



**Ministerio
de Salud**

Gobierno de Chile

Guía Clínica

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

**SERIE GUÍAS CLÍNICAS MINSAL
2010**

MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica de MANEJO Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB).
SANTIAGO: MINSAL 2010.

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

ISBN:

Fecha Edición: 2010

ÍNDICE

RESUMEN GUÍA DE MANEJO PACIENTE HBsAg POSITIVO	5
RECOMENDACIONES CLAVE	7
USUARIOS A LOS QUE ESTÁ DIRIGIDA LA GUÍA	9
ALCANCE DE LA GUÍA	9
OBJETIVOS	9
1. INTRODUCCIÓN	10
1.1 Descripción y epidemiología de la infección por virus de la hepatitis B.	10
2. RECOMENDACIONES DE LA GUÍA.....	17
2.1 Diagnóstico y tamizaje de la infección por virus de la hepatitis B	18
2.2 Evaluación inicial y medidas generales de pacientes con VHB	19
2.3 Indicaciones de biopsia hepática en pacientes con hepatitis crónica por VHB.....	20
3. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VHB.....	22
3.1 Tratamiento de la infección por VHB. ¿A quiénes tratar?	22
3.2 Agentes inmunomoduladores y antivirales disponibles en el tratamiento de la infección crónica por VHB.....	24
3.3 Elección de terapia en pacientes con infección crónica por VHB	25
3.4 Pautas, dosificación y duración del tratamiento de la infección crónica por VHB Tabla 11...	27
3.5 Resistencia a antivirales	28
3.6 Tratamiento de la infección crónica por VHB	29
3.7 Tratamiento de la infección aguda grave y no grave por VHB	30
3.8 Tratamiento de la infección por VHB en cirróticos.....	32
4. SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR VHB.....	36
5. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB EN NIÑOS.....	39
5.1. Pacientes pediátricos susceptibles de tratamiento.....	41
5.2. Antivirales orales: En niños hay estudios sólo con lamivudina y adefovir.....	42
6. TRASPLANTE HEPÁTICO (TH) E INFECCIÓN POR VHB	43
7. MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB.....	45
8. HEMOFILIA Y VHB	47
9. VHB EN EMBARAZADAS.....	47
10. VHB EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL, HEMODIÁLISIS (HD) Y TRASPLANTE RENAL.....	48
11. VHB EN PACIENTES CO-INFECTADOS CON VIH.....	50
11.1 Coinfección por VHB y VHC en pacientes VIH.....	52
11.2 Coinfección de hepatitis por VHB y VHC.....	53
12. VHB EN ESTADOS DE INMUNOSUPRESION, QUIMIOTERAPIA Y TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA.....	53
13. TRANSMISIÓN VERTICAL DE VHB. USO DE INMUNOGLOBULINA Y VACUNA.	55
14. MANEJO DE ACCIDENTES CORTOPUNZANTES CON PERSONAS CON VHB	57
15. MEDIDAS DE PREVENCIÓN DE INFECCIÓN POR VHB.....	59
16. GRUPO DE TRABAJO.....	60

5.2 Declaración de conflictos de interés	61
5.3 Revisión sistemática de la literatura	61
5.4 Formulación de las recomendaciones	62
5.5 Validación de la guía.....	62
5.6 Vigencia y actualización de la guía.....	62
17. TABLAS Y ANEXOS	63
Tabla 1. Definiciones clínicas y serológicas en la infección por VHB	63
Tabla 2. Evaluación y seguimiento del paciente con hepatitis crónica por VHB.....	64
Tabla 3. Puntaje de Knodell (HAI) para evaluar necro-inflamación y fibrosis en la biopsia hepática.....	65
Tabla 4. Indicación de tratamiento en personas con VHB crónico HbsAg (+).	66
Tabla 5. Clasificación de Child- Pugh de gravedad de enfermedad hepática.....	67
Tabla 6. Medicamentos antivirales aprobados en el tratamiento de HVB.....	67
Tabla 7. Seroconversión de HBeAg, supresión viral y tasas de resistencia viral frente a la terapia prolongada en infección crónica por VHB ⁶²	68
Tabla 9. Recomendación de la terapia inicial basado en características generales del paciente	70
Tabla 10. Efectos adversos de Peg-Interferón- α en pacientes con VHB	70
Tabla 11. Ajuste de dosis de análogos nucleósidos según función renal ⁸	71
Tabla 12. Definiciones de términos relacionados a resistencia.....	72
antiviral a nucleósidos orales ^{5, 8, 53, 62}	72
Tabla 13. Resistencias cruzadas a diferentes antivirales de las cepas/variantes más frecuentes de resistencia ^{5, 8, 53, 62}	73
Tabla 14. Opciones terapéuticas en pacientes con resistencia a antivirales ^{5, 8, 53, 62}	73
Tabla 15. Recomendaciones de tratamiento para la cirrosis por VHB (HBeAg positivo o HBeAg negativo)	74
ANEXO 1. FLUJOGRAMA DE ATENCION DE PERSONAS CON VHB.....	75
ANEXO 2. Declaración enfermedades de notificación obligatoria (ENO)	77
ANEXO 3. Formato de reporte de brote de Hepatitis B	78
ANEXO 4. Algoritmo de confirmación HBsAg Laboratorio de Virología ISP	81
ANEXO 5. Formulario de envío de muestra Laboratorio de Virología ISP	82
ANEXO 7: Ficha clínica de ingreso para tratamiento de pacientes HBsAg positivos.....	83
ANEXO 7: Ficha clínica de ingreso para tratamiento de pacientes HBsAg positivos.....	84
ANEXO 8. Hoja de seguimiento de paciente HBeAg positivo en tratamiento con antiviral oral	85
ANEXO 9. Hoja de seguimiento de paciente HBeAg negativo en tratamiento con antiviral oral	86
ANEXO 10. Hoja de seguimiento de paciente en tratamiento con Peg-Interferón.....	87
ANEXO 11: Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación	88
ANEXO 12. Abreviaturas y Glosario de Términos	89
18. REFERENCIAS.....	90

RESUMEN GUÍA DE MANEJO PACIENTE HBsAg POSITIVO

1. Si HBsAg es positivo
 - Confirmación infección virus hepatitis VHB:
 - Muestra de tamizaje HBsAg (+) se envía al ISP para confirmación.
2. Definir si paciente tiene una hepatitis aguda o crónica (Cuadro clínico, duración de presencia HBsAg, nivel de transaminasas [AST/ALT], Anti-HBcore 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 hepatitis crónica (HBsAg positivo > 6 meses).
 - Tratamiento antiviral oral sólo en caso hepatitis grave o fulminante.
 - En caso de hepatitis fulminante, además se derivará el paciente a un centro hospitalario que cuente con Unidad de Trasplante Hepático o esté cercano a uno de ellos (Santiago). Derivación precoz, en cuanto aparezca encefalopatía, y en ausencia de contraindicaciones para trasplante.
5. En caso 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 o Medicina Interna.
 - Definir si requiere terapia antiviral o no. **Tablas 4 y 5 y Figuras 2 y 3.**
 - Debe considerarse para tratamiento a los pacientes con HVB crónica y con riesgo de progresión de la enfermedad hepática, en especial:
 - Pacientes con ALT persistentemente elevadas (ALT > 2 veces lo normal).
 - Biopsia hepática que demuestre necroinflamación al menos moderada (≥ 4 /18 Knodell) o fibrosis al menos moderada ($\geq F2/4$)
 - Carga viral > 105 UI/mL (> 20.000 UI/mL) en pacientes HBeAg positivo o > 104 UI/mL (> 2.000 UI/mL) en pacientes HBeAg negativo. **Figuras 2 y 3.** En estos casos tratar con antivirales orales o Peg-Interferón **Tabla 9.**
6. En caso 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 y carga viral detectable deben ser tratados con antivirales.
 - Si la cirrosis es avanzada (Child-Pugh B- C) o está descompensada (ascitis, encefalopatía, etc), derivar a un Centro de Trasplante para iniciar terapia con

antiviral oral (análogo nucleósido potente y con baja resistencia: entecavir o tenofovir), y no usar Peg-Interferón por riesgo de descompensar al paciente con la terapia.

7. En caso detección en Banco de Sangre al ser donante voluntario de sangre:
 - Banco de Sangre: confirmar en ISP la infección por VHB. Policlínico Gastroenterología/Medicina Interna: Evalúa y educa a paciente sobre su patología.
 - Estudio de evaluación del paciente con hepatitis B. **Tabla 2.**
 - Definir si requiere terapia antiviral o no. **Tablas 4 - 5 y Figuras 2 y 3.**
8. En caso de punción accidental con sangre contaminada con VHB. **Anexo 6:**
 - El riesgo de transmisión de la HVB es de 25-30% si el paciente no está vacunado previamente.
 - El riesgo de transmisión es cercano a 0% si el paciente está vacunado con niveles de anticuerpos adecuados (AUSAB > 10UI/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.

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.	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, bioquímico y tamizaje de hepatocarcinoma cada 6-12 meses.	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 x 10 ⁴ UI/ml (10 ⁵ copias/ml) si fuesen HBeAg positivos o carga mayor a 2 x 10 ³ UI/ml (10 ⁴ copias/ml) si fuesen HBeAg negativos.	A
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 eventual re-tratamiento.	B
Los estudios de carga viral deben ser monitorizados cada 3-6 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 nucleósidos 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
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.	C
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 deberá evaluar la portación de VHB en las embarazadas que estén dentro de los grupos 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 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 Bancos 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 infectados con el VHB, tanto agudo como crónico. Se detallan además algunas situaciones especiales, como es el manejo de la infección en grupos especiales de pacientes, como pacientes con fibrosis hepática avanzada, coinfectados con HIV, insuficientes renales, hemofílicos, embarazadas, niños y pacientes trasplantados hepáticos.

Esta guía *no se refiere* al manejo de las complicaciones de la infección por VHB como descompensación de la cirrosis (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) Entregar recomendaciones de tamizaje y diagnóstico de la infección por VHB.
- b) Proponer las acciones de prevención primaria y secundaria de la infección.
- 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 las 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 ADN de 42 nm, que pertenece a la familia *Hepadnaviridae*. Es un virus hepatotrópico, cuyo único huésped es el hombre ¹. Está compuesto por una partícula de doble cápsula, una envoltura externa constituida por el antígeno de superficie (HBsAg) y una nucleocápside interna (*core*), que encapsula al ADN, y compuesta por un antígeno nuclear (HBcAg) y el antígeno e soluble (HBeAg).

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 meses¹.

La hepatitis B es una enfermedad hepática causada por el VHB. Es una enfermedad que afecta a 2 mil millones de personas en el mundo, de éstas alrededor de 400 millones persisten con una infección crónica, con riesgo de evolucionar a cirrosis, falla hepática y carcinoma hepatocelular^{2,3,4}. Algunos pacientes con infección aguda pueden desarrollar una hepatitis fulminante (0,5%), y si adquieren la infección aguda siendo adultos, un 5% de ellos evolucionará hacia una infección crónica con el consiguiente riesgo futuro de cirrosis o alguna de sus complicaciones (15-40% de ellos). Se estima que la hepatitis por VHB es responsable de un millón de muertes al año por cirrosis o cáncer hepático. Produce falla hepática fulminante, falleciendo uno de cada 1.200 infectados, 1 de cada 375 personas con cirrosis y 1 de cada 75 con cáncer hepático ⁵.

Se reconocen 8 genotipos numerados de la A-H. El genotipo A se encuentra en Asia Subsahariana, norte de Europa y en EUA, y 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, F y H en la población indígena de América y en Chile ⁶.

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 de alcohol y d) La coinfección con otros virus hepatotrópos como el C y D^{7,8}.

Epidemiología

De acuerdo a la prevalencia de la infección se definen como regiones de endemidad baja a aquellas regiones con una prevalencia de HBsAg de 0.1 a 2%, intermedia 2 a 7% y alta si es >7%⁹. En nuestro país la endemidad es considerada baja, con una portación crónica < a 1 %, riesgo de infección durante la vida < a 20%, y una mayor prevalencia en adultos con factores de riesgo^{7,10}.

En Latinoamérica existen regiones con endemidad intermedia y alta como la cuenca del Amazonas, región Noroeste de Argentina, Haití y República Dominicana¹¹.

La seroprevalencia en la población sana en nuestro país se estima de alrededor de 0,3%, con un mayor riesgo en los hombres entre los 25-35 años¹²⁻¹⁴. En embarazadas la prevalencia es de 0,2%⁹, en donantes de sangre 0,25%^{15,16}, personal de salud 0,7%¹⁷,

población homosexual 29%¹⁸, personas con infección VIH/SIDA 1,8 a 30%^{10,19} trabajadoras sexuales 2%²¹ y hemodializados crónicos 0 a 9%^{10,20}.

La encuesta nacional de salud realizada el año 2003 sobre un universo de 3.619 adultos chilenos entre 17-44 años, mostró una seroprevalencia de 0%²¹. Según datos aportados por la comisión de sangre y tejidos el año 2007, en un estudio de 186.258 donaciones, se encontró 138 muestras doblemente positivas para HBsAg, siendo 37 de ellas confirmadas, con una prevalencia de 2,2/10.000 donaciones.

Vigilancia Epidemiológica y Modalidad de vigilancia

Tipo de vigilancia

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

Notificación

La notificación es de carácter obligatorio (DS N° 158). **Anexo 2**

Definiciones de caso:

Caso Sospechoso

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

Caso Confirmado

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

Caso portador

Un caso asintomático confirmado por laboratorio, seis meses después de haber contraído la infección.

Brote

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

Medidas de control. Manejo de casos

Manejo de contactos

Una vez detectado y notificado el caso por el establecimiento de la Red Asistencial, el delegado de epidemiología en coordinación con Epidemiología de la SEREMI de Salud correspondiente, deberá iniciar la investigación epidemiológica y de laboratorio para la identificación de casos entre los contactos.

Contactos intrafamiliares

Convivientes bajo el mismo techo con individuos con infección aguda por el virus de la hepatitis B 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

Si el paciente 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.

Hijo de madre con HbsAg positivo

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

Ver recomendaciones de prevención de la transmisión vertical

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 o 5 ml y simultáneamente aplicar vacuna anti-hepatitis B en sitios diferentes. *Ver recomendaciones de manejo de embarazadas.*

Grupos de riesgo de infección por VHB

Los grupos de mayor riesgo de la infección son²²:

- 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.

Mecanismos de transmisión de la infección por virus de la hepatitis B

El virus de la hepatitis B se transmite a través del contacto con sangre o fluidos corporales contaminados. El período de incubación es de 60-90 días. Las vías de transmisión pueden incluir²³:

- **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 practicados rutinariamente en los bancos 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:** A través del 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. Esto 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 invasores como cirugías, si no se cumplen con las precauciones universales.

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. 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.

Hepatitis B aguda

Los síntomas de hepatitis B aguda se presentan después de 1 a 4 meses de adquirido el virus. Los niños e inmunosuprimidos generalmente son asintomáticos. Un 30-50% de las personas mayores de 5 años presentan síntomas como cansancio, disminución del apetito, náuseas, ictericia, dolor abdominal, artralgia o artritis. Los signos clínicos son ictericia, hepatomegalia y en ocasiones esplenomegalia. Los síntomas habitualmente desaparecen en un lapso de 2-4 meses. Una proporción muy baja de pacientes con hepatitis B aguda (0.1 a 0.5%) desarrollan una forma de la enfermedad caracterizada por una falla grave hepática (hepatitis fulminante), que tiene una elevada mortalidad. Esta forma es algo más frecuente en mayores de 60 años²⁴.

La infección primaria puede ser limitada con eliminación espontánea del virus o progresar a una infección crónica con viremia persistente. 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^{25,26}. El riesgo de progresión es inversamente proporcional a la edad²⁷.

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%²⁸.

Un 10 a 20% de los pacientes pueden tener manifestaciones extra-hepáticas de la enfermedad como: poliarteritis nodosa (PAN), glomerulonefritis membranosa y glomerulonefritis membranoproliferativa²⁹.

Una vez establecida la infección crónica un 0,5% de las personas pueden resolverla espontáneamente. Se han identificado tres fases en la infección crónica^{30, 31}. **Figura 1.**

a) 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, ADN-VHB muy elevado ($>10^5$ copias/ml o >20.000 IU/ml), pero con transaminasas normales y la biopsia hepática no muestra inflamación o ésta es mínima (0-3 en escala Knodell).

b) Inmunoreactiva 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. Hay hepatitis histológica, y reactivaciones agudas con ALT persistentemente elevadas ($> 4-5$ veces lo normal). Son pacientes que presentan HBsAg positivo por más de 6 meses, carga viral ADN-VHB elevada (generalmente $>10^5$ c/ml o >20.000 IU/ml), con elevación persistente de transaminasas, 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 a veces se hace indetectable) y pudiendo producirse la seroconversión de HBeAg positivo a anticuerpos anti-HBe positivo y 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.

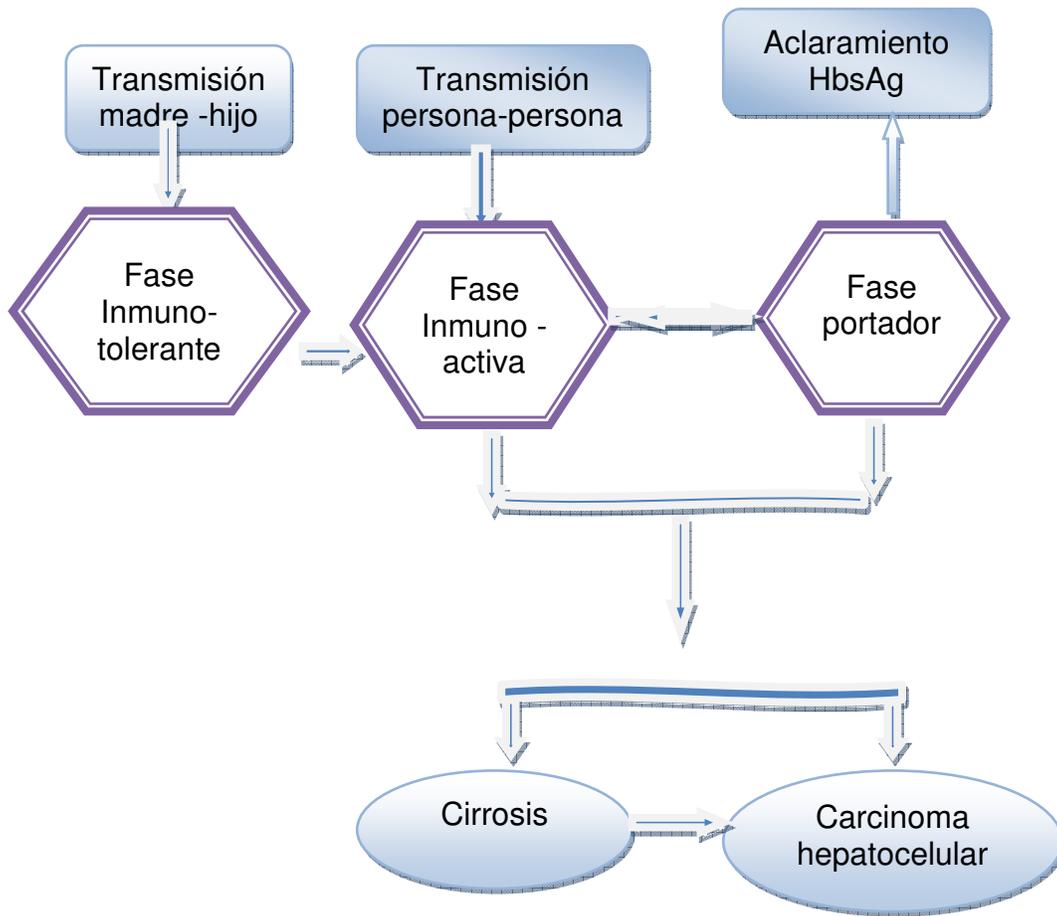
c) Estado de portación de HBsAg o portadores inactivos:

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, en generalmente con concentraciones bajas $< 10^4$ copias/ml (< 2.000 IU/ml, Amplicor

Monitor). Ocurre cuando el paciente ha sido capaz de seroconvertir de HBeAg positivo a Anti-HBe (ya sea bruscamente o lentamente). La biopsia no muestra inflamación crónica. Esta fase se caracteriza por la ausencia de síntomas clínicos y hasta 10% puede evolucionar a una hepatitis crónica.

