

NORMA TÉCNICA DE PREVENCIÓN DE TRANSMISIÓN VERTICAL DE HEPATITIS B

2022

Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades
Departamento de Enfermedades Transmisibles



Handwritten signature or mark.

MINISTERIO DE SALUD. Norma Técnica de Prevención de Transmisión Vertical de Hepatitis B
2022

1ra Edición. 2022

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



CONTENIDO

1. Responsables de la División de Prevención y Control de Enfermedades	4
2. Equipo de Trabajo	4
3. Revisión interna	5
4. Abreviaturas	6
5. Introducción	8
6. Vínculos con las estrategias mundiales y regionales	8
7. Justificación	9
8. Objetivo	10
9. Usuarios a los que está dirigido	10
10. Declaración de intenciones	10
11. Epidemiología de la Hepatitis B	11
12. Historia Natural y Cuadro Clínico	13
13. Prevención y Mecanismos de Transmisión Vertical del VHB	16
14. Profilaxis de Transmisión Vertical del VHB	17
14.1. Tamizaje de Hepatitis B en la persona gestante	17
14.2. Seguimiento clínico y evaluación de tratamiento de la persona gestante	18
14.3. Inmunoprofilaxis (IP) en el recién nacido	21
14.4. VHB en la infancia	23
15. Anexos	27
16. Referencias	28



A

1. RESPONSABLES DE LA DIVISIÓN DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES

Dr. Fernando González Escalona

Jefe de División

División de Prevención y Control de Enfermedades

Subsecretaría de Salud Pública

Ministerio de Salud

Patricia Contreras Cerda

Jefa Departamento de Enfermedades Transmisibles

División de Prevención y Control

Subsecretaría de Salud Pública

Ministerio de Salud

Andrea Peña Otárola

Referente Nacional Programa Hepatitis B y C

Departamento de Enfermedades Transmisibles

División de Prevención y Control de Enfermedades

Subsecretaría de Salud Pública

Ministerio de Salud

2. EQUIPO DE TRABAJO

Dra. Giannina Izquierdo Copiz

Pediatra Infectóloga

Hospital Exequiel González Cortés - Neonatología HBLT y Clínica Las Condes

Profesora Asistente. Facultad de Medicina. Universidad de Chile

Integrante de la Sociedad Chilena de Infectología (SOCHINF)

Asesora del Programa de Hepatitis B y C. MINSAL

Coordinadora clínica del documento

Dr. Francisco Zamora Vargas

Infectólogo de adultos

Hospital Barros Luco Trudeau

Académico Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago (USACH)

Integrante de la Sociedad Chilena de Infectología (SOCHINF)

Integrante del Comité Asesor de Hepatitis virales. MINSAL

Dr. Rodrigo Zapata Larraín

Hepatólogo

Jefe Unidad de Gastroenterología, Clínica Alemana de Santiago

Profesor Titular de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo

Ex- Presidente. Asociación Chilena de Hepatología (2008-2010) (ACHHEP)



Dra. María Paz Muñoz Fernández

Gastroenteróloga Infantil
Hospital Luis Calvo Mackenna
Profesor Asistente. Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Asesora del Programa de Hepatitis B y C. MINSAL

Karen Cáceres Burton

Departamento de Epidemiología
Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud

Andrea Peña Otárola

Referente Nacional Programa Hepatitis B y C
Departamento de Enfermedades Transmisibles
División de Prevención y Control de Enfermedades
Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud
Coordinadora técnica del documento

3. REVISIÓN INTERNA**Ana Jara Rojas**

Profesional. Coordinación Nacional Unidades de Apoyo Medicina Transfusional, Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica
Departamento de Procesos Clínicos y Gestión Hospitalaria
División de Gestión de la Red Asistencial. Subsecretaría de Redes Asistenciales
Ministerio de Salud

Claudio Torres Salazar

Profesional. Departamento de Procesos y Gestión Hospitalaria
División de Gestión de la Red Asistencial.
Subsecretaría Redes Asistenciales
Ministerio de Salud

María Alicia Ribes

Profesional. Departamento de Procesos y Gestión Hospitalaria
División de Gestión de la Red Asistencial. Subsecretaría Redes Asistenciales
Ministerio de Salud

Paulina Torrealba Jara

Profesional. Departamento GES, Redes Complejas y Líneas Programática
División de Gestión de la Red Asistencial
Subsecretaría Redes Asistenciales
Ministerio de Salud



43

4. ABREVIATURAS

TABLA 1: GLOSARIO

Abreviatura	Descripción
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ALT	Alanina aminotransferasa (SGPT)
AST	Aspartato aminotransferasa (SGOT)
Anti-HBeAg	Anticuerpo anti-antígeno e de virus hepatitis B
Anti-HBsAg	Anticuerpo anti- antígeno de superficie hepatitis B
Anti-HBcore total	Anticuerpo anti VHB core total
ccc ADN	ADN cerrado circular covalente
CV	Carga Viral
EASL	European Association for the Study of the Liver
ENO	Enfermedad de notificación obligatoria
ETMI Plus	Eliminación de la transmisión materno infantil
ETV	Entecavir
GES	Garantías Explícitas en Salud
HB	Hepatitis B
HC	Hepatitis C
HBeAg	Antígeno e de virus hepatitis B
HBsAg	Antígeno de superficie virus hepatitis B
HD	Hemodiálisis
INR	International normalized ratio
IGHB	Inmunoglobulina (gammaglobulina) para hepatitis B
IC	Intervalo de confianza
IP	Inmunoprofilaxis
ISP	Instituto de Salud Pública
ITS	Infección de Transmisión Sexual
LAM	Lamivudina
ODS	Objetivos de Desarrollo Sostenible
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PEG-IFN	Peg Interferón
RN	Recién Nacido
RPC	Reacción de polimerasa en cadena
SEREMI de Salud	Secretaría Regional Ministerial de Salud
TAF	Tenofovir Alafenamida fumarato



TDF	Tenofovir Disoproxil fumarato
TV	Transmisión vertical
TV-HB	Transmisión Vertical de Hepatitis B
VHA	Virus de la hepatitis A
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana



A

5. INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis B es un problema de gran impacto en la salud pública en el mundo¹. Aproximadamente un tercio de la población mundial ha estado expuesta al virus y entre 250 a 290 millones de personas tienen infección crónica por VHB (persistencia de HBsAg por al menos 6 meses). La Organización Mundial de la Salud estimó para el año 2019 aproximadamente 820.000 defunciones, debido a complicaciones del VHB como cirrosis o carcinoma hepatocelular².

En el año 2016, la Asamblea Mundial de la Salud, aprobó la Estrategia Mundial de eliminación de las hepatitis virales como un problema de Salud Pública, cuyo objetivo para el 2030 es lograr una reducción del 90% en la incidencia de nuevas infecciones y una reducción de la mortalidad en un 65%.

Además, la OMS ha propuesto la estrategia "ETMI Plus: Marco de la eliminación de la transmisión materno infantil del VIH, Sífilis, Hepatitis y Chagas"³ 2017, cuya visión es lograr una generación sin infección por hepatitis B y otras enfermedades transmisibles. La meta propuesta es reducir la prevalencia de HBsAg en los niños de 4 a 6 años de edad a 0,1% o menos. La prevalencia regional en Latinoamérica estimada de HB en niños/as menores de 5 años es de 0,1%⁴.

"La eliminación de la transmisión materno infantil y durante la primera infancia de la HB constituye un hito hacia la eliminación de las hepatitis virales y es factible con la ejecución de un conjunto progresivo de intervenciones." (ETMI Plus 2018)

Estrategias para lograr la meta propuesta en la ETMI Plus son:

- Cobertura de 95% o más de la dosis al nacimiento (primeras 24 horas) de la vacuna contra el VHB administrada de manera oportuna.
- Cobertura de 95% o más de la tercera dosis de vacunación contra el VHB en el primer año de vida.
- Cobertura de 80% o más de la prueba del antígeno de superficie del VHB en las embarazadas.
- Provisión de la inmunoglobulina específica contra el VHB (IGHB) a 80% o más de los recién nacidos de madres infectadas por el virus de la HB.
- Cobertura de 85% o más de la vacunación con la dosis al nacimiento. Además una cobertura igual o mayor en la tercera dosis contra la HB en todas las provincias o las zonas.

6. VÍNCULOS CON LAS ESTRATEGIAS MUNDIALES Y REGIONALES

Los Objetivos de Desarrollo Sostenible, en particular el objetivo 3 (ODS 3), se refiere a garantizar la salud y el bienestar de todas las personas, particularmente en lo que corresponde a la salud reproductiva y materno infantil, las enfermedades transmisibles y no transmisibles, la cobertura universal de salud, y el acceso de todos y todas a medicinas y vacunas de calidad, eficaces e inocuas a un precio asequible. El objetivo 3 comprende tres metas pertinentes que deberán cumplirse para el 2030, a saber:

- a. Acabar con las epidemias de SIDA, tuberculosis, malaria y enfermedades tropicales desatendidas e impulsar el control de la hepatitis, las enfermedades transmitidas por el agua y otras enfermedades transmisibles.
- b. Garantizar el acceso universal a los servicios de salud sexual y reproductiva, incluidos los de planificación familiar, información y educación, así como lograr la integración de la salud reproductiva en las estrategias y programas nacionales.



