgHB. La segunda dosis debe administrarse al mes y la tercera dosis a los 6 meses de edad<sup>149</sup>.*

Existen datos contradictorios acerca de si la vía del parto (cesárea versus parto vaginal) cambia la posibilidad de transmisión de hepatitis B, con algunos reportes mostrando que no hay diferencias<sup>150</sup> y una revisión de estudios con riesgo alto de sesgos que muestra un posible efecto protector de la cesárea<sup>151</sup>. La opinión de expertos actual es que no debe cambiarse la vía del parto en mujeres infectadas.

### **Uso de antivirales orales para prevenir la transmisión vertical**

Se debe hacer énfasis en que la prevención de la transmisión vertical de la hepatitis B se realiza primariamente con la administración de la IgHB y la vacunación en forma precoz a todo recién nacido de una mujer con HBsAg positivo. Dado que aún con esta estrategia queda un 5 a 10% de riesgo de transmisión, se ha estudiado el uso de profilaxis durante el tercer trimestre con antivirales. Se ha demostrado, por ejemplo, que el uso de lamivudina reduce en forma significativa este riesgo<sup>152</sup>. Dado que la carga viral elevada es uno de los principales factores de riesgo para la transmisión, la situación de mayor riesgo se da en mujeres en fase de inmunotolerancia, que habitualmente tienen cargas virales mayores. Se debe recordar que esta situación no es la más frecuente en nuestro país.

La elección del análogo de nucleós(t)ido a emplear debe considerar su categoría de riesgo en el embarazo, la experiencia existente y la posibilidad de desarrollo de resistencia si se planifica un uso prolongado del antiviral. Los antivirales contra hepatitis B están en categoría C, excepto el tenofovir y la telbivudina, que son categoría B (más seguros). La información acumulada en registros de números amplios de pacientes infectadas con VHB o VIH indica que la exposición a lamivudina o a tenofovir no aumenta la frecuencia de anomalías congénitas en comparación con una población control<sup>153</sup>. Debido

a lo anterior y a su mayor barrera de resistencia genética, la tendencia actual es al uso de tenofovir como primera opción en la profilaxis de la transmisión vertical en pacientes de alto riesgo.

Si bien los diversos estudios varían ligeramente en la selección de las pacientes a tratar y los tiempos de inicio, la opinión de expertos aconseja el uso de profilaxis con antivirales en pacientes con hepatitis B crónica, HBeAg positivo con carga viral elevada (mayor de  $8 \log^{10}$  IU/mL, equivalente a 100.000.000 IU/mL) comenzando 6 a 8 semanas antes de la fecha probable de parto.

### Lactancia

La lactancia materna no aumenta el riesgo de transmisión del VHB de la madre al hijo que ha recibido IgHB y vacuna al nacer<sup>154</sup>. No se requiere completar la serie de vacunas para iniciar la lactancia. Se aconseja aumentar los cuidados para prevenir sangrado por agrietamiento del pezón. Hay poca experiencia de uso de antivirales orales durante la lactancia, pero los datos disponibles sugieren que el tenofovir se encuentra en concentraciones menores al 2% de la dosis teórica para un recién nacido, con mala absorción oral, por lo que probablemente su uso sea seguro<sup>155</sup>.

### Seguimiento del recién nacido

El riesgo de desarrollar una hepatitis B crónica en un niño en que se han seguido las indicaciones anteriores es bajo. Sin embargo, se recomienda realizar una determinación de HBsAg a los 12 meses de edad, ya que las determinaciones más precoces corren el riesgo de detectar falsos positivos.

### Resumen de las recomendaciones en VHB y embarazo

1. Se recomienda el tamizaje universal de hepatitis B a todas las mujeres embarazadas durante el primer trimestre del embarazo. **Grado de recomendación A**
2. No se recomienda cambiar la vía del parto en mujeres embarazadas para disminuir la posibilidad de transmisión vertical, pero sí evitar procedimiento invasivos como amniocentesis. **Grado de recomendación B**
3. La prevención de la transmisión vertical se realiza administrando IgHB 0,5 mL im al recién nacido de toda madre con HBsAg positivo antes de las 12 h del parto, simultáneamente con la primera dosis de vacuna de hepatitis B en un sitio diferente. **Grado de recomendación A**
4. Se recomienda la determinación de carga viral en mujeres embarazadas con hepatitis crónica por VHB entre las 28-30 semanas de embarazo para poder evaluar la necesidad potencial de terapia antiviral en el tercer trimestre. En pacientes con HBsAg y HBeAg que además tengan alta carga viral (mayor de 100.000.000 IU/mL) pueden beneficiarse de uso de tenofovir 300 mg/d comenzando 6 a 8 semanas antes de la fecha probable del parto. **Grado de recomendación C**
5. La lactancia materna no se debe suspender en las madres con hepatitis B si el hijo recibió profilaxis con HBIG y vacuna al nacer. **Grado de recomendación C**

6. El uso de tenofovir es seguro durante la lactancia materna. **Grado de recomendación C**
7. A los recién nacidos de una madre HBsAg positivo se debe determinar HBsAg al año de edad, independientemente de haber recibido profilaxis. **Grado de recomendación B**

## 10. VHB EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL, HEMODIÁLISIS (HD) Y TRASPLANTE RENAL.

En la década de los sesenta comenzó a ser utilizada la hemodiálisis (HD) como terapia para la insuficiencia renal crónica terminal, y desde esa misma época se han descrito los primeros brotes de hepatitis viral en unidades de diálisis<sup>156,157</sup>. Inicialmente se describieron brotes de hepatitis viral B (VHB) en HD, con la detección en plasma sanguíneo del antígeno de superficie del virus B, llamado antígeno australiano (HBsAg)<sup>158</sup>. A comienzos de la década de 1970 se describieron múltiples brotes de hepatitis viral en diferentes unidades de diálisis en el Reino Unido y Estados Unidos, y paralelamente se implementaron las primeras medidas de pesquisa de rutina para VHB en las unidades de diálisis y donantes de sangre, logrando reducir significativamente la prevalencia de infección crónica por el VHB<sup>159,160</sup>.

Las fuentes de contaminación de hepatitis viral en HD se asocian a contaminación directa a través de la transfusión de productos sanguíneos contaminados u otras formas por vía parenteral. Durante las últimas décadas se ha reducido la prevalencia tanto de la hepatitis C, como de la hepatitis B por el screening de VHB y VHC en productos sanguíneos<sup>161</sup> y también por la reducción del uso de transfusiones por la disponibilidad de eritropoyetina recombinante para el manejo de la anemia en pacientes hemodializados<sup>162</sup>. En el caso de la hepatitis B, la vacunación efectiva, como medida de prevención, está disponible desde fines de los años setenta y ha logrado reducir el riesgo de infección por VHB en HD<sup>163</sup>.

Sin embargo la contaminación por los virus de hepatitis viral sigue existiendo en los centros de HD, a pesar de la ausencia del riesgo parenteral teórico asociado a transfusiones sanguíneas y puede ocurrir por contaminación de superficies.

La aplicación de las guías de precauciones universales recomendadas por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos en 1985 y actualizada en 1988<sup>164</sup> (10), y el aislamiento de los pacientes y/o máquinas de diálisis de los pacientes con hepatitis B dentro de las unidades de diálisis, han logrado de manera consistente disminuir la prevalencia de la infección por hepatitis viral en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en diálisis<sup>165</sup>.

El impacto en la morbilidad y mortalidad del VHB en diálisis es aún controversial. Existen estudios que no muestran diferencias significativas en la sobrevida de pacientes en HD con serología positiva para VHB o VHC comparados con pacientes en HD que no están infectados. Además, menos del 5% de los pacientes infectados por VHB en diálisis mueren a causa de enfermedad hepática<sup>166</sup>. Sin embargo, se ha demostrado en algunos estudios que la mayor incidencia de carcinoma hepatocelular acortaría la sobrevida de estos pacientes<sup>167,168</sup>. La aparición de las complicaciones de la infección crónica con VHB y VHC en HD, como la cirrosis y el carcinoma hepatocelular, requieren de largos años de infección persistente, y esto probablemente no alcanza a ser evidente, con la menor sobrevida global que tienen los pacientes en diálisis con respecto a la población general<sup>166</sup>.

Luego del trasplante renal, la supervivencia de los pacientes con infección por VHB comparada con los pacientes no infectados está acortada después de la primera década de seguimiento, por la aparición y/o progresión de la enfermedad hepática y carcinoma hepatocelular<sup>169</sup>.

En la hepatitis crónica por VHB, en pacientes que reciben trasplante renal, la supervivencia está disminuida por la progresión acelerada de la enfermedad hepática que se produce como consecuencia de la utilización de los inmunosupresores. La cirrosis por VHB es una contraindicación para realizar trasplante renal en estos pacientes y se postula el trasplante combinado hígado-riñón como una alternativa<sup>166</sup>.

En la hepatitis B el objetivo del tratamiento con interferón o análogos de nucleós(t)idos será la negativización del HBeAg y disminución o negativización del ADN viral circulante e idealmente la desaparición del HBsAg, esto último no es posible en la mayoría de los casos.

### **Prevalencia de infección por VHB en pacientes en Hemodiálisis.**

Se estima actualmente que la infección crónica por VHB en el mundo afecta entre 350 a 400 millones de personas<sup>170</sup>, constituyendo la principal causa de cirrosis y carcinoma hepatocelular. En Estados Unidos la prevalencia de infección por VHB ha disminuido de 7,8% en 1976 a 0,9% en 2000<sup>171</sup>.

La prevalencia de infección crónica por VHB en HD varía según la localización geográfica, siendo menos de 3% en Estados Unidos y Europa occidental hasta alrededor de 20% en Asia y algunas regiones de África<sup>172,173</sup>.

En Chile en 2005, la infección por VHB en los pacientes en diálisis, alcanzaba una prevalencia de 0,3%, manteniéndose estable en alrededor de 0,3-0,4% desde 1995 hasta la actualidad<sup>174</sup>.

Por lo tanto la prevalencia, de infección por VHB en HD en los países occidentales y en Chile, está en disminución en el tiempo, incluso antes que se implementara la vacunación para todos los pacientes, como consecuencia de la vigilancia serológica regular y el aislamiento de los pacientes, las máquinas y el material de diálisis utilizadas en ellos<sup>166</sup>.

### **Evolución natural de la hepatitis crónica por VHB en pacientes en hemodiálisis y con trasplante renal.**

La historia natural de la hepatitis por VHB en diálisis muestra que la infección aguda puede ser subclínica y que frecuentemente esta infección puede llegar a ser crónica<sup>166</sup>. Característicamente, al igual que en VHC, las aminotransferasas en pacientes con infección crónica por VHB en diálisis presentan un nivel más bajo, incluso dentro del rango normal a pesar de existir actividad inflamatoria en la biopsia hepática<sup>166</sup>. En el caso del VHB, esto ha sido atribuido a una depresión de la inmunidad celular con aumento de la relación CD4/CD8 que se observa en los pacientes en HD<sup>175</sup>. Las enfermedades cardiovasculares y sepsis constituyen la mayor causa de muerte de los pacientes en diálisis y la cirrosis hepática no es una condición frecuente, sólo entre el 1,5 y 2% de los pacientes en

HD tienen cirrosis hepática<sup>176</sup>. Sin embargo, los pacientes con cirrosis tienen un 35% mayor mortalidad que los pacientes sin cirrosis en diálisis<sup>166</sup>.

El verdadero impacto en la sobrevida de la infección por VHB en diálisis es controversial. De la misma forma como ocurre con el VHC, la sobrevida acortada de los pacientes en HD en relación a la población general, hace que las complicaciones clásicas de la infección por VHB, como son la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular no tengan tiempo de expresarse en estos pacientes<sup>166</sup>.

La infección por VHB después de trasplante renal es más agresiva, y se asocia a una enfermedad hepática progresiva, que condiciona una significativa mayor morbilidad y mortalidad<sup>166</sup>.

La utilización de inmunosupresores, en especial los corticoides, en pacientes HBsAg (+), aumentan la replicación viral, a través del incremento en la transcripción de genes de VHB<sup>166</sup>.

En general el trasplante renal es una contraindicación en pacientes con cirrosis por VHB. Sin embargo, la evaluación con biopsia hepática podría ayudar a tomar la decisión de trasplante en pacientes con mínima o leve actividad inflamatoria hepática.

### **Tratamiento de la hepatitis crónica por VHB en pacientes con insuficiencia renal, hemodiálisis y trasplante renal**

La infección crónica por el VHB se asocia a mayor riesgo de enfermedades renales como la glomerulopatía membranosa y glomerulonefritis, también otras enfermedades como la poliarteritis nodosa mediada por complejos inmunes<sup>114</sup>. El tratamiento de la hepatitis crónica B en estos pacientes puede mejorar la función renal. Existe evidencia que el interferón puede ser utilizado en los casos de enfermedad renal asociada a VHB<sup>177</sup>. Se han publicado solo casos aislados de beneficio de enfermedad renal asociada a infección por VHB, tratados con Lamivudina<sup>178</sup>. Los otros antivirales análogos de nucleós(t)idos como el adefovir se asocia a deterioro de la función por lo que debe ser evitado idealmente. No hay experiencia con entecavir en pacientes con enfermedad renal con hepatitis crónica por VHB. Todos análogos de nucleós(t)idos que se usan en el tratamiento de hepatitis crónica por VHB deben ser ajustados por función renal<sup>5,9,35,45</sup>. **(Tabla 13).**

El objetivo del tratamiento, en pacientes con VHB en HD, es intentar la erradicación viral y evitar que la enfermedad hepática progrese a cirrosis. En los pacientes candidatos a trasplante renal, se intenta evitar con el tratamiento, la aparición de cirrosis y carcinoma hepatocelular.

La recomendación de tratamiento en infección crónica por VHB en HD, debe ser considerada en pacientes HBsAg positivos con HBeAg o ADN-VHB positivo asociado aumento persistente de aminotransferasas<sup>166</sup>. Pero, menos de un 10% de estos pacientes tienen las aminotransferasas elevadas, por lo tanto se recomienda seleccionar a los pacientes con hepatitis crónica activa a través de una biopsia hepática<sup>181,182</sup>.

El primer tratamiento utilizado en estos casos fue el interferón alfa estándar, en dosis de 5 a 10 millones de unidades subcutáneas tres veces a la semana, el que en general, es mal tolerado en HD y no puede utilizarse después del trasplante renal, por la aparición de mayor incidencia de rechazo agudo celular<sup>161</sup>.

Los antivirales análogos de nucleós(t)idos, como la lamivudina y el adefovir han demostrado actividad contra el VHB, sin embargo, este último es nefrotóxico por lo cual no debe ser la primera elección. No existen estudios controlados para el tratamiento de VHB con interferón, lamivudina ni otro análogo de nucleósido en pacientes dializados o trasplantados renales<sup>180</sup>.

La lamivudina ha sido utilizada antes y después del trasplante renal como monoterapia, por 3-4 años, logrando supresión de la replicación viral, pudiendo prevenir de esta forma la progresión de la enfermedad hepática y la mortalidad, sin embargo la alta aparición de resistencia en su uso por tiempo prolongado la hacen no elegible idealmente<sup>47,181</sup>. En estos casos el entecavir o tenofovir podrían ser la elección, pero existe poca o nula experiencia en HD y trasplante renal<sup>35,47</sup>. Otros antiviral análogo de nucleós(t)idos como tratamiento aprobado para VHB es la telbivudina, que aún debe estudiarse en pacientes con insuficiencia renal crónica en HD.

Finalmente, en los casos con cirrosis por VHB e insuficiencia renal crónica en HD el trasplante renal representa una contraindicación y por lo tanto, el trasplante combinado hígado-riñón es una alternativa.

### **Prevención de la infección por el VHB en hemodiálisis**

Actualmente se recomienda el screening de todos los pacientes en HD con HBsAg y anti-HBsAg, y la vacunación para los que aparecen sin inmunidad para VHB.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica en HD se consideran inmunosuprimidos y es una población de alto riesgo de continuar expuestos al VHB, por lo que la recomendación de screening es anual incluso para los que ya están vacunados<sup>51</sup>, para indicar refuerzos de vacunación cuando la inmunización no ha sido protectora (título de anti-HBsAg < 10 mIU/l).

Las dosis habitualmente utilizadas de vacuna recombinante intramuscular para pacientes adultos en HD es un calendario de cuatro dosis doble (40 microgramos) a los 0, 1, 2 y 6 meses.

Se han descrito múltiples factores que ocasionan una respuesta inmunológica subóptima con vacuna recombinante intramuscular para VHB en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal.

En un estudio en 64 pacientes en HD, que recibieron vacunación para VHB entre 1997 y 2004, con seguimiento promedio de 6,5 años, se encontró que la mayor edad, presencia de diabetes, obesidad y dosis bajas de la vacuna se asociaron a un inadecuado nivel protector de anti-HbsAg<sup>182</sup>. La dosis que

se recomienda en este estudio es un calendario de tres dosis de vacuna, con dosis altas de 80 microgramos c/u, para la obtención de inmunización adecuada en pacientes en HD<sup>182</sup>.

La prevención de la transmisión dentro de las unidades de diálisis se realiza además de la vacunación y screening de todos los pacientes, con el aislamiento del paciente y de la máquina de diálisis en los casos de infección demostrada por VHB.