Al considerar a los pacientes con infección crónica por virus B es necesario conocer los principales términos y definiciones ¹⁻⁵. **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 carcinoma son una carga de ADN-VHB elevada en forma prolongada, transaminasas elevadas y HBeAg positivo. Los pacientes con infección crónica por VHB, rara vez desarrollan carcinoma sin tener cirrosis. El genotipo C del VHB y la coinfección con VHC se asocia con mayor frecuencia a carcinoma. La mortalidad por esta complicación es alta.

El riesgo de desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular es bajo en personas en fase inmunotolerante y fase inactiva³².

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?
 - ¿Qué técnicas están disponibles?
 - ¿Cómo es el flujograma de atención de los donantes en que se pesquisa el VHB?
2. Evaluación inicial y medidas generales
 - ¿Cómo se realiza la evaluación inicial y las medidas generales que se recomiendan en VHB?
3. Biopsia hepática en pacientes con VHB.
 - ¿Cuáles son las indicaciones y contraindicaciones 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 por VHB?
5. Tratamiento de la infección por VHB
 - ¿Cuál es la recomendación de manejo de personas con hepatitis aguda y crónica por VHB?
 - ¿Cuáles son las recomendaciones de tratamiento en pacientes con VHB coinfectados con VHC y con virus de inmunodeficiencia humana?
 - ¿Cuál es la recomendación de tratamiento en pacientes con VHB con insuficiencia renal, en diálisis o trasplantados renales?
 - ¿Cuál es la recomendación de tratamiento del VHB en personas hemofílicas?
 - ¿Cuál es la recomendación de tratamiento en pacientes peri-trasplante hepático?
 - ¿Cuál es la recomendación de tratamiento 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?
5. Infección por VHB en niños
 - ¿Cuál es el riesgo de infección de VHB en un recién nacido (RN) hijo de madre con VHB?
 - ¿Cuál es el flujograma de estudio del hijo de una madre con VHB?
 - ¿Cuál es la recomendación de tratamiento en niños con VHB?
6. ¿Cómo se realiza el seguimiento de los pacientes con VHB durante el tratamiento antiviral y después del tratamiento?
7. 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

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.

Diagnóstico molecular.

La presencia del ADN viral tanto en muestras de suero como en el plasma se relaciona con infección activa (replicación viral hepática) e infectividad. En la práctica clínica, es un marcador muy útil en la monitorización del tratamiento³³, dado que es la manera más directa y segura de medir la replicación viral³⁴.

El análisis del ADN viral permite determinar los genotipos del VHB, basándose en la divergencia nucleotídica superior al 8% dentro del genoma³⁵. Basándose en este criterio, se han comunicado 8 genotipos del virus de la hepatitis B, designados con las letras mayúsculas (A-H), cuya importancia radica en los diferentes patrones geográficos predominantes de cada genotipo^{36,37}. Se ha visto que algunos genotipos parecieran responder mejor a la terapia antiviral que otros³⁸. Algo parecido ocurre con la aparición de cepas mutantes, donde la genotipificación permitirá un mejor tratamiento de la infección por estas cepas³⁹.

Marcadores virológicos

El uso de pruebas virológicas es una herramienta esencial en el diagnóstico de la infección por el VHB⁴⁰. Existen diversas técnicas tipo ELISA específicas para establecer el estado de infección por este virus, entre las que tenemos:

1. Antígeno de superficie del VHB (HBsAg)
2. Anticuerpo contra el antígeno core del VHB (Anti-HBcore IgM e IgG)
3. Antígeno "e" del VHB (HBeAg)
4. Anticuerpo contra el antígeno e (anti-HBeAg)
5. 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 inmunohistoquímicas⁴¹.

La detección positiva del HBsAg y del anti-HB core 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 condiciona la infección crónica por este agente⁴⁰.

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)⁴⁰.

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 generalmente es indetectable⁴⁰.

En hepatitis crónica, estos marcadores presentan una gran utilidad. Se observa persistencia del HBsAg, anti-HBcore clase IgG positivo y ausencia de Anti-HBsAg⁴¹.

El paciente que logra superar una infección por hepatitis B se identificará por la desaparición del HBsAg y la aparición de su anticuerpo (anti-HBs). El anti-HB core IgG continuará siendo positivo indefinidamente⁴¹.

Listado de técnicas aprobadas para diagnóstico de HbsAg:

El ISP da por aprobada una técnica para su uso en bancos de sangre cuando su sensibilidad es de 100% y su especificidad es igual o superior al 95 %.

Técnicas aprobadas por el I S P⁴⁴.

1. Cobas Core HBsAg II EIA
2. Murex HBsAg versión 3
3. Biokit bioelisa HBsAg
4. HBsAg Uni Form II
5. IMX HBsAg
6. Merck MAGIA HBsAg
7. Axsym System HBsAg
8. HBsAg ELISA Test System 3, Ortho
9. Vitros kit Reactivo HBsAg
10. ETI-MAK-4 (HBsAg), DiaSorin
11. IMMULITE HBsAg
12. Monolisa AgHBs plus, Bio Rad
13. Hepatitis B (HBsAg) Elisa, Wiener
14. Bioelisa HBsAg colour, Biokit
15. VIDAS HBsAg Ultra, Biomerieux
16. MONOLISA HBsAg Ultra, Bio Rad
17. ARCHITECT HBsAg, Abbott
18. Heganostika HBsAg Ultra, Biomerieux
19. Vikia HBsAg, Biomerieux

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^{5,8,45-47}. **Tabla 2.** La biopsia hepática se usa en algunas condiciones para definir la extensión del daño hepatocelular^{5, 8, 45-47}.

La vigilancia de hepatocarcinoma es un tema relevante especialmente en pacientes con VHB e historia familiar de hepatocarcinoma y mayor edad, y debe realizarse 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% una vez establecida la cirrosis. El objetivo de la vigilancia de hepatocarcinoma es detectar lesiones pequeñas (de menos de 3 cm de diámetro) y así plantear alguna terapia potencialmente curativa.

Los exámenes serológicos de VHB, incluyendo HBsAg y los anticuerpos anti-HBcore (IgM y total) y anti-HBsAg permiten distinguir una infección aguda, infección crónica y una respuesta exitosa a una vacunación previa. Los pacientes con Anti- HBcore 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.

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^{5,8,45-56}. En Chile alrededor del 70-80% de los pacientes con hepatitis B crónica, tienen un genotipo autóctono F.

2.3 Indicaciones de biopsia hepática en pacientes con hepatitis crónica por VHB.

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 SGPT o ALT (alanina aminotransferasa), fibrosis o inflamación en la biopsia hepática o imágenes que demuestren cirrosis^{8,45-56}.

La biopsia hepática es el único método objetivo capaz de evaluar el grado de actividad necro-inflamatoria (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). El 13-43% de los pacientes con hepatitis B crónica y con transaminasas normales tienen evidencias de enfermedad hepática relevante en la biopsia hepática.

Dentro de los métodos de interpretación de la biopsia hepática está el sistema de Knodell conocido también como índice de actividad histológica (HAI) y que está compuesto por cuatro características que se asignan por criterios individuales⁵⁷. Las tres primeras puntuaciones se refieren al grado de inflamación periportal (puntaje 0-10), degeneración intralobulillar y necrosis focal (puntaje 0-4) y el grado de inflamación portal (puntaje 0-4). Así, el grado de necro-inflamación está determinado por la suma de estos 3 componentes y puede ir del 0 a 18 puntos. Cero (0) indica ausencia de inflamación; 1-3 significa inflamación mínima; 4-8 inflamación leve; 9-12 revela inflamación moderada y 13-18 indica inflamación severa. El cuarto componente de este puntaje corresponde al grado de fibrosis y va de 0 (ausencia de fibrosis) al 4 (cirrosis). **Tabla 3.**

Otras clasificaciones se han usado en la interpretación de la biopsia hepática, incluyendo el método Metavir que fue originalmente diseñado para pacientes con hepatitis C.

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 coagulopatía severa (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 elevada (> de 20.000 UI/ml (>10⁵ copias/ml en HBeAg +) o > de 2.000 UI/ml (>10⁴ copias /ml, en HBeAg negativo), y que necesitarán terapia antiviral sin necesidad de biopsia.

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. La histología puede empeorar rápidamente en pacientes con una exacerbación recurrente o reactivación de su hepatitis por VHB^{45,49}.

En términos generales, todo paciente con un grado importante de inflamación o fibrosis en la biopsia hepática debiese ser considerado para terapia antiviral, aún cuando la carga viral sea < de 20.000 UI/ml (<10⁵ copias/ml en HBeAg +) o menos de 2.000 UI/ml (<10⁴ copias /ml, en HBeAg negativo) o aún con una ALT en rango normal (Nivel de evidencia tipo II)⁸. Estudios recientes han sugerido que el límite para considerar como normal la ALT sería de hasta 30 U/L en hombres y 19 U/L en mujeres.

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 transaminasas normales y con cambios histopatológicos mínimos. Un estudio reciente de seguimiento a 5 años de este subgrupo de pacientes demuestra que los adultos en fase inmunotolerante presentan mínima o nula progresión de la enfermedad⁵⁹. Sólo el subgrupo de pacientes adultos HBeAg positivos “mayores de 40 años, pueden presentar necro-inflamación y fibrosis significativa, por lo cual son un grupo de pacientes en que la biopsia hepática puede aportar información útil para decidir a terapia antiviral⁵⁹”.

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. Algunos pacientes en esta fase pueden presentar en su evolución natural seroconversión del HBeAg positivo a anti- HBeAg positivo y/o ADN-VHB indetectable. 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.

En los últimos años se han incorporado en clínica el uso de exámenes no invasivos para determinar la presencia de fibrosis, y eventualmente evitar la necesidad de una biopsia hepática, sin embargo, no están suficientemente validados, sólo aportan información referente a la fibrosis, pero no del grado de inflamación, y no están actualmente disponibles en nuestro país⁵².

3. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VHB.

El objetivo del tratamiento de VHB 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 (1-10). 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 ^{8, 45-56}.

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 HBeAg 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 transaminasas 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 meses de iniciado el tratamiento y luego cada 3 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 sobrevivida a más largo plazo ⁶⁰.

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 parte la conducta terapéutica:

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 la

decisión. Se recomienda hacer seguimiento cada 6 a 12 meses con pruebas hepáticas y ecografía para tamizaje de hepatocarcinoma ^{5, 8, 45-56}. **Tabla 2.**

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. 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 ^{5, 8, 45-56}.

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 transaminasas 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. ^{5, 8, 45-56}.

Según los criterios de la AASLD Norteamericana⁸ y de la Conferencia de Consenso Europea EASL⁴⁶ deben ser tratados:

- Los pacientes con hepatitis B crónica (más de 6 meses de evolución) con replicación viral $>10^5$ copias/ml (>20.000 UI/mL), con elevación de transaminasas y actividad necroinflamatoria en la biopsia, y que no presenten contraindicaciones. **Tabla 4.**
- 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, transaminasas normales, histología hepática con mínima inflamación) y los pacientes portadores asintomáticos inactivos de VHB (en fase de baja replicación: HBsAg positivo, baja carga viral, transaminasas 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.

Las propuestas de tratamientos para enfermos con hepatitis crónica B son las siguientes según las normas de AASLD y EASL^{8, 46}. **Tabla 4.**

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 y mejora el pronóstico de la enfermedad. 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 Hígado⁸ define la respuesta al tratamiento del VHB de acuerdo con los siguientes criterios:

- **Respuesta bioquímica:** Normalización de las transaminasas.
- **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- α estándar, Peg-Interferón- α 2a y 2b, lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina y tenofovir^{45, 56, 60} **Tabla 6.**

Los **interferones- α** (interferón estándar y Peg-interferón- α), 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 10.**

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 7 y 8.** En la actualidad las alternativas de primera línea en la infección crónica por HVB son el Peg-

interferón α -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 ^{5, 8, 45-66}.

El interferón estándar ha sido reemplazado por el Peg-interferón α -2a y α -2b en la práctica clínica por su mejor tolerancia, liberación prolongada y administración semanal. La lamivudina ha sido reemplazada en los últimos años por mejores medicamentos como el entecavir, tenofovir y telvibudina, logrando menores tasas de resistencia viral y 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 está reemplazando en la actualidad al adefovir como droga de primera línea en pacientes HBeAg positivos y negativos sin terapias antivirales previas, basados en estudios que demuestran su superioridad en clínica. 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 7 y 8.**

Los estudios clínicos sugieren que el entecavir sería la droga más potente, 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 α 2-b, entecavir o tenofovir debido a su mayor potencia antiviral y bajas tasas de resistencia antiviral.

3.3 Elección de terapia en pacientes con infección crónica por VHB

La elección de la terapia en pacientes con HVB crónica debe hacerse de forma individualizada, teniendo también en consideración la situación clínica, bioquímica, viral e histológica del paciente ^{8,45-48}. Las siguientes son normas generales que pueden ayudar en la decisión terapéutica. **Tabla 9.**

Interferón

Las principales ventajas del Peg-interferón- α 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 33% de los casos tratados), y el aclaramiento del HBsAg en una proporción mayor que con antivirales orales (8% 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 9.** 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- α 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- α 2a: 180 ug/sem sc, o 2b: 100 ug/sem sc; por 12 meses), se asocia a un 25-33% de seroconversión de HBeAg en comparación con un 18-22% 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% de seroconversión con adefovir (120 mg/día)^{8,45-48, 60-62}. Tabla 8. 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%, que con cierta frecuencia aclaran el HBsAg (> 40% tras algunos años). Un estudio más reciente ha demostrado que el uso de Peg-interferón- α 2a (180 ug/semana por 12 meses) se asocia a una respuesta bioquímica y virológica de 35% a 24 semanas post término de tratamiento, que disminuyó a 25-30% a los 3 años post-tratamiento^{8,45-48,60-63} **Tabla 8.** Un 35% de los respondedores persistentes negativizó el HBsAg en los siguientes 3 años de seguimiento⁶⁴.

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 < 10⁹ 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. 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. **Tabla 9.**

Antivirales orales

Tienen un efecto inhibitor viral más intenso que el interferón y pueden ser usados en pacientes previamente no respondedores a interferón⁴⁸. 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 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 definida⁴⁹. 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 adefovir⁶⁴. 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.

Lamivudina se ha aprobado su uso en niños y en mujeres embarazadas durante el tercer trimestre. Aunque no se han realizado estudios que los comparen, la lamivudina ejerce una supresión más rápida y potente que el adefovir, pero a mediano plazo presenta tasas

importantes de resistencia antiviral. **Tabla 7.** El rol de lamivudina en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHB actualmente es muy limitado, en presencia de otros análogos nucleósidos potentes y con menos tasas de resistencias⁶⁵⁻⁶⁷.

La principal ventaja del adefovir comparado con lamivudina es que genera menos resistencia. Sin embargo, la supresión viral que ejerce es lenta y en la dosis aprobada, hasta en un 25% de los pacientes es insuficiente para lograr una adecuada supresión viral.

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 (21% vs 18%). El entecavir es un fármaco más nuevo, por lo que su seguridad y resistencias a más largo plazo son desconocidas y es de mayor costo que la lamivudina.

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 o 10 millones de UI tres veces por semana subcutáneas durante 16 o 24 semanas.

Peg-Interferón α -2 a y Peg-Interferón α -2 b

Para Peg-Interferón alfa 2a la dosis es 180 μ g semanales subcutánea durante 48 semanas. Para Peg-Interferón alfa 2b la dosis es de 1-1,5 μ g/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 oral. En pacientes con insuficiencia renal debe ajustarse la dosis **Tabla 11.** La duración mínima del tratamiento es de un año. Los pacientes HBeAg que al final del año hayan seroconvertido (HBeAg negativo y anti-HBeAg positivo) deben ser tratados durante un período adicional de "consolidación" de 6 meses, después de haber confirmado la seroconversión en dos determinaciones consecutivas con un intervalo entre ellas de al menos dos meses. En los pacientes que al finalizar el año de tratamiento no hayan seroconvertido, la decisión de continuar, interrumpir el tratamiento o cambiar a otro fármaco debe ser evaluada individualmente en función de la respuesta virológica y de la severidad de la enfermedad.

Adefovir

La dosis es de 10 mg al día por vía oral. En pacientes con insuficiencia renal debe espaciarse el intervalo entre dosis. En cuanto a la duración del tratamiento, se consideran las mismas recomendaciones que para lamivudina **Tabla 11.**

Entecavir

La dosis recomendada es de 0,5 mg al día por vía oral. En pacientes con insuficiencia renal debe ajustarse la dosis **Tabla 11**.

Telbivudina

La dosis recomendada es de 600 mg al día por vía oral. En pacientes con insuficiencia renal debe ajustarse la dosis. **Tabla 11**.

Tenofovir

La dosis recomendada es de 300 mg al día por vía oral. En pacientes con insuficiencia renal debe ajustarse la dosis. **Tabla 11**.

3.5 Resistencia a antivirales

El uso prolongado de análogos nucleósidos se asocia a la aparición de cepas resistentes a antivirales. La frecuencia de resistencia 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^{8, 45-46, 62}. Las principales definiciones y conceptos asociados a la monitorización de resistencia a antivirales se resumen en la **Tabla 12**.

La tasa de resistencia a tratamiento es máxima para lamivudina (65-70% de cepas resistentes a los 4-5 años de tratamiento), intermedia para telbivudina (25% en HBeAg positivos y 11% en HBeAg negativos al segundo año de terapia) y adefovir (29% resistencia a 5 años) y muy baja para entecavir (1,2% a 5 años) y tenofovir (0% a un año) en ausencia de tratamientos previos^{8,45-46,62}. En pacientes que ya tienen resistencia a lamivudina, la monoterapia con entecavir se asocia a cepas mutantes resistentes en el 51% de los casos a 5 años de tratamiento. Por ello, es más razonable iniciar el tratamiento con los análogos nucleósidos más potentes y con menor riesgo de resistencia, en los pacientes que nunca han recibido terapias previas.

La “falla primaria de tratamiento antiviral” se define como una disminución de ADN-VHB menor a $2 \log_{10}$ copias/ml (o UI/mL) tras 6 meses de terapia con análogos nucleósidos^{8, 45-46, 62}.

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

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

El riesgo de resistencia antiviral es mínimo cuando el ADN-VHB sérico es de ≤ 400 copias/ml (≤ 80 UI/mL) tras 6 meses de tratamiento antiviral.

Se recomienda adicionar adefovir o cambiar a entecavir cuando a los 6 meses de terapia con telbivudina los niveles séricos de ADN-VHB se encuentre > 400 copias/ml (> 80 UI/mL). Esta consideración también debe realizarse frente a la no respuesta 24 semanas con lamivudina.

La resistencia antiviral con adefovir es infrecuente durante el primer año de tratamiento, sin embargo, se recomienda agregar telbivudina o cambiar a entecavir cuando el paciente

persiste con ADN-VHB > 1.000 copias/mL (> 200 UI/mL) tras 12 meses de terapia con adefovir.

La resistencia antiviral debe sospecharse en todo paciente en que la carga viral aumente durante el tratamiento con análogos de nucleósidos^{8,45-46,62}. En casos de “progresión virológica”, definido como un aumento de ADN-VHB sérico de > 1 log₁₀ c/ml (o UI/mL) en un paciente en tratamiento adherente antiviral, debe realizarse un análisis genotípico de la polimerasa del VHB. Un aumento en la carga viral es el primer signo de resistencia antiviral y es seguido posteriormente por un aumento en las transaminasas lo cual revela grados variables de necro-inflamación hepática.