- c. Reducir la tasa de mortalidad materna en el mundo a menos de 70 defunciones por 100.000 nacidos vivos⁵.
- La Estrategia mundial para la salud de la mujer, el niño y el adolescente 2016-2030 propone la visión de un mundo donde toda mujer, niño y adolescente, donde quiera que esté, pueda ver cumplido su derecho a la salud y al bienestar físico y mental; gozar de oportunidades en las esferas social y económica, y participar plenamente en la creación de sociedades sostenibles y prósperas. Esta estrategia mundial sirve de respaldo a las tres metas correspondientes al ODS 3⁶.
- Las estrategias mundiales del sector de la salud contra el VIH, las enfermedades de transmisión sexual y las hepatitis víricas 2016-2021, de la Organización Mundial de la Salud (OMS), señalan el camino para lograr, de aquí al 2030, la desaparición del SIDA y la eliminación de las infecciones de transmisión sexual y de las hepatitis víricas como problemas de salud pública de trascendencia. Las estrategias definen metas que guardan relación con el impacto de las intervenciones y la cobertura de los servicios para el 2020 y el 2030; entre ellas se encuentra la eliminación de la transmisión materno infantil del VIH, hepatitis B y sífilis mediante una serie de medidas recomendadas que la OMS y sus estados miembros deberán aplicar.
- El Plan de acción para la prevención y el control de las hepatitis virales (2015), de la OPS, se basa en la formulación y aplicación de políticas e intervenciones de salud pública coordinadas, que tienen por finalidad eliminar la HB y HC de los estados miembros de la OPS para el 2030. Este plan de acción abarca la ampliación de la cobertura con la vacuna contra la HB, incluida la aplicación oportuna de la dosis al nacer y de la tercera dosis en los lactantes, y la ampliación de la vacunación de puesta al día a los adultos y jóvenes en mayor riesgo de contraer la infección.
- En el Plan de acción sobre inmunización (2016-2020) se recomienda que todos los países de la Región introduzcan la vacunación contra la HB en los menores de 1 año y que procuren alcanzar una cobertura de por lo menos 95%. Este plan de acción está en consonancia con el documento de posición de la OMS en torno a las vacunas contra la HB más reciente, en el cual desde el 2009, se insta a todos los países a incluir una dosis al nacer de la vacuna contra la HB, aplicable a todo recién nacido en las primeras 24 horas de vida.

7. JUSTIFICACIÓN

- Es posible suspender la cadena de transmisión vertical de la HB al identificar a las personas gestantes con esta infección y administrar la respectiva profilaxis al recién nacido.
- Siendo la HB una enfermedad de transmisión sexual, existe un alto riesgo de aumento de transmisión por esta vía.
- En cumplimiento del Código Sanitario, Libro I de la protección materno infantil se explicita en Art. N° 16 "Toda mujer, durante el embarazo y hasta el sexto mes del nacimiento del hijo, y el niño, tendrán derecho a la protección y vigilancia del Estado por intermedio de la institución que correspondan. La función del Estado comprenderá la higiene y asistencia social, tanto de la madre como del hijo."
- En la Estrategia Nacional de Salud (ENS) 2021-2030, establece para las enfermedades transmisibles como objetivo de impacto: "Disminuir el riesgo de reintroducción y/o aumento de enfermedades transmisibles en vía de eliminación", la que incluye los lineamientos de las Hepatitis B y C, en la prevención, control, manejo y seguimiento.



4

- La Organización Mundial de la Salud (OMS/OPS) ha instalado el problema a través del “Marco para la eliminación de la transmisión materno infantil del VIH, la sífilis, la hepatitis y la enfermedad de Chagas”, donde hace un llamado a los estados miembros a enfrentar la infección de HB, donde uno de los objetivos programáticos es aumentar la cobertura con pruebas para la detección del HBsAg en personas gestantes igual o mayor al 80%.
- La HB es una Enfermedad de Notificación Obligatoria (ENO): Decreto N°7/2019, Circular B51 N°13/2017 de Vigilancia Epidemiológica.
- La profilaxis de transmisión de HB se encuentra disponible en forma gratuita en el sistema público y privado.
- La HB en etapa crónica está garantizada por ley a través del GES.

8. OBJETIVO

Disponer de una Norma de Prevención de Transmisión Vertical de la Hepatitis B, que oriente, guíe y fortalezca la implementación de esta estrategia en beneficio de las madres e hijos/as, los que se establecen a través de los siguientes objetivos específicos:

- Identificar la historia natural de la hepatitis por virus de la HB
- Identificar las estrategias para la prevención de TV-HB
- Reforzar la importancia de la búsqueda activa a través del tamizaje universal de la persona embarazada
- Conocer el impacto de la TV-HB en los niños y niñas

9. USUARIOS A LOS QUE ESTÁ DIRIGIDO

Esta norma está dirigida a todos los profesionales involucrados en la atención a la persona gestante y su hijo o hija, quienes deben contar con las herramientas necesarias para plantear estrategias con impacto demostrado para la prevención, pesquisa, derivación, tratamiento y seguimiento de la hepatitis B; por lo tanto estos equipos deben ser multidisciplinarios conformados por matronas/es, enfermeras/os, médicos/as obstetras, neonatólogos/as, pediatras, infectólogos/as, hepatólogos/as, gastroenterólogos/as, entre otros/as.

Además, permite orientar a los referentes de las SEREMIS, Servicios de Salud y tomadores de decisiones en Políticas Públicas relacionados a la TV-HB.

10. DECLARACIÓN DE INTENCIONES

Esta norma fue elaborada para entregar información clara respecto a la transmisión vertical de HB y para establecer estándares generales de cuidados a la persona gestante y su hijo o hija. La atención personalizada es fundamental para la toma de decisiones correctas. Las recomendaciones entregadas están sujetas a modificaciones conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular y según la evolución de los patrones de atención.

La “Orientación Técnica de manejo clínico de la infección por virus de hepatitis B” 2021, se encuentra disponible en www.minsal.cl en caso de requerir complementar la información entregada en esta norma.

Para consultas, favor dirigirse al correo hepatitis@minsal.cl



11. EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEPATITIS B

La infección por VHB, es una de las enfermedades infecciosas más frecuentes en el mundo, con una distribución amplia y variable según áreas regionales¹. Se estima que aproximadamente 2 mil millones de personas en el mundo se han infectado en algún momento de su vida por el VHB, y de éstas, alrededor de 250-290 millones persisten activamente con una infección crónica (HBsAg positivo por al menos 6 meses), lo cual corresponde aproximadamente a un 3,5% de la población mundial⁷. La mayoría de estos pacientes son portadores inactivos con baja CV y 75% de ellos residen en China¹.

Según las estimaciones de la OPS⁸, en los países de Latinoamérica y el Caribe, para el año 2016 había una prevalencia de HB de 0,4% [0,3%-0,6%] en la población general. Se considera que la endemidad es baja en la mayoría de los países; sin embargo existen algunas zonas en el Caribe y en la cuenca amazónica con una prevalencia de la infección por el VHB de intermedia a alta⁹.

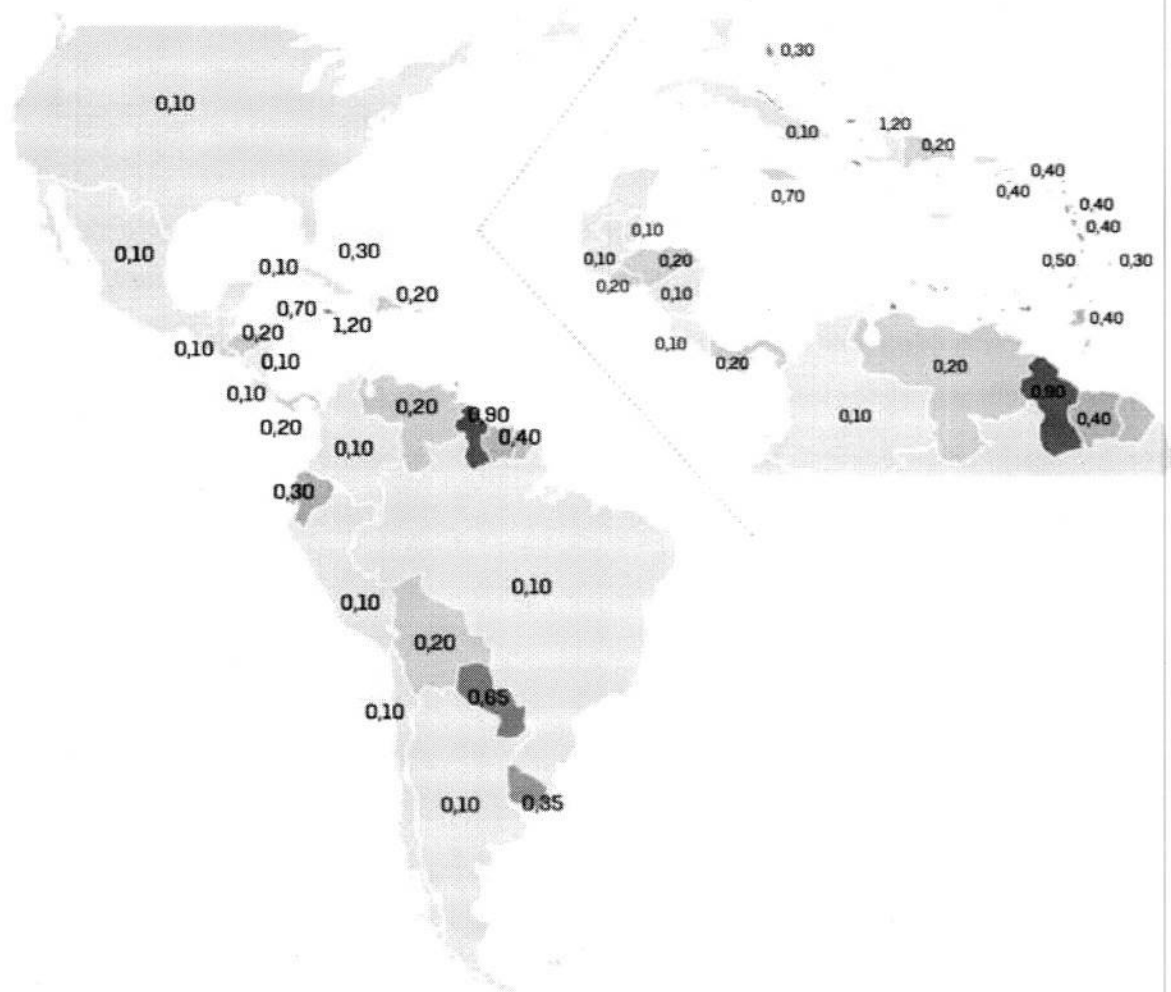
Las zonas con alta prevalencia de VHB (endemia alta) corresponden a Asia del Este y Central, Asia Pacífico y África Subsahariana, donde el 5-8% de la población adquiere la infección predominantemente por mecanismo perinatal. En el otro extremo, existen países de baja endemia (< 2% de portación crónica de VHB), como algunos países de Europa del Oeste, Norteamérica y Sudamérica, incluido Chile, donde el mecanismo de infección es más bien horizontal, mediante transmisión por vía sexual no protegida entre adolescentes y/o adultos, y donde en la mayoría de los casos evolucionan como infección aguda (95% casos) que se resuelve espontáneamente y en no más del 2-5% evoluciona como infección crónica^(1,10).