### ***Resumen de las recomendaciones de manejo en pacientes con insuficiencia renal***

1. Los análogos de nucleós(t)idos tienen eliminación renal, por lo que se recomienda a todos los pacientes con deterioro de la función renal (clearance de creatinina < 50 ml/min) ajustar las dosis de tratamiento. ***Grado de recomendación A***
2. A todos los pacientes que inician tratamiento con análogos de nucleós(t)idos medir la creatinina y calcular el clearance de creatinina antes de iniciar el tratamiento. ***Grado de recomendación A***
3. Todos los análogos de nucleós(t)idos disminuyen levemente la función renal en el tiempo excepto la Telbivudina. ***Grado de recomendación C***  
El adefovir pareciera tener un potencial nefrotóxico mayor que los otros. ***Grado de recomendación B***
4. Los factores de riesgo más importantes para desarrollar nefrotoxicidad por análogos de nucleós(t)idos son: cirrosis descompensada, clearance de creatinina <60 ml/min, Diabetes Mellitus no controlada, HTA mal controlada, proteinuria, glomerulonefritis activa, uso de drogas nefrotóxicas concomitante y trasplante de órganos sólidos. En estos pacientes de alto riesgo se recomienda el monitoreo de la función renal mensual en los primeros 3 meses, cada 3 meses hasta el primer año y luego cada 6 meses, luego de iniciado el análogo de nucleós(t)idos y en los pacientes de bajo riesgo cada 3 meses el primer año y luego cada 6 meses. ***Grado de recomendación C***

### ***Resumen de las recomendaciones en pacientes con hepatitis crónica por VHB en diálisis o con trasplante renal***

1. Todos los pacientes con insuficiencia renal terminal y trasplantados renales deben ser testeados para infección por el VHB. ***Grado de recomendación A***
2. La respuesta a la vacuna está disminuida en estos pacientes, y todos los pacientes seronegativos para VHB deben ser vacunados. ***Grado de recomendación A***
3. Tanto el PEG Interferón como los análogos de nucleós(t)idos pueden ser usados en insuficiencia renal con precaución. ***Grado de recomendación B***

Todas las drogas y especialmente los análogos de nucleós(t)idos deben ser ajustadas según función renal. ***Grado de recomendación A***



4. En pacientes con trasplante renal no se recomienda el uso de PEG Interferón por el riesgo de aparición de rechazo. ***Grado de recomendación B***
5. En los pacientes HBsAg positivos que reciben trasplante renal deben recibir profilaxis y/o tratamiento con análogos de nucleós(t)idos. ***Grado de recomendación A***

## 11. VHB Y COINFECCIÓN CON OTROS VIRUS

### 11.1 Coinfección VHB y VIH

#### Epidemiología

La seroprevalencia del VHB en la población infectada con el VIH es mayor que en la población general, ya que comparten vías de transmisión y el déficit inmune en pacientes infectados con VIH condiciona mayor paso a cronicidad<sup>183</sup>. Entre el 6 a 13 % de los enfermos portadores de VIH en Chile tiene infección crónica por VHB y en cerca del 50% se encuentran marcadores de infección previa<sup>184,185</sup>, cifra 20 a 50 veces mayor que en población general<sup>13</sup>.

#### Diagnóstico

Todo paciente con infección por VIH debe estudiarse para infección por VHB con búsqueda de antígeno de superficie del VHB (HBsAg) y anticuerpos anti core total (Anti-HBc). La presencia del HBsAg por más de 6 meses, define la infección crónica y el anti-HBc con HBsAg negativo, es marcador de infección antigua. Si el HBsAg es positivo, se debe realizar cuantificación de DNA viral (carga viral VHB).

Siendo útil para monitorización de respuesta, no se considera indispensable la determinación basal de antígeno e (HBeAg) y anticuerpos anti antígeno e (anti-HBe) en forma general. Los pacientes con marcadores de infección antigua por VHB (anti-HBc positivos y HBsAg negativo) y con alteración de pruebas hepáticas sin causa evidente en contexto de inmunodepresión profunda ( $CD4 < 100$  células/mm<sup>3</sup>), pueden tener una infección por VHB oculta, recomendándose en estos casos medición de DNA viral para el diagnóstico<sup>186</sup>.

Todo paciente coinfectado VIH/VHB, debe estudiarse con anticuerpos para virus de hepatitis A (VHA) y C. En caso de ser VHA negativo, debe inmunizarse con los esquemas tradicionales.

#### Impacto de Coinfección VIH/VHB

*Impacto del VHB sobre la evolución del VIH:* La información es contradictoria y de difícil interpretación, con estudios que muestran mayor riesgo de presentar eventos SIDA y menores tasas de sobrevida en coinfectados<sup>187,188</sup> y otros que no muestran mayor impacto en riesgo de eventos relacionados o mortalidad por SIDA<sup>189,190</sup>. La respuesta a terapia antiretroviral no se ve afectada por la coinfección con VHB<sup>191</sup>. En líneas generales, el efecto de la infección por el VHB en la evolución de la infección por VIH, estaría dado por el incremento de muertes relacionadas a enfermedad hepática y no por un efecto directo en la progresión de la enfermedad por VIH<sup>188</sup>.

*Impacto del VIH sobre la evolución del VHB:* El deterioro inmune relacionado a la infección por VIH condiciona un impacto negativo en coinfectados con VHB. Tienen más probabilidad de desarrollar infección crónica, presentan mayores cargas virales, menores tasas de negativización de HBeAg,

mayores tasas de reactivación de la hepatitis, mayor declinación de los anticuerpos anti HBsAg. El nivel de los LT CD4+ influye en la velocidad de progresión de la enfermedad hepática<sup>192-196</sup>.

La inmunodepresión que genera la infección por VIH, condiciona menor inflamación hepática, a pesar de que habitualmente a la biopsia se puede ver mayor fibrosis<sup>197</sup>.

La evidencia de un mayor riesgo de hepatocarcinoma en coinfectados no es tan clara, pero estaría relacionado a un menor nivel de CD4 y a las mayores cargas virales del VHB<sup>197,198</sup>.

En pacientes coinfectados y cirrosis hepática, el uso de antiretrovirales reduce la progresión de la enfermedad<sup>200</sup> y aunque la toxicidad hepática relacionada es frecuente, no contraindica su uso, ya que el beneficio supera claramente el riesgo<sup>201</sup>.

### Tratamiento de Coinfección VIH/HB

Los objetivos del tratamiento de la infección por VHB son suprimir la replicación del VHB y así prevenir el desarrollo o progresión de la enfermedad hepática hacia la cirrosis y sus complicaciones (insuficiencia hepática, hepatocarcinoma y muerte)<sup>202</sup>. El uso de antivirales activos contra el VHB reduce la viremia, disminuye el grado de inflamación hepática, puede lograr la seroconversión de antígeno e y de HBsAg e induce regresión de la fibrosis. El uso de terapia antiretroviral suprime el VIH y mejora la inmunidad, lo que disminuye la replicación del VHB, baja la progresión de fibrosis y reduce la mortalidad de causa hepática en coinfectados<sup>201-205</sup>.

El tratamiento antirretroviral en coinfectados VIH/VHB se recomienda iniciar siempre independiente del nivel de CD4, del estado del hígado y de la carga viral VHB. En pacientes con CD4 > 500 células/mm<sup>3</sup> que prefieran no iniciar TAR y que no tengan indicación inicial de tratamiento de VHB, deben evaluarse periódicamente el grado de fibrosis (con técnicas no invasivas o en casos especiales con biopsia) e inflamación hepática y la carga viral VHB, para determinar si aparece indicación de terapia de VHB. Cargas de VHB sobre 2.000 UI/ml, cualquier grado de fibrosis e inflamación hepática manifestada por aminotransferasas elevadas, son indicación de tratamiento de VHB. Los pacientes coinfectados pueden cursar con fibrosis hepática incluso con niveles de CV-VHB bajo 2.000 UI/ml y aminotransferasas normales<sup>194,206</sup>, lo que obliga a vigilar periódicamente los 3 factores (CV-VHB, aminotransferasas y nivel de fibrosis) y tratar ante cualquier alteración de ellos. **(Flujograma 3)**

La terapia antiretroviral (TAR) se debe iniciar con drogas que tengan actividad para VHB y VIH. Los coinfectados VIH/VHB, sin exposición previa a antiretrovirales activos contra VHB, deben recibir la combinación Tenofovir/Emtricitabina (TDF/FTC) junto con una tercera droga definida según guía de tratamiento de infección por VIH. La terapia nunca debe ser sólo con Lamivudina (3TC), por el alto riesgo de seleccionar resistencia<sup>207</sup>. En caso que un paciente coinfectado esté recibiendo sólo 3TC como droga activa contra VHB, se debe cambiar el otro INTR (inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa) a TDF, prefiriendo el uso de la coformulación TDF/FTC y evaluarse la CV-VHB a los 6 meses. Una vez iniciada la terapia para VHB, ésta se debe considerar supresora y no curativa, por lo que se

debe mantener de por vida. La aparición de anticuerpos anti-HBeAg y negativización de HBeAg como marcador de control de la enfermedad (seroconversión) no es frecuente en coinfectados con VIH y no es indispensable de controlar<sup>208,209</sup>.

En caso de toxicidad severa por TDF, se debe cambiar a Entecavir y agregar un nuevo antiretroviral al esquema de TAR. En caso de fracaso demostrado de TDF en VHB con buena respuesta de VIH, se debe agregar Entecavir al esquema, manteniendo el resto de la TAR. En general no es necesario controlar antígeno e de VHB, salvo en caso de fracaso de la TAR en VIH. En este caso, la medición de antígeno permitirá decidir la continuidad o no de TDF/FTC, junto a los nuevos antiretrovirales (ARV). Si el antígeno e (HBeAg) es negativo en forma sostenida (6 meses) se podrá considerar el suspender el TDF/ FTC, manteniendo sólo las drogas activas para VIH. En caso de falla de terapia para ambas infecciones, se debe considerar el manejo para cada patología, de acuerdo a los criterios de mono-infección de cada agente viral, cuidando interacciones y tolerancia de las drogas.

## 11.2 Coinfección simultánea VHB Y VHC en el paciente VIH

La prevalencia de infección por VIH y ambos virus de la hepatitis simultáneamente (B y C), es baja, pero mayor que en población VIH negativa<sup>210</sup>.

En estos casos, el VHB y el VHC, presentan una inhibición recíproca, predominando uno de ellos en actividad, lo que puede variar en el tiempo<sup>211,212</sup>. Habitualmente predomina el VHC sobre el VHB<sup>213</sup>. La progresión de la enfermedad hepática en pacientes VIH con VHC y VHB es más rápida y el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular es mayor<sup>214,215,216</sup>.

### ***Recomendación de tratamiento:***

En coinfecciones de HIV con VHB y VHC, se debe determinar cuál es el virus dominante y tratar inicialmente ese virus, de acuerdo a las guías nacionales de coinfección. El virus no dominante debe ser monitorizado estrictamente, para definir su mejor momento de tratamiento. ***Grado de recomendación C.***

## 11.3 Coinfección VHB Y VHC

La coinfección VHB/VHC no es una situación infrecuente, dada la prevalencia de ambas infecciones en la población general. Se estima que el 10-15% de los pacientes con hepatitis crónica por VHB tienen coincidentemente hepatitis por VHC, siendo más frecuente en la población de pacientes con drogadicción. Se asocia a mayor riesgo de cirrosis (2-4 veces) y de hepatocarcinoma (2 veces) que la mono-infección por VHC o VHB<sup>217,218</sup>.

La infección aguda por VHB en un paciente con una infección crónica por VHC y de la misma forma la infección aguda por VHC en un paciente con hepatitis crónica por VHB, se asocia a un mayor riesgo de hepatitis grave y fulminante<sup>219</sup>.

En general, es razonable definir cuál infección es la predominante (cargas virales de ambos virus), pues se sabe que habitualmente la replicación de uno de los virus inhibe la del otro. Es más frecuente que la infección por el VHC predomine sobre la infección del VHB. Según la infección predominante, se define la forma iniciar la terapia, aunque no hay muchos trabajos que evalúen dicha terapia<sup>220,221</sup>. Las tasas de respuesta viral sostenida (SVR) para VHC son comparables a la de no infectados. Durante el periodo de terapia antiviral VHC existe la posibilidad de reactivación del VHB, por ello es necesario controlar periódicamente carga viral de VHB y frente a una reactivación iniciar inmediatamente terapia con análogos nucleós(t)idos<sup>35</sup>.

**Recomendación de tratamiento:**

1. La terapia antiviral en pacientes coinfectados VHB/VHC debe ser considerada en pacientes con hepatitis crónica con actividad necroinflamatoria y/o fibrosis moderada, por el riesgo significativo de progresión de la enfermedad. **Grado de recomendación C<sup>35</sup>**
2. En los pacientes con coinfección VHB/VHC activa crónica (con ADN-VHB carga > 2.000 UI/mL y ARN-VHC positivo), en que parezca predominar la infección por virus C (que es lo más frecuente), debe considerarse inicialmente el tratamiento con Peg-interferón  $\alpha$  y ribavirina por un período de 48 semanas (que actúa sobre ambos virus), y si la replicación viral del VHB persiste (>2.000 UI/mL) después de haber discontinuado la terapia con interferón, deberá considerarse el uso posterior de antivirales orales. **Grado de recomendación C<sup>35</sup>**

#### 11.4 Coinfección VHB Y VIRUS DELTA (D)

El virus de la hepatitis Delta (VHD), está asociado al VHB y puede cumplir un rol importante en la evolución del compromiso hepático. Se adquiere de dos formas: (a) Como una coinfección primaria junto con el VHB, o (b) como una superinfección en portadores crónicos del HBsAg. Ambas formas de asociación pueden estar relacionadas con hepatitis fulminante y las formas crónicas de hepatitis, además de la cirrosis y el hepatocarcinoma<sup>222-224</sup>.

Se estima que en todo el mundo la proporción de portadores del HBsAg, co-infectados por el virus Delta, es de alrededor del 5%. La infección por VHD agrava la enfermedad hepática crónica en los portadores del HBsAg, así, aquellos portadores que tienen además anticuerpos anti-Delta, tienen cuatro veces más riesgo de enfermedad crónica que aquellos que no lo presentan<sup>222-224</sup>.

En Chile existen 3 estudios previos en pacientes con VHB que no han demostrado ningún caso de coinfección con VHD<sup>225-227</sup>.

El peg-interferón es la única droga efectiva contra la infección por VHD, sin embargo no está del todo aclarada la duración del tratamiento. Se ha propuesto tratar con Peg-IF alfa 2ª, 180 ug/sem/sq por 48 semanas. Si en ese momento se ha logrado una baja viremia de VHD y títulos más bajos de IgM, podría prolongarse el tratamiento a 72 semanas. De lo contrario, si no ha habido gran respuesta, no debe mantenerse el tratamiento y asumirse una no respuesta<sup>222-224</sup>. Debe considerarse el uso de análogos nucleós(t)idos en algunos pacientes que además tienen una activa replicación del VHB con cargas virales persistentemente sobre 2.000 UI/mL<sup>35</sup>.

## 12. VHB EN ESTADOS DE INMUNOSUPRESIÓN, QUIMIOTERAPIA Y TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA.

### 12.1. Hepatitis por VHB en estados de inmunosupresión, quimioterapia y trasplante de médula ósea

Los pacientes con hepatitis crónica por VHB o portadores inactivos, sometidos a un estado de inmunosupresión intensa y prolongada con: corticoides, agentes quimioterápicos, inmunosupresores (ej. trasplante de órganos sólidos y de médula ósea hematopoyética), agentes modificadores de la respuesta biológica (ej. anti TNF como el infliximab, etanercept, adalimumab) y en particular aquellos pacientes que reciben rituximab (anticuerpo monoclonal quimérico murino y humano anti CD-20 utilizado en el tratamiento de linfomas no Hodgkin y en Artritis reumatoide refractaria) pueden presentar una reactivación de la hepatitis viral VHB (20-50% casos) que puede ser grave, fulminante e incluso letal<sup>228-233</sup>. El trasplante de médula ósea y el uso de rituximab probablemente se consideran las situaciones de más alto riesgo de reactivación del VHB. Por otra parte, la administración relativamente breve de corticoides, aún en dosis alta (ej. Crisis asmática o reacción alérgica) no se considera una condición de riesgo de reactivación viral incluso en pacientes HBsAg (+).

1. La infección por VHB debe ser investigada en todos los pacientes que van a ser sometidos a quimioterapia o terapia inmunosupresora, mediante la detección de HBsAg y del Ac. Anti HbC total.

**Grado de recomendación A**<sup>35</sup>

2. La vacunación anti-VHB en doble dosis (40ug im por 3 veces, en forma acelerada: 0, 1, 2 meses) es recomendada en los pacientes seronegativos que recibirán agentes inmunosupresores. **Grado de recomendación A**<sup>35</sup>

3. Los pacientes portadores de HBsAg y que van a ser sometidos a quimioterapia o terapia inmunosupresora, se recomienda la detección de carga viral de hepatitis B, y si ésta es < 2.000 IU/ml y van a recibir terapia inmunosupresora corta y limitada pueden recibir profilaxis con Lamivudina. **Grado de recomendación B**<sup>35</sup>

Sin embargo, si la carga viral es alta o siendo baja (< 2.000 UI/ml) el paciente va a recibir esquemas de inmunosupresión prolongado (Ej. trasplante de órgano sólido no hepático) o repetidos ciclos (quimioterapia), entonces la recomendación es usar un análogo de nucleós(t)ido más potente y alta barrera a resistencia como Tenofovir o Entecavir. **Grado de recomendación C**<sup>35</sup>

### 12.2 Pacientes con Anti-core VHB en estados de inmunosupresión, quimioterapia y trasplante de médula ósea.

Para los pacientes que son HBsAg negativo pero Ac. Anti HbC total positivo (sin importar si tienen o no Anti HBsAg positivo o negativo), se recomienda detección de carga viral de hepatitis B y si es positiva, se debe actuar de la misma forma como si fuese HBsAg positivo (**Grado de recomendación C**)<sup>35</sup>. Si en este mismo subgrupo de pacientes la carga viral de hepatitis B es negativa, no se requiere terapia antiviral, pero se debe monitorizar la carga viral y las aminotransferasas frecuentemente cada 1-3

meses (dependiendo de la intensidad de la inmunosupresión y de la comorbilidad) para detectar la posibilidad de una reactivación y seroreversión **Grado de recomendación C<sup>35</sup>**. Sin embargo, algunos autores recomiendan tratar con análogos de nucleós(t)idos a los pacientes con HBsAg negativo con Ac. Anti HBc positivos independiente del rango de carga viral, particularmente en pacientes sometidos a terapia intensiva con rituximab (quimioterapias para enfermedades oncohematológicas) y/o en trasplante de médula ósea, por la intensiva inmunosupresión que determina y especialmente si no es posible asegurar los controles seriados de carga viral y pruebas hepáticas **Grado de recomendación C<sup>35</sup>**. La indicación final y la duración óptima de esta profilaxis antiviral individualizada (pacientes HBsAg negativo con Anti-HBcore (+) no está claramente establecida<sup>35, 230</sup>.