En casos de resistencia antiviral 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 “progresión 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 14.**

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.
- c. El monitoreo cuidadoso continuo intratratamiento (cada 3 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 13 y 14.**

3.6 Tratamiento de la infección crónica por VHB

Una vez hecho el diagnóstico de HVB crónica puede recurrirse al algoritmo de manejo general propuesto por la AASLD (2007) para definir la terapia. **Figuras 2 y 3.**

En una muy reciente y completa guía de recomendación alemana (2007)⁵³, 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 (> 10⁴ copias/mL) si presentan:

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

En esta última guía, si los pacientes tienen menos de 10⁴ copias/mL se controlan con exámenes cada 6-12 meses y si el paciente es un cirrótico con carga viral detectable (ADN-VHB positiva), el paciente se trata con antivirales orales (entecavir o tenofovir). Esta conducta⁵³ simplifica la conducta terapéutica tradicional y parece razonable. Además,

incorpora a terapia a un número importante de pacientes en riesgo de muerte por causa hepática (insuficiencia hepática y hepatocarcinoma), que según las guías americanas actuales (AASLD 2007) no habrían cumplido requisitos para ser tratados (27-70%)^{68,69}.

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% de los pacientes adultos inmunocompetentes con hepatitis aguda por VHB se recuperan espontáneamente. La hepatitis aguda grave o severa se define cuando, en el curso de una hepatitis aguda, el valor de la protrombina cae a menos de 40%, lo que se denomina insuficiencia hepática. Cuando se agrega encefalopatía al cuadro anterior se denomina hepatitis fulminante (“acute liver failure”). Menos del 1% de las hepatitis aguda por VHB se presentan como hepatitis aguda grave o fulminante. Más del 95-99% de los adultos con hepatitis aguda por VHB se recuperan y seroconvierten a anti-HBsAg sin terapia antiviral⁶.

Algunas personas con hepatitis aguda grave pueden beneficiarse del tratamiento con análogos nucleósidos. Existen reportes exitosos con el uso de lamivudina a nivel internacional y en Chile^{46,70}. En base a estos estudios y recomendaciones de expertos, se recomienda el uso de antivirales en hepatitis aguda grave o fulminante, utilizado por períodos cortos como lamivudina, tenofovir o entecavir, dada su 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 disminución de la carga hasta su 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 6 meses después de seroconversión a anti-HBeAg, en los que no pierden el HBsAg⁴⁶.

Figura 2. Manejo de hepatitis crónica HBeAg positiva
(Adaptado de referencias 8, 48)

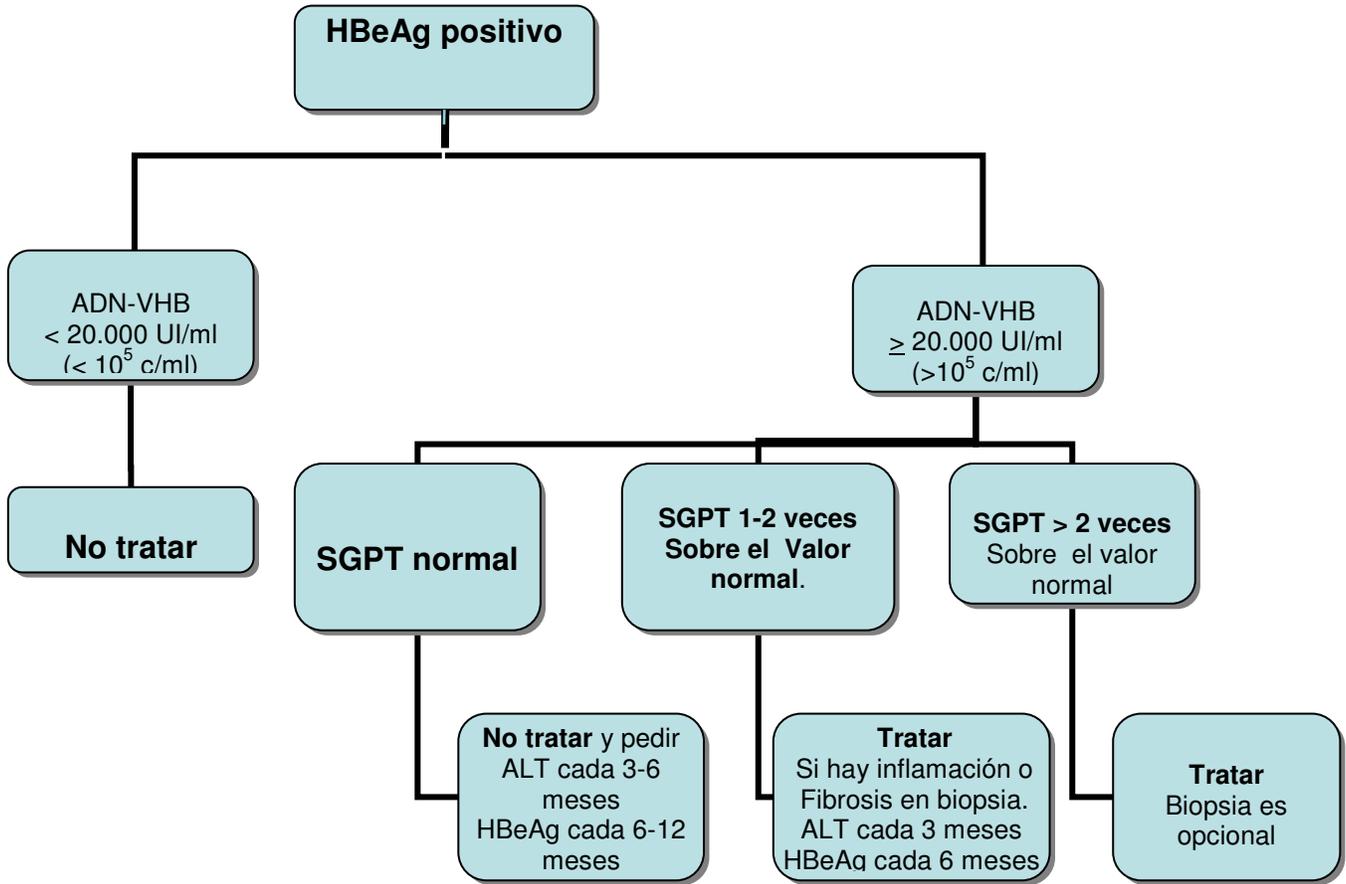
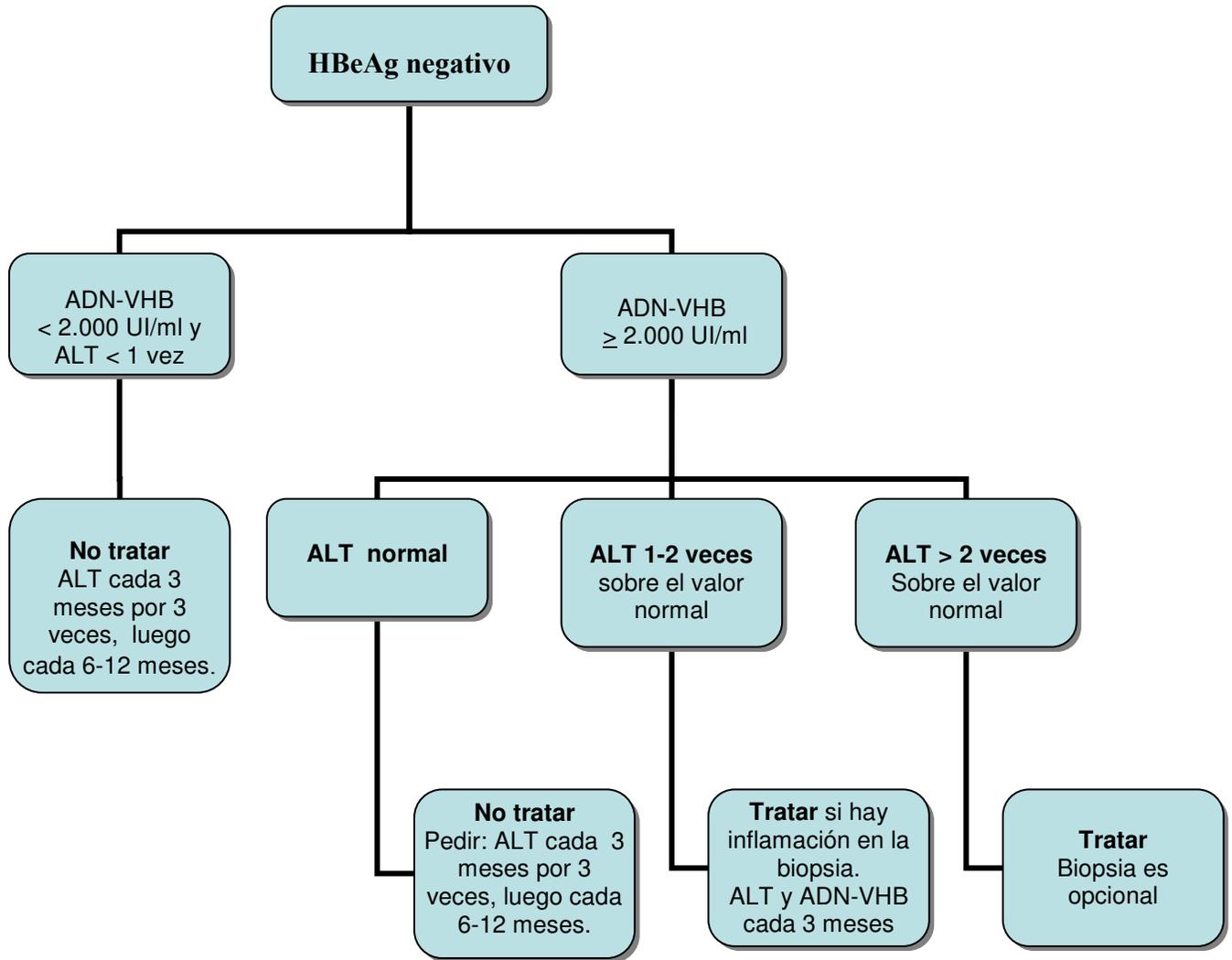


Figura 3. Manejo de la hepatitis crónica HBeAg negativa.
(Adaptado de referencias 8, 55).



3.8 Tratamiento de la infección por VHB en cirróticos

La historia natural antes de la aparición de tratamientos antivirales efectivos demostraba que la sobrevida a 5 años de la cirrosis compensada por VHB alcanzaba a 84% y de la cirrosis descompensada era entre 14-35%^{48,71,72}. También se describe que la sobrevida 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%^{71, 73, 74}.

La supresión de la replicación viral en pacientes con cirrosis por VHB, sugiere que puede mejorar la sobrevida y también se describe beneficio en disminuir el riesgo de aparición de carcinoma hepatocelular⁴⁵.

La recomendación actual es tratar la cirrosis compensada con actividad replicativa activa con ADN-VHB ≥ 2.000 UI/mL⁴⁸, no considerando necesariamente el valor de las aminotransferasas, ya que en la cirrosis compensada muchas veces están normales o mínimamente alteradas⁴⁶. Se ha sugerido más recientemente la posibilidad de tratar a todos los pacientes cirróticos compensados o no, sin importar la carga viral, pero en este caso la evidencia de beneficio es más escasa⁴⁸.

En el caso de cirrosis descompensada, definida como los pacientes que tienen complicaciones como ascitis, encefalopatía hepática o hemorragia por hipertensión portal, la recomendación es de tratamiento antiviral y derivación para trasplante hepático. La sobrevivencia de estos pacientes es menos de 5% a 5 años sin tratamiento ni trasplante. El uso de interferón en estos pacientes está contraindicado por el riesgo de empeorar aún más su condición y efectos adversos severos. En algunos pacientes es posible obtener una mejoría progresiva de la función hepática e incluso retirar de la lista de espera de trasplante hepático. El tipo de evidencia y recomendación de tratamiento para cirrosis por VHB, en las guías europeas es de tipo B1⁴⁶.

En cuanto a la elección del antiviral, los análogos de nucleósidos son la elección ya que el interferón alfa pegilado puede ocasionar descompensación de la cirrosis y los efectos adversos son más frecuentes y severos. En la cirrosis descompensada el interferón está contraindicado. Sin embargo el Peg-interferón- α podría ser una alternativa en casos de cirrosis inicial Child-Pugh A compensada^{46, 48}.

Los análogos de nucleótidos que están recomendados como primera línea por las guías americana y europea son el entecavir y el tenofovir, por su mejor potencia antiviral tanto para HBeAg positivo como para HBeAg negativo, como por su bajo perfil de toxicidad y baja aparición de resistencia.

El entecavir y tenofovir han sido ensayados como monoterapia demostrando ser mejores que adefovir y lamivudina en su potencia de supresión viral y su baja aparición de resistencia. La telbivudina tiene un perfil de resistencia intermedio pero hay menos evidencia en cirrosis, con respecto de los estudios con pacientes con hepatitis crónica por VHB^{46, 48}.

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 de una biopsia hepática por un patólogo entrenado antes de considerar una terapia antiviral. **Grado de recomendación B⁵**
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 B⁴⁶**
 - 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 A⁴⁶**
 - 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**⁴⁶

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**^{8, 46}.
4. En ausencia de contraindicación para el procedimiento, se recomienda realizar una biopsia hepática 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 transaminasas 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 transaminasas. **Grado de recomendación A**^{5, 8, 46}
5. Se recomienda realizar la biopsia hepática en pacientes mayores de 40 años y con transaminasas normales. **Grado de recomendación B**⁵
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 o por hallazgo de várices en la endoscopia, 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**^{5, 8, 46}
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**⁵
8. Los pacientes con replicación viral, pero con niveles repetidamente normales de transaminasas no deben ser tratados, excepto en casos de fibrosis avanzada o cirrosis. Estos pacientes requieren un seguimiento clínico, bioquímico y tamizaje de hepatocarcinoma cada al menos 6 meses. **Grado de recomendación A**^{5, 8}
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**⁴⁷
10. Se debe considerar el tratamiento antiviral en aquellos pacientes con hepatitis crónica VHB con transaminasas persistentemente elevadas (> 2 veces lo normal), y con carga viral ADN-VHB mayor a 2×10^4 UI/ml (10^5 copias/ml) si fuesen HBeAg positivos o carga mayor a 2×10^3 UI/ml (10^4 copias/ml) si fuesen HBeAg negativos. **Grado de recomendación A**⁵
11. Más recientemente las Guías Alemanas (2007) han recomendado el tratamiento en todos los pacientes con VHB con carga > 10^4 copias/ml, en presencia de ALT > 2 veces lo normal o fibrosis (\geq F2 en histología) o con riesgo de hepatocarcinoma, sin importar si son HBeAg positivos o negativos **Grado de recomendación B**⁴³
12. El tratamiento VHB se debe iniciar lo antes posible en casos de descompensación hepática. **Grado de recomendación B**⁵
13. Los pacientes con VHB crónica (sean HBeAg positivos o negativos) con una biopsia que demuestre necro-inflamación o fibrosis significativas, deben ser considerados para tratamiento aún cuando tengan una carga viral baja (ADN-VHB < a 2×10^4 UI/ml) o transaminasas normales. **Grado de recomendación B**⁵
14. Los pacientes con hepatitis crónica HVB pueden ser tratados con:
 - a) Interferón convencional (5-10 mU, 3 veces a la semana sc) o Peg-interferón- α 2a (90-180 μ g/semana sc), entecavir (0,5 mg/día oral), adefovir (10 mg/día oral, telbivudina (600 mg/día oral) o lamivudina (100 mg /día oral). **Grado de recomendación A**

- b) En casos de descompensación hepática inminente, se recomienda el uso de lamivudina (Grado B), entecavir o telvibudina. *Grado de recomendación C.*
15. La lamivudina es un antiviral más económico, pero que se asocia a elevadas tasas de resistencia en monoterapia. **Grado de recomendación A⁴⁶**
16. Durante la terapia, se recomienda la monitorización de ALT, HBeAg y/o carga viral al menos cada 3 meses. **Grado de recomendación A⁵**
17. Se recomienda la monitorización de la función renal en los pacientes en tratamiento con adefovir. **Grado de recomendación A⁵**
18. Durante la terapia con interferón o Peg-interferón debe monitorizarse los posibles efectos adversos conocidos. **Grado de recomendación A⁵**
19. Al término del tratamiento, debe medirse SGPT y la carga viral mensualmente por los primeros 3 meses para detectar una recaída precoz, y luego cada 3 meses (en cirróticos y en pacientes que permanecen HBeAg/ADN-VHB positivos) o 6 cada meses (para respondedores).). **Grado de recomendación B⁵**
20. 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 B⁵**
21. Respecto a la duración de la terapia con interferones:
- a) Al usar interferón convencional, la duración recomendada del tratamiento es de 6 meses en pacientes HBeAg positivos. *Grado de recomendación B* y de al menos un año para HBeAg negativos. **Grado de recomendación A⁵**
- b) Para Peg-Interferón, la duración de la terapia es de 12 meses en HBeAg positivos y negativos **Grado de recomendación B y A respectivamente⁵**
22. En relación a la duración de la terapia en antivirales orales:
- a) 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 separadas por 6 meses (terapia de consolidación: 6 a 12 meses), para así maximizar la durabilidad de la respuesta antiviral **Grado de recomendación B⁵**
- b) 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 B⁵**
23. Para aquellos pacientes con VHB crónica que desarrollan:
- a) 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 B⁵**
- b) Resistencia a adefovir (si no hay uso previo de lamivudina), se recomienda la adición o cambio a lamivudina, telvibudina, o entecavir **Grado de recomendación B⁵**
- c) Resistencia a telvibudina, se recomienda la adición de adefovir **Grado de recomendación C⁵** o cambio a una terapia basada en interferón. **Grado de recomendación B⁵**
- d) Resistencia a entecavir, Se recomienda la adición de tenofovir. **Grado de recomendación C⁵**
24. 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 B⁴⁷**
25. Se debe tener 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**⁴⁷

26. Se recomienda el uso de estudios genéticos (genotipo) para evidenciar cepas mutantes. Esto permite diferenciar la no-adherencia de la emergencia de cepas resistente. El “rebote virológico” debe ser evaluado mediante estudios de resistencia antes de introducir nuevos antivirales. **Grado de recomendación C**⁴⁷
27. Los estudios de carga viral deben ser monitorizados cada 3 meses para permitir la detección precoz de resistencia viral en una fase en que la carga viral aún es baja. **Grado de recomendación B**⁴⁷

4. SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR VHB.

a. 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). Lo ideal es reducir al máximo la replicación viral idealmente bajo los límites de detección del RPC en tiempo real que es 10-15 IU/ml. La disminución sostenida a niveles no detectables disminuye el riesgo de resistencia a la terapia oral y aumenta la posibilidad de seroconversión de HBeAg positivo y pérdida de HBsAg⁸. 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 o 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) Antígeno e y anti antígeno e y antígeno de superficie (respuesta serológica)
- c) Carga viral del VHB (Respuesta virológica)
- d) Eventualmente con la histología.

En los pacientes HBeAg positivos que reciben antivirales orales, se recomienda controlar perfil hepático y mediciones de carga viral cada 6 meses, y 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 otros 6 a 12 meses más de tratamiento (“de consolidación”).

En los pacientes HBeAg negativos que reciben antivirales orales, se recomienda controlar 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 que sugiere aparición de resistencia antiviral. Probablemente la terapia oral debería continuar a permanencia en pacientes cirróticos.

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” los que no

disminuyen más de 1 log a los tres meses y tienen respuesta virológica si a los 6 meses los pacientes presentan una carga viral < 2.000 IU/ml.

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 PCR 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:

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.