Chile se considera un país de baja endemia, con menos de 0,5% de la población como portadores crónicos. La segunda Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2009-2010, en población chilena adulta (> 15 años) demostró una seroprevalencia de HBsAg de 0,15% [IC: 0,04%-0,53%] siendo más frecuente en hombres (0,31% v/s mujeres 0%; $p < 0,05$)⁽¹¹⁾. Un estudio de seroprevalencia de VHB en 178.509 adultos donantes de Banco de Sangre en Santiago Oriente (Complejo Hospital Salvador) entre 2001-2011, demostró una seroprevalencia de HBsAg de 0,034% [IC 95%: 0,026%-0,043%], siendo en hombres dos veces más frecuentes que en mujeres (0,046% v/s 0,012%; $p < 0,05$) y aumentando progresivamente con la edad de los donantes⁽¹²⁾.

En el caso de los niños, la OMS estima que Chile tiene una prevalencia menor a 0,1% de niños menores de 5 años con HB (Figura 1).



FIGURA 1: PREVALENCIA ESTIMADA DEL ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN LOS NIÑOS DE 5 AÑOS DE EDAD EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS, 2016



Fuentes: The Polaris Observatory Collaborators, Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun; 3(6):383-403. Organización Mundial de la Salud, 2015 Global and Country Estimates of immunization coverage and chronic VHB infection. Hepatitis B HBsAg estimates, a baseline towards the elimination targets, 2017. Ginebra: OMS (<http://whohbsagdashboard.com>).



12. HISTORIA NATURAL Y CUADRO CLÍNICO

El VHB es un virus ADN (familia hepadnavirus), de forma esférica de 42 nm de diámetro, que tiene una alta capacidad infectante y de replicación asimétrica a través de la enzima transcriptasa reversa, de un intermediario RNA en el hepatocito. Cuando el VHB infecta a una persona susceptible, el virus penetra en el hepatocito y su ADN se integra en el ADN hepatocitario transformándose en una forma de ADN covalente, circular, cerrado (ADN ccc) el cual luego se transcribe en el núcleo del hepatocito formando ARN, que posteriormente se traduce en el citoplasma formando nuevas partículas virales⁽¹⁾. Así el ADN ccc sirve de molde para la formación de nuevos virus que infectan nuevos hepatocitos y permanecerá en el núcleo del hepatocito hasta que éste sea destruido.

Existen al menos 10 genotipos del VHB (A-J) que se asocian a una cierta diferencia patogénica en la progresión de la enfermedad y en la respuesta a antivirales⁽¹⁰⁾.

El VHB es un virus hepatotrópico exclusivo, no citopático/citotóxico directo, y su capacidad de daño está condicionada por una respuesta inmunológica, básicamente a través de la inmunidad celular, que intenta eliminar las células infectadas y bloquear la infección de nuevas células^(1,14). Esto explica el hecho de que a pesar de la alta replicación viral los portadores de VHB pueden ser asintomáticos y presentar daño hepático mínimo. El mecanismo de cronicidad depende de una respuesta atenuada frente a los antígenos virales expresados en la superficie celular^(1,7).

El espectro clínico de la infección por VHB varía según si se trata de una infección aguda o crónica⁽⁷⁾. En la infección aguda puede existir un cuadro subclínico poco sintomático pasando por una hepatitis anictérica o icterica sintomática y en algunos casos (< 0,5%) presentarse como una hepatitis grave fulminante (con encefalopatía hepática e hipoprotrombinemia INR >1,5). En la infección crónica (persistencia del VHB/HBsAg por >6 meses), las manifestaciones clínicas van desde un portador asintomático, a una hepatitis crónica, cirrosis o hepatocarcinoma. Durante ambas infecciones, aguda o crónica, puede haber manifestaciones extrahepáticas⁽¹³⁾.

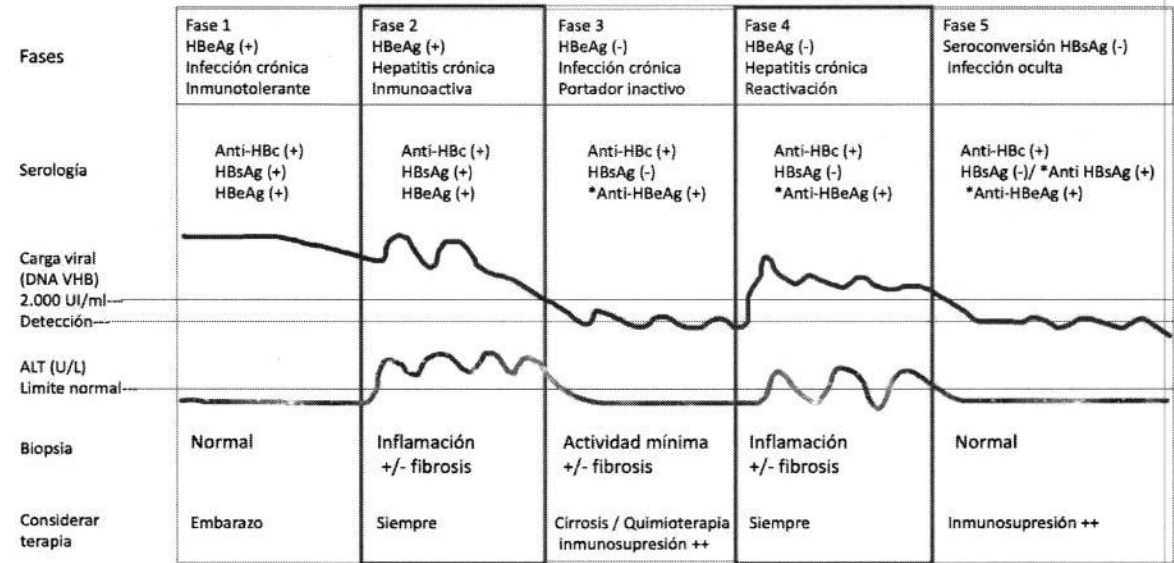
La historia natural de la infección por VHB es muy heterogénea y depende de la interacción entre factores virales, del huésped (edad de adquisición) y factores ambientales. Si la exposición y la infección aguda ocurren en el recién nacido (transmisión vertical-perinatal) o en la infancia, la infección se hace crónica en la mayoría de los casos (90%); en cambio, si la infección ocurre en el adolescente o adulto inmunocompetente, la curación es casi la regla y sólo un 3-5% de los casos se hace crónica (transmisión horizontal)^(1,7).

Durante la replicación viral se expresan varios antígenos tanto en el interior del hepatocito, en la membrana celular (HBcAg) o como partículas circulantes en la sangre (HBsAg y HBeAg). Si la respuesta inmune es eficaz se destruirán todos los hepatocitos infectados y se conseguirá la resolución de la infección. Si la respuesta inmune no es suficiente la infección se hace crónica, evolucionando hacia alguna de las 5 fases de la infección por VHB⁽¹⁰⁾ (Figura 1 y 2, Tabla 2).



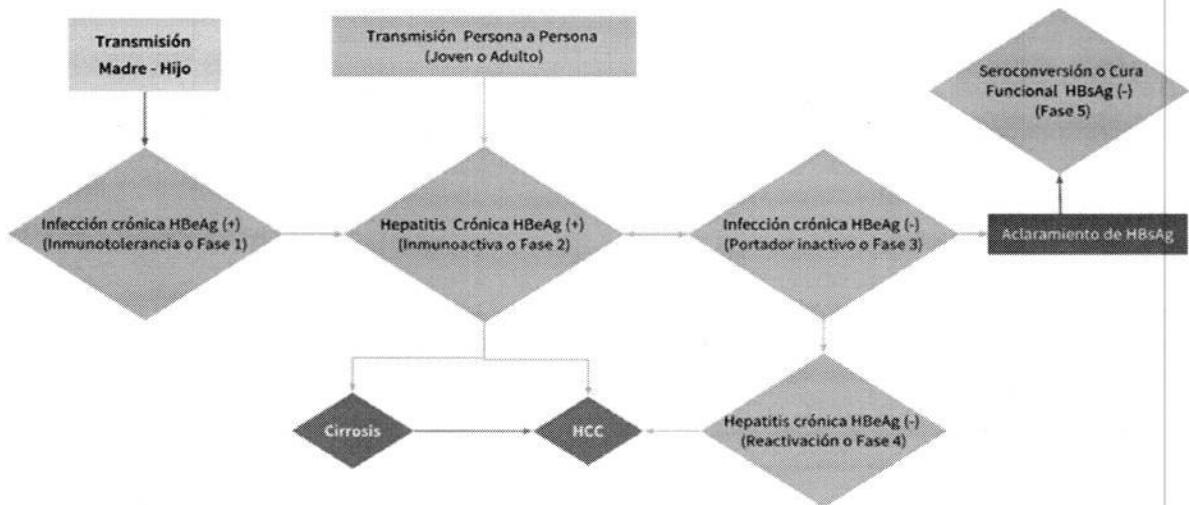
FIGURA 2: HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS CRÓNICA POR VHB ^(14,7) SEGÚN SUS FASES

Figura: Historia natural de la infección crónica por el virus de hepatitis B.