Una vez decidida la administración de antivirales orales en pacientes portadores de HBsAg que sean candidatos a quimioterapia sistémica o terapia inmunosupresora agresiva debe iniciarse preferentemente de 2 a 4 semanas antes del inicio de la inmunosupresión/quimioterapia, mantenerse durante todo el período de inmunosupresión y sólo suspenderse unos 6-12 meses tras la suspensión del agente inmunosupresor (donde se vuelve a una condición inmune razonable) y con estudio previo de carga viral y evaluación riesgo/beneficio.

En suma, en cada escenario clínico debe evaluarse si la situación del paciente es de alto, moderado o bajo riesgo de reactivación del VHB (según el agente inmunosupresor o quimioterapia utilizada) y el status del paciente [HBsAg (+) o HBsAg (-) con anti-HBcore aislado (+)], y según eso definir si se realizará terapia profiláctica antiviral o un seguimiento cercano y estricto con pruebas hepáticas y carga viral seriada cada 1-3 meses.



### 13. MANEJO DE ACCIDENTES CORTOPUNZANTES CON PERSONAS CON VHB

La adquisición de agentes transmitidos por vía sanguínea en el personal de salud es una situación de riesgo conocida y temida, a pesar de la baja prevalencia de VHB, VHC y VIH en la población general. Los accidentes cortopunzantes por otra parte generan un estado de angustia y estrés en el afectado<sup>241,242</sup>. La verdadera incidencia de los accidentes es desconocida, debido a que no todos los eventos son notificados. Se estima que entre un 30 a un 50% de los episodios son informados<sup>243</sup>.

Los accidentes son más frecuentes en mujeres (73%), con edad entre 35 a 44 años. Las enfermeras son el grupo más afectado, seguido de técnicos paramédicos, personal de aseo y alumnas de enfermería. La ocupación de mayor riesgo es la de técnico de laboratorio. Un 7% de los accidentes ocasiona pérdida de 31 ó más días de trabajo<sup>244</sup>.

En una revisión de accidentes cortopunzantes en un servicio pediátrico 78,4% fueron por punción con diversos objetos: 81,3% aguja hueca, 16,6% aguja maciza y 4,6% por derrame. El grupo más expuesto fue el de las enfermeras con una tasa de 6,8% por 100 años/persona; auxiliares de servicio 2,9; técnicos paramédicos 2,7 y tecnólogos médicos 2,6%. En 57,7% de los casos no se usaron barreras de protección. Al año de seguimiento de los afectados no hubo seroconversión a VHB, VHC ni VIH<sup>245</sup>.

La mayoría de los accidentes de alto riesgo ocurren en los hospitales, en atención ambulatoria son la minoría. Estos eventos se reportan después del horario de oficina, lo que obliga a tener sistemas de notificación permanente y normas actualizadas con flujogramas de atención<sup>247</sup>.

La OMS estimó que el año 2000 ocurrieron en el mundo 65.000 infecciones por VHB, 16.400 por VHC y 1.000 por VIH en el personal de salud, atribuibles a un accidente cortopunzante, cifras que pudieran estar subvaloradas porque la mayoría de las infecciones son asintomáticas<sup>247,248</sup>.

El VHB es 10 veces más transmisible que el VHC y éste a su vez más que el VIH. El riesgo de transmisión de la infección es de 30% en el personal de salud expuesto y sin vacunación. Tanto para VHB como en VIH el riesgo depende de la carga viral<sup>249,250</sup>.

El VHB puede ser transmitido por vía parenteral (transfusional), percutánea, sexual y vertical. La vía parenteral y percutánea son las más frecuentes. La sangre es el vehículo de transmisión más eficaz. VHB también puede encontrarse en bilis, deposiciones, leche materna, líquido cefalorraquídeo, líquido sinovial, saliva, semen, sudor. La mayoría de estos fluidos no transmite en forma tan eficiente al VHB, a pesar de contener HBsAg<sup>251</sup>. El VHB es capaz de sobrevivir una semana en sangre seca en superficies al medio ambiente<sup>252</sup>.

La prevalencia de VHB en el personal de salud en el país es 0,7%<sup>17</sup>. Es necesario optimizar la cobertura de vacunación en el personal de salud, promover y reforzar esta indicación<sup>246</sup>. Con la

vacunación el número de infectados por VHB en el personal de salud en EUA disminuyó de 10.000 el año 1983 a 400 el año 2002<sup>247</sup>.

### Riesgo de adquirir VHB por contacto con sangre

Los riesgos son sanitarios y no sanitarios en relación a la asociación en la atención de salud<sup>253</sup>.

- a. *Sanitarios*: Uso de material inyectable no estéril, vial multidosis contaminado, cirugías, contaminación de heridas por guantes contaminados, endoscopías, uso de otros artículos que generan solución de continuidad de piel o mucosas no estériles: material quirúrgico, agujas de acupuntura, entre otros.
- b. *No sanitarios*: Inyecciones, tatuajes y piercing y escarificaciones rituales.

### Situaciones de riesgo de contagio de VHB

El mayor riesgo es el contacto con productos sanguíneos. La probabilidad de transmisión es de 1 por cada 333 accidentes. El riesgo de accidente cortopunzante de fuente desconocida es <1%, la transmisión percutánea en contacto con un portador crónico es de 30%<sup>249,254</sup>.

Hay riesgo de transmisión horizontal por contacto con otros fluidos como bilis, saliva, secreciones pancreáticas, semen y orina. En inmunocomprometidos, especialmente de origen oncológico, adquiere importancia la presencia de lesiones en mucosas<sup>257</sup>. A mayor número de años de experiencia del personal de salud, mayor es la posibilidad de infección por este agente.

### Manejo de accidentes cortopunzantes por VHB

En caso de un accidente cortopunzante se debe evaluar la condición serológica de la persona afectada y de la fuente para VIH, VHB y VHC<sup>251</sup>.

Si la fuente es positiva para HBsAg se plantea las siguientes posibilidades en el accidentado:

- a. Si el accidentado está vacunado con tres dosis, se debe solicitar medición de títulos de anticuerpos contra HBsAg:
  - Si el título es mayor a 10 mUI/ml, se considera como respondedor. No se realiza intervención ni refuerzo de la vacuna.
  - Si el título es menor a 10 mUI/ml, se considera no respondedor. Se debe indicar una dosis de IgHB 0,006 ml/k ó 5 ml intramuscular y una dosis de refuerzo de vacuna, antes de las 24 horas. Puede indicarse simultáneamente con la IgG en sitios separados. Debe controlarse con IgM anti HBc 6 meses después de ocurrido el accidente. La IgHB usada antes de los 7 días tiene una eficacia de 75%, idealmente debe ser usada las primeras 24 horas<sup>256</sup>. No se conoce la eficacia posterior a los 7 días<sup>251</sup>.
- b. Si el accidentado tiene al menos 2 dosis de vacuna, debe medirse los títulos de anticuerpos. Si es menor que 10 mUI/ml, indicar una dosis de IgHB y completar el esquema de vacunación, con seguimiento a los 6 meses para ver si existe seroconversión o no.

- c. Si el accidentado no está vacunado, se debe indicar una dosis de IgHB 5 ml, vacunar con 3 dosis y realizar seguimiento serológico a los 6 meses.

Si la fuente es negativa: se debe iniciar la vacunación del accidentado con 3 dosis.

### **Prevención de la transmisión**

Para evitar la transmisión de agentes por vía sanguínea debe cumplirse las precauciones estándares en la atención de todo paciente ambulatorio u hospitalizado<sup>247</sup>.

El personal de salud que realiza actividades con exposición a productos sanguíneos, especialmente cirujanos, que son positivos a HBsAg y que tienen una carga viral mayor a 2000 UI/ml ó 3.3 log<sub>10</sub> UI/ml, deben ser tratados con un antiviral con baja probabilidad de resistencia como entecavir o tenofovir. Se debe disminuir la carga viral a <2000 UI/ml antes de reasumir sus actividades<sup>257</sup>. **Grado de recomendación B**

La clave de la prevención es la vacunación que está disponible desde el año 1981<sup>258,259</sup>, lo ideal es mantener coberturas mayores a 85% en el personal de salud. Esta vacunación debe estar completa al momento de iniciar las actividades clínicas de las carreras del área de la salud y ser un requisito de ingreso a la actividad laboral. La vacuna disponible es segura, eficaz e inmunogénica. En esquemas completos confiere protección por al menos 20 años. Es necesario realizar campañas educativas para mejorar la cobertura de vacunación en el personal de salud<sup>260,261</sup>. **Grado de recomendación A**

Se debe tratar de conocer el estado serológico de las personas atendidas, las vías de transmisión y las unidades de mayor riesgo. El personal infectado con VHB debe ser Tratado<sup>262</sup>. **Grado de recomendación A**

## 14. MEDIDAS DE PREVENCIÓN DE INFECCIÓN POR VHB

La vacuna contra la hepatitis B es una forma eficaz de prevenir la infección por el VHB. Su efectividad alcanza niveles de protección a la infección en el 95% de las personas vacunadas inmunocompetentes, lográndose mayor efectividad mientras más precozmente se administre. Se ha demostrado que reduce la incidencia de hepatitis aguda, la prevalencia de portadores del HBsAg y la incidencia de hepatocarcinoma.

La vacunación está recomendada en:

- Todos los recién nacidos de madres portadoras de hepatitis B (HBsAg).
- Contacto familiar con enfermos o portadores crónicos.
- Personas que por su ocupación están expuestas frecuentemente a sangre o productos sanguíneos o fluidos corporales que puedan contener virus.
- Estudiantes de carreras universitarias o técnicas que estén expuestos a sangre, productos sanguíneos o fluidos corporales.
- Convivientes y contactos sexuales de personas con infección aguda o crónica de VHB.
- Personas hemofílicas o receptores habituales de transfusiones de sangre u otros hemoderivados.
- Pacientes en hemodiálisis, en programas de trasplantes, con infección por VIH o con hepatopatías crónicas, pacientes con patologías oncológicas e inmunodeprimidos.
- Población que cambia frecuentemente de pareja (homosexual y heterosexual).
- Viajeros a regiones de alta incidencia de la enfermedad.

## 15. EQUIPO DE TRABAJO

El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

### Equipo de trabajo. Revisión y actualización de la guía, años 2012–2013

<i>Dr. Rodrigo Zapata Larrain</i>	<p><i>Gastroenterólogo de Adultos. Hepatólogo. Profesor Asociado de Medicina, Universidad de Chile, Hospital del Salvador. Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo. Presidente Sociedad Chilena de Gastroenterología 2012-2014. Coordinador Grupo de Trabajo. Revisor de todos los capítulos Actualización del capítulo 3 (3.5 al 3.8). "Objetivos del tratamiento de la infección por VHB" y capítulo 12. "VHB en estados de inmunosupresión, quimioterapia y trasplante de médula ósea".</i></p>
<i>Dra. Ximena Morales Ortega</i>	<p><i>Gastroenterólogo de Adultos. Hepatóloga. Jefe, Servicio Gastroenterología, Hospital de San Juan de Dios Profesor Agregado Universidad de Chile, Sede Occidente Actualización del capítulo 1. "Introducción"</i></p>
<i>Dra. María Isabel Jirón Vargas</i>	<p><i>Gastroenterología- Hepatología Adultos Profesora Depto. Medicina Oriente, Universidad de Chile. Jefe, Servicio Gastroenterología, Hospital del Salvador. Miembro Directorio Sociedad Chilena de Gastroenterología. Actualización del capítulo 2. "Recomendaciones de la guía"</i></p>
<i>Dr. Javier Brahm Barril</i>	<p><i>Gastroenterólogo-Hepatólogo (Adultos) Profesor Titular de Medicina Jefe Sección de Gastroenterología Hospital Clínico Universidad de Chile. Ex- Presidente Sociedad Chilena de Gastroenterología. Actualización del capítulo 3 (3.1 al 3.4). "Objetivos del tratamiento de la infección por VHB"</i></p>
<i>Dr. Danny Oksenbergs Reisberg</i>	<p><i>Gastroenterólogo- Hepatólogo de adultos Profesor Asistente Hospital Clínico U de Chile Clínica Indisa Actualización del capítulo 4. "Seguimiento de pacientes con hepatitis crónica por VHB"</i></p>

<i>Dra. Bessie Hunter M.</i>	<i>Pediatra. Hepatólogo. Jefa Unidad de Gastroenterología. Hospital Luis Calvo Mackenna Clínica Las Condes Actualización del capítulo 5. "Tratamiento de la infección crónica por VHB en niños"</i>
<i>Dr. Jaime Poniachik Teller</i>	<i>Gastroenterólogo de Adultos. Hepatólogo. Profesor Titular de Medicina. Hospital Clínico José Joaquín Aguirre, Universidad de Chile Clínica Santa María Actualización del capítulo 6." Trasplante Hepático e infección crónica por VHB"</i>
<i>Dr. Fernando Gómez Letelier</i>	<i>Gastroenterólogo de Adultos. Hepatólogo. Hospital del Salvador y Clínica Indisa. Miembro Directorio Asociación Chilena de Hepatología Actualización del capítulo 7." Manifestaciones extrahepáticas de la infección por VHB" Actualización del capítulo 8. "Hemofilia y VHB"</i>
<i>Dr. Alejandro Soza Ried</i>	<i>Gastroenterólogo de Adultos. Hepatólogo. Profesor Asociado de Medicina. P. Universidad Católica de Chile. Past- Presidente. Asociación Chilena de Hepatología Actualización del capítulo 9. "VHB en embarazadas"</i>
<i>Dr. Jorge Contreras Basulto</i>	<i>Gastroenterólogo de Adultos. Hepatólogo. Hospital Padre Hurtado. Clínica Alemana de Santiago. Universidad del Desarrollo. Presidente Asociación Chilena de Hepatología Actualización del capítulo 10. "VHB en pacientes con insuficiencia renal, hemodiálisis y trasplante renal" Actualización del capítulo 12. "VHB en estados de inmunosupresión, quimioterapia y trasplante de médula ósea"</i>
<i>Dr. Luis Miguel Noriega Ricalde</i>	<i>Infectólogo de Adultos Jefe Departamento de Medicina Interna Clínica Alemana de Santiago Vice decano de pregrado Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo Actualización del capítulo 11. " VHB y coinfección con otros virus"</i>

<i>Dr. Fernando Otaíza O'Ryan</i>	<i>Control de infecciones Departamento de Calidad y Seguridad del Paciente Subsecretaría de Redes Asistenciales Ministerio de Salud Revisión del capítulo 13. "Manejo de accidentes cortopunzante con personas con VHB"</i>
<i>Dr. Eliecer Villagra Cornejo</i>	<i>Jefe Sección Virus Hepáticos y Emergentes Instituto de Salud Pública de Chile. Laboratorio de Virología ISP Revisión y aportes del capítulo 1. "Introducción" y capítulo 2. "Recomendaciones de la guía"</i>
<i>Karen Cáceres Burton</i>	<i>Departamento Epidemiología División de Planificación Sanitaria Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud Revisión y aportes del capítulo 1. "Introducción"</i>
<i>Dr. Cristian Garcia Calavaro</i>	<i>Jefe Departamento Enfermedades Transmisibles. División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud Revisión del capítulo 13. "Manejo de accidentes cortopunzante con personas con VHB" Revisión del capítulo 14. "Medidas de prevención de infección por VHB"</i>
<i>Patricia Kraemer Gómez</i>	<i>Departamento Secretaría Técnica GES División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud Búsqueda de evidencia y asesoría metodológica</i>
<i>N. Andrea Peña Otárola</i>	<i>Departamento Enfermedades Transmisibles División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública Ministerio de Salud Coordinación Intraministerial. Diagramación y edición.</i>
<i>Dra. María Dolores Tohá Torm</i>	<i>Médico Jefe Secretaría Técnica AUGE DIPRECE Ministerio de Salud</i>

**Grupo de trabajo. Elaboración guía años 2009-2010**

<i>Dr. Rodrigo Zapata L.</i>	<i>Gastroenterólogo de Adultos. Hepatólogo. Profesor Asociado de Medicina, Universidad de Chile, Área Oriente. Hospital del Salvador. Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo. Presidente Sociedad Chilena de Gastroenterología. Coordinador Grupo de Trabajo Guía Clínica</i>
<i>Dr. Alejandro Soza</i>	<i>Gastroenterólogo de Adultos. Hepatólogo. Profesor Asociado de Medicina. P. Universidad Católica de Chile. Past- Presidente. Asociación Chilena de Hepatología</i>
<i>Dr. Jaime Poniachik</i>	<i>Gastroenterólogo de Adultos. Hepatólogo. Profesor Titular de Medicina. Hospital Clínico José Joaquín Aguirre, Universidad de Chile Clínica Santa María</i>
<i>Dra. Ximena Morales</i>	<i>Gastroenterólogo de Adultos. Hepatóloga. Jefe Servicio Gastroenterología, Hospital de San Juan de Dios</i>
<i>Dra. María Isabel Jirón</i>	<i>Gastroenterólogo de Adultos. Hepatóloga. Profesora Asociada de Medicina. Universidad de Chile. Área Oriente. Hospital del Salvador. Jefe Servicio Gastroenterología, Hospital Salvador.</i>
<i>Dr. Jorge Contreras B.</i>	<i>Gastroenterólogo de Adultos. Hepatólogo. Hospital Padre Hurtado. Clínica Alemana de Santiago. Universidad del Desarrollo. Presidente Asociación Chilena de Hepatología</i>
<i>Dra. Bessie Hunter M.</i>	<i>Pediatra. Hepatólogo. Jefa Unidad de Gastroenterología. Hospital Luis Calvo Mackenna Clínica Las Condes</i>
<i>Dr. Fernando Gómez L.</i>	<i>Gastroenterólogo de Adultos. Hepatólogo. Hospital del Salvador y Clínica Indisa. Miembro Directorio Asociación Chilena de Hepatología</i>
<i>Dra. Leonor Jofré M.</i>	<i>Pediatra Infectóloga. Laboratorio de Microbiología Clínica ISP</i>
<i>Dr. Eliecer Villagra</i>	<i>Laboratorio de Virología ISP</i>
<i>Dr. Javier Brahm B.</i>	<i>Gastroenterólogo de Adultos. Hepatólogo. Profesor Titular de Medicina. Hospital Clínico José Joaquín Aguirre, Universidad de Chile Clínica Las Condes.</i>



<i>Dra. Janepsy Díaz T.</i>	<i>Epidemióloga Departamento de Epidemiología División de Prevención y Planificación Sanitaria. MINSAL</i>
<i>Dr. Luis Miguel Noriega</i>	<i>Infectólogo de Adultos. Jefe Departamento de Medicina Clínica Alemana de Santiago. Universidad del Desarrollo</i>
<i>Dra. Marisol Rivera</i>	<i>Jefe Departamento de Enfermedades Transmisibles. DIPRECE, MINSAL</i>
<i>Ana María San Martín V.</i>	<i>Enfermera. División Prevención y Control de Enfermedades MINSAL</i>
<i>Dra. María Dolores Tohá Torm</i>	<i>Jefa Secretaría Técnica AUGE División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud</i>

Diseño y diagramación:

Lilian Madariaga Silva

Secretaría Técnica AUGE

División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de  
Salud Pública, Ministerio de Salud

## 16. METODOLOGÍA

### 16.1 Declaración de conflictos de interés

Los integrantes del grupo de trabajo firmaron y entregaron la hoja de declaración de conflictos de interés, según lo recomendado en *Guidelines for declaration of interest (WHO experts)*, las que se encuentran archivadas en el Ministerio de Salud.