Respondedores parciales:

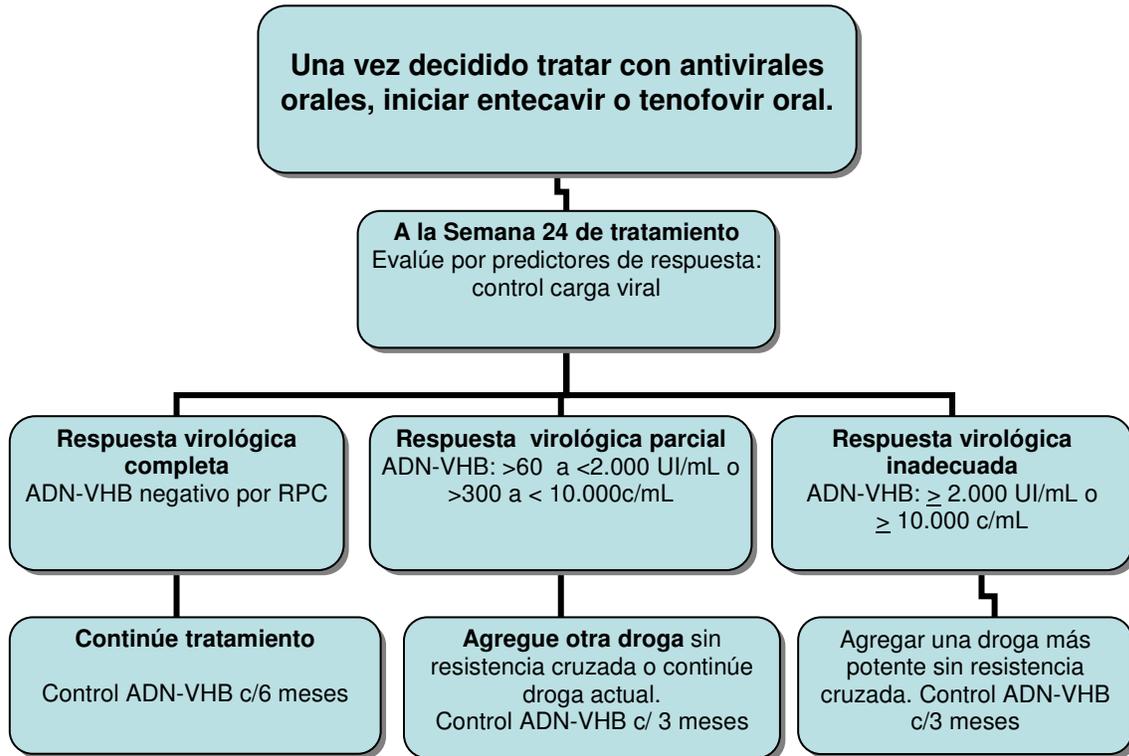
Si a los 3 y 6 meses son detectables las cargas virales: se puede cambiar o agregar un segundo fármaco; si es detectable a los 12 meses se debe agregar otro fármaco.

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).

Los pacientes tratados con Interferón que disminuyen menos de 1 log a los 3 meses deben ser considerados para cambio a análogos de nucleósidos.

La propuesta de E. Keeffe y cols⁴⁸ 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 corto-eficacia, se ha definido controlar intratratamiento a las 24 semanas con carga viral para definir en ese momento si ha habido respuesta viral o si es necesario agregar otro antiviral. (Figura 4). Si a las 24 semanas la carga viral es aún > 2.000 IU/mL, agregar otro fármaco más potente. De allí en adelante control de carga viral cada 6 meses.

Figura 4. Seguimiento intratratamiento de pacientes con hepatitis crónica por VHB que se tratan con antivirales orales ⁴⁸.



b. Pacientes con hepatitis crónica por HVB no tratados con antivirales.

En aquellos pacientes que no requieren terapia antiviral, la frecuencia de controles médicos y de laboratorio está en parte definida por la carga viral (ADN-VHB) y por la presencia o no de HBeAg.

- En aquellos pacientes con HBeAg positivo y con transaminasas normales: se recomienda controlar transaminasas cada 3-6 meses, HBeAg cada 6-12 meses y si se alteran las transaminasas durante el seguimiento debe controlarse la carga viral ADN-VHB para determinar si se requiere terapia antiviral.
- En aquellos pacientes con HBeAg negativo, con transaminasas normales y carga viral ADN-VHB menor a 2.000 UI/ml se recomienda controlar transaminasas cada 1-3 meses por el primer año y si persisten normales disminuir la frecuencia de controles a cada 3-6 meses. Si las transaminasas se elevan, se recomienda medir carga viral ADN-VHB para determinar si ha ocurrido un cambio en la fase de la enfermedad y decidir si ahora se requiere terapia antiviral.
- En aquellos pacientes con HBeAg negativo, transaminasas normales y carga viral ADN-VHB mayor a 2.000 UI/ml debe considerarse una biopsia hepática para definir la presencia de enfermedad hepática significativa que pueda requerir terapia antiviral. Controlar transaminasas cada 1-3 meses por el primer año, y si persisten normales, disminuir la frecuencia de los controles a cada 3-6 meses. Si las transaminasas se elevan se sugiere medir la carga viral ADN-VHB para determinar si hubo cambio en la fase de la enfermedad y si se requiere terapia antiviral.
- A todos ellos: ecografía abdominal de seguimiento y pesquisa de hepatocarcinoma cada 6-12 meses.

5. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB EN NIÑOS

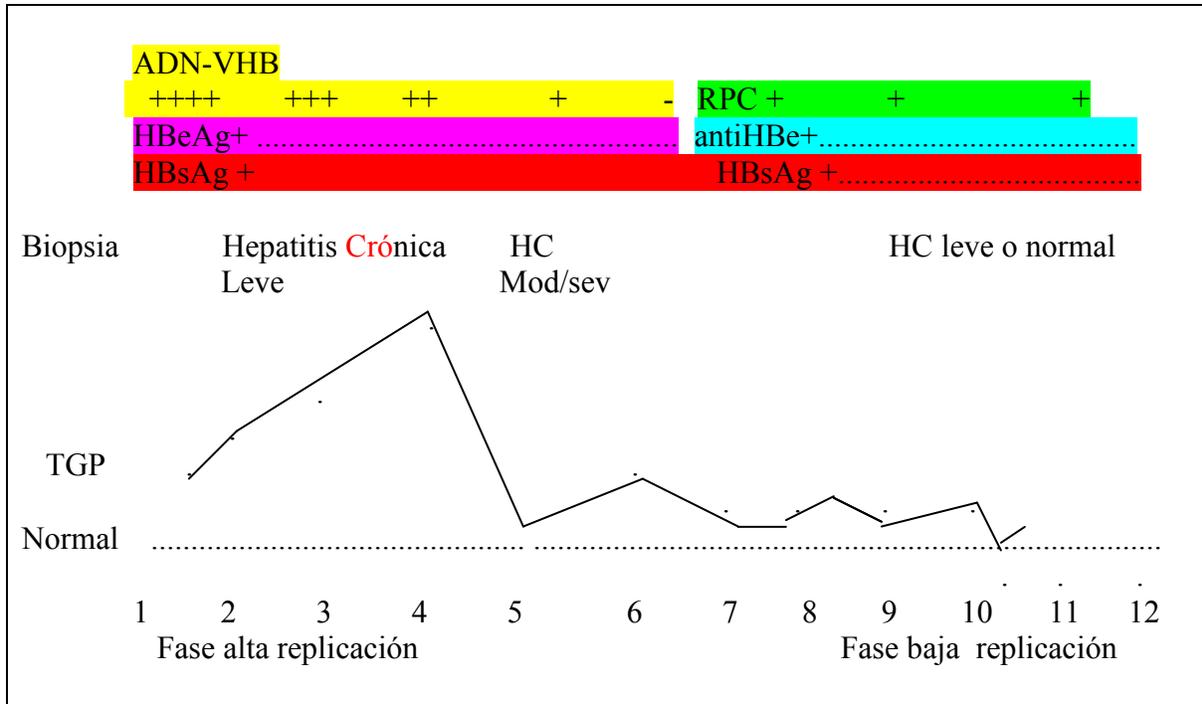
A lo largo de la infección crónica por virus de hepatitis B se observa una relación dinámica cambiante en el tiempo entre el virus y el huésped. La secuencia esquemática consiste en tres fases sucesivas: alta replicación, inmunoeliminación, baja replicación, y en algunos casos reactivación⁵⁶.

La mayoría de los niños con hepatitis B son detectados sin tener síntomas y cuando existen, son inespecíficos como anorexia o dolor abdominal transitorios. En la primera consulta más del 80% se encuentra en **fase de inmunotolerancia** (o replicativa HBeAg positiva), y en el seguimiento posterior se observará paso espontáneo **a fase no replicativa**. En esta fase hay disfunción hepática y lesiones inflamatorias en la biopsia, siendo su duración es variable, generalmente inferior a 10 años. En los niños infectados vía vertical hay inicialmente tolerancia del sistema inmune, observándose transaminasas normales y mínimas lesiones histológicas a lo largo de meses o años y su duración puede ser hasta la edad adulta. Luego de un tiempo variable se perderá la tolerancia y la enfermedad en fase replicativa se acompañará de disfunción hepática.

La fase de inmunoeliminación se caracteriza por descenso de la carga viral, que precede a la negativización de HBeAg (desaparición de HBeAg) y aparición de anti-HBe (seroconversión e), asociado a citólisis intensa, empeoramiento histológico y disfunción hepática.

La fase de baja replicación o estado de portador de HBsAg inactivo, se caracteriza por no detectarse ADN en suero mediante hibridación, aunque sigue estando presente en niveles menores a 10^5 copias/ml, que si son detectables por técnicas de PCR. Ha desaparecido el antígeno e y ha aparecido anti-HBe. El descenso de la carga viral se asocia a normalización de la función hepática, o con mínimas alteraciones ocasionales, atribuible a menor expresión de marcadores virales en la membrana del hepatocito. En la biopsia hay regresión de las lesiones con fibrosis de grado variable, como consecuencia de la inflamación previa. En esta fase parte del genoma del VHB, la que codifica el HBsAg, está integrada al genoma del hepatocito ocurriendo abundante producción de HBsAg, detectable en suero y hepatocitos. Alrededor de un 0.5% anual llega a eliminar el marcador HBsAg (resolución de la infección, con aparición de anti.HBs).

Fase de reactivación: luego de un tiempo de normalidad funcional con anti-HBe+ en alrededor de 1 a 3% anual reaparece disfunción asociada a un nivel replicativo del virus mayor, con DNA-VHB mayor a 10^5 copias/ml. Puede ocurrir con virus salvaje o más frecuentemente por mutación viral manteniendo anti-HBe positivo (hepatitis crónica HBeAg-), se ve en 5% de los niños.



Cada portador tiene características individuales en cuanto a la duración y lesión hepática concomitante de cada fase, sería la clave que explicaría distintos tipos de lesiones histológicas.

En el seguimiento de los niños se observa el paso espontáneo a fase no replicativa con una tasa anual global de 10 a 13%.

La probabilidad de seroconversión a anti-HBe+ en un plazo corto es poco predecible en cada individuo, estadísticamente aumenta a mayor intensidad de la disfunción, mayor lesión inflamatoria y menor concentración de ADN-VHB.

La seroconversión acumulada antes de los 18 años de edad varía entre 70 y 85%. La fase replicativa dura en promedio 7 años. En los niños que adquieren la infección vía vertical alrededor del 50% llegan a la edad adulta en fase replicativa. Alcanzando la fase no replicativa (negativización de HBeAg), la mayoría de los niños logra en 1 año normalización de transaminasas.

El objetivo del tratamiento se basa en la acción de los fármacos de reducir la fase de replicación viral (HBeAg+) asociada a disfunción hepática y así prevenir el desarrollo de hepatopatía grave, y en el efecto de mejoría funcional e histológica que se asocia al descenso de la carga viral durante el tratamiento con antivirales y mejorar al paciente con hepatopatía grave, y sólo excepcionalmente es curativo.

Hasta los 18 años de edad el riesgo acumulado de cirrosis es de 3-5% y de hepatocarcinoma es de 1-4%.

El efecto farmacológico ocurre en un porcentaje variable de pacientes y puede resultar en eliminación completa de la infección, reducción del tiempo de inflamación en fase de alta

replicación, acelerando el proceso de seroconversión y en normalización bioquímica en hepatitis HBeAg+ o HBeAg- por supresión de la transcripción de ADN-VHB

Los fármacos aprobados en niños son el interferón- α , lamivudina y adefovir^{75,76}.

5.1. Pacientes pediátricos susceptibles de tratamiento

El objetivo del tratamiento en los niños es acortar la fase de replicación que está asociada a disfunción hepática. (Nivel de evidencia I). Estos niños son los que presentan alta replicación viral (ADN-VHB mayor a 10^5 copias/ml) asociado a HBeAg positivo. El beneficio del tratamiento puede ser transitorio o no lograrse.

Se deben considerar las características del paciente para evaluar ventajas o inconvenientes del tratamiento y elegir el más apropiado. Previo a decidir tratamiento debe conocerse el patrón de evolución de las cifras de transaminasas y niveles de ADN-VHB por un período de 6 a 12 meses y realizar biopsia hepática.

Está indicado el tratamiento en niños con^{75,76}.

1. Lesión histológica o funcional grave.
2. Elevación de transaminasas notable y persistente.
3. Elevación de transaminasas mantenidas, entre 2 y 5 veces el valor normal y persistente, al menos por 6 meses.

Interferón- α

Se administra por vía subcutánea o intramuscular de 5-6 MU/M², máximo 10 MU, 3 veces por semana, durante 6 meses. En niños con elevación de TGP de cualquier grado se logra una seroconversión de anti-VHBe de 33% contra un 10% de seroconversión espontánea en el plazo de 1 año y un 20% de los respondedores elimina el HBsAg en los 5 años siguientes, situación que rara vez se aprecia en los pacientes controles. Tendrán mejor respuesta los con mayor elevación de SGPT, niveles de ADN-VHB medios o bajos y/o lesiones histológicas con inflamación periportal.

Los efectos adversos más frecuentes se ven en el primer mes de tratamiento, manejados con tratamiento sintomático (fiebre, artralgias, cefalea dolor muscular, aftas y reactivación de herpes bucal). Hay baja de peso durante el primer mes y enlentecimiento del crecimiento durante el tratamiento. Disminución de leucocitos y neutrófilos, que revierte con disminución de la dosis. Poco frecuente aparece trombopenia, depresión, alopecia, diarrea, arritmias, hipertrigliceridemia. En casos aislados induce fenómenos de autoinmunidad como anemia hemolítica, tiroiditis, hepatitis autoinmune.

Está contraindicado en menores de 2 años, trasplantados renales o hepáticos ya que puede inducir rechazo del órgano, citopenias, enfermedades autoinmunes, insuficiencia cardíaca, arritmias significativas, insuficiencia renal, epilepsia, trastornos neurológicos, trastornos psiquiátricos, enfermedad hepática descompensada y cirrosis compensada.

Vigilancia del tratamiento: control clínico y de laboratorio (hemograma, pruebas hepáticas cada 1 ó 2 semanas en el primer mes de tratamiento y luego una vez al mes hasta el término del tratamiento. TSH, T4 y marcadores de autoinmunidad a la mitad y final del tratamiento. La eficacia se vigila cada 1 ó 2 meses midiendo el nivel de ADN-VHB y marcadores virales.

5.2. Antivirales orales: En niños hay estudios sólo con lamivudina y adefovir.

Lamivudina

Se administra una vez al día en dosis de 3 mg/kg, dosis máxima de 100 mg/día. Duración del tratamiento: a) hasta 4 a 6 meses después de lograr seroconversión o b) un tiempo fijo (12 meses) o c) indefinido mientras el paciente tenga beneficio bioquímico y virológico. La seroconversión aumenta al prolongar el tiempo de tratamiento a 2 años, pero está asociado a un aumento de la tasa de resistencia por mutación viral (22% al primer año, 55% a los 2 años y 64% a los 3 años, por aparición de mutantes YMDD). No se describen efectos adversos.

Adefovir

La dosis depende de la edad del niño, entre 2 y 6 años la dosis es de 0.3 mg/kg/día, entre 6 y 11 años dosis de 0.25 mg/kg/día y a partir de los 12 años dosis de 10 mg/día. Debe corregirse la dosis si existe alteración de la función renal.

Ocurre seroconversión en un 16% a las 48 semanas de tratamiento comparado con un 5% en el grupo control de un estudio. Efecto antiviral óptimo (ADN-VHB indetectable por PCR y normalización de transaminasas) se observó en un 23% de los menores de 12 años (comparado con 0% en controles). En las 48 semanas de tratamiento no se detectaron mutantes resistentes y no hubo efectos adversos. El tratamiento debe mantenerse por 6 meses luego de lograr la seroconversión, para evitar recaídas.

Tratamiento combinado interferón más lamivudina

Tiene como objetivo mejorar la tasa de seroconversión y disminuir la tasa de mutantes YMDD, pero pierde el beneficio de la ausencia de efectos adversos de la monoterapia con lamivudina. No se ha demostrado mayor tasa de seroconversión en estudios en adultos con relación a cada fármaco aislado.

El tratamiento aceptado actualmente en niños es con interferón- α y lamivudina.

La indicación de terapia y los fármacos a usar en la hepatitis crónica B deben ser revisadas cada 2 años por estar muchos fármacos en distintas etapas de estudio.

Recomendaciones de terapia en pacientes pediátricos con hepatitis crónica por VHB

- Los niños con elevación de transaminasas entre 1 y 2 veces el valor normal pueden ser considerados para tratamiento, según el nivel de ADN-VHB e histología, sin embargo, generalmente tienen baja respuesta a fármacos y opcionalmente pueden ser observados. **Grado de recomendación A**
- La dosis recomendada de lamivudina para niños es de 3 mg/kg/día con un máximo de 100 mg /día **Grado de recomendación A⁸**
- *La dosis recomendada de Interferón-alfa para niños es de 6 MU/m², tres veces a la semana, con un máximo de 10 MU* **Grado de recomendación A⁸**
- No se debe indicar tratamiento en los niños con transaminasas normales. **Grado de recomendación A**

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 TH en estos pacientes con buenas tasas de sobrevida post-trasplante (85% sobrevida a un año) y bajas tasas de re-infección del injerto^{79,80}. 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).

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. 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. Esta consideración ha llevado al uso de nuevos antivirales con menores tasas de resistencia antiviral (entecavir, adefovir, etc).

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 sobrevida del paciente trasplantado cercanas a 85% a 5 años, con mínimas tasas de resistencia viral y a un costo mucho más razonable⁸².

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 habitual⁸². 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 costo⁸³.

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 inicial⁸⁴. 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 cirrótico (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 > 10UI/L)^{85,86}. 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 vacunados⁸⁷. 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^{88, 89}.

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.

Recomendaciones en 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^{90, 91}.

- Se recomienda el uso de análogos nucleósidos 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 B⁵**
- Se recomienda el uso combinado de un antiviral oral (lamivudina) asociado a IgHB en dosis variable para aquellos pacientes trasplantados por VHB. Puede usarse el esquema norteamericano (10.000 UI iv de mayor costo) o el esquema Asia-Pacífico de dosis reducidas de IgHB i.m (400-800 UI i.m diarias por una semana, seguidos de 400-800 UI i.m. mensuales a permanencia). Ambos esquemas se asocian a excelentes resultados en términos de sobrevida del paciente, evitando la re-infección del injerto. Más recientemente la lamivudina ha ido reemplazándose por antivirales orales de mayor potencia y con menos tasas de resistencia antiviral (entecavir o tenofovir). **Grado de recomendación B⁵**. Alternativamente puede considerarse el uso de profilaxis continua con lamivudina y adefovir. **Grado de recomendación B⁵**
- La sustitución tardía de IgHB (más de 12 meses post-TH) por monoterapia con adefovir (u otro antiviral de adecuada potencia y baja resistencia) se asocia a una profilaxis segura y costo-efectiva. **Grado de recomendación B⁵**
- 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 A⁵**
- Los receptores que reciben un hígado de un donante Anti-HBcore positivo deben recibir profilaxis prolongada con lamivudina o IgHB. **Grado de recomendación C⁵**. Más recientemente se está usando entecavir o tenofovir (en vez de lamivudina) por su menor tasa de resistencia antiviral.

7. MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB

Las manifestaciones extrahepáticas se asocian a la infección crónica por el VHB y en general son poco frecuentes. El compromiso de otros órganos se origina por el depósito de complejos inmunes, puede detectarse la presencia de autoanticuerpos y enfermedades de tipo autoinmune. Otros mecanismos involucrados son replicación directa fuera del hígado, inducción de anticuerpos local y reacción con antígenos tisulares por autoanticuerpos⁹².

Estas manifestaciones incluyen la glomerulonefritis, crioglobulinemia, panarteritis nodosa (PAN) y polineuritis, que contribuyen a la mortalidad y morbilidad de estas infecciones^{93,94}. No existe relación entre un determinado genotipo y estas manifestaciones⁹⁵. Puede haber compromiso cutáneo, articular y neurológico.

La glomerulonefritis es más frecuente en niños, sexo masculino en su mayoría. El antecedente de una enfermedad hepática es raro, por lo general las pruebas hepáticas son normales. La incidencia de esta manifestación varía de 0.1 a 25%^{94,96}.

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 inmunohistoquímica⁹⁶. La manifestación más frecuente es síndrome nefrótico, los hallazgos en la biopsia hepática son variables⁹⁷. La mayoría tiene disminución de los niveles de C3 y C4. En niños es más frecuente la glomerulonefritis membranosa y en adultos la membranoproliferativa⁹⁸.

La glomerulonefritis presenta resolución espontánea en el seguimiento, 85% a 2 años y 95% de 2 a 5 años. La resolución de la enfermedad coincide con la seroconversión de HbeAg, rara vez van a la cronicidad. En adultos en cambio la resolución es más lenta y puede progresar a falla renal. El compromiso renal puede revertirse con tratamiento con Interferón estándar por 6-12 meses^{94,96,99,100}.

La crioglobulinemia se encuentra hasta en 40-60% de la infección por VHB¹⁰¹. 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. Sin 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 renal¹⁰².

Las manifestaciones hematológicas son trombocitopenia, agranulocitosis y anemia plástica. La anemia aplásica se asocia a VHA, VHB y hepatitis no A-no B, se presenta hasta varias semanas o meses después del episodio agudo¹⁰³. La trombocitopenia desaparece después de la recuperación del cuadro viral y no existe un tratamiento específico.

La 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, ha sido asociado a la presencia de HBeAg.

La asociación entre VHB y PAN se reporta con mayor frecuencia en EUA y Europa, donde la infección se adquiere más tardíamente. En Asia donde la forma de transmisión perinatal

es de mayor importancia, es poco frecuente. No existe relación entre el grado de compromiso hepático y la severidad de la vasculitis¹⁰⁴⁻¹⁰⁷. Las manifestaciones clínicas son similar a personas 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 órganos¹⁰⁴⁻¹⁰⁷. El tratamiento convencional de la PAN con corticoides, inmunosupresores y plasmaféresis tiene un efecto deletéreo en la replicación viral. El uso de interferón estándar ha mostrado beneficio en casos aislados con negativización del ADN-VHB, persistencia de HBsAg y HBeAg y clara mejoría de los síntomas. La asociación de interferón y plasmaféresis ha demostrado ser efectiva. Otros esquemas son vidabirina y plasmaféresis, interferón y lamivudina, interferón y famciclovir, lamivudina, interferón y corticoides por un corto período. La duración del tratamiento es de 6-12 semanas¹⁰⁴⁻¹⁰⁷.

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 positivo¹⁰⁸.

Manifestaciones articulares

En la fase aguda puede presentarse artritis en forma intermitente o persistente, rara vez ocasiona destrucción articular. Puede haber poliartitis asimétrica con lesiones cutáneas asimétricas. Se ha descrito asociación con polimialgia reumática y polimiositis⁹².

Manifestaciones neurológicas

Se ha descrito polineuropatía y asociación con Síndrome de Guillain-Barré, que no ha sido demostrado en forma significativa¹⁰⁹.

Recomendaciones de manejo en pacientes con manifestaciones extrahepáticas:

- 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**⁴⁶
- Los pacientes con manifestaciones extrahepáticas por VHB pueden ser tratados con análogos nucleósidos o Peg-interferón- α . **Grado de recomendación B**^{46, 53}
- Los pacientes con glomerulonefritis deben ser tratados preferentemente con Interferón (α - 2a ó 2b), que se asocia a remisión clínica y virológica en hasta un 50% de los pacientes tratados. **Grado de recomendación B**⁴⁶
- Los pacientes con PAN deben ser tratados con Interferón asociado a lamivudina porque se asocia a remisión virológica hasta en un 65% de los pacientes. **Grado de recomendación B**¹¹⁰
- Con los antivirales de mayor potencia y menores tasas de resistencia, como entecavir y tenofovir, se esperan resultados iguales o superiores a los descritos, sin embargo, aún no hay reportes publicados. Independiente de la terapia escogida hay consenso en que estos pacientes deben ser tratados. **Grado de recomendación B**⁴⁶

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)^{111,112}. 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 VHB¹¹³. 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-HBsAg¹¹⁴.

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 otros factores (transaminasas, carga viral, imágenes, etc), 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^{115, 116}.

9. VHB EN EMBARAZADAS

El manejo de la embarazada con hepatitis por VHB que requiere terapia o que ya está en tratamiento previo al embarazo es un dilema clínico. Si la paciente está con terapia antiviral y se embaraza hay que analizar caso a caso y evaluar el riesgo de suspensión de terapia versus el riesgo de teratogenicidad. Las opciones son suspender la terapia si no es perentorio seguir el tratamiento; o eventualmente se puede cambiar a fármacos con categoría B para uso durante el embarazo (telbivudina y tenofovir) hasta el parto y luego cambiarse a su tratamiento previo o continuar con la terapia si está con fármacos de categoría B. Las categorías de riesgo fetal por exposición a drogas durante el embarazo están definidas por la FDA. Estas categorías se basan en estudios clínicos:

- **Categoría A** significa que hay estudios adecuados en mujeres embarazadas que no han mostrado riesgo para el feto en el primer trimestre del embarazo - y no hay evidencia de riesgo en trimestres posteriores.
- **Categoría B** se refiere a que en animales no han mostrado efectos adversos sobre el feto, pero no hay estudios clínicos adecuados en mujeres embarazadas.
- **Categoría C** implica que hay estudios en animales que han mostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios clínicos adecuados en mujeres embarazadas y así la droga puede ser útil en mujeres embarazadas a pesar de sus riesgos potenciales. El Interferón está contraindicado en el embarazo por su efecto antiproliferativo.

La transmisión perinatal es la causa más frecuente de adquirir la infección por el VHB en zonas endémicas. El 90 % de los recién nacidos de madre portadoras del VHB (HBsAg/HBcAg) quedan como portadores crónicos^{5,8}. Todas las embarazadas deberían realizarse una determinación de HBsAg. Si resultan positivas se debería realizar una carga viral, ya que ésta se correlaciona con el riesgo de contagio. En un estudio se

demonstró que cargas virales $>10^7$ copias/ml se infectaban 28% de los recién nacidos a pesar de ser vacunados, disminuyendo a 13 % si durante el tercer trimestre del embarazo se utilizaba lamivudina.

Los antivirales orales (lamivudina, adefovir y entecavir) han sido catalogados en categoría C para uso en embarazadas. Telbivudina y tenofovir son fármacos categoría B^{5,8}. Esta clasificación se refiere a riesgo de teratogenicidad en estudios pre-clínicos. Recientemente se demostró que en embarazadas con HBsAg positivas y con alta carga viral, el uso de lamivudina en el tercer trimestre asociado a vacuna y gammaglobulina en el recién nacido disminuye significativamente el riesgo de contagio al recién nacido. Aparentemente también se podría usar entecavir y tenofovir. **Grado de recomendación B**

Recomendaciones en la embarazada con hepatitis crónica por VHB:

- El embarazo se considera generalmente una contraindicación para las drogas disponibles, sin embargo el uso de análogos nucleósidos durante el embarazo debe ser considerado si los beneficios son mayores que los riesgos **Grado de recomendación C**⁵³

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

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 y de la hepatitis B por el screening del VHB y VHC en productos sanguíneos¹²² y también por la reducción del uso de transfusiones por la disponibilidad de eritropoyetina recombinante para el manejo de la anemia en pacientes hemodializados¹²³. 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 HD¹²⁴.

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.

El impacto en la morbilidad y mortalidad del VHB en diálisis es aún controversial. Menos del 5% de los pacientes infectados por VHB en diálisis mueren a causa de enfermedad hepática¹²⁷. Sin embargo, se ha demostrado en algunos estudios que la mayor incidencia de carcinoma hepatocelular acortaría la sobrevida de estos pacientes^{128,129}. 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 general¹²⁷.

Luego del trasplante renal, la sobrevida 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 hepatocelular¹³⁰.

En la hepatitis crónica por VHB, en pacientes que reciben trasplante renal, la sobrevida 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 alternativa¹²⁷.

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^{131, 132}. 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 actualidad¹³³.

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 crónica¹²⁷. 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 hepática¹²⁷. 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 HD¹³⁴. 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 hepática¹³⁵. Sin embargo, los pacientes con cirrosis tienen un 35% mayor mortalidad que los pacientes sin cirrosis en diálisis¹²⁷.

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 pacientes¹²⁷.

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 mortalidad¹²⁷.

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 VHB¹²⁷. 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.

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 inmunes⁹². 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 VHB⁴⁷. Se han publicado solo casos aislados de beneficio de enfermedad renal asociada a infección por VHB, tratados con lamivudina¹³⁶. El adefovir se asocia a deterioro de la función por lo que debe ser evitado. Todos análogos de nucleósidos que se usan en el tratamiento de hepatitis crónica por VHB deben ser ajustados por función renal⁴⁷.

El objetivo del tratamiento antiviral en pacientes con VHB en HD, es intentar la erradicación viral y evitar que la progresión de la enfermedad. En los pacientes candidatos a trasplante renal, se intenta evitar la aparición de cirrosis y cáncer. 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 aminotransferasas¹²⁷. 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^{138, 139}.

El interferón- α es mal tolerado en HD y no puede utilizarse después del trasplante renal, por se asocia a mayor incidencia de rechazo agudo celular¹²². 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^{48,139}. En estos casos el entecavir o tenofovir podrían ser la elección, pero existe poca o nula experiencia en HD y trasplante renal^{46,48}. Otros antivirales aprobados para VHB, como la telbivudina aún debe estudiarse en pacientes con insuficiencia renal crónica en HD.

Las dosis habitualmente utilizadas de vacuna recombinante intramuscular para pacientes adultos en HD es un calendario de cuatro dosis doble (40 μ gramos) a los 0, 1, 2 y 6 meses. Se han descrito múltiples factores que ocasionan una respuesta inmunológica subóptima con la vacuna para VHB en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal¹⁴⁰

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

Recomendaciones de terapia en pacientes con insuficiencia renal o trasplantados renales:

- La indicación de terapia antiviral es la misma para pacientes en diálisis que para pacientes con función renal conservada **Grado de recomendación C**⁵³
- Una terapia antiviral oral debe preferirse debido a las frecuentes comorbilidades del paciente en diálisis **Grado de recomendación C**⁵³.
- Un ajuste en la dosis del medicamento antiviral oral es necesario de acuerdo al grado de disfunción renal **Grado de recomendación A**⁵³
- El uso de interferón-alfa en post-trasplantados renales con hepatitis crónica por VHB, no se recomienda y está contraindicado, por el riesgo significativo de rechazo. **Grado de recomendación A**⁵³

11. VHB EN PACIENTES CO-INFECTADOS CON VIH

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 su capacidad de infectar es mayor¹⁴¹⁻¹⁴³. La infección por VHB afecta aproximadamente al 6-13% de los enfermos portadores de VIH.

La historia natural de la infección se ve influenciada de varias formas por la coinfección con VIH: mayor frecuencia de infección crónica, mayores niveles de viremia, mayor declinación de anticuerpos anti-VHB, mayor frecuencia de episodios de reactivación,

mayor riesgo y velocidad de progresión de la hepatitis VHB a cirrosis, mayor riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC)¹⁴⁴⁻¹⁴⁷.

El efecto de la infección por el VHB en la infección por VIH, está dada por el incremento de muertes relacionadas a enfermedad hepática y no habría un efecto directo de progresión de enfermedad por VIH¹⁴⁸.

La mayor velocidad de progresión de enfermedad, con menos inflamación, menor elevación de transaminasas y la probabilidad de presentarse con HBsAg negativo y anti-HBcore positivo (infección oculta), obligan a un mejor diagnóstico y monitoreo, utilizando además de la detección de HBsAg, la detección de anticuerpos anti-HBcore y determinaciones seriadas de ADN-VHB para decidir el inicio de la terapia¹⁴⁹⁻¹⁵⁰.

El uso de biopsia hepática en pacientes con coinfección e indicación de tratamiento de VHB o VIH, no se considera necesaria, reservándose esta estrategia o el uso de mediciones indirectas de fibrosis hepática (elastometría o fibrotest) cuando se disponga de ellas, a los individuos sin clara indicación de terapia, de acuerdo a las recomendaciones de esta guía en mono infectados con VHB y las particularidades en coinfectados con VIH.

Los objetivos del tratamiento de la VHB son similares en mono y coinfección: suprimir la replicación del VHB y así prevenir el desarrollo o progresión de la enfermedad hepática hacia la cirrosis y sus complicaciones (insuficiencia hepática y hepatocarcinoma)¹⁵¹

De los 7 medicamentos aprobados por la FDA en EUA, para el tratamiento de la VHB crónica, son los considerados en la terapia de la coinfección, lamivudina (3TC) y tenofovir (TDF), a los que se agrega la emtricitabina (FTC), aprobada por la FDA en infección por VIH y no aún en VHB, pero que tiene actividad supresiva y de resistencia similar a 3TC.

Tabla 5.

En caso de indicación de terapia de VHB y no de VIH, las alternativas son elegir entre usar drogas sin actividad para el VIH, por el riesgo de resistencia cruzada y posterior pérdida de actividad con la terapia antirretroviral (TAR), o lo considerado más práctico y que es la recomendación en esta guía, es iniciar precozmente TAR, utilizando esquemas con al menos dos drogas activas contra ambos virus, como son las combinaciones de 3TC o FTC con TDF. En casos en que por alguna razón se deba evitar la terapia para la infección VIH, se debe actuar de acuerdo a lo señalado en la primera alternativa.

Las indicaciones para iniciar terapia para VHB son en general similares para mono y coinfectados (alteración en nivel de transaminasas, niveles de ADN-VHB >20,000 IU/mL para pacientes HBeAg-positivos y >2,000 IU/mL para HBeAg-negativos y actividad necro-inflamatoria en la biopsia), no obstante, debido a la ya mencionada mayor velocidad de progresión de la HVB en coinfectados con VIH, se recomienda por grupos de expertos, considerar el inicio de terapia a cualquier nivel de carga viral VHB, especialmente ante elevación persistente de transaminasas no explicada por otra causa y /o actividad inflamatoria y fibrosis en biopsia hepática¹⁵¹.

Una vez iniciada la terapia para VHB en co-infectados, ésta se debe considerar más que curativa, supresiva, 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 co-infectados con VIH y no se propone en esta guía como indispensable de controlar^{152, 153}.

La rápida aparición de nueva información respecto al diagnóstico, terapia y pronóstico de la coinfección VIH/VHB, nos obliga a una revisión constante de los resultados de nuevos ensayos e investigaciones en curso, para adaptar nuestro manejo a la aparición de evidencia al respecto¹⁵².

Recomendaciones de manejo de hepatitis crónica por VHB en pacientes VIH.

- Todo individuo con infección por VHB debe ser estudiado para descartar la infección VIH/SIDA. **Grado de recomendación A**
- Todo individuo VIH positivo debe ser estudiado para VHB con detección de HBsAg, anti-HBcore total y en caso de ser positivos cualesquiera de los anteriores, con medición de carga viral para VHB **Grado de recomendación A**
- La biopsia hepática en coinfección VHB y VIH, se reserva para individuos sin indicación de terapia de ambos virus, como parte de la evaluación de su estado de enfermedad **Grado de recomendación C**
- En caso de falla de TAR, se deberán ajustar los esquemas según las guías nacionales en uso, manteniendo la cobertura para VHB, en la medida que haya respuesta, medida por carga viral ADN-VHB. En caso de falla de TAR y de terapia para VHB, se ajustarán los esquemas según las drogas y esquemas señaladas en las guías nacionales para mono-infectados por VIH y VHB. **Grado de recomendación B⁸**
- La terapia para VHB en coinfección con VIH, debe mantenerse de por vida en pacientes en TAR activa sobre VHB. **Grado de recomendación D**
- Para pacientes en los cuales se planifique el tratamiento para ambos VHB y VIH, se recomienda en uso de terapias efectivas para ambos virus; usando esquemas de antiretrovirales que tengan al menos dos drogas con actividad sobre VHB (especialmente la combinación lamivudina con tenofovir o emtricitabina con tenofovir) **Grado de recomendación B⁸**
- Para pacientes que no están en tratamiento con TAR, o que no se anticipa en un futuro mediato el uso de TAR, el tratamiento contra VHB (si estuviese indicado) debe incluir antivirales no dirigidos a VIH, como el Peg- Interferón-alfa o el adefovir. A pesar que el tenofovir no está dirigido contra el VIH, no se recomienda su uso en esta situación **Grado de recomendación B⁸**

11.1 Coinfección por VHB y VHC en pacientes VIH.

La prevalencia de infección por VIH y más de un virus de hepatitis (B y C), es baja, pero mayor que en población VIH negativa¹⁵⁴.

En estos casos, los virus de HB y HC, presentan una inhibición recíproca, predominando uno de ellos en actividad, lo que puede variar en el tiempo^{155,156}. Habitualmente predomina el VHC sobre el VHB¹⁵⁷.

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^{158, 159}.

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 D**

11.2 Coinfección de hepatitis por VHB y VHC.

La coinfección VHB/VHC no es una situación tan infrecuente, pues ambas infecciones son frecuentes 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^{160, 161}.

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 fulminante¹⁶².

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 de qué forma iniciar la terapia, aunque no hay muchos trabajos que evalúen dicha terapia^{163, 164}.

Recomendación de tratamiento:

- 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 C⁵³**
- 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, debe considerarse inicialmente el tratamiento con Peg-interferón α 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 C⁵³**

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

Los pacientes con hepatitis crónica por VHB o portadores inactivos, sometidos a un estado de inmunosupresión prolongado (especialmente los que contienen altas dosis de corticoides; quimioterapia; anticuerpos monoclonales contra TNF- α , linfocitos T o B (como infliximab y rituximab), pueden presentar una reactivación de la hepatitis viral (20-50% casos) que puede ser grave, fulminante e incluso letal¹⁶⁵⁻¹⁷⁰. Esta situación puede verse tanto en pacientes HBsAg positivo como HBsAg negativo con anti-HBc positivo y anti-HBs positivo, situación esta última que es infrecuente y se ha descrito en menos de 5% (serorreversión). La mayor frecuencia de reactivación de infección por VHB se ha observado en pacientes con linfomas, cáncer de mama, hepatocarcinoma y trasplantados de precursores hematopoyéticos, menos frecuentemente se ha reportado en cáncer de la esfera otorrinolaringológica y pulmón y también en personas HBsAg positivo post quimioembolización trans-arterial para hepatocarcinoma. Clínicamente puede presentarse como leve elevación de transaminasas hasta hepatitis fulminante y muerte, pero la gran mayoría son asintomáticos.