* Los anticuerpos pueden resultar (+) o (-)
Fuente: Elaboración propia (Dr. R. Zapata). Adaptada ⁽¹⁴⁾

FIGURA 3: HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS B CRÓNICA



*HBsAg: Antígeno de superficie de Hepatitis B; HBeAg: Antígeno e de Hepatitis B; HCC: Hepatocarcinoma
Fuente: Elaboración propia (Dr. R. Zapata). Adaptada de guía 2013.



TABLA 2: HISTORIA NATURAL HEPATITIS CRÓNICA POR VHB: FASES DE LA ENFERMEDAD

	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4	Fase 5
Nueva terminología	Infección crónica HBeAg (+)	Hepatitis Crónica HBeAg (+)	Infección crónica HBeAg (-)	Hepatitis crónica HBeAg (-)	Infección resuelta o infección oculta ("Cura funcional")
Antigua terminología	Inmuno-tolerancia	Hepatitis crónica HBeAg (+) (aclaramiento inmune o inmuno-activo)	Portador inactivo (inmuno-control)	Hepatitis crónica HBeAg (-) (escape inmune)	HBsAg(-)/ Anti-HBcore (+)
HBsAg	(+++)	(++)	(+)	(+)	Negativo
Nivel HBsAg	10^{4-5} UI/mL	10^{3-4} UI/mL	< 1.000 UI/mL	10^{2-4} UI/mL	$>10^7$ UI/mL
HBeAg	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
Anti-HBeAg	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
Carga viral VHB	$>10^7$ UI/mL	$>10^4$ - 10^7 UI/mL	< 2.000 UI/mL (en algunos casos hasta 20.000 UI/mL)	>2.000 UI/mL	<10 UI/mL (en $>95\%$ casos) Pero en todos existe DNA-VHB en hepatocitos
ALT	Normal	Elevado	Normal	Elevado (persistente o intermitente)	Normal
Grado de daño histológico	No/mínimo	Moderado o severo	No	Moderado o Severo	No (Salvo si hay cirrosis secular)
Riesgo progresión enfermedad hepática	Bajo	Moderado a alto	No o muy leve	Moderado a alto	No (Salvo si hay cirrosis secular)
Evolución	En los recién nacidos o niños permanece estable por 1-3 décadas y luego se activa en $>90\%$ casos hepatitis crónica HBeAg (+)	Mayoría (1-20% por año) seroconvierte espontáneamente a HBeAg negativo/ Anti HBeAg positivo con los años y algunos a cirrosis o HCC	2% de reactivación por año, hacia una hepatitis crónica HBeAg(+) o HBeAg (-). 0,5%-2 /año aclaramiento HBsAg (Fase 5)	Riesgo de Cirrosis y HCC según CV, genotipo y huésped	Puede reactivarse en situaciones de extrema inmunosupresión
Tratamiento antiviral	No indicado (sólo en casos muy seleccionados)	Indicado	No indicado	Indicado	No indicado, pero profilaxis en casos seleccionados (inmunosupresión potente)

CV <10 UI/mL = < 1 log UI/mL; CV 2.000 UI/mL = 3.3 log 10 UI/mL = 10.000 copias/mL; CV 20.000 UI/mL = $4,3$ log 10 UI/mL = 100.000 copias/mL Fuente: Elaboración propia (Dr. R. Zapata) Adaptado⁽¹⁵⁾



La fase de infección crónica HBeAg (Hepatitis crónica HBeAg positivo, antiguamente denominada inmunotolerancia o Fase 1) se caracteriza por una alta replicación viral y HBeAg (+), favorecida por una pobre respuesta inmune que explica la ausencia de daño histológico y las transaminasas normales ^(1,11,16,17). Su duración depende de la edad de adquisición de la infección, siendo larga en las infecciones perinatales (20-30 años) y muy breve en las infecciones contraídas en la infancia, adolescencia o edad adulta.

Cuando esta tolerancia inmunológica se pierde, el sistema inmune destruye los hepatocitos infectados produciendo una elevación de transaminasas, un descenso progresivo en la viremia y necro inflamación hepática (Fase inmunoactiva o hepatitis crónica HBeAg positiva (Fase 2)). Una consecuencia importante de la fase inmunoactiva es la posterior seroconversión del HBeAg (HBeAg (-) / Anti-HBe (+), con cargas virales muy bajas o indetectables (CV < 2.000 UI/mL), transaminasas normales y una estabilización de la lesión hepática (Fase 3 o de portador inactivo), que puede durar muchos años. En el 0,5-2% de los pacientes portadores inactivos anualmente se produce el aclaramiento del HBsAg (Fase 5 o cura funcional) (Figura 1 y 2). Sin embargo, estos últimos pacientes suelen mantener ADN ccc en sus hepatocitos y frente a una inmunosupresión intensa, pueden reactivarse hacia una hepatitis crónica que produce daño hepatocelular y riesgo de progresión a cirrosis y hepatocarcinoma ^(1,7,10,18)

Algunos de los portadores inactivos sufren una reactivación a través de una seroreversión a una hepatitis crónica HBeAg (+) (Fase 2), pero la mayoría de los que se reactivan lo hacen manteniendo HBeAg negativo/anti-HBe positivo (Fase 4), que puede relacionarse con mutaciones virales espontáneas o inducidas (en la región pre-core o del promotor core), o con situaciones de pérdida del control inmunológico, con el consiguiente daño hepatocelular inflamatorio y riesgo de progresión de la enfermedad hepática ^(1,10) (Figura 1 y 2). Varios estudios ya han correlacionado la presencia de una hepatitis crónica activa (tanto HBeAg positiva como HBeAg negativa), con un mayor riesgo de progresión a cirrosis y hepatocarcinoma, lo cual se correlaciona a cargas virales elevadas, hombres, pacientes >40 años y un mayor grado de hipertensión portal ^(11,17).

La infección por VHB condiciona una importante morbimortalidad en la población, con un significativo impacto en los sistemas de salud en el mundo. Los pacientes con hepatitis crónica por VHB no tratados, tienen aproximadamente un 15-40% de posibilidad de desarrollar daño hepático en forma de fibrosis progresiva, cirrosis, insuficiencia hepática o hepatocarcinoma. En pacientes con cirrosis compensada, la supervivencia a los 5 años es del 80-86% frente al 14-35% en pacientes con cirrosis descompensada.

13. PREVENCIÓN Y MECANISMOS DE TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VHB

La HB durante el embarazo tiene implicancias tanto para la persona gestante como para su futuro hijo o hija, 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. Los pilares de la prevención de la transmisión vertical son:

- Tamizaje de HBsAg durante el embarazo.
- Seguimiento clínico y evaluación de tratamiento de la persona gestante.
- Administración de Inmunoprofilaxis en el RN.
- Inmunización programática y seguimiento del lactante.



Mecanismos de transmisión vertical del VHB

Se han descrito tres vías de transmisión vertical de madres con VHB (+) a sus recién nacidos^(19, 20):

- intrauterina o transplacentaria
- intraparto
- postparto

La infección intrauterina ocurre entre un 10 a 16% de los casos de infección en el RN. El mecanismo exacto de transmisión de VHB al feto no se ha dilucidado, pero se asume que podría ocurrir en situaciones que conllevan una alteración de la barrera hemato-placentaria, tales como amenaza de aborto o parto prematuro, procedimientos invasivos como la amniocentesis o infecciones durante el tercer trimestre del embarazo (TORCH u otra ITS), ya que durante este período la capa de células trofoblásticas se vuelve más delgada haciendo más fácil el paso del VHB a través de la placenta. Desde el punto de vista microbiológico la transmisión intrauterina se ha asociado a una elevada CV (>200.000 IU/mL) y a la presencia de HBeAg (+) en la madre⁽²⁰⁾.

La gestante con HBsAg y HBeAg (+) tiene 70 a 90% de probabilidad de infectar al RN. Por otra parte, las madres con HBsAg (+) y HBeAg (-) infectan entre un 5 a 20%. En ambas situaciones el 90% de los infectados evolucionarán hacia una enfermedad crónica en corto plazo⁽²¹⁾.

Con la inmunoprofilaxis (administración de IGHB específica (+) vacuna contra VHB), el riesgo de infección crónica disminuye entre un 10 a 15% en madres con HBeAg (+) y a menos de 1% en aquellas con HBeAg (-)^(22,23). La transmisión intrauterina explicaría la infección en el RN a pesar de la inmunoprofilaxis de éste.