Se declaró financiamiento de laboratorios farmacéuticos para asistir a congresos internacionales, actividades científicas, consultorías, charlas y fondos para investigación.

Dr. Soza declara acciones en laboratorio Gilead. Para evitar posibles sesgos, se realizó la revisión de los capítulos por otros miembros del grupo.

Fuente de financiamiento: El desarrollo y publicación del presente documento han sido financiados íntegramente con fondos estatales.

### 16.2. Revisión sistemática de la literatura

Se realizó una búsqueda amplia de estudios científicos publicados sobre las materias evaluadas, utilizando las palabras claves para obtener respuestas a los temas y preguntas identificadas. Las bases de datos consultadas fueron:

- Guías clínicas y estudios disponibles a través de Tripdatabase y Pubgle.
- National Guideline Clearinghouse, National Institute of Health, USA.
- Cochrane Database of Systematic Reviews.
- Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE) (base de datos producida por el UK NHS Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York).
- MEDLINE y PUBMED (base de datos de la National Library of Medicine de EE.UU.).
- Lilacs (base de datos de Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud).
- Se ha revisado muy especialmente las Guías de Manejo Clínico de Hepatitis B de la Asociación de Hepatología Americana (AASLD), del National Institutes of Health (NIH), de la Organización Mundial de Gastroenterología (OMGE), Europea (EASL), Asia-Pacífico, Canadiense, Alemana, Española, Holandesa, Latinoamericana (ALEH), Brasileña, Peruana y Argentina.

Los idiomas fueron inglés y español y se evaluaron los estudios con resúmenes disponibles para una primera selección. Se privilegió el análisis de guías clínicas que respondieran a los estándares de AGREE Collaboration, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados.

### 16.3. Formulación de las recomendaciones

Las recomendaciones fueron realizadas mediante consenso simple en etapas sucesivas de revisión.

### 16.4. Validación de la guía

El objetivo de la validación de la guía fue potenciar su aplicabilidad y utilización en la práctica clínica, a través de la consulta a profesionales nacionales con reconocida experiencia en la práctica clínica.

Los profesionales fueron contactados a través de correo electrónico y se les consultó sobre la relevancia y pertinencia de las recomendaciones propuestas en la guía, a través de una pauta de evaluación. (Anexo 10)

Las observaciones de los revisores fueron incorporadas previa evaluación del equipo coordinador.

Las respuestas recibidas a la consulta externa, corresponde a los siguientes profesionales:

Dr. Carlos Pérez Cortés

Profesor Titular de Medicina. Departamento Enfermedades Infecciosas

Pontificia Universidad Católica de Chile

Dr. Marco Arrese Jiménez

Profesor Titular Facultad de Medicina

Pontificia Universidad Católica de Chile

Dr. Juan Pablo Roblero

Hepatólogo

Hospital San Borja Arriaran

Dr. Roberto Segovia

Hepatólogo

Hospital San Borja Arriaran

E.U. Marcela Velásquez Uribe

Enfermera Enfermedades Emergentes

Hospital Puerto Montt

### 16.5. Vigencia y actualización de la guía

Plazo estimado de vigencia: 3 años desde la fecha de publicación.

Esta guía será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

## 16.6. Implementación

Para facilitar la implementación de las recomendaciones emanadas en esta guía clínica, se sugiere revisar el documento "Gestión de enfermería en la Atención de personas con Virus de Hepatitis B y/o Hepatitis C", disponible en [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl).

Tabla 1. Definiciones clínicas y serológicas en la infección por VHB

Concepto	Definición
Hepatitis crónica virus B	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HBsAg positivo por más de 6 meses</li> <li>▪ ADN-VHB generalmente &gt; 20.000 UI/mL. Niveles algo menores se pueden ver en el paciente HBeAg negativo (2.000-20.000 UI/mL).</li> <li>▪ Elevación persistente o intermitente de aminotransferasas.</li> <li>▪ Opcionalmente biopsia hepática que demuestre actividad necro-inflamatoria moderada a severa (índice de Knodell <math>\geq 4</math>).</li> <li>▪ Se subdivide en hepatitis crónica: HBeAg positiva y HBeAg negativa.</li> </ul>
Portador inactivo del VHB	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HBsAg positivo por más de 6 meses</li> <li>▪ HBeAg negativo y anti-HBe positivo</li> <li>▪ ADN-VHB &lt; 2.000 UI/mL.</li> <li>▪ Aminotransferasas persistentemente normales.</li> <li>▪ Opcionalmente biopsia hepática con nula o mínima actividad necro-inflamatoria (Índice de Knodell &lt;4)</li> </ul>
Hepatitis B curada o resuelta	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HBsAg negativo</li> <li>▪ Historia previa conocida de hepatitis B aguda o crónica o la presencia de anti-HBc positivo y/o anti-HBsAg positivo</li> <li>▪ ADN-VHB indetectable (mediante técnicas de RPC sensibles)</li> <li>▪ Aminotransferasas persistentemente normales</li> </ul>
Exacerbaciones agudas de la hepatitis B ("flares")	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Elevaciones transitoria de aminotransferasas (&gt;10 veces el límite superior de la normalidad y &gt;2 veces el valor basal)</li> </ul>
Reactivación hepatitis B	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reparición de actividad necro-inflamatoria hepática en un portador inactivo o en un paciente que tenía una hepatitis B resuelta</li> </ul>
Aclaramiento HBeAg	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Desaparición de HBeAg en una persona previamente positiva para el HBeAg</li> </ul>
Seroconversión HBeAg	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Negativización del HBeAg y detección de anti-HBe en un individuo previamente positivo para HBeAg y asociado a una disminución de la carga viral ADN-VHB a &lt; 20.000 UI/mL.</li> </ul>
Seroreversión HBeAg	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reparición de HBeAg en una persona previamente HBeAg negativa y anti-HBe positiva</li> </ul>
Resolución hepatitis B	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Negativización de HBsAg. No hay evidencia bioquímica, virológica, ni histológica de hepatitis activa en el paciente</li> </ul>

Tabla 2. Evaluación y seguimiento del paciente con hepatitis crónica por VHB

<b>Evaluación y seguimiento del paciente con hepatitis crónica por VHB</b>
<p><b>1. Historia y examen físico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Factores de riesgo de hepatitis viral (contactos sexuales, drogas endovenosas etc.)</li> <li>- Duración de la infección</li> <li>- Vía de transmisión</li> <li>- Factores de riesgo de infección VIH</li> <li>- Historia de alcoholismo y uso prolongado de fármacos.</li> <li>- Co-morbilidad</li> <li>- Historia familiar de hepatocarcinoma</li> <li>- Evaluar a los miembros de la familia y parejas sexuales (HBsAg)</li> <li>- Consejos generales de transmisión y prevención</li> <li>- Vacunación anti VHB de parejas sexuales</li> <li>- Planificación familiar</li> </ul> <p><b>2. Exámenes previos al tratamiento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pruebas hepáticas repetidas, BUN, Creatinina.</li> <li>- Hemograma-VHS y orina completa</li> <li>- HBeAg y Anti-HBeAg</li> <li>- Carga viral (ADN-VHB)</li> <li>- Genotipo VHB (Definir caso a caso)</li> <li>- Estudio VHC y HIV</li> <li>- Tamizaje de hepatocarcinoma en pacientes alto riesgo (ecografía cada 6-12 meses)</li> <li>- Biopsia hepática en casos seleccionados para evaluar grado inflamación y fibrosis. (especialmente en pacientes con aminotransferasas normales y de más de 35 a 40 años)</li> </ul> <p><b>3. Seguimiento de los pacientes no considerados para terapia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En pacientes con ADN-VHB <math>\geq</math> 2.000 UI/mL y aminotransferasas normales: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminotransferasas cada 3-6 meses.</li> <li>• Considerar biopsia hepática y/o terapia si las aminotransferasas se elevan o cambia el escenario clínico.</li> </ul> </li> <li>- Portador crónico inactivo VHB <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminotransferasas cada 6-12 meses.</li> <li>• Si se elevan las aminotransferasas: evaluar ADN-VHB y excluir otras causas de enfermedad hepática.</li> </ul> </li> </ul>

Tabla 3. Puntaje de Knodell (HAI) para evaluar necro-inflamación y fibrosis en la biopsia hepática<sup>48,49</sup>

<b>Necrosis Periportal ± en puente</b>	<b>Intralobulillar</b>	<b>Inflamación portal</b>	<b>Fibrosis</b>
No = 0 punto	No = 0 punto.	No = 0 punto.	No = 0 punto
Necrosis sacabocado leve = 1 punto	Leve = 1 punto (Cuerpos acidófilos, degeneración balonada y/o focos de necrosis hepatocitos en < 1/3 lobulillos o nódulos).	Leve = 1 punto. (células inflamatorias aisladas en < 1/3 tractos portales)	Expansión fibrosa portal = 1 punto.
Necrosis sacabocado Moderada = 3 puntos. (Compromete menos del 50% de la circunferencia de la mayoría de los tractos portales).	Moderada = 3 puntos. (compromiso de 1/3 a 2/3 de los lobulillos o nódulos)	Moderada = 3 puntos. (Aumento células inflamatorias en 1/3 a 2/3 de los tractos portales).	Fibrosis en puente = 3 puntos. (porto-portal o porto-central)
Necrosis sacabocado marcada = 4 puntos (compromete más del 50% de la circunferencia de los tractos portales).	Marcada = 4 puntos. (Compromiso de > 2/3 de los lobulillos o nódulos).	Marcada = 4 puntos. (Infiltrado inflamatorio denso en > 2/3 de los tractos portales).	Cirrosis = 4 puntos.
Necrosis sacabocado moderado + necrosis puente = 5 puntos.			
Necrosis sacabocado marcad + necrosis puente = 6 puntos.			
Necrosis multilobulillar = 10 puntos.			

Tabla 4. Clasificación de la biopsia hepática por METAVIR (actividad histológica y fibrosis)<sup>50</sup>

<b>Criterios para Evaluación Histológica en Hepatitis Crónica</b>		
Necrosis en sacabocado +	Necrosis Lobular	= Índice de Actividad Histológica
0 (ninguno)	0 (ninguno o leve)	0 (ninguno)
0	1 (moderado)	1 (leve)
0	2 (severo)	2 (moderado)
1 (leve)	0,1	1
1	2	2
2 (moderado)	0,1	2
2	2	3 (severo)
3 (severo)	0,1,2	3
<b>Puntaje de Fibrosis</b>		
Puntaje	Descripción	
0	No Fibrosis	
1	Agrandamiento irregular ("estrellado") del espacio porta pero sin formación de septos	
2	Agrandamiento del espacio porta son rara formación de septos	
3	Numerosos septos sin cirrosis	
4	Cirrosis	

Tabla 5. Clasificación de Child- Pugh de gravedad de enfermedad hepática

<b>Parámetros clínicos y bioquímicos</b>	<b>Puntos asignados</b>		
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada/Tensión
Bilirrubina (mg/dL)	< 2	2-3	>3
Albúmina (gr/dL)	>3.5	2.8 - 3.5	< 2.8
Encefalopatía	No	Grado I-II	Grado III-IV
Tiempo protrombina evaluada por:			
▪ Segundos sobre el control	< 4 segs	4 - 6 segs.	> 6 segs
▪ Protrombina %	> 50%	30-50%	< 50%
▪ INR	< 1.7	1.7 - 2.3	>2.3

Abreviaciones: Child-Pugh: Clase A (5-6 puntos); Clase B (7-9 puntos); Clase C (10-15 puntos)

Tabla 6. Indicación general de tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis crónica por VHB y carga viral > 2.000 UI/mL.

HBeAg	ADN VHB >2.000 UI/mL	SGPT	Cirrosis	Conducta y duración
+	+	NL	No	No tratar / observación
+	+	>2 NL	No	Interferón (12 m) o Entecavir (años), o Tenofovir (años)
-	+	NL	No	No tratar / observación
-	+	>2 NL	No	Interferón (12 m), Entecavir (años) o Tenofovir (años)
+/-	+	>2 NL	Sí	<u>Compensada</u> : tratar (interferón, Entecavir, Tenofovir). <u>Descompensada</u> : tratar aún si la carga viral es indetectable (Entecavir / tenofovir) indefinido y derivar para trasplante hepático.

Abreviaciones: +: positivo; -: negativo; NL: nivel de normalidad; m: meses.

Tabla 7. Medicamentos antivirales aprobados en el tratamiento de HVB

Droga	Nombre comercial	Aprobación FDA, Pacientes	Tipo droga	Dosis y vía administración
Interferón alfa-2b	<i>Intron® A</i>	1991 En adultos y niños	Inmunomodulador	10 millones UI/ 3v /semana ó 5 Millones UI/semana sc por 16-24 semanas
Peg-Interferón Alfa-2a y 2b	<i>Pegasys® alfa2a</i> <i>PegIntron® alfa2b</i>	2005 En adultos	Inmunomodulador	<b>PEG IFN alfa-2a</b> : 180 ug/sem, sc x 48 sems <b>PEG IFN alfa-2b</b> : 1-1,5 ug/Kg/sem, sq x 48 sems.
Lamivudina	<i>Epivir®</i>	1998 En adultos y niños	Análogo nucleósido	100 mg/día oral
Adefovir dipivoxil	<i>Hepsera®</i>	2002 En adultos	Análogo nucleótido	10 mg/día oral
Entecavir	<i>Baraclude®</i>	2005 En adultos	Análogo nucleósido	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0,5 mg/día oral</li> <li>▪ 1mg/día oral (en resistencia a LAM o cirróticos).</li> </ul>
Telbivudina	<i>Tyzeka®</i>	2006 En adultos	Análogo nucleósido	600 mg/día oral
Tenofovir	<i>Viread®</i>	2008 En adultos	Análogo nucleótido	300 mg/día oral



Tabla 8. Efectos adversos de Peg-Interferón- $\alpha$  en pacientes con VHB

Frecuencia	Efectos adversos	
> 30% (muy frecuentes)	Síntomas gripales, cefalea, fatiga, fiebre Calofríos Inducción de autoanticuerpos	Mialgias Trombopenia
1-30% (frecuentes)	Anorexia Eritema en sitio inyección Irritabilidad Depresión Enfermedad autoinmune (tiroiditis, Sjogren)	Insomnio Alopecia Agitación Diarrea Neutropenia
< 1% (infrecuentes)	Polineuropatía Ideación suicida Retinopatía Convulsiones Pérdida de la libido	Hipoacusia Diabetes Mellitus Neuritis óptica Cardiotoxicidad

Tabla 9. Seroconversión de HBeAg, supresión viral y tasas de resistencia viral frente a la terapia prolongada en infección crónica por VHB5,9,35

Droga	HBeAg positivo		HBeAg negativo		Tasa de Resistencias		
	Seroconversión HBeAg		ADN-VHB no detectable				
	Fin de tto	Post-tto	Fin de tto	Post-tto	A 1 año	A 3 años	A 5 años
Alfa-Interferón	35%	30%	60%	35%	0%	-	-
Interferón alfa-2b	40%	32%	63%	19%	0%	-	-
Lamivudina	19%	16-18%	65%	72-73%	24%	53%	71%
Adefovir	12%	12-18%	51%	51-63%	0%	11%	29%
Adefovir en resistencia Lamivudina	20%	ND	19%	ND	6-18%	ND	ND
Entecavir	21%	21%	90%	90%	0,1%	0,4%	1,2%
Entecavir en resistencia Lamivudina	8%	ND	26%	ND	12%	25%	51%
Telbivudina	22%	22%	86%	88%	2-3%	ND	ND
Tenofovir	21%	21%	93%	93%	0%	0%	0%

Abreviatura. tto: Tratamiento; ND: No disponible.