De esta forma, todos los pacientes que serán sometidos a tratamientos inmunosupresores intensivos, y los donantes y candidatos a trasplante de médula ósea, deben ser evaluados para infección por VHB previa o actual (controlar: HBsAg, anti-HBsAg, anti-HBc total y eventualmente niveles de ADN-VHB). Si el paciente es negativo para la serología de VHB debe ser vacunado, e idealmente completar el esquema de vacunación antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor (uso de esquema acortado). Debe vacunarse a los pacientes que tengan anti-HBc positivo, sin otros marcadores de infección por VHB.

En aquellos pacientes con anti-HBc positivo aislado (HBsAg negativo) no es recomendable el uso habitual de terapia antiviral, por el bajo riesgo de reactivación viral. El riesgo estimado de reactivación de hepatitis B bajo inmunosupresión (ej. quimioterapia usando rituximab), es de cerca de 3%^{53,168}. Deberán realizarse controles seriados de pruebas hepáticas y HBsAg (cada 1-3 meses) e iniciar terapia antiviral en caso de reactivación de la infección por VHB.

La administración prolongada de antivirales orales (lamivudina u otros más potentes) a pacientes portadores HBsAg que sean candidatos a quimioterapia o terapia inmunosupresora, preferiblemente de 2 a 4 semanas antes de la terapia, puede prevenir la reactivación vírica. El tratamiento antiviral debe mantenerse durante todo el período de inmunosupresión y sólo eventualmente suspenderse unos 6-12 meses tras volver a su condición inmune previa, con estudio previo de carga viral y evaluación riesgo/beneficio¹⁶⁸. La lamivudina es el único antiviral que ha sido estudiado como tratamiento profiláctico de reactivación de infección en este contexto, pero podrían también ser usados adefovir y entecavir, especialmente en pacientes que se planifique un tratamiento inmunosupresor o quimioterápico mayor a 12 meses de duración, por el riesgo de aparición de resistencia viral en caso de uso de Lamivudina. Se prefiere usar lamivudina y entecavir por su rápido inicio de acción y ausencia de nefrotoxicidad. Interferón no debería usarse debido a su efecto depresor de la médula ósea y el riesgo de reactivación agudas (flares).

Recomendación de tratamiento:

- Todo paciente que será sometido a alguna terapia inmunosupresora (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. **Grado de recomendación B⁸**
- Se recomienda terapia antiviral para los portadores de VHB al comienzo de la quimioterapia para un cáncer o durante un tratamiento inmunosupresor transitorio.
 - Los pacientes con un nivel basal de ADN-VHB < 2.000 UI/ml o 10⁴ copias/ml, deben comenzar tratamiento antiviral para VHB 1 semana antes del inicio y mantenerlo hasta por 6 meses de finalizado el tratamiento inmunosupresor o quimioterápico. **Grado de recomendación C⁸**
 - Los pacientes con alto nivel basal de ADN-VHB (> 2.000 UI/ml o 10⁴ copias/ml) deberían continuar tratamiento hasta lograr un estado de inmunocompetencia y cumplir las mismas metas de respuesta antiviral que en los inmunocompetentes (normalización de ALT y supresión del ADN-VHB; asegurando una respuesta sostenida/mantenida). **Grado de recomendación B⁸**
 - Lamivudina 100 mg/día (I) o Telbivudina (III) pueden usarse si la terapia inmunosupresora será corta (< 12 meses) y el nivel basal de la carga viral es negativo. Adefovir o entecavir son preferidos, si la terapia inmunosupresora programada es mayor a 12 meses de duración. **Grado de recomendación B⁸**
 - El Interferón alfa debe evitarse por sus efectos supresores de la médula ósea. **Grado de recomendación B⁸**

- En pacientes con HBsAg negativo, pero antiHBcore positivo (con o sin antiHBs positivo) no se recomienda tratamiento antiviral profiláctico en forma general, pero debería iniciarse si hay reactivación de la infección por VHB. Debe medirse AST/ALT y HBsAg cada 2 o 3 meses, y en caso de pacientes de alto riesgo, medir niveles de ADN-VHB. **Grado de recomendación B**⁵³
- Una infección por hepatitis B, no es una contraindicación para un trasplante de médula ósea, si se han tomado las medidas terapéuticas y preventivas de rigor **Grado de recomendación B**⁵³

13. TRANSMISIÓN VERTICAL DE VHB. USO DE INMUNOGLOBULINA Y VACUNA.

La transmisión vertical es la forma de transmisión predominante en los países de muy alta prevalencia (mayor de 8% de portadores crónicos de VHB). El virus de hepatitis B puede ser transmitido, en la mayoría de los casos, en el momento del parto por contacto con sangre, secreciones o líquido amniótico, pero también puede ocurrir transmisión in útero, aunque rara vez, y ocurriría por microroturas en la placenta^{8,171}. La placenta impide el paso del VHB completo y del HBsAg. El tipo de parto no influye en el riesgo de transmisión¹⁷¹.

Durante el embarazo y parto debe evitarse los procedimientos que puedan comprometer la función de barrera de la placenta y en el recién nacido evitar todo tipo de procedimiento que facilite la entrada del virus como gasometría y monitores en calota. La lactancia materna debe instaurarse en los casos que han recibido adecuada profilaxis de transmisión de VHB. El riesgo de infección del recién nacido, está directamente relacionado con el nivel de ADN-VHB materno y con estado de HBeAg, siendo este último un factor de alto riesgo de transmisión vertical¹⁷²⁻¹⁷³.

En las mujeres con HBeAg el antígeno pasa la placenta y puede detectarse en 60% de los recién nacidos. En los niños no infectados, el antígeno es transferido y deja de detectarse entre los 6 y 12 meses de vida. El paso transplacentario de HBeAg puede ser causa de alta cronicidad de la hepatitis B y de la evolución inmunotolerante cuando hay transmisión vertical del VHB de madres HbeAg positivas¹⁷²⁻¹⁷⁴.

Entre el 80 y 95% de los hijos de madres con HBeAg positivo adquirirán la infección si no se administra profilaxis, en cambio, con profilaxis la infección perinatal se reduce a cifras de entre 8 y 30%, y la tasa de evolución a la cronicidad, en ambos grupos, es de 90%. Los hijos de madre anti-HBe positivo, alrededor de un 20% adquirirá la infección, la que habitualmente es autolimitada, pero esta condición conlleva el riesgo de presentar una hepatitis B fulminante, lo que podría sugerir que la madre albergue un mutante pre-core que es capaz de mayor replicación de la habitual en presencia de anti-HBe o también podría explicarse por no haber ocurrido paso de antígeno e durante el embarazo, ya que se considera que este antígeno sería un posible inductor de tolerancia en el lactante¹⁷⁵⁻¹⁷⁷.

Se deberá evaluar la portación de VHB en las embarazadas que estén dentro de los grupos de riesgo: **Grado de recomendación A**

- Mujeres con riesgo ocupacional: médicos, dentistas, enfermeras clínicas, técnicos de laboratorio, personal de unidades de diálisis.

- Mujeres que vivan en instituciones y las funcionarias que atiendan a personas con deficiencia mental.
- Mujeres sometidas a hemodiálisis, transfundidas con productos sanguíneos alguna vez.
- Mujeres con contactos intrafamiliares y compañeros sexuales con portación de virus B.
- Viajeras a lugares de alta endemia y con estadías prolongadas.
- Adictas a drogas por vía parenteral, usuarias de drogas ilícitas.
- Mujeres con parejas bisexuales.
- Mujeres con más de un compañero sexual en los últimos 6 meses, trabajadoras sexuales o con antecedentes de ETS.
- Mujeres con compañeros sexuales que hayan estado en presidio.
- Mujeres con tatuajes y piercing.

La prevención de la transmisión vertical se hará una vez conocido el estado de portación de VHB de la madre. La presencia o ausencia de HBeAg no modifica la pauta recomendada de profilaxis en el recién nacido.

Para evitar eficazmente la transmisión de VHB debe administrarse una dosis de gammaglobulina específica (0.5 ml, equivalente a 100 U) y la primera dosis de vacuna anti hepatitis B, ambas dentro de las primeras 12 horas de vida, administradas en dos sitios anatómicos distintos. **Grado de recomendación A**

En los niños sometidos al esquema de profilaxis de transmisión vertical debe medirse anti-HBs entre los 9 y 12 meses de vida. **Grado de recomendación C**

Si no se ha logrado inmunidad adecuada (título de anti-HBs debe ser mayor de 10 mUI/ml) deben ser sometidos a nuevo esquema de vacunas hepatitis B. Aún dando profilaxis con HBIg y vacuna para evitar la transmisión vertical, en madres con muy alto nivel de DNA-VHB existe un porcentaje de 20 a 25 % de niños que se infectará pese a la profilaxis.

Consideración especial debe tenerse frente a la ocurrencia de hepatitis aguda B durante el embarazo, ya que por ocurrir altos niveles de DNA VHB hay alta posibilidad de transmisión, especialmente, si ocurre en el primer trimestre del embarazo.

En los países con prevalencia entre un 2 y 7% (media) existe la transmisión horizontal intrafamiliar, y se describe en estos casos que presentarán hepatitis crónica un 30-50 % de los lactantes, un 30% de los menores de 3 años y un 2 a 10 % de los mayores de 5 años y los adultos (1). En este grupo los varones son más proclives a presentar hepatitis crónica B. En los niños debe considerarse que la transmisión es intrafamiliar, ya sea vertical u horizontal.

Otras formas de transmisión en la edad pediátrica son: por transfusiones de sangre y/o productos sanguíneos de portadores no detectados en screening en Bancos de Sangre, por piercings o tatuajes y la vía sexual.

Coordinación de vacuna e inmunoglobulina al momento del parto.

Una vez detectada la embarazada con HBsAg +, deberá coordinarse, para el momento del parto la disponibilidad de gammaglobulina anti-VHB hiperinmune.

14. 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^{178,179}. La verdadera incidencia de los accidentes es desconocida, porque no todos los eventos son notificados, alrededor de 30-50% de los episodios¹⁸⁰.

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 o más días de trabajo¹⁸¹.

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 y VIH¹⁸².

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 atención¹⁸³.

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^{184, 185}.

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^{186, 187}.

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 cefaloraquídeo, líquido sinovial, saliva, semen, sudor. La mayoría de estos fluidos no transmite en forma tan eficiente al VHB, a pesar de contener HBsAg¹⁸⁸. El VHB es capaz de sobrevivir una semana en sangre seca en superficies al medio ambiente¹⁸⁹. La prevalencia de VHB en el personal de salud en el país es 0,7%¹⁷.

Es necesario optimizar la cobertura de vacunación en el personal de salud, promover y reforzar esta indicación¹⁸³. 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 2002¹⁸⁴.

Riesgo de adquirir VHB

Los riesgos son sanitarios y no sanitarios¹⁹⁰

- a. *Sanitarios*: Uso de material inyectable no estéril, vial multidosis contaminado, cirugías, contaminación de heridas por guantes contaminados, endoscopías, uso de material quirúrgico no desechable, agujas de acupuntura no desechable.
- 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%^{186, 191}.

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 mucosas¹⁹³. 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 VHC¹⁸⁸.

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

- a. Si el accidentado está vacunado con 3 dosis, se debe solicitar medición de títulos de anticuerpos contra HbsAg:
 - Si el título es **>10 mUI/ml**, se considera como respondedor. No se realiza intervención ni refuerzo de la vacuna.
 - Si el título es **< 10 mUI/ml**, se considera no respondedor. Se debe indicar una dosis de IgHB 0,006 ml/k o 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 horas¹⁹³. No se conoce la eficacia posterior a los 7 días¹⁸⁸.
- b. Si el accidentado tiene al menos 2 dosis de vacuna, debe medirse los títulos de anticuerpos. Si es **< a 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 universales en la atención de todo paciente ambulatorio u hospitalizado¹⁸⁴.

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 > a 2000 UI/ml o 3.3 log₁₀ 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^{46,194}. **Grado de recomendación B**

La clave de la prevención es la vacunación que está disponible desde el año 1981^{195, 196}, lo ideal es mantener coberturas > a 85% en el personal de salud. Esta vacuna debería indicarse al momento del ingreso a 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^{197, 198}. **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 tratado¹⁹⁹. **Grado de recomendación A**

15. 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.

Se aplica por el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) a lactantes, 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.
- 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.

16. GRUPO DE TRABAJO

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. 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.

Grupo Guía Clínica Manejo y tratamiento de la infección por virus de la hepatitis B

Dr. Rodrigo Zapata L.	Gastroenterólogo de Adultos. Hepatólogo. Profesor Asociado de Medicina, Universidad de Chile, Area Oriente. Hospital del Salvador. Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo. Presidente Asociación Chilena de Hepatología Coordinador Grupo de Trabajo Guía Clínica.
Dra. Leonor Jofré M.	Pediatra Infectóloga. Laboratorio de Microbiología Clínica ISP
EU. Ana María San Martín V.	Enfermera. (Ex - Encargada de Unidad de Enfermedades Emergentes y Reemergentes. Departamento de Enfermedades Transmisibles. DIPRECE) MINSAL
Dra. Bessie Hunter M.	Pediatra. Hepatólogo. Jefa Unidad de Gastroenterología. Hospital Luis Calvo Mackenna Clínica Las Condes
Dr. Jaime Poniachik	Gastroenterólogo de Adultos. Hepatólogo. Profesor Asociado de Medicina. Hospital Clínico José Joaquín Aguirre, Universidad de Chile Clínica Santa María
Dr. Luis Miguel Noriega	Infectólogo de Adultos. Jefe Departamento de Medicina Clínica Alemana de Santiago. Universidad del Desarrollo
Dr. Jorge Contreras B.	Gastroenterólogo de Adultos. Hepatólogo. Hospital Padre Hurtado. Clínica Alemana de Santiago. Universidad del Desarrollo. Miembro Directorio Asociación Chilena de Hepatología
Dr. Fernando Gómez L.	Gastroenterólogo de Adultos. Hepatólogo. Hospital del Salvador. Miembro Directorio Asociación Chilena de Hepatología

Dr. Eliecer Villagra	Laboratorio de Virología ISP
Dra. Janepsy Díaz T.	Epidemióloga Departamento de Epidemiología División de Prevención y Planificación Sanitaria. MINSAL
Dra. Marisol Rivera	Jefe Departamento de Enfermedades Transmisibles. DIPRECE, MINSAL
Dra. María Dolores Tohá	Secretaría Técnica AUGE Ministerio de Salud

Diseño y diagramación de la Guía

Lilian Madariaga

*Secretaría Técnica GES
División de Prevención y Control de Enfermedades
Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud*

5.2 Declaración de conflictos de interés

No hay conflictos de interés en el desarrollo de esta guía clínica por parte de ningún colaborador.

5.3 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 (OMG), Europea (EASL), Asia-Pacífico, Canadiense, Alemana, Española, Holandesa, Latinoamericana (ALEH), Brasileña 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.

5.4 Formulación de las recomendaciones

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

5.5 Validación de la guía

Previo a su publicación, la guía fue sometida además a revisión por expertos:

- Hernán Iturriaga. Gastroenterólogo. Hospital San Boja Arriarán
- Dr. Javier Brahm Gastroenterólogo. Universidad de Chile.
- Dr. Alejandro Soza. Gastroenterólogo. Universidad Católica.

5.6 Vigencia y actualización de la guía

Plazo estimado de vigencia: 2 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.

17. TABLAS Y ANEXOS

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

Concepto	Definición
Hepatitis crónica virus B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HBsAg positivo por más de 6 meses ▪ ADN-VHB $>10^5$ copias/mL (> 20.000 UI/mL). Niveles algo menores se pueden ver en el paciente HBeAg negativo (10^4-10^5 copias/mL o 2.000-20.000 UI/mL). ▪ Elevación persistente o intermitente de transaminasas. ▪ Opcionalmente biopsia hepática que demuestre actividad necro-inflamatoria moderada a severa (índice de Knodell ≥ 4). ▪ Se subdivide en hepatitis crónica: HBeAg positiva y HBeAg negativa.
Portador inactivo del VHB	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HBsAg positivo por más de 6 meses ▪ HBeAg negativo y anti-HBe positivo ▪ ADN-VHB $<10^4$ copias/ml (< 2.000 UI/mL) ▪ Transaminasas persistentemente normales. ▪ Opcionalmente biopsia hepática con nula o mínima actividad necro-inflamatoria (Índice de Knodell <4).
Hepatitis B curada o resuelta	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HBsAg negativo ▪ Historia previa conocida de hepatitis B aguda o crónica o la presencia de anti-HBc positivo y/o anti-HBsAg positivo ▪ ADN-VHB indetectable, o niveles mínimos (mediante técnicas de RPC sensibles) ▪ Transaminasas persistentemente normales.
Exacerbaciones agudas de la hepatitis B ("flares")	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elevaciones transitoria de transaminasas (>10 veces el límite superior de la normalidad y >2 veces el valor basal)
Reactivación hepatitis B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reparación de actividad necro-inflamatoria hepática en un portador inactivo o en un paciente que tenía una hepatitis B resuelta
Aclaramiento HBeAg	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Desaparición de HBeAg en una persona previamente positiva para el HBeAg
Seroconversión HBeAg	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 $<1 \times 10^5$ copias/mL (< 20.000 UI/mL)
Seroreversión HBeAg	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reparación de HBeAg en una persona previamente HBeAg negativa y anti-HBe positiva
Resolución hepatitis B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Negativización de HBsAg. No hay evidencia bioquímica, virológica, ni histológica de hepatitis activa en el paciente.

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

1. Historia y examen físico

- Factores de riesgo de hepatitis viral (contactos sexuales, drogas endovenosas etc)
- Duración de la infección
- Vía de transmisión
- Factores de riesgo de infección VIH
- Historia de alcoholismo
- Co-morbilidad
- Historia familiar de hepatocarcinoma
- Evaluar a los miembros de la familia y parejas sexuales (HBsAg)
- Consejos generales de transmisión y prevención
- Vacunación anti VHB de parejas sexuales
- Planificación familiar

2. Exámenes previos al tratamiento

- Pruebas hepáticas repetidas, BUN, Creatinina.
- Hemograma-VHS y orina completa
- HBeAg y Anti-HBeAg
- Carga viral (ADN-VHB)
- Genotipo VHB
- Estudio VHC y HIV
- Tamizaje de hepatocarcinoma en pacientes alto riesgo (ecografía cada 6-12 meses)
- Biopsia hepática en casos seleccionados para evaluar grado inflamación y fibrosis. (especialmente en pacientes con transaminasas normales y de más de 35 a 40 años)

3. Seguimiento de los pacientes no considerados para terapia

- En pacientes HBeAg positivos con ADN-VHB ≥ 20.000 UI/mL y transaminasas normales:
 - Transaminasas cada 3-6 meses.
 - Considerar biopsia hepática y/o terapia si las transaminasas se elevan.
 - Pacientes HBeAg negativos con ADN-VHB > 2.000 UI/mL y transaminasas normales
- Transaminasas cada 3-6 meses
- Considerar biopsia hepática y/o terapia si las transaminasas se elevan
 - Portador crónico inactivo
- Transaminasas cada 6-12 meses.
- Si se elevan las transaminasas: evaluar ADN-VHB y excluir otras causas de enfermedad hepática.

Tabla 3. Puntaje de Knodell (HAI) para evaluar necro-inflamación y fibrosis en la biopsia hepática ⁵⁷.

Necrosis Periportal ± en puente	Intralobulillar	Inflamación portal	Fibrosis
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. Indicación de tratamiento en personas con VHB crónico HbsAg (+).