La transmisión intraparto, es la forma más frecuente, corresponde a un 85-90% de los casos y ocurre fundamentalmente en el momento del paso del RN por el canal del parto por la exposición a fluidos y sangre materna. Se ha estudiado que al cambiar la vía de parto, la probabilidad de contagio y de infección crónica no presenta diferencias significativas. Wang y cols.⁽²⁴⁾ compararon los resultados a largo plazo de tres grupos de hijos de madre con HBsAg (+), 144 que nacieron por parto vaginal, 40 con fórceps y 117 por cesárea, recibiendo todos inmunoprofilaxis antes de las 12 h de vida, resultando la incidencia de infección crónica por VHB fue de 7,3; 7,7 y 6,8% respectivamente, no siendo estadísticamente significativa.

Por último, la transmisión post parto, es la menos frecuente de las tres, puede ocurrir a través sangre o fluidos corporales, sobre todo si hay lesiones en la piel (erosiones, dermatitis) o contacto estrecho con personas infectadas⁽²⁵⁾.

14. PROFILAXIS DE TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VHB

14.1. Tamizaje de Hepatitis B en la persona gestante

El tamizaje universal de la embarazada para el VHB tiene como objetivo la búsqueda activa de la gestante infectada por este virus. El tamizaje se realiza en el primer control prenatal, con la solicitud del examen HBsAg en la Atención Primaria de Salud, junto al resto de exámenes de rutina. La muestra debe ser enviada al establecimiento de referencia, Hospital Regional o institución que determine la red.

En caso de que el resultado sea positivo, por normativa vigente, se debe enviar una muestra al Instituto de Salud Pública, quién realizará la confirmación de la presencia o ausencia de la infección.



4

Los resultados se deben entregar con la confirmación del ISP. En casos excepcionales, como la atención de la mujer en el parto, parto o puerperio inmediato, se puede entregar el resultado y efectuar profilaxis de TV de ser positivo, posteriormente se debe rescatar el resultado de la confirmación del ISP para poder realizar la notificación correspondiente.

Se encuentra disponible en la “Agenda de la mujer gestante”, el recuadro para registrar el examen y su resultado. Además, debe quedar registrado en el Sistema de Registro Estadístico Mensual (REM), lo que es responsabilidad del equipo de salud.

Exámenes

Tamizaje Hepatitis B					
Antígeno de superficie	Fecha de solicitud de examen	Fecha de recepción informe	Resultado		Fecha confirmación diagnóstica
			Positivo	Negativo	

14.2. Seguimiento clínico y evaluación de tratamiento de la persona gestante

Diagnóstico:

Toda embarazada con infección por VHB, es decir HBsAg (+) confirmado por el ISP, debe ser derivada a la atención secundaria con especialista en gastroenterología, infectología o el profesional definido por la red, para la primera evaluación de la infección en la madre.

La Hepatitis B crónica es una patología GES, por lo que su atención está garantizada por ley.

TABLA 3: DESCRIPCIÓN DE PASOS EN EL MANEJO DE LA EMBARAZADA CON HB POSITIVO

Atención Primaria	Se solicita examen de tamizaje HBsAg en el primer control de embarazo, junto a los otros exámenes de rutina.
Atención Primaria	Si el resultado es positivo, se deriva a especialista en atención secundaria para evaluación inicial. Por normativa el HBsAg (+) es confirmado por el ISP y la entrega del resultado queda pendiente hasta la confirmación del ISP. En este caso, se entrega el resultado a la usuaria y se deriva a atención secundaria.
Atención secundaria	Se realiza evaluación inicial de la paciente. Se activa GES identificación del Informe del proceso Diagnóstico Se realiza notificación ENO. Se realiza búsqueda de contactos y vacunación correspondiente. Se solicitan exámenes. Continúa con control prenatal habitual en la APS, en coordinación con la atención de especialista.



**Atención
Terciaria**

Comprobar la toma del examen y su resultado.

Avisar a neonatología cuando el resultado del examen sea positivo.

Realizar las gestiones para contar con inmunoglobulina específica y administrarla al RN junto con la vacuna de HB antes de las primeras 12 horas de vida.

Registrar en cuaderno maternal y ficha la administración y hora de la profilaxis completa.

Al momento del alta, informar a la paciente que debe continuar con el seguimiento del niño o niña, según lo definido por la Red Asistencial.

Fuente: Elaboración propia Dra. G. Izquierdo.

Para realizar la Notificación de Vigilancia Epidemiológica (ENO): <https://epivigila.minsal.cl/>

Evaluación por especialista en segundo trimestre de embarazo:

Toda persona gestante debe ser controlada por especialista entre las 24 y 28 semanas de gestación, con el objetivo de evaluar CV-VHB, HBeAg, transaminasas y presencia de cirrosis usando criterios clínicos y test no invasivos (Índice APRI o elastografía).

La infección en el RN se relaciona a la presencia de HBeAg (+) y a una elevada CV materna ⁽²⁶⁻²⁸⁾, siendo más probable cuando las cifras de CV-VHB en el momento del parto son ≥ 200.000 IU/mL ^(29,30). De esta forma debe indicarse tratamiento antiviral oral, si en la semana 24-28 de embarazo la CV sea ≥ 200.000 IU/mL, con el objetivo de disminuir los niveles de ADN del VHB en sangre y reducir el riesgo de transmisión intrauterina y durante el parto al RN.

Elección de la terapia antiviral durante el embarazo:

De los antivirales usados existen suficientes informes de seguridad del uso de TDF y telbivudina durante el embarazo. El TDF se recomienda cada vez más, debido a su mayor barrera genética y por lo tanto, menor riesgo de resistencia viral con tratamiento a largo plazo comparado con la telbivudina ⁽³¹⁻³³⁾. Sin embargo, se ha asociado con la pérdida de densidad mineral ósea tanto materna como del RN, con consecuencias clínicas no claras ⁽³⁴⁾.

Se recomienda en aquellas personas gestantes, que presentan CV-VHB $\geq$ a 200.000 UI/mL entre las 24 a 28 semanas, el uso de antiviral con TDF ^(28,32, 35-37) o TAF, en el tercer trimestre, según evaluación médica y disponibilidad del fármaco.

Las principales guías clínicas a nivel mundial, incluidas las de American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver, Asian Pacific Association for the Study of the Liver y National Institute for Health and Care Excellence recomiendan considerar el uso de antivirales en personas gestantes con infección crónica por VHB.

DOSIS TERAPÉUTICAS PARA PERSONAS GESTANTES:

Tenofovir disoproxil (TDF) 300 mg 1 cp/día o

Tenofovir Alafenamida (TAF) 25 mg 1 cp/día

Si el diagnóstico se realiza en el tercer trimestre, se inicia el tratamiento antiviral lo antes posible. El beneficio del tratamiento es proteger al RN de la infección por VHB y controlar la actividad de la hepatitis en personas gestantes con niveles elevados de ALT.



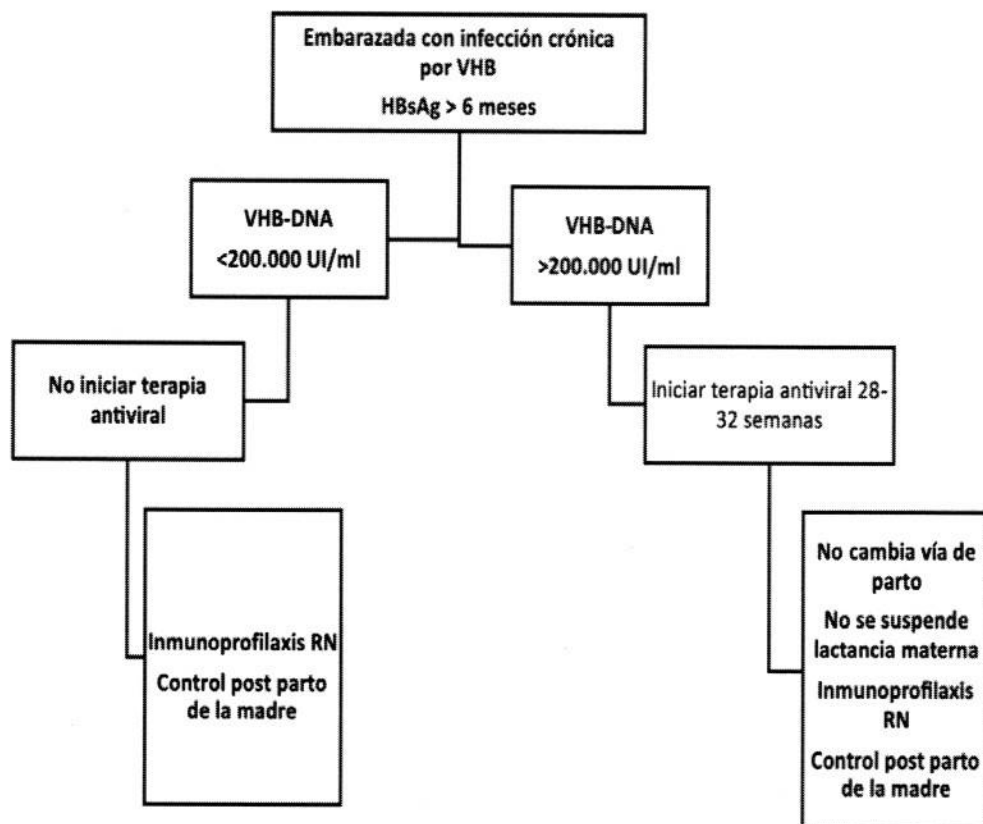
R

En forma excepcional, se podría iniciar tratamiento antiviral en gestante con CV-VHB menor a 200.000 UI/mL con factores de riesgo: antecedentes de TV de VHB, amenaza de aborto, amenaza de parto pretérmino e indicaciones de procedimientos invasivos.