Tabla 10. Resultados clínicos, bioquímicos y virales de medicamentos usados en la infección crónica por VHB5,9,35

Variable	LAM	Adefovir	Entecavir	Peg-IF alfa 2a-b	Telbivudina	Tenofovir
Dosis	100 mg/día	10 mg/día	0,5 mg/día	180 ug /sem	600 mg/día	300 mg/día
Vía	oral	oral	oral	subcutánea	oral	oral
Duración tto						
- HBeAg (+)	≥ 1 año	≥ 1 año	≥ 1 año	48 sems	≥ 1 año	≥ 1 año
- HBeAg (-)	≥ 1 año	≥ 1 año	≥ 1 año	48 sems	≥ 1 año	≥ 1 año
<b>▪ HBeAg (+)</b>	52 sems	48 sems	48 sems	48 sems	52 sems	52 sems
Supresión HVB-DNA/ 1 año	36-44%	13-21%	67%	7-14%	60%	76%
Normalización ALT/ 1 año	41-72%	48-54%	68%	41%	77%	68%
Seroconversión HBeAg / 1año	18-18%	12-18%	21%	32%	22%	21%
Mejoría histológica /1 año	40-62%	53%	72%	32-41%	65-69%	74%
Durabilidad de la respuesta	70-80%	91%	82%	80-90%	80%	ND
Pérdida HBsAg / 1 año	0-1%	0%	2%	3-7%	0,5%	3%
	5,5 log <sub>10</sub> c/ml	3,5 log <sub>10</sub> c/ml	6,9 log <sub>10</sub> c/ml	4,5 log <sub>10</sub> c/ml	6,4 log <sub>10</sub> c/ml	6,2 log <sub>10</sub> c/ml
Disminución promedio carga viral (ADN-VHB)/1 año						
	72-73%	51-63%	90%	19%	88%	93%
	71-79%	72-77%	78%	59%	74%	76%
	41-68%	64%	70%	48%	66-69%	72%
<b>▪ HBeAg (-)</b>	< 10%	<10%	ND	20-30%	ND	ND
Supresión ADN-VHB/ 1 año	0%	0%	< 1%	4%	0%	0%
Normalización ALT/ 1 año						
Mejoría histológica / 1año	4,5 log <sub>10</sub> c/ml	3,9 log <sub>10</sub> c/ml	5 log <sub>10</sub> c/ml	4,1 log <sub>10</sub> c/ml	5,2 log <sub>10</sub> c/ml	4,6 log <sub>10</sub> c/ml
Durabilidad de la respuesta						
Pérdida HBsAg / 1 año						
Disminución promedio carga viral (ADN-VHB)/1 año						
Efectos adversos	Pocos	Potencial nefrotóxico	Pocos	Muchos	Pocos	Pocos
Costos 1 año	Bajo \$2.500 USD	Intermedio \$6.500 USD	Intermedio \$8.700 USD	Alto \$18.000 USD	Intermedio \$6.000 USD	Intermedio \$6.000 USD

La medida ideal de supresión viral de ADN-VHB es tener RPC negativo confirmado (< 300 copias/mL). Los estudios para adefovir y para Peg-interferón usaron < 300- 400 copias/mL para definir supresión viral. ND: No disponible. c/ml: copias ADN-VHB por ml. LAM: Lamivudina.

Tabla 11. Recomendación de la terapia inicial basado en características generales del paciente<sup>5,9,35</sup>

Característica del paciente	Preferir Peg-Interferón	Preferir Análogo nucleósido (Entecavir o Tenofovir)
Status HBeAg	Positivo	Negativo
Genotipo VHB	A o B	C o D
ADN-VHB	$\leq 2 \times 10^8$ UI/mL	$> 2 \times 10^8$ UI/mL
SGPT-ALT	> 2-10 veces lo normal	1-2 ó > 10 veces lo normal
Gravedad del daño hepático	Compensado	Compensado o Descompensado

Tabla 12. Principales características (ventajas y desventajas) de PEG-IF en comparación a análogos nucleós(t)idos en el tratamiento de hepatitis crónica por VHB<sup>5,9,35</sup>

Característica	Peg-Interferón	Análogo nucleos(t)ido
Ventajas	Duración finita	Potente efecto antiviral
	Ausencia resistencia	Buena tolerancia
	Mayores tasas de Anti-HBeAg y aclaramiento HBsAg a 12 meses de terapia.	Oral
Desventajas	Moderado efecto antiviral	Duración indefinida
	Menor tolerancia	Riesgo de resistencia
	Efectos colaterales	Seguridad a largo plazo no clara
	Uso subcutáneo	No ofrece aclaramiento HBsAg

Tabla 13. Ajuste de dosis de análogos nucleósidos según función renal<sup>5,9,35</sup>

Clearance de creatinina (ml/min)	Dosis recomendada	
Lamivudina <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 50</math></li> <li>▪ 30-49</li> <li>▪ 15-29</li> <li>▪ 5-14</li> <li>▪ <math>&lt; 5</math></li> </ul>	100 mg/día 100 mg (primera dosis), luego 50 mg/día. 35 mg (primera dosis), luego 25 mg/día. 35 mg (primera dosis), luego 15 mg/día. 35 mg (primera dosis), luego 10 mg/día.	
Adefovir <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 50</math></li> <li>▪ 20-49</li> <li>▪ 10-19</li> <li>▪ Hemodiálisis</li> </ul>	10 mg/día. 10 mg c/48 hrs. 10 mg c/72 hrs. 10 mg a la semana (post diálisis).	
Entecavir <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 50</math></li> <li>▪ 30-49</li> <li>▪ 10-29</li> <li>▪ <math>&lt; 10</math> ó hemodiálisis o peritoneodiálisis ambulatoria continua</li> </ul>	<u>Primer tto.</u> 0,5 mg/día. 0,5 mg c/48 hrs. 0,5 mg c/72 hrs. 0,5 mg cada 7 días.	<u>Lamivudina R.</u> 1 mg/día 1 mg c/48 hrs 1 mg c/72 hrs 1 mg cada 7 días
Telbivudina <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 50</math></li> <li>▪ 30-49</li> <li>▪ <math>&lt; 30</math> (sin diálisis)</li> <li>▪ Hemodiálisis</li> </ul>	600 mg/día 600 mg c/48 hrs. 600 mg c/72 hrs. 600 mg cada 4 días (post diálisis)	
Tenofovir <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 50</math></li> <li>▪ 30-49</li> <li>▪ <math>&lt; 30</math> (sin diálisis)</li> <li>▪ Hemodiálisis</li> </ul>	300 mg/día 300 mg c/48 hrs 300 mg cada 3-4 días 300 mg cada 7 días (post diálisis)	

Tabla 14. Terminología relacionados a respuesta a terapia antiviral, y resistencia a nucleós(t)idos orales previos<sup>5, 9,35,79,80</sup>

Término	Definición
Falla primaria de tratamiento	Disminución < 1 log 10 UI/mL de la carga viral con respecto a la basal en los primeros 3 meses de tratamiento. Esto no corresponde necesariamente a una resistencia a tratamiento y con cierta frecuencia se debe a una falta de adherencia a terapia.
Recaída virológica intratratamiento ("virological breakthrough") o falla a tratamiento secundaria	Aumento en la carga viral ADN-VHB de > 1 log10 IU/ml (10 veces) intratratamiento continuado y adherente, en relación a la carga viral más baja (nadir) observada en un paciente que inicialmente presentó supresión viral. Se asocia generalmente a selección de resistencia viral o a mala adherencia. Precede el rebote bioquímico.
Rebote virológico	Aumento en la carga viral ADN- VHB por sobre 20.000 UI/mL o un aumento sobre el nivel pretratamiento, después de haber alcanzado una respuesta virológica inicial durante un tratamiento antiviral prolongado.
Rebote bioquímico	Aumento de aminotransferasas (SGPT o ALT) sobre el nivel normal, tras haber logrado una normalización de las aminotransferasas (respuesta bioquímica) durante un tratamiento prolongado.
Resistencia genotípica	Se refiere a la presencia de mutaciones específicas de la polimerasa del VHB basada en estudios <i>in vitro</i> , y que se sabe confieren resistencia a un agente análogo nucleos(t)ido. Estos casos se detectan habitualmente en pacientes con "rebote viral" virológico y en viremias persistentes intratratamiento.
Resistencia fenotípica	Se refiere a una reducción de la susceptibilidad <i>in vitro</i> de la polimerasa del VHB, demostrada por un aumento de la concentración inhibitoria a un agente análogo nucleos(t)ido.
Efecto antiviral	Es la reducción de al menos 1 log10 IU/ml de la carga viral con respecto a la basal en los primeros 3 meses de tratamiento.
Potencia antiviral	Es la capacidad de un agente antiviral de suprimir la replicación viral (ADN-VHB)
Barrera genética	Es el número de mutaciones requeridas para el desarrollo de resistencia antiviral a algún agente (se manifiesta como recaída virológica intratratamiento). Mientras mayor la barrera genética (ej. Entecavir o Tenofovir), menor la posibilidad de desarrollar resistencia.
Respuesta virológica	Disminución de la carga viral a niveles indetectables mediante técnicas sensibles de RPC habitualmente evaluado a los 3-6 meses de terapia.
Respuesta bioquímica	Normalización de SGPT o ALT intratratamiento o post-tratamiento, con varias determinaciones consecutivas.
Respuesta virológica parcial	Disminución de > 1 log 10 UI/mL de la carga viral ADN-VHB, pero con carga aun detectable a los 6 meses de tratamiento antiviral en un paciente adherente.
Recaída virológica post tratamiento	Aumento en la carga viral de > 1 log10 IU/ml, tras discontinuar el tratamiento, en al menos dos mediciones, separadas por 4 semanas.

Respuesta serológica para HBeAg	Se aplica sólo para pacientes con HBeAg positivo y se define como la pérdida de HBeAg durante o post- tratamiento con seroconversión a Anti -HbeAg.
Respuesta serológica para HBsAg	Se aplica a todos los pacientes con VHB y se define como la pérdida del HBsAg y desarrollo de Anti-HBsAg durante o post-tratamiento.

Tabla 15. Resistencias cruzadas a diferentes antivirales de las cepas/variantes del VHB con resistencias. 5, 9,33,79,80

Cepa mutante Droga	Cepa Salvaje	M204I	L180M + M204V	A181T/V	N236T	L180M + M204V/I + I169T+ V173L + M250V	L180M + M204V/I + T184G + S202I/G
Lamivudina	S	R	R	I	S	R	R
Telbivudina	S	R	R	S	S	R	R
Entecavir	S	I/R	I	S	S	R	R
Adefovir	S	S	S	R	R	S	S
Tenofovir	S	S	S	S	I	S	S

Se muestran perfiles de sustitución de aminoácidos en las variantes y su sensibilidad. S (sensible); I (susceptibilidad intermedia); R (Resistente).

Tabla 16. Opciones terapéuticas en pacientes con resistencia a antivirales<sup>5, 9,35,79,80</sup>

Tipo de resistencia antiviral	Opción terapéutica
Lamivudina	Agregar adefovir o tenofovir (o cambiar a emtricitabina/tenofovir)
Adefovir	Agregar lamivudina o entecavir (o agregar telbivudina, o agregar lamivudina, o cambiar a entecavir)
Entecavir	Agregar adefovir o tenofovir (o cambiar a emtricitabina/tenofovir)
Telbivudina	Agregar adefovir o tenofovir (o cambiar a emtricitabina/tenofovir)

Pautas según recomendación de la AASLD, APASL, EASL. Nota: Preferir la opción terapéutica inicial.

Tabla 17. Recomendaciones de tratamiento para la cirrosis por VHB (HBeAg positivo o HBeAg negativo)

ADN-VHB	Cirrosis	Estrategia tratamiento
< 2.000 UI/ml	Compensada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Puede elegir tratar u observar.</li> <li>- Prefiera entecavir o tenofovir.</li> </ul>
$\geq$ 2.000 UI/ml	Compensada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratar</li> <li>- Prefiera entecavir o tenofovir.</li> <li>- Terapia por tiempo muy prolongado.</li> </ul>
Cualquier nivel	Descompensada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratar</li> <li>- Prefiera: entecavir o tenofovir</li> <li>- Peg-interferón contraindicado</li> <li>- Terapia de largo plazo (años o permanente).</li> <li>- Enlistar para trasplante hepático</li> </ul>

\* Adaptado de Keeffe EB y cols.<sup>49</sup>

## ANEXO 1. Declaración Enfermedades de Notificación Obligatoria (ENO)

BOLETIN NOTIFICACIÓN ENFERMEDADES DE DECLARACIÓN OBLIGATORIA (ENO)					
1. NOMBRE ESTABLECIMIENTO:		Código establecimiento		3. SEREMI:	
2. OFICINA PROVINCIAL:		Código Oficina Provincial		Código SEREMI	
4. N° HISTORIA CLÍNICA:					
DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE					
5. NOMBRE DEL (DE LA) PACIENTE:			6. RUT		
Apellido Paterno		Apellido Materno		Nombres	
7. SEXO:	1. Hombre 2. Mujer	8. FECHA DE NACIMIENTO:	9. EDAD	10. UNIDAD DE MEDIDA DE LA EDAD:	1. Días 2. Meses 3. Años
11. NACIONALIDAD (Sólo extranjeros)		Código	12. PUEBLO ORIGINARIO DECLARADO	1. Acaesufe (Kawashkar) 2. Atacameño 3. Aimara 4. Colla 5. Diaguita 6. Mapuche 7. Quechua 8. Rapa Nui 9. Yámana (Yagán) 0. Ninguna	
13. DOMICILIO:			Código Postal		
Calle		Nro.	Depto.	Población	
14. COMUNA DE RESIDENCIA:			Código Comuna	15. TELÉFONO	
16. CONDICIÓN DE ACTIVIDAD		17. OCUPACIÓN		18. CATEGORÍA OCUPACIONAL	
0. Inactivo(a) 1. Activo(a)		Código Ocupación		1. Patrono/Empresario 2. Empleado 3. Obrero 4. Trabajador Independiente	
DATOS CLÍNICOS:					
19. DIAGNÓSTICO CONFIRMADO:				CIE10	
20. OTRO DIAGNÓSTICO CONFIRMADO				CIE10	
<i>(Registrar sólo si en el anterior diagnóstico se declara una TBC)</i>					
21. FECHA 1 <sup>era</sup> SÍNTOMAS			22. PAÍS DE CONTAGIO	1. Chile 2. Extranjero	
23. ANTECEDENTE DE VACUNACIÓN		26. CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA		27. EMBARAZO	
1. Sí 2. No 3. Ignorado 4. No corresponde		1. Clínica (Incluye imagenología) 2. Epidemiológica 3. Frotis 4. Cultivo 5. Serología 6. Biopsia 7. Ausopsia		1. Sí 2. No 3. No corresponde	
24. FECHA ÚLT. DOSIS		25. NÚMERO DOSIS			
<b>COMPLETAR SÓLO SI LA DECLARACIÓN CORRESPONDE A TBC</b>					
28. INDICAR SI CORRESPONDE A:		1. Caso nuevo 2. Recaída		29. SÓLO PARA RECAÍDAS	
				1. Igual Localización 2. Otra	
DATOS DEL PROFESIONAL QUE NOTIFICA					
30. NOMBRE:					
Apellido Paterno		Apellido Materno		Nombres	
31. TELÉFONO		Correo electrónico		32. RUT:	
33. FECHA DE NOTIFICACIÓN EN EL ESTABLECIMIENTO:					
34. FECHA DE NOTIFICACIÓN DESDE LA SEREMI AL MINSAL:					
Día Mes Año		Día Mes Año			





**CASOS:**

Edad	AMBULATORIOS		HOSPITALIZADOS		FALLECIDOS	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
< 1 año						
1 a 4						
5 a 14						
15 a 44						
45 a 64						
65 y más						

**INFORMACIÓN DE LABORATORIO**

MUESTRAS: Serología SI ( ) NO ( )

FECHA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/RESULTADO \_\_\_\_\_

OTRO: \_\_\_\_\_ FECHA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/RESULTADO

**ENVÍO DE MUESTRA ISP:**

FECHA ENVÍO \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/

RESULTADO \_\_\_\_\_

**INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA**

FECHA DE INVESTIGACIÓN DEL BROTE: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/

VISITA EPIDEMIOLÓGICA: SI |\_\_| N° |\_\_|\_\_| FECHA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/

HORA |\_\_|\_\_| (si es más de una consigne todas las fechas y horas)

ENTREVISTA O ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICA: SI |\_\_| NO |\_\_| N° |\_\_|\_\_|

Nº DE CONTACTOS VACUNADOS (Vacuna anti-hepatitis B).