HBeAg	ADN VHB >20.000 UI/mL	SGPT	Cirrosis	Conducta y duración
+	+	<2 LN	No	No tratar / observación
+	+	>2 LN	No	Interferón (6-12 m), Entecavir (>1 año), o Tenofovir (>1 año)
-	+	>2 LN	No	Interferón (12 m), Entecavir (>1 año) o Tenofovir (>1 año)
-	-	Normal	Sí /No	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Compensada (no tratar), depende otros factores. ▪ Descompensada (tratar y trasplante)
+/-	+	>2 LN	Sí	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Compensada (interferón, Entecavir, Tenofovir) ▪ Descompensada (Entecavir / Adefovir indefinido) ▪ Pre y post-transplante hígado (Lamivudina, Adefovir, Entecavir)

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

Parámetros clínicos y bioquímicos	Puntos asignados		
	1	2	3
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

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

Tabla 6. Medicamentos antivirales aprobados en el tratamiento de HVB

Droga	Nombre comercial	Aprobación FDA, Pacientes	Tipo droga	Dosis y vía administración
Interferón alfa-2b	Intron® A (Schering)	1991 En adultos y niños	Inmunomodulador	10 millones UI/ 3v /semana o 5 Millones UI/semana sc por 16-24 semanas
Peg-Interferón Alfa-2a y 2b	Pegasys® (Roche) alfa2a PegIntron® (Schering) alfa2b	2005 En adultos	Inmunomodulador	PEG IFN alfa-2a: 180 ug/sem, sc x 48 sems PEG IFN alfa-2b: 1-1,5 ug/Kg/sem, sq x 48 sems.
Lamivudina	Epivir® (Glaxo-Smith-Kline)	1998 En adultos y niños	Análogo nucleósido	100 mg/día oral
Adefovir dipivoxil	Hepsera® (Gilead)	2002 En adultos	Análogo nucleótido	10 mg/día oral
Entecavir	Baraclude® (Bristol-Myers Squibb)	2005 En adultos	Análogo nucleósido	▪ 0,5 mg/día oral ▪ 1mg/día oral (en resistencia a Lamivudina).
Telbivudina	Tyzeka® (Idenix/Novartis)	2006 En adultos	Análogo nucleósido	600 mg/día oral
Tenofovir	Viread® (Gilead)	2008 En adultos	Análogo nucleótido	300 mg/día oral

Tabla 7. Seroconversión de HBeAg, supresión viral y tasas de resistencia viral frente a la terapia prolongada en infección crónica por VHB ⁶²

Droga	HBeAg positivo		HBeAg negativo		Tasa de Resistencias		
	Seroconversión HBeAg		AND-VHB no detectable				
	Fin de tto	Post-tto	Fin de tto	Post-tto	A 1 año	A 3 años	A 3 años
Alfa-Interferón	35%	30%	60%	35%	0%	-	-
Interferón alfa-2b	40%	35%	63%	19%	0%	-	-
Lamivudina	19%	12%	65%	10%	24%	53%	74%
Adefovir	12%	ND	51%	ND	0%	11%	28%
Adefovir en resistencia Lamivudina	20%	ND	19%	ND	6-18%	ND	ND
Entecavir	21%	ND	90%	ND	0,1%	0,4%	0,8%
Entecavir en resistencia Lamivudina	8%	ND	26%	ND	12%	25%	ND
Telbivudina	22%	ND	86%	ND	2-3%	ND	ND
Tenofovir	21%	ND	93%	ND	0%	ND	ND

Abreviatura: tto: Tratamiento; ND: No disponible.

Tabla 8. Resultados clínicos, bioquímicos y virales de medicamentos usados en la infección crónica por VHB ⁶²

Variable	Lamivudina	Adefovir	Entecavir	Peg-interferón alfa 2a	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
	52 sems	48 sems	48 sems	48 sems	52 sems	52 sems
• HBeAg (+)						
Supresión HVB-DNA/ 1 año	36-40%	21%	67%	25%	60%	80%
	41-75%	48%	68%	41%	60%	77%
Normalización ALT/ 1 año	15-17%	12%	21%	32%	22%	21%
Seroconversión HBeAg / 1 año	40-62%	53%	72%	41%	65-69%	74%
	70-80%	91%	82%	80-90%	80%	ND
Mejoría histológica /1 año	< 1%	0%	2%	3%	< 1%	3%
Durabilidad de la respuesta	5,5 log ₁₀ c/ml	3,5 log ₁₀ c/ml	6,9 log ₁₀ c/ml	4,5 log ₁₀ c/ml	6,4 log ₁₀ c/ml	6,2 log ₁₀ c/ml
Pérdida HBsAg / 1 año						
Disminución promedio carga viral (ADN-VHB)/1 año	60-73%	51-64%	90%	63%	88%	95%
	60-79%	72%	78%	59%	74%	79%
• HBeAg (-)						
Supresión ADN-VHB/ 1 año	41-68%	64%	70%	48%	66-69%	72%
	< 10%	<10%	ND	20-30%	ND	ND
	< 1%	0%	< 1%	4%	< 1%	0%
Normalización ALT/ 1 año	4,5 log ₁₀ c/ml	3,9 log ₁₀ c/ml	5 log ₁₀ c/ml	4,1 log ₁₀ c/ml	5,2 log ₁₀ c/ml	4,6 log ₁₀ c/ml
Mejoría histológica / 1 año						
Durabilidad de la respuesta						
Pérdida HBsAg / 1 año						
Disminución promedio carga viral (ADN-VHB) / 1 año						
Efectos adversos	Pocos	Potencialmente 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.

Tabla 9. Recomendación de la terapia inicial basado en características generales del paciente

Característica del paciente	Preferir Peg-Interferón	Preferir Análogo nucleósido (Entecavir o Tenofovir)
HBeAg	Positivo	Negativo
Genotipo VHB	A o B	C o D
ADN-VHB	$\leq 10^9$ copias/ml (2×10^8 UI/mL)	$> 10^9$ copias/ml (2×10^8 UI/mL)
SGPT-ALT	> 2 -10 veces lo normal	1-2 o > 10 veces lo normal
Gravedad del daño hepático	Compensado	Compensado o Descompensado

Tabla 10. Efectos adversos de Peg-Interferón- α en pacientes con VHB

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

Tabla 11. Ajuste de dosis de análogos nucleósidos según función renal ⁸

Clearance de creatinina (ml/min)	Dosis recomendada										
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lamivudina <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 50 • 30-49 • 15-29 • 5-14 • < 5 	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.										
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Adefovir <ul style="list-style-type: none"> • > 50 • 20-49 • 10-19 • Hemodiálisis 	10 mg/día. 10 mg día cada 2 días. 10 mg cada 3 días. 10 mg a la semana (post diálisis).										
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entecavir <ul style="list-style-type: none"> • > 50 • 30-49 • 10-29 • < 10 ó hemodiálisis o peritoneodiálisis ambulatoria continua. 	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; border-bottom: 1px solid black;">Primer tto.</th> <th style="text-align: left; border-bottom: 1px solid black;"><u>Lamivudina R.</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,5 mg/día.</td> <td>1 mg/día</td> </tr> <tr> <td>0,25 mg/día</td> <td>0,5 mg/día</td> </tr> <tr> <td>0,15 mg/día</td> <td>0,3 mg/día</td> </tr> <tr> <td>0,05 mg/día</td> <td>0,1 mg/día</td> </tr> </tbody> </table>	Primer tto.	<u>Lamivudina R.</u>	0,5 mg/día.	1 mg/día	0,25 mg/día	0,5 mg/día	0,15 mg/día	0,3 mg/día	0,05 mg/día	0,1 mg/día
Primer tto.	<u>Lamivudina R.</u>										
0,5 mg/día.	1 mg/día										
0,25 mg/día	0,5 mg/día										
0,15 mg/día	0,3 mg/día										
0,05 mg/día	0,1 mg/día										
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Telbivudina <ul style="list-style-type: none"> • > 50 • 30-49 • < 30 (sin diálisis) • Hemodiálisis 	600 mg/día 600 mg cada 2 días 600 mg cada 3 días 600 mg cada 4 días (post diálisis)										
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tenofovir <ul style="list-style-type: none"> • > 50 • 30-49 • < 30 (sin diálisis) • Hemodiálisis 	300 mg/día 300 mg/día 300 mg cada 3-4 días 300 mg cada 7 días (post diálisis)										

Tabla 12. Definiciones de términos relacionados a resistencia antiviral a nucleósidos orales ^{5, 8, 53, 62}

Término	Definición
Efecto antiviral	Es la reducción de al menos 1 log ₁₀ IU/ml de la carga viral con respecto a la basal en los primeros 3 meses de tratamiento.
Respuesta virológica	Disminución de la carga viral a niveles indetectables mediante técnicas sensibles de RPC, y pérdida del HBeAg en un paciente que era inicialmente HBeAg positivo.
Recaída virológica	Aumento en la carga viral de > 1 log ₁₀ IU/ml, tras discontinuar el tratamiento, en al menos dos mediciones, separadas por 4 semanas.
Falla primaria de tratamiento	Disminución < 2 log ₁₀ UI/mL de la carga viral con respecto a la basal en los primeros 6 meses de tratamiento. Esto no corresponde a una resistencia a tratamiento y generalmente se debe a una falta de adherencia a terapia.
Resistencia genotípica	Detección de poblaciones virales con sustituciones aminoacídicas en la región de la transcriptasa reversa del genoma VHB, que les confiere resistencia a drogas antivirales en ensayos fenotípicos. Estos casos se detectan habitualmente en pacientes con “rebote viral” virológico y en viremias persistentes intratratamiento.
Falla secundaria de tratamiento y progresión virológica.	Aumento confirmado de la carga viral de ≥1 log ₁₀ IU/ml (10 veces) sobre la cifra mínima (nadir), tras haber presentado una respuesta virológica durante un tratamiento antiviral prolongado. Se habla también de progresión virológica (“Virological Breakthrough”) cuando ocurre un rebote en los niveles de ADN-VHB sérico tras la aparición de resistencia genotípica.
Rebote viral	Aumento en la carga viral HVB-DNA a ≥ 20.000 UI/mL o sobre el nivel pretratamiento, después de haber alcanzado una respuesta virológica durante un tratamiento antiviral prolongado.
Rebote bioquímico	Aumento de transaminasas (SGPT o ALT) sobre el nivel normal, tras haber logrado una normalización de las transaminasas (respuesta bioquímica) durante un tratamiento prolongado.

Tabla 13. Resistencias cruzadas a diferentes antivirales de las cepas/variantes más frecuentes de resistencia ^{5, 8, 53, 62}

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 14. Opciones terapéuticas en pacientes con resistencia a antivirales ^{5, 8, 53, 62}

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

Pautas según recomendación de la AASLD

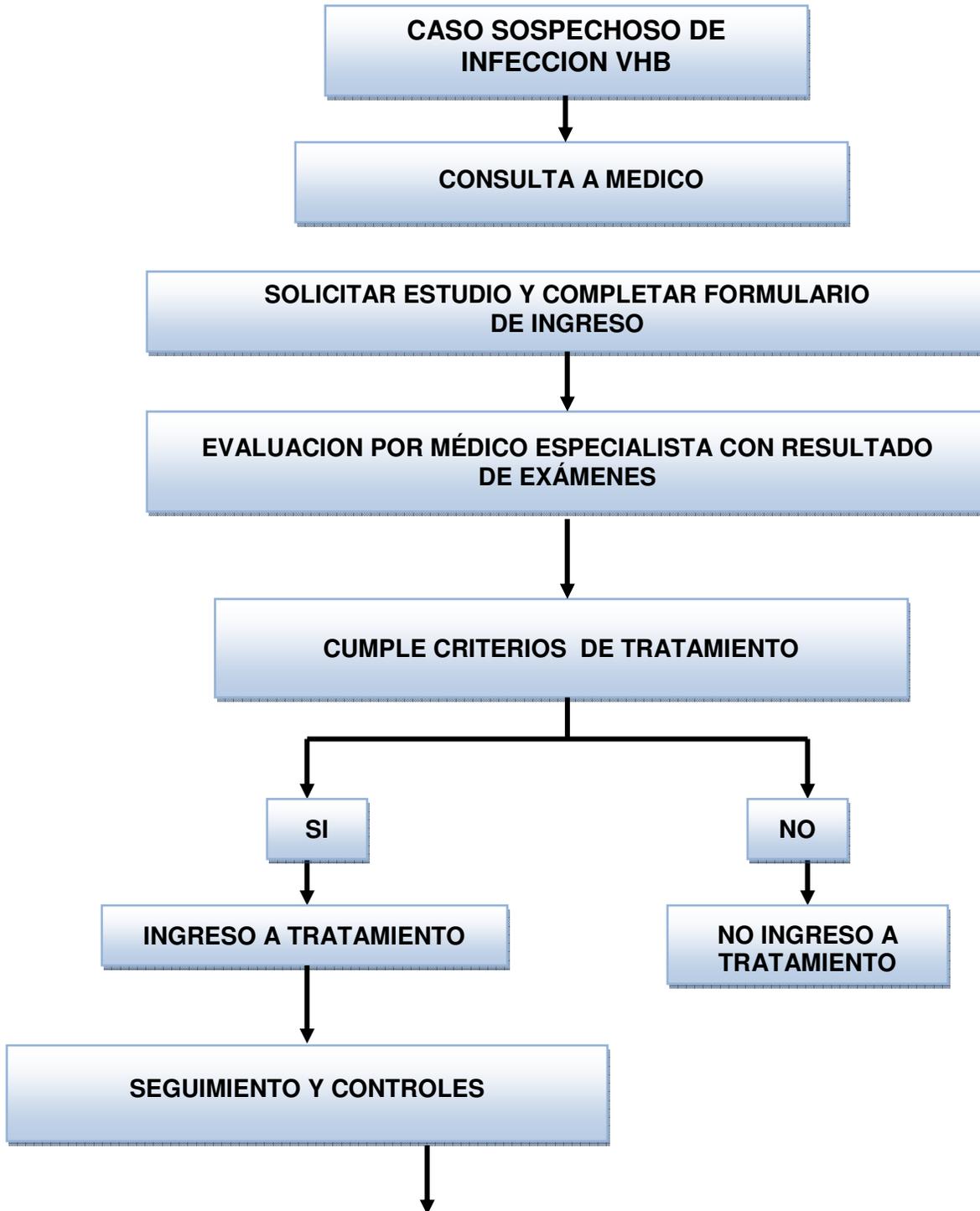
Nota: Preferir la opción terapéutica inicial

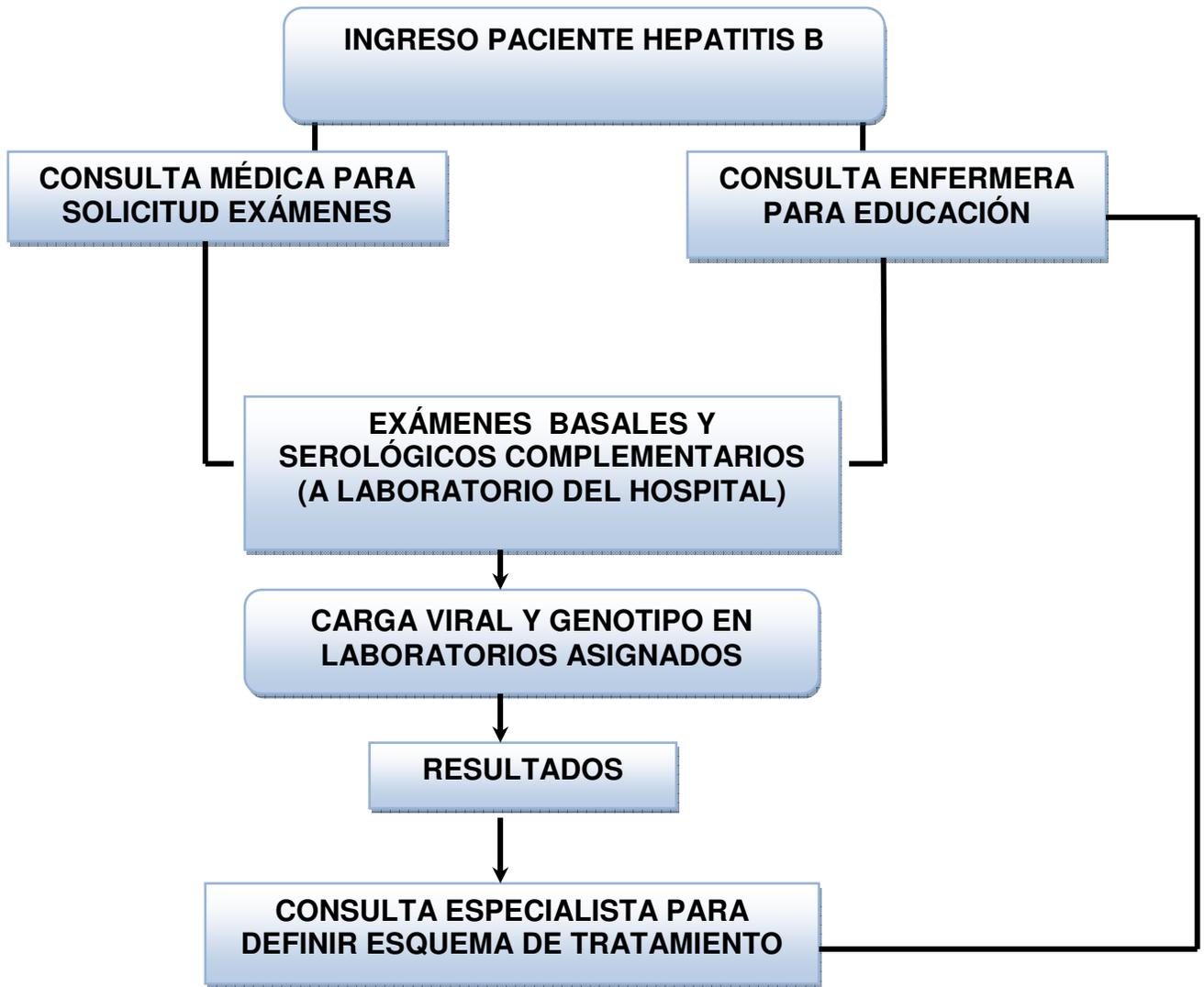
Tabla 15. Recomendaciones de tratamiento para la cirrosis por VHB (HBeAg positivo o HBeAg negativo)

ADN-VHB	Cirrosis	Estrategia tratamiento
< 2.000 UI/ml	Compensada	Puede elegir tratar u observar. Prefiera entecavir o tenofovir.
≥ 2.000 UI/ml	Compensada	Tratar Prefiera entecavir o tenofovir. Terapia por tiempo muy prolongado.
Cualquier nivel	Descompensada	Tratar Prefiera: entecavir o tenofovir Peg-interferón contraindicado Terapia de largo plazo (años o permanente). Enlistar para trasplante hepático

* Adaptado de Keeffe EB y cols. ⁴⁸

ANEXO 1. FLUJOGRAMA DE ATENCION DE PERSONAS CON VHB





ANEXO 2. Declaración enfermedades de notificación obligatoria (ENO)

GOBIERNO DE CHILE MINISTERIO DE SALUD		BOLETÍN DECLARACIÓN ENFERMEDADES DE NOTIFICACIÓN OBLIGATORIA (ENO)		EPIVIGIL Version 2.0
Nro. de Folio	0	1. SERVICIO DE SALUD	
Nro. Correlativo Local		2. ESTABLECIMIENTO	
5.		3. FICHA		
ApellidoPaterno	ApellidoMaterno	Nombres	4. RUT	- <input type="checkbox"/>
6. FECHA DE NACIMIENTO		7. SEXO	<input type="radio"/> 1 Masculino <input type="radio"/> 2 Femenino	
8.		9. COMUNA	
DIRECCION		10. TELEFONO	
11. DIAGNOSTICO		Código CIE10	<input type="text"/>	
13. CONFIRMACION DIAGNÓSTICA (MARQUE "1" DONDE CORRESPONDA)		12. FECHA PRIMEROS SINTOMAS (o primera consulta)		
		14. ANTECEDENTES VACUNACION		
1. CLINICA <input type="checkbox"/>	2. EPIDEMIOLOGICA <input type="checkbox"/>	3. FROTIS <input type="checkbox"/>	<input type="radio"/> 1 SI <input type="radio"/> 3 IGNORADO	
(Incluye Imagenología)			<input type="radio"/> 2 NO <input type="radio"/> 4 NO CORRESPONDE	
4. CULTIVO <input type="checkbox"/>	5. SEROLOGIA <input type="checkbox"/>	6. BIOPSIA <input type="checkbox"/>	15. PAIS DE CONTAGIO <input type="radio"/> 1 Chile	
7. AUTOPSIA <input type="checkbox"/>				<input type="radio"/> 2 Extranjero
			PAIS:	