Si la persona gestante presenta cirrosis iniciar terapia al momento del diagnóstico independiente de la carga viral.

En los casos de gestantes sin control prenatal, se debe solicitar un HBsAg en el parto o parto, y en el caso que el resultado sea positivo se debe indicar la inmunoprofilaxis en el RN y citar a control post parto a la madre para estudio y seguimiento.

FIGURA 4: FLUJOGRAMA DE MANEJO DE LA GESTANTE VHB (+), SEGÚN CARGA VIRAL.



Fuente: Kumar M, Singh T, Sinha S. Chronic hepatitis B virus infection and pregnancy. J Clin Exp Hepatol. 2012 Dec;2(4):366-81. doi: 10.1016/j.jceh.2012.09.001. Epub 2012 Sep 20. PMID: 25755458; PMCID: PMC3940289.

VHB-DNA mide carga viral

Vía de parto:

Respecto a la vía del parto no se han encontrado diferencias significativas entre las distintas vías de parto (cesárea v/s parto vaginal)⁽³⁸⁾, por lo tanto no se debe cambiar la vía de parto.

Lactancia materna:

La transmisión de VHB durante la lactancia no aumenta el riesgo de transmisión del VHB en el RN que ha recibido IGHB HBIG y vacuna al nacer^(39,40). Se aconseja aumentar los cuidados para prevenir sangrado por lesiones en el 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 RN, con mala absorción oral, por lo que probablemente su uso sea seguro ⁽⁴¹⁾.

Se debe suspender transitoriamente la lactancia hasta que el recién nacido reciba la inmunoprofilaxis completa con vacuna e IGHB o mientras tenga grietas activas (sangre fresca) en el pezón.

Manejo clínico de la puerpera con Hepatitis B:

La puerpera debe continuar con el control de especialista para el manejo general de su patología, entre 1 a 2 meses posterior al parto.

14.3. Inmunoprofilaxis (IP) en el recién nacido

La estrategia de profilaxis combinada con vacuna más IGHB ha resultado en una intervención exitosa en Salud Pública a nivel mundial, logrando un gran impacto en los hijos/hijas de madre con HBsAg (+) y HBeAg (+), disminuyendo el riesgo de infección crónica de un 70-90% a un 10-15% y las madres con HBeAg (-) de 5-20% a menos de 1% ^(27,42) (Tabla 4).

La inmunoprofilaxis en el RN hijo/hija de madre con HBsAg (+) consiste en:

- a. La administración de la vacuna pediátrica de VHB: 10 mcg IM o 0,5 mL de la vacuna adulto de 20 mcg al momento del nacimiento**
- Y**
- b. Inmunoglobulina específica contra la Hepatitis B 0,5mL por vía IM, al mismo tiempo, en otro sitio anatómico distinto a la vacuna.**

Ambas deben ser administradas antes de las primeras 12 horas de vida, al mismo tiempo, en distintos sitios anatómicos, independiente del peso de nacimiento en todo RN hijo/hija de madre con HBsAg (+). Su postergación ha demostrado clara disminución de la efectividad de la medida. ⁽⁴³⁾

TABLA 4: TRANSMISIÓN DE VHB EN HIJOS/HIJAS DE MADRE POSITIVA SEGÚN ESTRATEGIA DE PROFILAXIS APLICADA.

Prevención de TV en hijos/as de madre con HBsAg (+)	Vacuna HB	Inmunoglobulina específica HB	Vacuna HB (+) IGHB (Profilaxis completa)
Transmisión vertical del virus de Hepatitis B	26 a 36%	15 a 20%	5 a 10%

*Mayor riesgo de falla de IP es por CV VHB >200.000 UI/mL en la madre
Fuente: Dunkelberg JC, et al J Perinatol. 2014;34(12):882-891 ⁽⁴²⁾

En los RN de pretérmino y de bajo peso de nacimiento (<2.000 gr) la recomendación de la ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) es mantener el uso de vacuna e Inmunoglobulina antes de las 12 horas de vida, si es que el estatus materno es desconocido, ya que la seroconversión a la vacuna en este grupo es menor que en los RN de término ^(25, 44).

Los RN prematuros y/o menores de 2.000 gr NO tienen contraindicación de recibir la vacuna más inmunoglobulina específica de HB. Se ha descrito que este grupo debe recibir 4 dosis de vacuna de HB en total durante el primer año de vida debido a que podrían presentar una menor respuesta inmune



que un RN de término y/o >2.000 gr ^(25, 45). En el caso de Chile, la vacunación contra la HB comenzó el año 2005 con la primera dosis a los 2 meses de vida. A partir del año 2019, la estrategia se amplió a todos los niños al momento de nacer, por lo que en la actualidad reciben 5 dosis de vacuna anti HB: la monocomponente del RN, seguida de 4 dosis de vacuna combinada hexavalente a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad.

TABLA 5: RECOMENDACIONES PARA LA ATENCIÓN DEL RECIÉN NACIDO (RN) HIJO/A DE MADRE CON HBSAG (+)

Coordinar la solicitud de Inmunoglobulina con la SEREMI de Salud Regional y el establecimiento No modificar la vía de parto. Realizar atención habitual del RN evitando procedimientos invasivos, aseo precoz al RN del tracto respiratorio, boca y piel, lo que disminuye la probabilidad de exposición.
Administrar Inmunoprofilaxis al RN: Vacuna Hepatitis B: Dosis: 10 mcg IM por una vez. Si se dispone de vacuna de adulto 20 mcg/mL, administrar 0,5 mL en cara anterolateral del muslo. Se debe eliminar inmediatamente el remanente de vacuna. NO se debe administrar a otro paciente. Inmunoglobulina específica anti HB (IGHB): 0,5mL IM por una vez, eliminar remanente del frasco.
Registrar en la plataforma del Registro Nacional de Inmunizaciones la administración de la vacuna e IGHB.
Se debe suspender transitoriamente la lactancia materna en los hijos de madre con HBsAg (+) hasta tener inmunoprofilaxis completa o en caso que tenga grietas activas (sangre fresca) en el pezón.

Fuente: Elaboración propia Dra. Izquierdo

Seguimiento del lactante hijo/hija de madre con HBsAg (+)

Los RN hijos/hijas de madre con HBsAg (+), después de haber recibido IP, continuar con la vacunación habitual según el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) (2, 4, 6 y 18 meses) y deben recibir un seguimiento clínico y serológico con controles periódicos con el equipo de infectología, gastroenterología, pediatría o según lo defina la Red Asistencial, durante el primer año de vida.



TABLA 6: SEGUIMIENTO DE HIJOS (A) DE MADRE HBSAG (+)

Control	Seguimiento
RN	Confirmar aplicación de IP. Ingreso a seguimiento en policlínico infectología y registro en planilla de recolección de datos.
	Detectar si existen contactos intradomiciliarios (otros hijos/as) o contactos sexuales para estudio con HBsAg.
	Consejería sobre la patología y la importancia del seguimiento para estudio durante el primer año de vida.
6 meses	Verificar vacunas PNI al día y si completó esquema primario con hexavalente (2,4 y 6 meses)
	Dar orden para HBsAg y anticuerpos anti antígeno de superficie VHB.
	Tomar muestra para exámenes entre 9 y 12 meses. No tomar antes de los 9 meses, ya que debe haber pasado más de 1 mes desde la última dosis de vacuna de hepatitis B (riesgo de falso positivo HBsAg secundario a la vacuna)
9 a 12 meses	Control con exámenes a. Si HBsAg negativo y título de anticuerpos anti HBsAg ≥ 10 UI/ml: Protección. No requiere seguimiento posterior. Alta de seguimiento.
	b. Si HBsAg negativo y título de anticuerpos anti HBsAg < 10 UI/ml: Susceptibilidad. Vacunación con pauta completa con vacuna VHB 10 mcg (hacer solicitud de vacuna especial al MINSAL) 3 dosis: 0, 1 y 6 meses y control serológico 1 a 2 meses después de la última dosis de vacuna con componente de hepatitis B. Administrar igual la vacuna 18 meses. No hay evidencia que apoye el repetir más de dos series de vacuna de HB.
	c. Si HBsAg positivo: Infección. Estudio y seguimiento por la Unidad de Gastroenterología Pediátrica o unidad definida por la Red. Realizar notificación epidemiológica Enviar formulario de seguimiento al Ministerio de Salud (hepatitis@minsal.cl)

Fuente: Elaboración propia Dra. G. Izquierdo

14.4. VHB en la infancia

Los mayores avances hacia la eliminación de la infección por el VHB se han logrado con la incorporación de la inmunización universal infantil. La proporción de menores de cinco años con infección crónica por VHB disminuyó de un 5% entre 1980 y 2000 a menos del 1% en el 2019 ⁽⁴⁶⁾.

La prevalencia mundial estimada en niños menores de 5 años es del 1,3%. Hay datos limitados sobre la prevalencia y mortalidad en los adolescentes ⁽⁴⁶⁾.

La distribución geográfica para la infección por VHB y las regiones más afectadas son similares para niños y adultos, con la mayor prevalencia en la región africana. En Europa Occidental y América del Norte, la positividad de HBsAg en los menores de 18 años es actualmente infrecuente ⁽⁴⁷⁾. Sin embargo, estos entornos han experimentado un número creciente de niños infectados por el aumento de la población migrante y la adopción desde países de mayor prevalencia ^(46,48).