EDAD	1ª dosis		2ª dosis		3ª dosis	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
1 a 4						
5 a 14						
15 a 44						
45 a 64						
65 y más						

**ACTIVIDADES EDUCATIVAS:** INDIVIDUAL Nº |\_\_|\_\_|  
 COLECTIVA Nº |\_\_|\_\_|

**FACTORES DE RIESGO IDENTIFICADOS:** -----

FUERON INTERVENIDOS: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

CLASIFICACIÓN FINAL

**DIAGNÓSTICO:** -----

## ANEXO 3. Formulario de envío de muestra. Laboratorio de Virología ISP

[http://formularios.ispch.cl/docPDF/formulario\\_19\\_hepatitis.pdf](http://formularios.ispch.cl/docPDF/formulario_19_hepatitis.pdf)



N° Solicitud

### CONFIRMACIÓN HEPATITIS Formulario envío de Muestras/Notificación Vigilancia de Laboratorio

HBsAg (Antígeno superficie Hepatitis B) 2153001  
 VHC (Hepatitis C) 2153002

N° Registro: R-246.00-012 PR-246.00-001 Versión: 3 Anexo 1

#### Información del Paciente

Rut:	<input type="text"/>	Dirección:	<input type="text"/>
Nombres:	<input type="text"/>	Región:	<input type="text"/>
Apellido Paterno:	<input type="text"/>	Ciudad/Localidad:	<input type="text"/>
Apellido Materno:	<input type="text"/>	Comuna:	<input type="text"/>
Sexo:	<input type="radio"/> Femenino <input type="radio"/> Masculino	Teléfono:	<input type="text"/>
Fecha Nacimiento:	<input type="text"/> Día <input type="text"/> Mes <input type="text"/> Año	Previsión:	<input type="text"/>
Edad:	<input type="text"/> Años		

#### Datos de la Procedencia

Establecimiento:	<input type="text"/>	Profesional Responsable:	<input type="text"/>
Dirección:	<input type="text"/>	Correo Laboratorio:	<input type="text"/>
Región:	<input type="text"/>	Fono Laboratorio:	<input type="text"/>
Ciudad/Localidad:	<input type="text"/>	Fax Laboratorio:	<input type="text"/>
Comuna:	<input type="text"/>	Servicio Clínico:	<input type="text"/>

#### Antecedentes de la Muestra

Fecha de obtención de la muestra:  Día  Mes  Año  
 Hora de obtención:

Fecha envío:  Día  Mes  Año  
 Tipo de Muestra:  Suero  Plasma  Sangre con EDTA

#### Técnicas Realizadas

	TÉCNICA	LOTE	CUT-OFF	REACTIVIDAD	RESULTADO
Tamizaje 1	18. Otra (debe especificar nombre)				
Tamizaje 2	18. Otra (debe especificar nombre)				
Tamizaje 3	18. Otra (debe especificar nombre)				
Técnica Suplementaria					
PCR					

Otro:

#### Antecedentes Clínicos/Epidemiológicos

Antecedentes Epidemiológico:  Donante  ETS  Hospitalizado  Dializado  Hemofílico

Otro (Antecedente):

#### Instrucciones

1. Recepción Lunes a Jueves de 8 a 16 hrs, Viernes de 8 a 12 hrs.
2. El transporte debe realizarse según Normativa de transporte de muestras ISP.
3. En caso de dudas consultar a Unidad de Recepción de Muestras, fono (56-2) 5755187.
4. Listado técnicas disponibles:

1. AxSYM Systema HBsAg
2. Hepanostika HBsAg ultra
3. Murex HBsAg versión 3
4. Cobas Core HBsAg II EIA
5. Vitros HBsAg
6. Architect HBsAg

7. Vikia HBsAg
8. Vidas HBsAg Ultra
9. Cobas Core anti HCV EIA
10. Architect HCV
11. Vitros anti HCV
12. Elisa Ortho HCV 3.0

13. AxSYM System HCV 3.0
14. Murex anti HCV 4.0
15. Murex HCV Ag/Ab combination
16. Monolis A Ag/Ab Ultra
17. Advia Centour anti-HCV
18. Otra (debe especificar nombre)

## ANEXO 4: Ficha clínica de ingreso para tratamiento de pacientes HBsAg positivos

### 1. Antecedentes

Nombre completo:

Edad: Fecha Nacimiento: Sexo: F M

RUT: Dirección:

Comuna y Región: Email:

Teléfono de contacto: Hospital base:

Nombre médico y enfermera encargados:

Fono contacto y Email de médico/enfermera encargados:

Diagnóstico: Hepatitis crónica VHB Cirrosis hepática VHB

### 2. Antecedentes Clínicos

Fecha probable adquisición y edad:

Forma o ruta más probable de adquisición:

*Factores de riesgo:*

Promiscuidad drogas ev transfusiones hemofilia prostitución tatuajes Otros:

*Síntomas:*

Peso /Talla /IMC:

*Examen físico* (hallazgos positivos):

Otras condiciones asociadas: Embarazo Hemofilia Falla renal,

*Confección* (VIH/Virus C)

Patología oncológica Quimioterapia

### 3. Exámenes de laboratorio

Pruebas hepáticas: AST/ALT Bilirrubina

FA/GGT Tiempo de protrombina/INR BUN/Cr

ELISA VIH ELISA VHC

Serología: HBsAg HBeAg Anti-HBeAg Anti-HBsAg

Carga viral ADN-VHB (UI/mL) técnica usada: Genotipo

### 4. Estudio de imágenes

Ecografía abdominal:

Endoscopia alta

Otros

### 5. Biopsia Hepática:

Fecha:

Descripción:

Índice de Knodel: Grado necroinflamación (\_\_\_ / 18) y fibrosis ( **F**\_\_\_ / **4** )

**6. Indicación de tratamiento:** Si NO  
Se beneficiará del tratamiento: Si NO  
Riesgos de un eventual tratamiento:  
Tratamiento indicado:  
Fecha de inicio Duración:

### ANEXO 5. Hoja de seguimiento de paciente HBeAg positivo en tratamiento con antiviral oral (con análogos nucleós(t)idos)

Semana	Basal	12	SOS	24	36	SOS	48	72	96	130	154
Fecha											
Peso											
SGOT											
SGPT											
Bili total /Bili directa											
FA /GGT											
PT (%)											
INR											
Albúmina											
Lactato/Gases venosos											
α-fetoproteína*											
Hto /Hb											
Leucocitos											
Plaquetas											
BUN / Creatinina											
TSH											
HBsAg											
HBeAg											
Anti-HBeAg											
HIV / VHC											
VHB- carga viral											
Ecografía abdominal											
Antiviral y Dosis											
Incidentes											

### ANEXO 6. Hoja de seguimiento de paciente HBeAg negativo en tratamiento con antiviral oral (con análogos nucleós(t)idos)

Semana	Basal	12	SOS	24	36	SOS	48	72	96	130	154
Fecha											
Peso											
SGOT											
SGPT											
Bili total /Bili directa											
FA /GGT											
PT (%)											
INR											
Albúmina											
Lactato/Gases venosos											
$\alpha$ -fetoproteína*											
Hto /Hb											
Leucocitos											
Plaquetas											
BUN / Creatinina											
TSH											
HBsAg											
HIV / VHC											
VHB- carga viral											
Ecografía abdominal											
Antiviral y Dosis											
Incidentes											



## ANEXO 7. Hoja de seguimiento de paciente en tratamiento con Peg-Interferón

Semana	Basal	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	60	72
Fecha																
Peso																
SGOT																
SGPT																
Bili T/Directa																
FA /GGT																
PT (%)																
INR																
Albúmina																
Hto /Hb																
Leucocitos																
RAN																
Plaquetas																
BUN / Creatinina																
TSH																
HBsAg																
HBeAg																
Anti-HBeAg																
HIV / HVC																
Ecografía abdominal																
Carga viral VHB																
Dosis Peg- IF																
Efectos adversos																

## ANEXO 8: Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación

**Tabla 1: Niveles de evidencia**

Nivel	Descripción
1	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, Metaanálisis, Ensayos aleatorizados, Informes de evaluación de tecnologías sanitarias
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria
3	Estudios descriptivos, series de casos, reporte de casos.
4	Opinión de expertos

**Tabla 2: Grados de recomendación**

Grado	Descripción <sup>(1)</sup>
A	<b>Altamente recomendada</b> , basada en estudios de buena calidad. En intervenciones, Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados ensayos clínicos aleatorizados Revisiones sistemáticas; Informes de evaluación de tecnologías sanitarias; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego.
B	<b>Recomendada</b> basada en estudios de calidad moderada. En intervenciones, estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. Estudios cuasiexperimentales); en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios descriptivos, series de casos, reportes de casos, otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar
I	<b>Información insuficiente</b> Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica

## ANEXO 9. Abreviaturas y Glosario de Términos

Abreviatura	Descripción
ADN	Ácido desoxiribonucleico
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ALT	Alanina aminotransferasa (SGPT)
AST	Aspartato aminotrasferasa (SGOT)
Anti-HBeAg	Anticuerpo anti-antígeno e virus hepatitis B.
Anti-HBsAg	Anticuerpo anti- antígeno de superficie hepatitis B (AUSAB).
Anti-HBcore total	Anticuerpo anti VHBcore total
ccc ADN	ADN Cerrado circular covalente (incorporado a genoma hepatocito)
CV	Carga Viral
EASL	European Association for the Study of the Liver
ENO	Enfermedad de notificación obligatoria
Habs	Habitantes
HAI	Índice de actividad histológica
HBeAg	Antígeno e virus hepatitis B
HBsAg	Antígeno de superficie virus hepatitis B
HD	Hemodiálisis
HVB	Hepatitis por virus B
IIH	Infección intrahospitalaria
IgHB	inmunoglobulina (gammaglobulina) para hepatitis B
im	Intramuscular
INF	Interferón
INR	International normalized ratio
INTR	Inibidor nucleosido de la transcriptasa reversa
FDA	Federal and Drugs Administration
PAN	Poliarteritis Nodosa
ISP	Instituto de Salud Pública
PEG-IFN	Peg Interferón
RPC	Reacción de la polimerasas en cadena
SEREMI de Salud	Secretaria Regional Ministerial de Salud
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SVR	Respuesta viral sostenida
TAR	Tratamiento antiretroviral

TDF/FTC	Tenofovir/Emtricitabina
TH	Trasplante hepático
VHA	Virus de la hepatitis A
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VHD	Virus de la hepatitis D (Delta)
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VPN	Valor predictivo negativo
YMDD	Mutación variante YMDD del VHB
3TC	Lamivudina

## Anexo 10

### CONSULTA EXTERNA DE LA GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA (GPC): “MANEJO Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)” 2013

<b>Nombre completo</b>	
<b>Fecha</b>	
<b>Datos de contacto</b>	Profesión:
	Cargo:
	Institución:
	Dirección:
	Teléfono:

Señale con una cruz la respuesta que mejor refleje su opinión.

	SI	NO	No está seguro
¿Ud. es el responsable del cuidado de los pacientes para quienes este borrador es relevante?			
Si su respuesta es <b>NO</b> o <b>No está seguro</b> , por favor devolver el cuestionario. Si su respuesta es <b>SI</b> por favor contestar preguntas que vienen a continuación			
	Totalmente de acuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	Totalmente en desacuerdo
¿Está claro el objetivo y el alcance de esta GPC?			
¿Existe necesidad de actualizar esta GPC?			
¿La búsqueda de la literatura es relevante y completa? (Ej. No hay ensayo clínicos importantes que se hayan excluidos)			
¿Está de acuerdo con la metodología utilizada para resumir la evidencia incluida en este borrador de GPC?			
¿Las recomendaciones de este borrador de GPC son claras?			

¿Está de acuerdo con las recomendaciones tal como se han descrito?			
¿Las recomendaciones son adecuadas para los pacientes objetivo?			
¿Las recomendaciones producirán más beneficios que daño?			
¿Es muy probable que las recomendaciones estén soportadas por la mayoría de sus colegas?			
¿Está de acuerdo que los pacientes puedan acceder al manejo recomendado en la GPC borrador?			
¿Qué tan probable es que aplique las recomendaciones en su práctica clínica?			

Comentarios:

---

*Fuente: The ADAPTE Collaboration 2007: Traducción: Juliana Quinteros .MD.MSC. Guía Metodológica para la Elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano*

## 18. REFERENCIAS

1. Block TM, Guo H, Guo JT. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 685-706.
2. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepatol* 2004; 11: 97-107.
3. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B infection. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 351-66.
4. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005; 25 Suppl 1: 3-8.
5. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HLY, Chien RN, Liu CJ, Gane E, Locarnini S, Lim SG, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012, May, DOI 10.1007/s12072-012-9365-4.
6. Norder H, Courouce AM, Coursaget, P et al. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. *Intervirology*. 2004; 47: 289-309.
7. Venegas M, Muñoz G, Hurtado C, Alvarez L, Velasco M, Villanueva RA, Brahm J. Prevalence of hepatitis B virus genotypes in chronic carriers in Santiago, Chile. *Arch Virol*. 2008;153(11):2129-32
8. Zunino E. Epidemiología de la hepatitis B en Chile y esquemas de vacunación en Latinoamérica. *Rev Chil Infect* 2002; 19: 140-55.
9. Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice guidelines: chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007; 45:506-39, y su actualización 2009, *Hepatology* 2009; 50:1-36.
10. Gish RG, Gadano AC. Chronic hepatitis B. Current epidemiology in the Americas and implications for the management. *J Viral Hepat* 2006; 13: 787- 98.
11. Pereira A, Valenzuela MT, Mora J, Vera L. Situación actual de la hepatitis B en Chile. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 725-32.
12. Campos RH, Mbayed VA, Pineiro and Leone FG. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Latin America. *J Clin Virol*. 2005; 34 (Suppl 2): S8-13.
13. Brahm J, Hurtado C, Velasco M. Hepatitis aguda por virus B en Chile: características clínicas y evolución. *Rev Méd Chile*. 1990; 118: 264-8.
14. Velasco M, Puelma E, Katz R, Zacañas J. Marcadores virales de la hepatitis aguda; estudio en 291 niños y adultos en Chile. *Rev Méd Chile* 1982; 110: 542-6.
15. Velasco M, Brahm J, Borgoño J M, Concha E, Veit O, Zavala C. Antígeno de superficie de la hepatitis B (HBs Ag) y anticuerpos anti HBs en consultantes ambulatorios y en personal de hospital. *Rev Méd Chile* 1984; 112: 994-7.
16. Riedemann S, Hochstein-Mintzel V, Reinhardt. Prevalencia de hepatitis A y B en la población de Valdivia: estudio seroepidemiológico. *Rev Méd Chile* 1984; 112: 672-4.
17. Alonso C, Fernández M. Análisis de los exámenes realizados en los bancos de sangre de las ciudades de Valparaíso y Viña del Mar (Chile). *Rev Méd Valparaíso* 1989; 42: 21-8.
18. Brahm J, Hurtado C, Latorre R, Velasco M, Larrondo M. Infección por el virus de la hepatitis B en donantes de sangre en Chile. Estudio prospectivo (1988-1990). *Rev Méd Chile* 1991; 119: 354.
19. Puelma E, Velasco M. Marcadores de los virus de la hepatitis en un grupo de homosexuales. *Rev Méd Chile* 1982; 112: 672-4.
20. Velasco M, de la Fuente C. Estudio del antígeno de superficie de la hepatitis B en 489 prostitutas de Santiago. *Rev Méd Chile* 1983; 111: 461-2.

21. Zapata R, Huanquian L, Gomez F, Jirón MI. Seroprevalence of hepatitis B and C, in blood bank donors from a public hospital network system during a decade in Chile (2001-2011). *Ann Hepatol* 2012; 11(5): 761 Abst.
22. Minsal. Depto Epidemiología. Informe anual Hepatitis B 2012. Disponible en: [http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/HepatitisB/Informe\\_anual\\_HB\\_2012.pdf](http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/HepatitisB/Informe_anual_HB_2012.pdf)
23. Minsal. Depto Epidemiología. Circular B511/16 del 30/03/2009 Vigilancia epidemiológica y medidas de control de la Hepatitis B y Hepatitis C. Disponible en: [http://epi.minsal.cl/epi/html/normas/circul/CircularHep\\_ByC.pdf](http://epi.minsal.cl/epi/html/normas/circul/CircularHep_ByC.pdf)
24. Resultados I Encuesta Nacional de Salud Chile 2003. Gobierno de Chile. Ministerio de Salud. Disponible en [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl). Accedido el 5 de enero del 2009.
25. Resultados II Encuesta Nacional de Salud Chile 2009-2010. Gobierno de Chile. Ministerio de Salud. Disponible en [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl). Accedido el 4 de Mayo, 2013.
26. Lai CL, Ratzu B, Yuen MF, Poynard T. Viral Hepatitis B. *Lancet* 2003; 362: 2089-94.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for Identification and Public Health Management of Persons with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Morb Mort Wkly Rep. MMWR* 2008; 57 (No. RR-8): 1-16.
28. Mindikoglu AL, Regev A, Schiff ER. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4:1076-81.
29. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006; 43:209-20.
30. Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, Hall AJ, Whittle HC. The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state. *Proc R Soc Lond Biol Sci* 1993; 253: 197-201.
31. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 992-1000.
32. Wilson RA. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:3-17
33. McMahon BJ Natural history of chronic Hepatitis B - clinical implications. *Medscape J Med*. 2008; 10: 91.
34. Lai CL, Yuen MF. The natural history of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2007; 14 (Suppl 1): 6-10.
35. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57:167-185.
36. Sorrel MF, Belongia MA, Costa A, et al. National Institutes of Health Consensus development conference statement. Management of hepatitis B. *Ann Intern Med* 2009; 150: 104-10.
37. García M. Grupo MBE Galicia. Marcadores Hepatitis. Diponible en [www.fisterra.com/guias2/mhepatitis.asp](http://www.fisterra.com/guias2/mhepatitis.asp). (Accedido el 30/09/2009).
38. Muñoz G. Diagnóstico serológico y virológico de la Hepatitis B y C: aspectos prácticos. *Gastr Latinoam* 2006; 17: 249-52.
39. Idrovo, V. Hepatitis por virus B. Disponible en: <http://www.higadocolombia.org/RevisionTema/default.asp?pag=revision.asp&RevisionID=14>. Accedido 30/9/09.
40. Manual de Toma de Muestras Virología. Instituto de Salud Pública. 2007.
41. Ratnam S, Stead F, Head CB. False-positive results with third-generation monoclonal hepatitis B surface antigen enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol*. 1989; 27: 2102-4.
42. Instructivo PEEC 2008 del Programa de Evaluación Externa de la Calidad. 2008: 114.
43. Chevaliez S, Rodriguez C and Pawlowsky JM. New virologic tools for management of chronic hepatitis B and C. *Gastroenterology* 2012; 142: 1303-1313.

44. Scaglione S, Lock AS. Effectiveness of hepatitis B treatment in clinical practice. *Gastroenterology* 2012; 142: 1360-1368
45. Sherman M, Shafran S, Burak K, Doucette K, Wong W, Girgrah N, Yoshida E, Renner E, Wong P, Deschenes M. Management of chronic hepatitis B: Consensus guidelines. Canadian consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* 2007; 21: Suppl C: 5-24.
46. Buti M, Rodríguez-Frias F, Esteban R. Cuantificación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B: implicancias clínicas. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:483-488.
47. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SB, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008: Update. *Clin Gastro Hepatol* 2008; 6: 1315-1341.
48. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-435.
49. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histologic grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;24:289-293.
50. Bedossa P, Poinard T and the French METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;24:289-293.
51. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, Safadi R, Lee SS, Halota W, Goodman Z, Chi YC, Zhang H, Hindes R, Iloeje U, Beebe S, Kreter B. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;52:886-93.
52. Du X, Wang J, Shao L, Hu X, Yang C, Shen L, Weng X, Zhang W. Histological improvement of long-term antiviral therapy in chronic hepatitis B patients with persistently normal alanine aminotransferase levels. *Journal of Viral Hepatitis*. 2013; 20; 328-335.
53. Dienstag J. Hepatitis B infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 1486-500.
54. Hui CK, Leung N, Yuen ST, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology* 2007; 46:395-401.
55. Lai M, Hyatt BJ, Nasser I et al. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2007; 47: 760-767.
56. Stebbing J, Farouk L, Panos G, Anderson M, Jiao LR, Mandalia S, Bower M, Gazzard B, Nelson M. A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Mar; 44(3):214-9.
57. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008 Apr;134 (4):960-74.
58. Marcellin P, Ziol M, Bedossa. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2009; 29(2):242-247.
59. Seung Up Kim, Kwang-Hyub Han, Sang Hoon Ahn. Transient elastography in chronic hepatitis B: An Asian Perspective. *World J Gastro* 2010; 16: 5173-5180.
60. Vergniol J, De Ledinghen V. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis: guidelines for the use of biomarkers and FibroScan. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33:334-344.
61. Vigani A, et al. Consensus for the management and treatment of hepatitis B carried out by the Brazilian Society of infectious diseases. *BJID* 2007; 11: 2-5.
62. Villamil F, Tanno H, Ruff AE. Documento final de Consenso argentino de hepatitis B. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2004; 34: 138-48.



63. Aguilar J. Hepatitis crónica B: candidatos al tratamiento. Necesidad de biopsia hepática. En Consenso Español para el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis B y C. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29: 20-22.
64. Buster EH, Van Erpecum KJ, Schalm SW, et al. Treatment of chronic hepatitis B virus infection. Dutch national guidelines. *Ned J Med* 2008; 66: 292-306.
65. Cornberg M, Protzer U, Dollinger MM, Petersen J, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus (HVB) infection: the German guidelines for the management of HVB infection. *Z Gastroenterol* 2007; 45: 1281-1328.
66. Heathcote J, Abbas Z, Alberti A, Benhamou Y, et al. Hepatitis B. World Gastroenterology Organization Practice Guideline. September, 2008. 1-29. Disponible en: [http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/12\\_hepatitis\\_b\\_en.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/12_hepatitis_b_en.pdf) en. Accedido el 30/9/2009.
67. Gadano A, Dariuch J, Cheinquer H, Faimboin H, Pessoa M, Tanno H, Mattos A, Silva M, Paraná R, Galoppo C, Porta G, Garassini M, Ferrandiz J, Dávalos M, et al. Guía Latinoamericana de manejo de la hepatitis B Crónica (ALEH). *Acta Gastroenterol Latinoam* 2011;41:340-350.
68. Asociación Peruana para el Estudio del Hígado. Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B. *Rev Gastroenterol Perú* 2011; 31-2; 151-168.
69. Ayoub ES, Keeffe E. Current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Alim Pharm Ther* 2008; 28: 167-177.
70. Ke-Kin H. A practical approach to management of hepatitis B. *Int J Med Sci* 2005; 2: 17-23.
71. Lok AS, McMahon BJ. The maze of treatments for hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 1743-2746.
72. Iloeje UH, Yang HI, Chen CJ. Natural history of chronic hepatitis B: what exactly has REVEAL revealed? *Liver Int* 2012;32:1333-41.
73. Piratvisuth T, Jin R, Gurel S, Hadziyannis S, Lu ZM, Popescu M. Factors associated with sustained virologic response 1 year after treatment with peginterferon alfa-2a (40KD) Pegasys monotherapy for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2005; 42 (Suppl 1): 580A.
74. Fung SK, Lok AS. Treatment of chronic hepatitis B: who to treat, what to use, and for how long? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 839-48.
75. Perrillo RP, Gish RG, Peters M, Keeffe EB, Alberti A, Buti M et al. Chronic hepatitis B: a critical appraisal of current approaches to therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 233-48.
76. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682-95.
77. Tong MJ, Hsien C, Hsu L, Sun HE, Blatt LM. Treatment recommendations for chronic hepatitis B: An evaluation of current guidelines based on a natural history study in the United States. *Hepatology*; 2008; 48: 1070-1078
78. Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti IN, Tassopoulos N. Sustained biochemical and virological remission after discontinuation of 4 to 5 years of adefovir dipivoxil (ADV) treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006; 44 (Suppl 1): 231-232 A.
79. Giselle Holness, Damaris C Carriero, Douglas T Dieterich. Hepatitis B Therapies and Antiviral Resistance Detection and Management. *Expert Rev Gastroenterol y Hepatol.* 2009;3:693-699.
80. Gish R, Jia JD, Locarnini S, Zoulim F. Selection of chronic hepatitis B therapy with high barrier to resistance. *Lancet Infect Dis.* 2012 Apr;12(4):341-53).
81. Bömmel FV, Berg T. Treatment of HBV related cirrhosis. *Liver Int* 2013; 33, Suppl s1: 176-181.

82. Guan R, Lui HF. Treatment of Hepatitis B in Decompensated Liver Cirrhosis. *Int J Hepatol* 2011; Article ID 918017,1-11. doi:10.4061/2011/918017.
83. Tillman H, Patel K, McHutchison J. Hepatitis B virus viral load and treatment decision. *Hepatology* 2009; 49: 699 (letter).
84. Velasco M, Contreras J, Poniachik J y cols. Lamivudina como terapia de la hepatitis aguda grave o insuficiencia hepática fulminante por virus de la hepatitis B (VHB). *Gastroenterol Latinoam* 2004 (abstract.); 15:293.
85. De Jongh FE, Janssen HL, de Man RA, et al. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992; 103: 1630-5.
86. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter-the investigators of the European Concerted action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1994; 21:656-666.
87. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, et al. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J gastroenterol* 2002; 97: 2886-95.
88. Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 142-52.
89. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot- Peignoux M, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009;49:1151-1157.
90. Shah U, Kelly D, Chang M-H, Fujisawa T, Heller S, Gonzalez-Peralta R, Jara P, Mieli-Vergagni G, Mohan N and Murray K. Management of Chronic Hepatitis B in children. *JPGN* 2009; 48: 399-404.
91. Shah U, Memon I, Cheema H, Ali S, Thobani S, Mirza R. Recommendation for the Treatment of Chronic Hepatitis B infection in Children. *J Pak Med Assoc* 2007; 57: 24-207.
92. KASL. Clinical Practice Guidelines: Management of chronic Hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2012; 18: 109-162.
93. Jonas M, Block J, Haber B, Karpen S, London T, Murray K, Narkewicz M, Rosenthal P, Schwarz K and McMahon B. Treatment of Children with Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: Patient Selection and Treatment Options. *Hepatology* 2010; 52: 2192-2205.
94. Jonas M, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, Mondou E, Rousseau F, Sokal E. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of Adefovir dipivoxil in children and adolescents (Age 2 to < 18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008; 47: 1863-1871.
95. Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, Cadrobbi P, Crivellaro C. Chronic Hepatitis B in children after antigen seroclearance: Final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatology* 2006; 43: 556-562.
96. Iorio R, Giannattasio A, Cirillo F, Alessandro LD, Vegnente A. Long term outcome in children with chronic Hepatitis B: a 24-year observation period. *Clin Infect Dis* 2007;45:943-949.
97. Sokal Em, Kelly DE, Mizerski J, Badia Ib, Areias JA, Schwarz KB, Vegnente A, Little Nr, Gardener SD, Jonas MM. Long-Term Lamivudine Therapy for children with HBeAg positive Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2006;43:225-232.
98. Todo S, et al. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. *Hepatology*. 1991; 13: 619-626.
99. Michael R. Lucey, Norah Terrault, Lolu Ojo, J. Eileen Hay, James Neuberger, Emily Blumberg, and Lewis W. Teperman. Long-Term Management of the Successful Adult Liver Transplant: 2012 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transp* 2013; 19:3-26

100. Samuel D, Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, Bismuth H. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med.* 1993; 329:1842-1847.
101. Terrault NA, et al. Prophylaxis in liver transplant recipients using a fixed dosing schedule of hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology.* 1996; 24: 1327-1333.
102. McGory RW, Ishitani MB, Oliveira WM, et al. Improved outcome of orthotopic liver transplantation for chronic hepatitis B cirrhosis with aggressive passive immunization. *Transplantation.* 1996; 61: 1358-1364.
103. Davies SE, et al. Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis *Hepatology.* 1991; 13: 150-157.
104. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DH, Ring J, Jeffrey GP, McCaughan GW; Australasian Liver Transplant Study Group. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007; 132: 931-937.
105. Angus P, et al. A randomized study to assess the safety and efficacy of adefovir dipivoxil substitution for hepatitis B immune globulin in liver transplantation patients receiving long-term low dose IM HBIg and lamivudine prophylaxis. *Hepatology* 2007; 46: A 238.
106. Gane E, Strasser S, Patterson S, McCaughan G, Angus P. Prospective study on the safety and efficacy of lamivudine and adefovir prophylaxis in HBsAg positive liver transplantation candidates. *Hepatology* 2007; 46: A 479.
107. Castells L, Esteban R. Hepatitis B vaccination in liver transplant candidates. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:359-361.
108. Mattos A.A., Gomes E.B., Tovo C.V., et al. Hepatitis B vaccine efficacy in patients with chronic liver disease by hepatitis C virus. *Gastroenterol* 2004; 41: 180-4.
109. Bonazzi PR, Bacchella T, Freitas AC, et al. Double-dose hepatitis B vaccination in cirrhotic patients on a liver transplant waiting list. *Braz J Infect Dis* 2008; 2008:
110. Sanchez-Fueyo A, et al. Hepatitis B immunoglobulin discontinuation followed by hepatitis B virus vaccination: a new strategy in the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 31: 496-501.
111. Angelico M, Di Paolo D, Trinito MO, Petrolati A, Araco A, Zazza S, Lionetti R, Casciani CU, Tisone G. Failure of a reinforced triple course of hepatitis B vaccination in patients transplanted for HBV-related cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35: 176-181.
112. Terrault N, Roche B, Samuel D. Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: A European and an American perspective. *Liver Transplantation* 2005; 11: 716-732.
113. Multimer D. Hepatitis B and liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1031-1041.
114. Han SH. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. *Clin Liv Dis* 2004; 8: 403-18.
115. Kim JD, Sherker AH. Antiviral therapy: role in the management of extrahepatic diseases. *Gastroenterol Clin N Am* 2004; 33: 693-708.
116. Amarpurkar DN, Amarpurkar AD. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. *Ann Hepatol* 2002; 1: 192-5.
117. Cacoub P, Saadoun D, Bourliere M et al. Hepatitis B virus genotypes and extrahepatic manifestations. *J Hepatol* 2005; 43: 764-70.
118. Wilson RA. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 4-17.
119. Brzosko WJ, Krawczynski K, Nazarewicz T, Morzycka M, Nowoslawski A. Glomerulonephritis associated with hepatitis-B surface antigen immune complexes in children. *Lancet* 1974; 2: 477-82.

120. Lai KN, Li PK, Lui SF et al. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med* 1991; 324:1457-63.
121. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: anti-viral therapy of hepatitis B virus associated glomerulonephritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:781-8
122. Lin CY. Treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with recombinant alpha-interferon. *Kidney Int* 1995; 47:225-30.
123. Gorevic ED, Kassab SJ, Levo E et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long term follow up of 40 patients. *Am J Medicine* 1980; 69: 287-308.
124. Dienstag JL, Wands JR, Isselbacher KJ. Hepatitis B and essential mixed cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1977; 297: 946-7.
125. Brown KE, Tisdale J, Barrett J, Dunbar CE, Young NS. Hepatitis associated aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997; 336:1365-72.
126. Guillevin L, Llothe F, Cohen P et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine* 1995; 74: 238-53.
127. Guillevin L, Lhote F, Sauvaget F et al. Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with interferon-alpha and plasma exchanges. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 334-7.
128. Kruger M, Boker KH, Zeidler H, Manns MP. Treatment of hepatitis B-related polyarteritis nodosa with famciclovir and interferon alfa-2b. *J Hepatol* 1997; 26: 935- 9.
129. Erhardt A, Sagir A, Guillevin L, Neuen-Jacob E, Haussinger D. Successful treatment of hepatitis B virus associated polyarteritis nodosa with a combination of prednisolone, alpha-interferon and lamivudine. *J Hepatol* 2000; 33: 677-83.
130. Naniwa T, Maeda T, Shimizu S, Ito R. Hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa presenting with multiple lung nodules and cavitary lesions. *Chest*. 2010;138:195-7.
131. Gianotti F. Papular acrodermatitis of childhood. An Australia antigen disease. *Arch Dis Child* 1973; 48:794-9.
132. Tabor E. Guillain-Barré syndrome and other neurologic syndromes in hepatitis A, B, and non-A, non-B. *J Med Virol* 1987; 21: 207-16.
133. Janssen HL, van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, Schalm SG, de Man RA. Polyarteritis nodosa with hepatitis B virus infection. The role of antiviral treatment and mutations in the hepatitis B virus genome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 801-807.
134. Goedert JJ. Second Multicenter Haemophilia Cohort Study. Prevalence of conditions associated with immunodeficiency and hepatitis virus infections among persons with haemophilia. *Haemophilia* 2005; 11: 516-28.
135. Makris M, Baglin T, Dusheiko G, Giangrande PL, Lee CA, Ludlam CA, Preston FE, Watson HG, Wilde JT, Winter M; Transfusion Transmitted Infection Working Party of the UK Haemophilia Centre Directors Organization. Guidelines on the diagnosis, management and prevention of hepatitis in haemophilia. *Haemophilia* 2001; 7: 339-45.
136. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Blood safety monitoring among persons with bleeding disorders- United States, May 1998-June 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 51: 1152-4.
137. Zúñiga P., Cifuentes L., Donoso M., Morales M. Guía clínica para el manejo de la hemofilia del niño y adulto. Garantías explícitas Ministerio de Salud 2006.
138. Saab S, Cho D, Quon D, Ibrahim A, Dong P, Logan L. Same day outpatient transjugular liver biopsies in haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10: 727-31.

139. Stieltjes N, et al. Interest of transjugular liver biopsy in adult patient with haemophilia or other congenital bleeding disorders infected with hepatitis C virus. *Br J Haematol* 2004; 125: 769-76.
140. Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep*. 2010 Dec 17;59(RR-12):1-110.
141. Lin K, Vickery J.. Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009 Jun 16;150(12):874-6. Review.
142. Calonge N, Petitti DB, DeWitt TG, Dietrich AJ, Gregory KD, Grossman D, Isham G, LeFevre ML, Leipzig RM, Marion LN, Melnyk B, Moyer VA, Ockene JK, Sawaya GF, Schwartz JS, Wilt T. Screening for hepatitis B virus infection in pregnancy: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009 Jun 16;150(12):869-73, W154.
143. Sookoian S. Liver disease during pregnancy: acute viral hepatitis. *Ann Hepatol* 2006;5:231-236.
144. Degertekin B, Lok AS. Indications for therapy in hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S129-137.
145. Ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat* 2008;15:37-41.
146. Shaheen AA, Myers RP. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study. *Liver Int*. 2010 ;30:275-83.
147. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975;292:771-774.
148. Xu DZ, Yan YP, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX, Liu ZH, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. *J Med Virol* 2002;67:20-26
149. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004790.
150. Wang J, Zhu Q, Zhang X. Effect of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus by immunoprophylaxis. *Chin Med J (Engl)* 2002;115:1510-1512.
151. Yang J, Zeng XM, Men YL, Zhao LS. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus--a systematic review. *Virol J* 2008;5:100.
152. Shi Z, Yang Y, Ma L, Li X, Schreiber A. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:147-159.
153. Brown RS, Jr., Verna EC, Pereira MR, Tilson HH, Aguilar C, Leu CS, Buti M, et al. Hepatitis B virus and human immunodeficiency virus drugs in pregnancy: findings from the Antiretroviral Pregnancy Registry. *J Hepatol* 2012;57:953-959.
154. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975;2:740-741.
155. Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, Ekouevi DK, Urien S, Arrive E, Blanche S, et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1315-1317.
156. Eastwood JB, Curtis JR, Wing AJ, de Wardener HE. Hepatitis in a maintenance hemodialysis unit. *Ann Intern Med*. 1968;69:59-66.
157. Jones PO, Goldsmith HJ, Wright FK, Roberts C, Watson DC. Viral hepatitis: A staff hazard in dialysis units. *Lancet*. 1967;1:835-840.
158. London WT, Di Figlia M, Sutnick A, Blumberg BS. An epidemic of hepatitis in a chronic-hemodialysis unit. Australia antigen and differences in host response. *N Engl J Med*. 1969;281:571-578.
159. Rosenheim report: Hepatitis and the treatment of chronic renal failure. Report of the Advisory Group. London: DHSS; 1972.