En las regiones de alta endemicidad, la principal forma de infección en el niño es a través de la transmisión vertical (canal del parto) de una madre positiva. El VHB causa infección aguda y crónica según la persistencia de HBsAg en el tiempo (mayor de 6 meses). Las infecciones suelen ser asintomáticas y anictéricas en niños infectados verticalmente, pero la infección aguda puede estar asociada con síntomas graves y falla hepática aguda en adultos y niños ⁽⁴⁹⁾. La infección crónica puede conducir a una enfermedad hepática progresiva y al desarrollo de complicaciones como cirrosis y hepatocarcinoma principalmente en la edad adulta. Existen manifestaciones extra-hepáticas que también pueden presentarse en la infancia. Sin embargo, la mayoría de los niños están en la fase de infección de "alta replicación, bajo nivel de inflamación" con aminotransferasas normales o sólo mínimamente elevadas ⁽⁴⁶⁾.

El riesgo de evolucionar a la infección crónica por VHB es inversamente proporcional a la edad de contagio del virus. Esto se debe a que la respuesta inmune al virus de los recién nacidos, lactantes e infantes menores de 5 años es fisiológicamente más débil que los adultos ⁽⁵⁰⁻⁵⁵⁾. La mayoría de los RN (90%) que se contagian en el momento del parto evolucionan a una hepatitis crónica, 30-50% si la infección ocurre antes de los 1-5 años y entre 1-5% en el niño mayor o el adulto inmunocompetente ^(51-53, 56-58). El 5% de los adultos que contraen la infección durante la primera infancia mueren a causa de cirrosis o cáncer hepático vinculados al VHB ^(53,54).

Manifestaciones clínicas:

Infección Aguda: Habitualmente asintomática u oligosintomática (60-80%). La falla hepática aguda ocurre en menos de un 1% de los casos y casi exclusivamente en los lactantes nacidos de madres HBeAg positivas. La infección aguda es similar a los adultos, el periodo de incubación dura entre 1-4 meses, posteriormente puede aparecer ictericia, náuseas, anorexia y dolor en el hipocondrio superior derecho. Los síntomas desaparecen luego de 1-3 meses, pero en algunos pacientes persiste astenia y adinamia, aunque se normalicen las transaminasas.

Infección crónica: El diagnóstico se basa en la detección HBsAg en dos muestras séricas diferentes tomadas con 6 meses de diferencia y la presencia de IgG anti-HBc. Una vez confirmado el caso se debe derivar para estudio y seguimiento a la Unidad de Gastroenterología Pediátrica o unidad definida por la Red Asistencial y realizar la notificación epidemiológica correspondiente (ENO) (<https://epivigila.minsal.cl/>).

En los niños con HBsAg positivo, las pruebas de anticuerpos anti-VHB y la cuantificación de los niveles de ADN del VHB, representadas en la carga viral (CV) definen la fase de la infección ⁽⁵⁵⁾. Según la nueva nomenclatura adoptada por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) en 2017⁽¹⁸⁾, la infección crónica por VHB puede caracterizarse con respecto a la presencia o ausencia de hepatitis activa (definida como niveles elevados o normales de transaminasas aminotransferasa, respectivamente).

Evaluación del paciente pediátrico con infección por VHB:

Historia y examen físico:

- Factores de riesgo de hepatitis viral (contactos sexuales o intradomiciliarios, drogas endovenosas, antecedentes de transfusiones, etc.)
- Ser hijo o hija de madre originaria de país de endemicidad intermedia o alta de VHB.
- Comorbilidad, consumo de alcohol o coinfecciones (VIH-VHC)



- d. Historia familiar de enfermedad hepática o hepatocarcinoma
- e. Evaluar a la madre (si es desconocida), otros miembros de la familia y parejas sexuales en caso de paciente adolescente con inicio de actividad sexual (HBsAg)
- f. Evaluar estado de inmunización del Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI). La vacuna de hepatitis B incorporada en el lactante en el año 2005 y en el recién nacido en el 2019. Revisar Registro Nacional de Inmunizaciones (RNI)
- g. Evaluación nutricional
- h. Examen físico búsqueda de signos de daño hepático crónico (telangiectasias, eritema palmar, ictericia, hepatoesplenomegalia, ascitis, edema)

Exámenes para determinar la fase clínica y necesidad de tratamiento:

- a. Hemograma con recuento de plaquetas y VHS
- b. Pruebas hepáticas (GOT, GPT, GGT, tiempo de protrombina, albúmina, bilirrubina total y directa)
- c. Creatinina, BUN y orina completa
- d. HBeAg, anti HBeAg y CV-VHB
- e. Estudio de coinfección: Serología para VHC y VIH. Solicitar IgG de VHA (considerar administración de vacuna de VHA)
- f. Ecografía abdominal con Doppler hepático
- g. Biopsia hepática en casos seleccionados para evaluar grado de inflamación y fibrosis

Seguimiento pacientes pediátricos con infección crónica por VHB:

La Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) recomienda la monitorización de los niveles de ADN-VHB y transaminasas cada 3-4 meses durante al menos un año en niños/as HBeAg positivos y en niños/as con HBeAg negativo con transaminasas elevadas, para evaluar la indicación para el tratamiento. Se recomienda el monitoreo cada 6 meses en niños o niñas HBeAg positivos con nivel normal de transaminasas ⁽⁵⁵⁾.

Pacientes pediátricos susceptibles de tratamiento de la infección por VHB:

Las directrices de la AASLD y ESPGHAN recomiendan el tratamiento en adolescentes y niños/as HBeAg positivos, con transaminasas elevadas y niveles medibles de ADN del VHB, sin especificar la duración de la elevación de ALT (Tabla 8).

Por el contrario, las directrices pediátricas europeas requieren una elevación persistente de la ALT durante al menos seis meses en adolescentes y niños con HBeAg positivos, y de 12 meses para adolescentes y niños/as negativos de HBeAg, junto con una biopsia hepática que demuestre la presencia de inflamación y fibrosis de moderada a grave ^(55,56).

La elección del momento y tipo de tratamiento antiviral deberá ser evaluada según todas las consideraciones señaladas y en conjunto con el Hepatólogo de adultos quien realizará la monitorización de la terapia a largo plazo.



[Handwritten signature]

TABLA 7: DROGAS ANTIVIRALES PARA NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB

Droga	Edad autorizada	Dosis
Entecavir	Mayor 2 años	0,015 mg/kg/día (máx. 0,5 mg) vo
Tenofovir disoproxil fumarato	Mayor 12 años	300 mg al día vo
Tenofovir alafenamida	Mayor 12 años	25 mg al día vo

Fuente: Adaptado de Indolfi G et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020 ⁽⁵³⁾



15. ANEXOS

TABLA 8: FORMULARIO DE SEGUIMIENTO DEL RECIÉN NACIDO HIJO DE MADRE HB

SEGUIMIENTO RECIÉN NACIDOS HIJOS/HIJAS DE MADRE CON HEPATITIS B	
DATOS DE LA MADRE	
Nombre madre	
RUT	
Edad	
Nacionalidad	
Diagnóstico madre	Tamizaje embarazada: Al parto:
	EG al diagnóstico:
	Inicio de tratamiento en la madre:
DATOS DEL RN	
Nombre	
RUT	
Sexo	
Fecha nacimiento	
Edad gestacional	
Peso nacimiento	
Fecha y hora de administración de vacuna e Inmunoglobulina	
INMUNIZACIONES PNI	
Vacuna 2 meses	
Vacuna 4 meses	
Vacuna 6 meses	
CONTROL A LOS 9 – 12 MESES	
HBsAg	
Anticuerpos anti-antígeno de superficie VHB	
Nombre del profesional que informa:	
Institución:	
Fecha:	



16. REFERENCIAS

1. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottlilil S. Chronic Hepatitis B infection a review [Internet]. Vol. 319, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2018 [cited 2021 Mar 28]. p. 1802–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29715359/>
2. Organización Mundial de la Salud <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>. Revisado 23.11.2021
3. Organización Mundial de la Salud, ETMI Plus: Marco de la eliminación de la transmisión materno infantil del VIH, sífilis, Hepatitis y Chagas. 2017
4. Organización Mundial de la Salud, Nuevas generaciones sin la infección por el VIH, la sífilis, la hepatitis B y la enfermedad de Chagas en las Américas 2018 ETMI Plus. 2018
5. Asamblea General de las Naciones Unidas. Transformar nuestro mundo: la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible. Nueva York: Naciones Unidas; 2015
6. United Nations Secretary-General. The Global Strategy for Women's, Children's and Adolescents' Health (2016-2030), 2015
7. Seto WK, Lo YR, Pawlowsky JM, Yuen MF. Chronic hepatitis B virus infection [Internet]. Vol. 392, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2018 [cited 2021 Mar 28]. p. 2313–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30496122/>
8. The Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3(6):383–403
9. Organización Mundial de la Salud. Department of Communicable Diseases Surveillance and Response. Hepatitis B. Ginebra: OMS; 2002.
10. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance. World J Gastroenterol [Internet]. 2014 May 14 [cited 2021 Mar 21];20(18):5427–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24833873/>
11. Ministerio de Salud de Chile. Encuesta nacional de Salud. Chile 2009-2010 1. 2010
12. Meena M, Jindal T, Hazarika A. Prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among blood donors at a tertiary care hospital in India: A five-year study. Transfusion [Internet]. 2011 Jan [cited 2021 Mar 21];51(1):198–202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20663107/>
13. Teo E-K, Lok A. Epidemiology, transmission, and prevention of hepatitis B virus infection - UpToDate [Internet]. Vol. 2. 2016 [cited 2021 Mar 21]. p. 50–7. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-transmission-and-prevention-of-hepatitis-b-virus-infection>
14. Lau KCK, Burak KW, Coffin CS. Impact of hepatitis B virus genetic variation, integration, and lymphotropism in antiviral treatment and oncogenesis. Microorganisms [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Mar 28];8(10):1–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32987867/>
15. Lingala S, Ghany MG. Hepatitis B: Screening, Awareness, and the Need to Treat. Fed Pract [Internet]. 2016 [cited 2021 Mar 21];33(Suppl 3):19S–23S. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30766211/>
16. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR) [Internet]. Vol. 57, Journal of Hepatology. Elsevier B.V.; 2012 [cited 2021 May 11]. p. 675–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22609307/>
17. Thomas DL. Global Elimination of Chronic Hepatitis. N Engl J Med [Internet]. 2019 May 23 [cited 2021 Mar 28];380(21):2041–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31116920/>
18. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2021 Mar 21];67(2):370–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427875/>