160. Control measures for hepatitis B in dialysis centers. In: *Viral hepatitis investigation and control series CDC hepatitis surveillance*. Atlanta: CDC; 1977:12-20.
161. Tang S, Lai KN. Chronic viral hepatitis in hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2005;9:169-179.
162. Winearls CG. Recombinant human erythropoietin: 10 years of clinical experience. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(Suppl 2):3-8.
163. Alter M J, Favero MS, Moyer LA, Bland LA. Impact of infection control strategies on the incidence of dialysis-associated hepatitis in the United States. *J Infect Dis*. 1986; 153:1149-1151.
164. CDC Update. Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other blood-borne pathogens in healthcare settings. *MMWR*. 1988;37:377-382.
165. Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology*. 2002;36:3-10.
166. Fabrizi F, Martin P, Bunnapradist S. Treatment of chronic viral hepatitis in patients with renal disease. *Gastroenterol Clin N Am*. 2004;33:655-670.
167. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Buccianti G, Lowenfels AB et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet*. 1999;354:93-99.
168. Nakayama E, Akiba T, Marumo F, Sato C. Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1896-1902.
169. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, Sylla C, Benalia H, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology*. 1999.;29:257-263.
170. Lok AS. Hepatitis B: Progress in the last decade. *Semin Liver Dis*. 2003;23:1-4.
171. Tokars JI, Frank M, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2000. *Semin Dial* 2002;15:162-171.
172. Alter MJ, Favero MS, Moyer LA, Bland LA. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 1989 *ASAIO Trans*. 1991;37:97-109.
173. Alter MJ, Ahtone J, Maynard JE. Hepatitis B virus transmission associated with a multiple-dose vial in a hemodialysis unit. *Ann Intern Med*. 1983;99:330-333.
174. Poblete H. XXV Cuenta de Hemodiálisis Crónica. Sociedad Chilena de Nefrología. *ASODI*. 2005:1-62.
175. Lee BW, Yap HK, Tan M, Guan R, Quak SH, Choong L, et al. Cell-mediated immunity in patients on hemodialysis: relationship with hepatitis B carrier status. *Am J Nephrol*. 1991;11:98-101.
176. Marcelli D, Stanhard D, Conte F, Held PJ, Locatelli F, Port FK. ESRD patient mortality with adjustment for comorbid conditions in Lombardy (Italy) versus the United States. *Kidney Int* 1996;50:1013-1018.
177. Lin CY. Treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with recombinant alpha-interferon. *Kidney Int* 1995;47:225-230.
178. Gan SI, Devlin SM, Scott-Douglas VW, Burak KW. Lamivudine for the treatment of membranous glomerulopathy secondary to chronic hepatitis B infection. *Can J Gastroenterol* 2005;19:625-629.
179. Yasuda K, Okuda K, Endo N, Ishiwatari Y, Ikeda R, et al. Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis: Clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology*. 1995;109:1295-1300.
180. Marzano A, Angelucci E, Andreone P, Brunetto M, Bruno R, et al for Italian Association for the Study of the Liver. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig Liver Dis* 2007;39:397-408.
181. Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Lamivudine for the treatment of hepatitis B virus-related liver disease after renal transplantation: meta-analysis of clinical trials. *Transplantation* 2004;77:859-864.

182. Chow KM, Law MC, Leung CB, Szeto CC, Li PK. Antibody response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease patients. *Nephron Clin Pract* 2006;103: c89-93.
183. Gatanaga H, Yasuoka A, Kikuchi Y, Tachikawa N, Oka S. Influence of prior HIV-1 infection on the development of chronic hepatitis B infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:237-9.
184. Pérez C C, Cerón A I, Fuentes L G, Zañartu S C, Balcells M ME, Ajenjo H C, et al. Hepatitis B, C, Treponema pallidum and Toxoplasma gondii co-infections in HIV infected patients, *Rev Med Chil.* 2009;137: 641-8.
185. Cohorte chilena de SIDA SIDACHILE, Carlos Beltran et al. [http://www.sochinf.cl/sitio/templates/sochinf2008/documentos/presentaciones\\_TAR2009/9\\_Dr\\_Beltran.pdf](http://www.sochinf.cl/sitio/templates/sochinf2008/documentos/presentaciones_TAR2009/9_Dr_Beltran.pdf).
186. Gupta S, Singh S. Occult hepatitis B virus infection in ART- naive HIV infected patients seen at a tertiary care centre in north India.. *BMC Infect Dis.* 2010 Mar 7;10:539.
187. Sheng WH, Chen MY, Hsieh SM, et al. Impact of chronic hepatitis B virus (HBV) infection on outcomes of patients infected with HIV in an area where HBV infection is hyperendemic. *Clin Infect Dis* 2004;38: 1471-7.
188. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005; 19:593-601.
189. Osborn MK, Guest JL, Rimland D. Hepatitis B virus and HIV coinfection: relationship of different serological patterns to survival and liver disease. *HIV Med* 2007; 8:271-9.
190. Idoko J, Meloni S, Muazu M, Nimzing L, Badung B, Hawkins C, Sankalé JL, Ekong E, Murphy R, Kanki P, Thio CL. Impact of hepatitis B virus infection on human immunodeficiency virus response to antiretroviral therapy in Nigeria. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1268.
191. Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E, et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1763-71.
192. Thio CL. Hepatitis B and human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology.* 2009;49(5 Suppl):S138,
193. Gatanaga H, Yasuoka A, Kikuchi Y, Tachikawa N, Oka S. Influence of prior HIV-1 infection on the development of chronic hepatitis B infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:237-9.
194. Falade-Nwulia O, Seaberg EC, Rinaldo CR, Badri S, Witt M, Thio CL. Comparative risk of liver-related mortality from chronic hepatitis B versus chronic hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis.* 2012;55(4):507.
195. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, Donato F, Zaltron S, Putzolu V, Quiros-Roldan E, Zanini B, Casari S, Carosi G. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;24:211.
196. Di Martino V, Thevenot T, Colin JF, Boyer N, Martinot M, Degos F, Coulaud JP, Vilde JL, Vachon F, Degott C, Valla D, Marcellin P. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2002;123:1812.
197. Bodsworth N, Donovan B, Nightingale BN. The effect of concurrent human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B: a study of 150 homosexual men. *J Infect Dis* 1989;160:577-82.
198. Clifford GM, Rickenbach M, Polesel J et al. Influence of HIV-related immunodeficiency on the risk of hepatocellular carcinoma. *AIDS* 2008;22:2135-41.

199. Bräu N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE, Trikha A, Sherman M, Sulkowski MS, Dieterich DT, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study., North American Liver Cancer in HIV Study Group. *J Hepatol.* 2007;47:527.
200. Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural History of chronic hepatitis B in co-infected patient. *J Hepatol.* 2006;44(1 Suppl):S65-70.
201. Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Phillips A, Puoti M, Antonucci G, Manconi PE, et al. Is the increased risk of liver enzyme elevation in patients co-infected with HIV and hepatitis virus greater in those taking antiretroviral therapy?; ICoNA Study Group. *AIDS.* 2007 12;21:599-606.
202. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2009 Apr 10;58(RR-4):1-207; quiz CE1-4.
203. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw Y, Cianciara J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2006; 130: 2039 - 2049.
204. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, et al. National Institutes of Health consensus development conference statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med.* 2009;150:104-110.
205. Zoutendijk R, Zaaijer HL, de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Mulder JW, Kroon FP, Richter C, van der Eijk AA et al. Hepatitis B Surface Antigen Declines and Clearance During Long-Term Tenofovir Therapy in Patients Coinfected With HBV and HIV. *J Infect Dis* 2012;206:974-80.
206. European AIDS Clinical Society. European AIDS Clinical Society Guidelines. Version 6.1, August, 2012. Available at: <http://www.europeanaidscinicalsociety.org>. Accessed October 25, 2012.
207. Matthews G, Bartholomeusz A, Locarnini S et al. Characteristics of drug resistant HBV in an international collaborative study of HIV-HBV-infected individuals on extended lamivudine therapy. *AIDS* 2006; 20: 863-870.
208. Soriano V, Puoti M, Peters M, Benhamou Y, Sulkowski M, et al., Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV-Hepatitis B Virus International Panel. *AIDS* 2008, 22:1399-1410. 153.
209. Gaglio PJ, Sterling R., Daniela E., Tedaldi E. Hepatitis B virus and HIV coinfection: results of a survey on treatment practices and recommendations for therapy. *Clin Infect Dis* 2007;45: 618-23.
210. Arribas J, Gonzalez J, Lorenzo A, Montero D, Ladron D, Montes M, et al. Single (B or C), dual (BC or BD) and triple (BCD) viral hepatitis in HIV-infected patients in Madrid, Spain. *AIDS* 2005; 19: 1361-1365.
211. Jardi R, Rodriguez F, Buti M, Costa X, Cortina M, Galimany R, et al. Role of hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infection: influence of viral genotypes and hepatitis B precore and basal core promoter mutations on viral replicative interference. *Hepatology* 2001; 34:404-410.
212. Raimondo G, Brunetto M, Pontisso P, Smedile A, Maina A, , et al. longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/ hepatitis C virus-coinfected patients. *Hepatology* 2006; 43:100-107
213. Martin-Carbonero L, Barreiro P, Jimenez-Galan G, Garcia-Berriguete R, Nuñez M, Rios P et al. Spontaneous clearance of hepatitis C virus in HIV-infected patients with multiple chronic viral hepatitis. *J Viral Hepat* 2007; 14:392-395
214. Sagnelli E, Pasquale G, Coppola N, Scarano F, Marrocco C, Scolastico C, et al. Influence of chronic coinfection with hepatitis B and C virus on liver histology. *Infection* 2004;32:144-148.
215. Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta G, Quinzan G, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 2004; 18:2285-2293.



216. Lacombe K, Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut* 2012;61:i47-i58
217. Zarski JP, Bohn B, Bastie A, et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C. *J Hepatol* 1998; 28: 27-33.
218. Benvegna L, Fattovich G, Noventa F, et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. *Cancer* 1994; 74: 2442-2448.
219. Chen YC, Sheen IS, Chu CM, et al. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1084-1089.
220. Crockett SD, Keefe EB. Natural history and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2005; 4:13.
221. Dai CY, Yu ML, Chuang WL, et al. Influence of hepatitis C virus on the profiles of patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16:636-640.
222. Wedemeyer H. Re-emerging interest in hepatitis delta: new insights into the dynamic interplay between HBV and HDV. *J Hepatol* 2010; 52: 627-62
223. Wedemeyer H. Hepatitis D revival. *Liver Int* 2011; 31 Suppl 1: 140-14
224. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011; 378: 73-85.
225. Armas Merino R. Delta antigen/antibody in the Chilean population. *Rev Med Chil.* 1985;113:60-1.
226. Velasco M, Brahm J, Ponzetto A. Delta agent in a Chilean population HBsAg carrier. *Rev Med Chil.* 1985;113:3-5.
227. Brahm J. et al. Hepatitis Delta en Chile. *Gastroenterol Latinoamericana* 2012; Nov. Abstract.
228. Ling WH, Soe PP, Pang AS, Lee SC. Hepatitis B virus reactivation risk varies with different chemotherapy regimens commonly used in solid tumours. *Br J Cancer.* 2013 May 7. doi: 10.1038/bjc.2013.225.
229. Artz AS, Somerfield MR, Feld JJ, Giusti AF, Kramer BS, Sabichi AL, Zon RT, Wong SL. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: chronic hepatitis B virus infection screening in patients receiving cytotoxic chemotherapy for treatment of malignant diseases. *J Clin Oncol.* 2010;28:3199-202.
230. Ji D, Cao J, Hong X, Li J, Wang J, Chen F, Wang C, Zou S. Low incidence of hepatitis B virus reactivation during chemotherapy among diffuse large B-cell lymphoma patients who are HBsAg-negative/HBcAb-positive: a multicenter retrospective study. *Eur J Haematol.* 2010;85:243-50.
231. Hwang JP, Vierling JM, Zelenetz AD, Lackey SC, Looma R. Hepatitis B virus management to prevent reactivation after chemotherapy: a review. *Support Care Cancer.* 2012;20:2999-3008.
232. Kusumoto S, Tanaka Y, Ueda R, Mizokami M. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-plus-steroid combination chemotherapy. *J Gastroenterol.* 2011;46:9-16.
233. Koo YX, Tay M, Teh YE, Teng D, Tan DS, Tan IB, Tai DW, Quek R, Tao M, Lim ST. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in hepatitis B surface antigen negative/hepatitis B core antibody positive patients receiving rituximab-containing combination chemotherapy without routine antiviral prophylaxis. *Ann Hematol.* 2011;90:1219-23.
234. Rakesh Aggarwal, Piyush Ranjan. Preventing and treating hepatitis B infection. *BMJ* 2004; 329:1080-6.
235. Keefe Emmet B. Hepatitis B: Explosion of new knowledge. Editorial. *Gastroenterology* 2007; 133:1718-21.
236. Jonas Maureen M. Treatment of chronic hepatitis B in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43:S56-60.
237. Hierro L. Consenso para el tratamiento de las hepatitis B y C. Virus de la hepatitis B. Hepatitis B en niños y gestantes. *Gastroenterología y Hepatología* 2006; 29 (Supl 2):72-5.

238. Sokal Em, Kelly DE, Mizerski J, Badia Ib, Areias JA, Schwarz KB, Vegnente A, Little Nr, Gardener SD, Jonas MM. Long-Term Lamivudine Therapy for children with HBeAg positive chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2006; 43:225-32.
239. Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, Cadrobbi P, Crivellaro C, Noventa F, Morsica G, Moriondo M, Gatta A. Chronic Hepatitis B in children after e Antigen Seroclearance: Final Report of a 29-Year Longitudinal Study. *Hepatology* 2006; 43: 556-62.
240. Hierro L, González de Zárate A. Hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B. Manual de tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 2a Edición. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. 2008.
241. Fisman DN, Mittleman MA, Sorock GS, Harris AD. Willingness to pay to avoid sharps-related injuries: a study in injured health care workers. *Am J Infect Control* 2002; 30: 283-7.
242. Sohn JW, Kim BG, Him SH, Han C. Mental health of healthcare workers who experience needlestick and sharps injuries. *J Occup Health* 2006; 48: 474-9.
243. Doebbeling BN, Vaughn TE, McCoy KD, et al. Percutaneous injury, blood exposure, and adherence to standard precautions: are hospital-based health care providers still at risk? *Clin Infect Dis* 2003; 37:1006-3.
244. Leigh JP, Wiatrowski WJ, Gillen M, Steenland NK. Characteristics of persons and jobs with needlestick injuries in a national data set. *Am J Infect Control* 2008; 36: 414-20.
245. Mendoza C, Barrientos C, Vásquez R, Panizza V. Exposición laboral a sangre y fluidos corporales. Experiencia en un hospital pediátrico. *Rev Chil Infectol* 2001; 18: 28-34.
246. Van Wijk P, Pelk-Jongen M, Wijkmans C, Voss A, Schneeberger PM. Three-year prospective study to improve the management of blood-exposure incidents. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:871-7.
247. FitzSimons D, François G, De Carli G, Shouval D, Prüss-Üstün A, Puro V et al. Hepatitis B virus, hepatitis C virus and other blood-borne infections in healthcare workers: guidelines for prevention and management in industrialised countries. *Occup Environ Med* 2008; 65: 446-51.
248. Kuruuzum Z, Yapar N, Avkan-Oguz V, Aslan H, Alpay Ozbek O, Cakir N et al. Risk of infection in health care workers following occupational exposure to a noninfectious or unknown source. *Am J Infect Control* 2008;36: e27-31.
249. Beltrami EM, Williams IT, Shapiro CN et al. Risk and management of blood-borne infections in health care workers. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 385-407.
250. Deisenhammer S, Radon K, Nowak D et al. Needlestick injuries during medical training. *J Hosp Infect* 2006; 63: 263-7.
251. Center for Diseases Care. US Public Health Service. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Recomm Rep* 2001; 50 (RR-11): 1-52.
252. Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week [Letter]. *Lancet* 1981; 1: 550-1.
253. Brugera M. Prevención de las hepatitis virales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 649-56.
254. Werner BG, Grady GF. Accidental hepatitis B surface antigen positive inoculations use of antigens to estimate infectivity. *Ann Intern Med* 1982; 97:367-9.
255. Kidd-Ljunggren K, Holmberg A, Bläckberg J, Lindqvist B. High levels of hepatitis B virus DNA in body fluids from chronic carriers. *J Hosp Infect* 2006; 64: 352-7
256. Grady GF, Lee VA, Prince AM et al. Hepatitis B immune globulin for accidental exposures among medical personnel: final report of a multicenter controlled trial. *J Infect Dis* 1978; 138: 625-38.

257. Gunson RN, Shouval D, Roggendorf M, Zaaijer H, Nicholas H, Holzmann H, et al. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCWs): guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients. *J Clin Virol* 2003; 27: 213-230.
258. Doebbeling B, Ferguson K, Kohout FJ. Predictors of Hepatitis B vaccine acceptance in health care workers. *Med Care* 1996; 34: 58-72.
259. Helcl J, Cástková J, Benes C, Novotna L, Sepkowitz K, DeHovitz JA. Control of occupational hepatitis B among healthcare workers in the Czech Republic, 1982 to 1995. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 343-6.
260. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of Hepatitis B virus infection in the United States. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55: (RR-16): 1-26.
261. Sjogren MH. Prevention of hepatitis B in nonresponders to initial hepatitis B virus vaccination. *Am J Med* 2005; 118: S 34-9.
262. Wicker S, Cinatl J, Berger A, Doerr HW, Gottschalk R, Rabenau HF. Determination of risk of infection with blood-borne pathogens following a needlestick injury in hospital workers. *Ann Occup Hyg* 2008; 52: 615-22.