19. Yi P, Chen R, Huang Y, Zhou RR, Fan XG. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Propositions and challenges. *J Clin Virol*. 2016 Apr;77:32-9. doi: 10.1016/j.jcv.2016.02.003. Epub 2016 Feb 6. PMID: 26895227.
20. Espinosa CM, Jhaveri R. Update on the management of hepatitis B and C infections in the neonatal period. *Semin Perinatol*. 2018 Apr;42(3):185-190. doi: 10.1053/j.semperi.2018.02.006. Epub 2018 Mar 9. PMID: 29526383.
21. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. #38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jan;214(1):6-14. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.100. Epub 2015 Oct 8. PMID: 26454123.
22. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, Rodewald LE, Douglas JM Jr, Janssen RS, Ward JW; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep*. 2006 Dec 8;55(RR-16):1-33; quiz CE1-4. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007 Oct 26;56(42):1114. PMID: 17159833.
23. Kumar M, Singh T, Sinha S. Chronic hepatitis B virus infection and pregnancy. *J Clin Exp Hepatol*. 2012 Dec;2(4):366-81. doi: 10.1016/j.jceh.2012.09.001. Epub 2012 Sep 20. PMID: 25755458; PMCID: PMC3940289.
24. 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 Oct;115(10):1510-2. PMID: 12490098.
25. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, Nelson NP. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep*. 2018 Jan 12;67(1):1-31. doi: 10.15585/mmwr.rr6701a1. PMID: 29939980; PMCID: PMC5837403.
26. Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, et al. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *N Engl J Med [Internet]*. 2016 Jun 16 [cited 2021 May 5];374(24):2324-34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27305192/>
27. Kumar M, Singh T, Sinha S. Chronic Hepatitis B Virus Infection and Pregnancy [Internet]. Vol. 2, *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. *J Clin Exp Hepatol*; 2012 [cited 2021 Mar 28]. p. 366-81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25755458/>
28. Yi P, Chen R, Huang Y, Zhou RR, Fan XG. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Propositions and challenges [Internet]. Vol. 77, *Journal of Clinical Virology*. Elsevier B.V.; 2016 [cited 2021 Mar 28]. p. 32-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26895227/>
29. Park JS, Pan C. Current recommendations of managing HBV infection in preconception or pregnancy [Internet]. Vol. 8, *Frontiers of Medicine in China*. Higher Education Press; 2014 [cited 2021 May 5]. p. 158-65. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11684-014-0340-4>
30. Pan CQ, Lee HM. Antiviral therapy for chronic hepatitis B in pregnancy. *Semin Liver Dis [Internet]*. 2013 [cited 2021 May 5];33(2):138-46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23749670/>
31. Zeng J, Zheng C, Li H. Effectiveness of tenofovir or telbivudine in preventing HBV vertical transmission for pregnancy. *Med (United States) [Internet]*. 2019 [cited 2021 May 5];98(14). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30946367/>
32. Zhang H, Pan CQ, Pang Q, Tian R, Yan M, Liu X. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice. *Hepatology [Internet]*. 2014 Jan 27 [cited 2021 May 5];60(2):468-76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25227594>
33. Wu ZX, Chen FS, Zhou XL, Huang Q, Zhang SA, Wu HC, et al. Tenofovir and telbivudine combination therapy rapidly decreases viral loads in immune-tolerant chronic hepatitis B patients awaiting assisted re-production: An open-label, randomized, controlled study. *Eur J Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2019 Jul 1 [cited 2021 May 5];31(7):832-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30601336/>

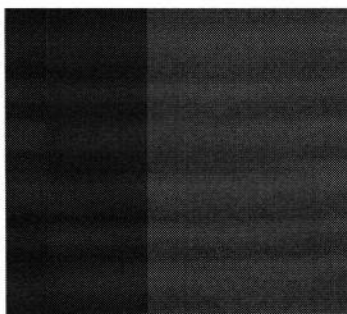


34. Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf HJ, Wu JW, Dimeglio LA, Yogev R, et al. Lower Newborn Bone Mineral Content Associated with Maternal Use of Tenofovir Disoproxil Fumarate during Pregnancy. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 Jun 8 [cited 2021 May 5];61(6):996–1003. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26060285/>
35. Nguyen V, Tan PK, Greenup AJ, Glass A, Davison S, Samarasinghe D, et al. Anti-viral therapy for prevention of perinatal HBV transmission: Extending therapy beyond birth does not protect against post-partum flare. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2014 [cited 2021 May 5];39(10):1225–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24666381/>
36. Chen HL, Lee CN, Chang CH, Ni YH, Shyu MK, Chen SM, et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2021 May 5];62(2):375–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25851052/>
37. Greenup AJ, Tan PK, Nguyen V, Glass A, Davison S, Chatterjee U, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. *J Hepatol* [Internet]. 2014 [cited 2021 May 5];61(3):502–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24801414/>
38. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2021 May 5];67(4):1560–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29405329/>
39. Chen X, Chen J, Wen J, Xu C, Zhang S, Zhou YH, et al. Breastfeeding Is Not a Risk Factor for Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jan 28 [cited 2021 Mar 28];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23383145/>
40. Shi Z, Yang Y, Wang H, Ma L, Schreiber A, Li X, et al. Breastfeeding of newborns by mothers carrying hepatitis B virus: A meta-analysis and systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2011 Sep 5 [cited 2021 Mar 28];165(9):837–46. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/1107595>
41. Ko SC, Schillie SF, Walker T, Veselsky SL, Nelson NP, Lazaroff J, Crowley S, Dusek C, Loggins K, Onye K, Fenlon N, Murphy TV. Hepatitis B vaccine response among infants born to hepatitis B surface antigen-positive women. *Vaccine*. 2014 Apr 11;32(18):2127–33. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.01.099. Epub 2014 Feb 22. PMID: 24560676.
42. Dunkelberg JC, Berkley EMF, Thiel KW, Leslie KK. Hepatitis B and C in pregnancy: A review and recommendations for care. *J Perinatol* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2021 Mar 28];34(12):882–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25233195/>
43. Hou J, Cui F, Ding Y, Dou X, Duan Z, Han G, et al. Management Algorithm for Interrupting Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus [Internet]. Vol. 17, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. W.B. Saunders; 2019 [cited 2021 Mar 28]. p. 1929–1936.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30312789/>
44. Hou J, Cui F, Ding Y, Dou X, Duan Z, Han G, Jia J, Mao Q, Li J, Li Z, Liu Z, Wei L, Xie Q, Yang X, Zhang H, Zhuang H. Management Algorithm for Interrupting Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Sep;17(10):1929–1936.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.007. Epub 2018 Oct 9. PMID: 30312789.
45. Schillie SF, Murphy TV. Seroprotection after recombinant hepatitis B vaccination among newborn infants: a review. *Vaccine*. 2013 May 17;31(21):2506–16. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.12.012. Epub 2012 Dec 17. PMID: 23257713.
46. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, Siberry G, Chang MH, Thorne C, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents [Internet]. Vol. 4, *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. Elsevier Ltd; 2019 [cited 2021 May 5]. p. 466–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30982722/>
47. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* [Internet]. 2015 [cited 2021 May 5];386(10003):1546–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26231459/>



48. Izquierdo G, Bustos S, González Á, Córdova L, Riquelme P, Liendo F, et al. Screening of hepatitis B in high risk chilean and immigrant pregnant women: Management of mother to child transmission. *Rev Chil Infectol* [Internet]. 2019 [cited 2021 May 5];36(5):576–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31859798/>
49. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection - PubMed [Internet]. [cited 2021 May 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10194463/>
50. Prendergast AJ, Klenerman P, Goulder PJR. The impact of differential antiviral immunity in children and adults [Internet]. Vol. 12, *Nature Reviews Immunology*. Nat Rev Immunol; 2012 [cited 2021 May 5]. p. 636–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22918466/>
51. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* [Internet]. 2005 Dec [cited 2021 May 5];34(SUPPL. 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16461208/>
52. Yamaki H, Iguchi-Ariga SMM, Ariga H. Inhibition of c-myc gene expression in murine lymphoblastoma cells by geldanamycin and herbimycin, antibiotics of benzoquinoid ansamycin group. *J Antibiot (Tokyo)* [Internet]. 1989 [cited 2021 May 5];42(4):604–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2656616/>
53. Indolfi G, Abdel-Hady M, Bansal S, Debray D, Smets F, Czubkowski P, et al. Management of Hepatitis B Virus Infection and Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation in Children With Acquired Immuno-deficiencies or Undergoing Immune Suppressive, Cytotoxic, or Biological Modifier Therapies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 May 5];70(4):527–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31977956/>
54. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendations - PubMed [Internet]. [cited 2021 May 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7563509/>
55. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: Consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2021 May 5];59(4):814–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23707367/>





4