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						

INFORMACION DE LABORATORIO

MUESTRAS: Serología SI () NO ()

FECHA ____/____/____/RESULTADO _____

OTRO: _____ FECHA ____/____/____/RESULTADO

ENVÍO DE MUESTRA ISP:

FECHA ENVÍO ____/____/____/

RESULTADO _____

INVESTIGACION EPIDEMIOLOGICA

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 N°
COLECTIVA N°

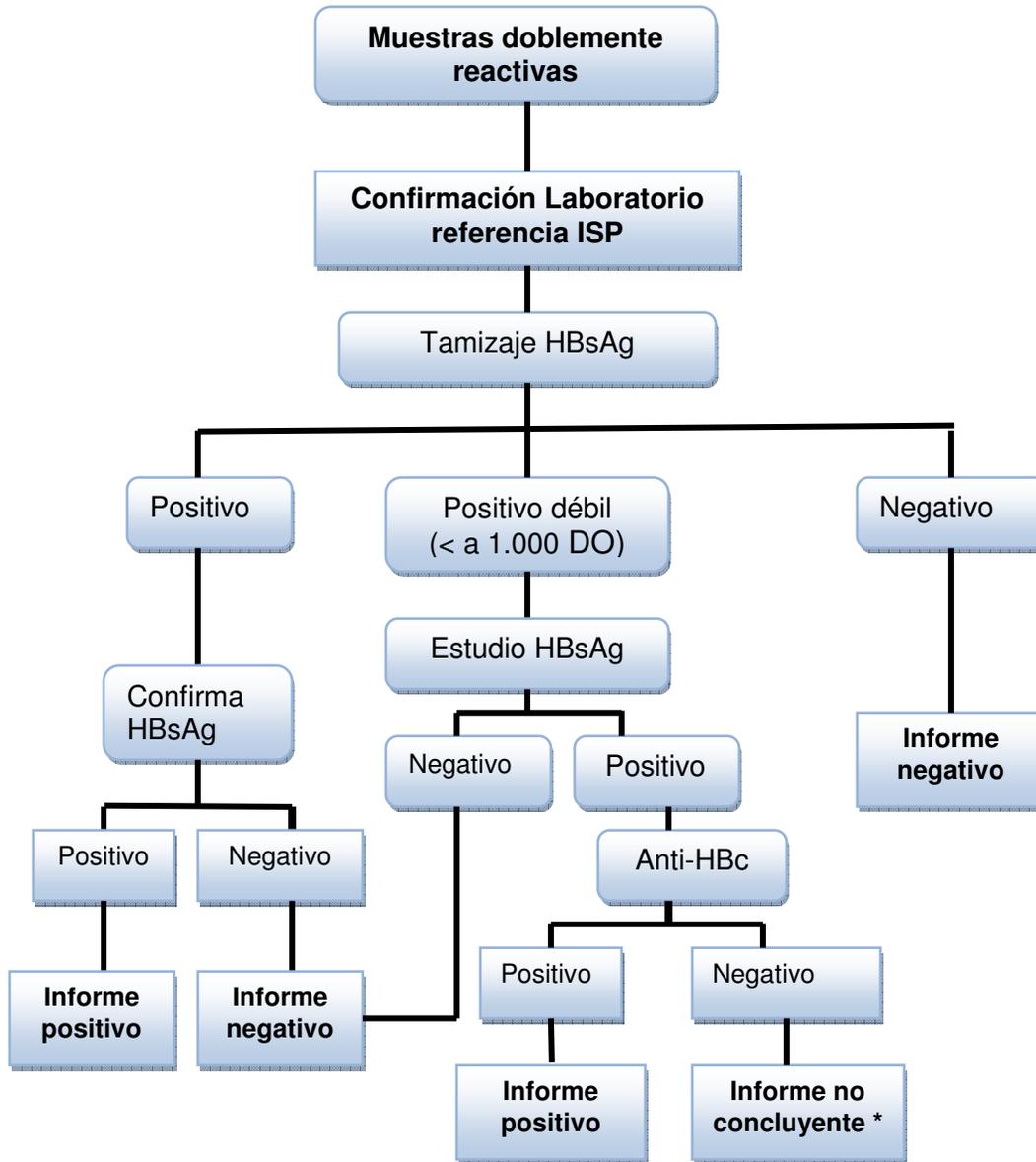
FACTORES DE RIESGO IDENTIFICADOS: _____

FUERON INTERVENIDOS: SI _____ NO _____

CLASIFICACION FINAL

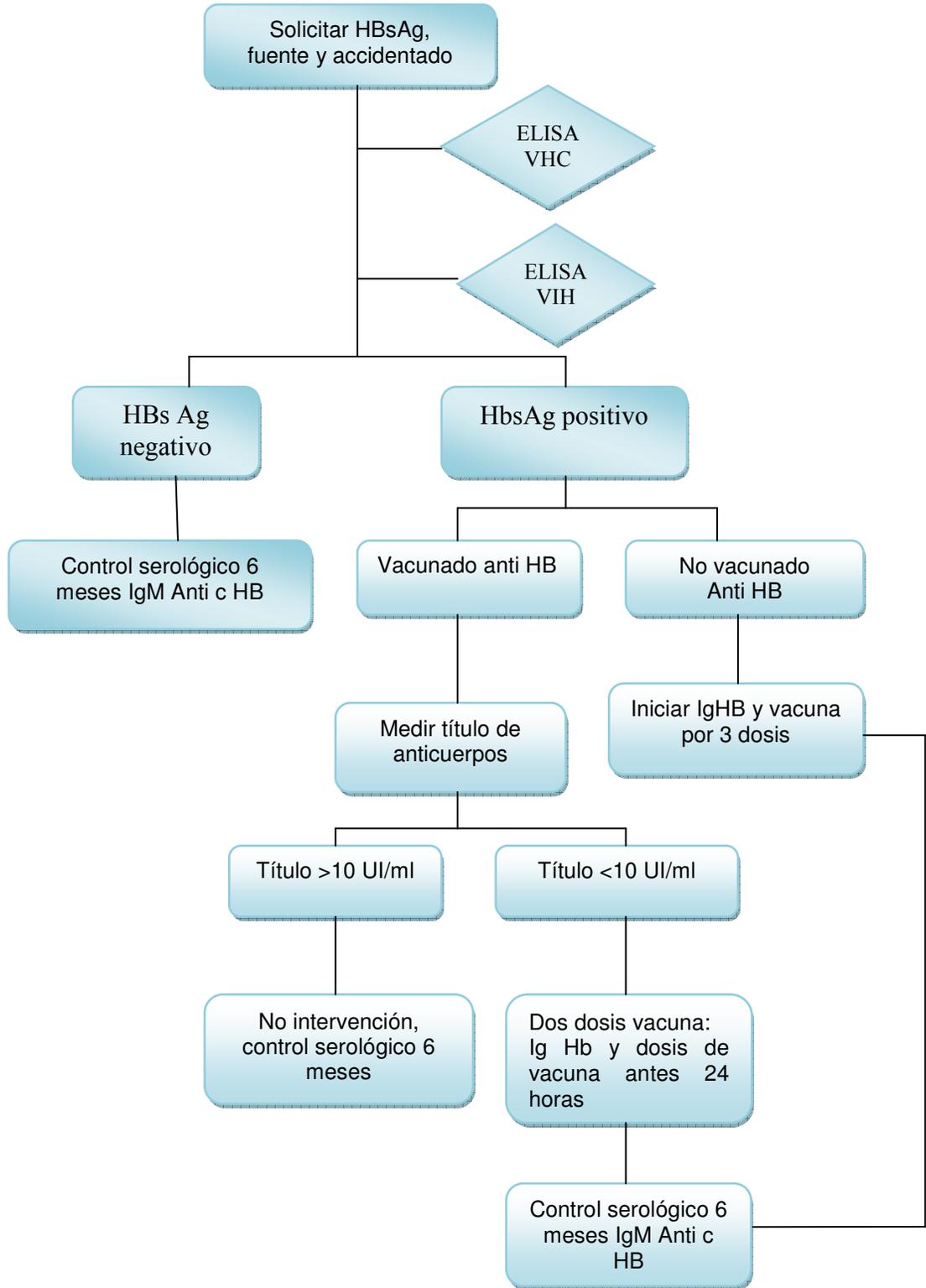
DIAGNÓSTICO: _____

ANEXO 4. Algoritmo de confirmación HBsAg Laboratorio de Virología ISP



* Se solicita nueva muestra y se repite el algoritmo para concluir diagnóstico, se recomienda seguimiento por otros marcadores de Hepatitis B.

ANEXO 6. Algoritmo de manejo de accidente cortopunzante con una persona HBsAg Positivo



ANEXO 7: 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:

Endoscopía 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 8. Hoja de seguimiento de paciente HBeAg positivo en tratamiento con antiviral oral

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											
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 9. Hoja de seguimiento de paciente HBeAg negativo en tratamiento con antiviral oral

Semana	Basal	12	SOS	24	36	SOS	48	72	96	130	154
Fecha											
Peso											
SGOT											
SGPT											
Bili total /Dta											
FA /GGT											
PT (%)											
INR											
Albúmina											
Alfafetoproteína*											
Hto /Hb											
Leucocitos											
Plaq											
BUN / Creatinina											
HBsAg											
HIV / VHC											
VHB- carga viral											
Ecografía Abd											
Antiviral y Dosis											
Incidentes											

ANEXO 10. 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																
A-fetoproteína*																
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 11: Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación

Tabla 1: Niveles de evidencia

Nivel	Descripción
1	Ensayos aleatorizados
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria
3	Estudios descriptivos
4	Opinión de expertos

Tabla 2: Grados de recomendación

Grado	Descripción ⁽¹⁾
A	Altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad.
B	Recomendada, basada en estudios de calidad moderada.
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios de baja calidad.
I	Insuficiente información para formular una recomendación.

Estudios de “buena calidad”: En intervenciones, ensayos clínicos aleatorizados; 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. En general, resultados consistentes entre estudios o entre la mayoría de ellos.

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. En general, resultados consistentes entre estudios o la mayoría de ellos.

Estudios de “baja calidad”: Estudios descriptivos (series de casos), otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar. Resultados positivos en uno o pocos estudios en presencia de otros estudios con resultados negativos.

Información insuficiente: 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 12. Abreviaturas y Glosario de Términos

Abreviatura	Descripción
ADN	Acido 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.
EASL	European Association for the Study of the Liver
Anti-HBcore total	Anticuerpo anti VHB core total
ENO	Enfermedad de notificación obligatoria
HAI	Índice de actividad histológica
HBeAg	Antígeno e virus hepatitis B
HBsAg	Antígeno de superficie virus hepatitis B
IIH	Infección intrahospitalaria
IgHB	inmunoglobulina (gammaglobulina) para hepatitis B
INF	Interferón
FDA	Federal and Drugs Administration
ISP	Instituto de Salud Pública
RPC	Reacción de la polimerasas en cadena
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TAR	Tratamiento antiretroviral
TH	Trasplante hepático
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
HVB	Hepatitis virus B

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, Leung N, Guana R, Lau GK, Merican I, McCaughan C. et al. Asian Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005; 25: 472-89.
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. Zunino E. Epidemiología de la hepatitis B en Chile y esquemas de vacunación en Latinoamérica. *Rev Chil Infect* 2002; 19: 140-55.
8. Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice guidelines: chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007; 45:506-39, y su actualización 2009, *Hepatology* 2009; 50:1-36.
9. Gish RG, Gadano AC. Chronic hepatitis B. Current epidemiology in the Americas and implications for the management. *J Viral Hepat* 2006; 13: 787- 98.
10. Pereira A, Valenzuela MT, Mora J, Vera L. Situación actual de la hepatitis B en Chile. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 725-32.
11. 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.
12. Brahm J, Hurtado C, Velasco M. Hepatitis aguda por virus B en Chile: características clínicas y evolución. *Rev Méd Chile*. 1990; 118: 264-8.
13. Velasco M, Puelma E, Katz R, Zacarías J. Marcadores virales de la hepatitis aguda; estudio en 291 niños y adultos en Chile. *Rev Méd Chile* 1982; 110: 542-6.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Puelma E, Velasco M. Marcadores de los virus de la hepatitis en un grupo de homosexuales. *Rev Méd Chile* 1982; 112: 672-4.
19. 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.
20. Alegría S, Morales M, Vildósola J, Hurtado O, Brahm J. Infección con los virus de la hepatitis B y C en niños con trastornos congénitos de la coagulación. *Rev Méd Chile* 1994; 122: 638-42.
21. Resultados I Encuesta Nacional de Salud Chile 2003. Gobierno de Chile. Ministerio de Salud. Disponible en www.minsal.cl. Accedido el 5 de enero del 2009.
22. Hepatitis B. Disponible en http://www.who.int/vaccines-diseases/diseases/hepatitis_b.htm. Accedido el 5 de enero 2009
23. Lai CL, Ratziu B, Yuen MF, Poynard T. Viral Hepatitis B. *Lancet* 2003; 362: 2089-94.
24. 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.

25. 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.
26. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006; 43:209–20.
27. 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.
28. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 992–1000.
29. Wilson RA. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:3–17
30. McMahon BJ. Natural history of chronic Hepatitis B - clinical implications. *Medscape J Med*. 2008; 10: 91.
31. Lai CL, Yuen MF. The natural history of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2007; 14 (Suppl 1): 6-10.
32. 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.
33. García M. Grupo MBE Galicia. Marcadores Hepatitis. Disponible en www.fisterra.com/guias2/mhepatitis.asp. (Accedido el 30/09/2009).
34. Niitsuma H, Ishii M, Miura M, et al. Low-level hepatitis B viremia detected by polymerase chain reaction accompanies the absence of Hbe antigenemia and hepatitis in hepatitis B virus carriers. *Amer J Gastroenterol* 1997; 92: 119-23.
35. Norder H, Hammas B, et al. Comparison of the amino acid sequences of nine different serotypes of hepatitis B surface antigen and genomic classification of the corresponding hepatitis B virus strains. *J Gen Virol*. 1992; 73: 1201-8.
36. Idrovo V. Hepatitis por virus B. Disponible en: <http://www.gastrocol.com/FrontPageLex/libreria/c/0005/pt/7COLUMNAHIGADOHEPATITIS222.pdf.pdf>. Accedido el 30/09/2009.
37. Olinger C, Jutavijittum P, Hübschen j, et al. Possible new Hepatitis B virus genotype, Southeast Asia. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1777-80.
38. PRNewswire. PEGASYS dobla en eficacia al interferón convencional frente al virus de la hepatitis B difícil de tratar. Disponible en www.prnewswire.co.uk/cgi/news/release?id=100647. (Accedido el 30/09/2009)
39. Muñoz M, Pino L. El 25% de los portadores del virus de la hepatitis B desarrollarán enfermedades graves como hepatitis crónica o cáncer hepático. Disponible en www.accesomedia.com/display_release.html?id=14379. Accedido el 30/09/2009)
40. Muñoz G. Diagnóstico serológico y virológico de la Hepatitis B y C: aspectos prácticos. *Gastr Latinoam* 2006; 17: 249-52.
41. Idrovo, V. Hepatitis por virus B. Disponible en: <http://www.higadocolombia.org/RevisionTema/default.asp?pag=revision.asp&RevisionID=14>. Accedido 30/9/09.
42. Manual de Toma de Muestras Virología. Instituto de Salud Pública. 2007.
43. 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.
44. Instructivo PEEC 2008 del Programa de Evaluación Externa de la Calidad. 2008: 114.
45. 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.
46. EASL Clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B. Consensus conference on hepatitis B. 2008. European Association for the Study of the Liver (EASL). September 2002. Consensus statement (long version) *J Hepatol* 2009 (in press).
47. Sherman M, et al. Management of chronic hepatitis B: Consensus guidelines. Canadian consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* 2007; 21: Suppl C: 5-24.

48. 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.
49. 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.
50. Villamil F, Tanno H, Ruff AE. Documento final de Consenso argentino de hepatitis B. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2004; 34: 138-48.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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. Accedido el 30/9/2009.
55. Daruich J, Gadano A, Fainboim H, Pessoa M, Cheinquer H. Guía de Tratamiento de la Hepatitis B Crónica (ALEH). *Acta Gastroenterol Latinoam* 2007; 37: 168-177.
56. Dienstag J. Hepatitis B infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 1486-500.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Ayoub ES, Keeffe E. Current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Alim Pharm Ther* 2008; 28: 167-177.
61. Ke-Kin H. A practical approach to management of hepatitis B. *Int J Med Sci* 2005; 2: 17-23.
62. Lok AS, McMahon BJ. The maze of treatments for hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 1743-2746.
63. 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.
64. 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 .
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Tillman H, Patel K, McHutchison J. Hepatitis B virus viral load and treatment decision. *Hepatology* 2009; 49: 699 (letter).

70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. Chu CM, Liaw YF. Hepatitis B virus-related cirrhosis: natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 142-52.
75. Liberek A, Luczak G, Gora-Gebka M, Landowski P. Management of chronic hepatitis B in children. *Hepatitis B Annual*. 2006; 3:106-127
76. Kelly D. Viral hepatitis B and C in children. *J Royal Soc Med* 2006; 99: 353-357.
77. Todo S, et al. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. *Hepatology*. 1991; 13: 619-626.
78. 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.
79. 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.
80. Terrault NA, et al. Prophylaxis in liver transplant recipients using a fixed dosing schedule of hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology*. 1996; 24: 1327-1333.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. Castells L, Esteban R. Hepatitis B vaccination in liver transplant candidates. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:359-361.
86. 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.
87. 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:
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. Multimer D. Hepatitis B and liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1031-1041.

92. Han SH. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. *Clin Liv Dis* 2004; 8: 403-18.
93. Kim JD, Sherker AH. Antiviral therapy: role in the management of extrahepatic diseases. *Gastroenterol Clin N Am* 2004; 33: 693-708.
94. Amarapurkar DN, Amarapurkar AD. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. *Ann Hepatol* 2002; 1: 192-5.
95. Cacoub P, Saadoun D, Bourlie`re M et al. Hepatitis B virus genotypes and extrahepatic manifestations. *J Hepatol* 2005; 43: 764-70.
96. Wilson RA. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 4-17.
97. 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.
98. 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.
99. Safadi R, Almog Y, Dranitzki-Elhalel M, Rosenmann E, Tur-Yaspa R. Glomerulonephritis associated with acute hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 138-9.
100. Lin CY. Treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with recombinant alpha-interferon. *Kidney Int* 1995; 47:225-30.
101. 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.
102. Dienstag JL, Wands JR, Isselbacher KJ. Hepatitis B and essential mixed cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1977; 297: 946-7.
103. Brown KE, Tisdale J, Barrett J, Dunbar CE, Young NS. Hepatitis associated aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997; 336:1365-72.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. Gianotti F. Papular acrodermatitis of childhood. An Australia antigen disease. *Arch Dis Child* 1973; 48:794-9.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.

116. 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.
117. Eastwood JB, Curtis JR, Wing AJ, de Wardener HE. Hepatitis in a maintenance hemodialysis unit. *Ann Intern Med.* 1968; 69:59-66.
118. Jones PO, Goldsmith HJ, Wright FK, Roberts C, Watson DC. Viral hepatitis: A staff hazard in dialysis units. *Lancet.* 1967; 1:835-840.
119. 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.
120. Rosenheim report: Hepatitis and the treatment of chronic renal failure. Report of the Advisory Group. London: DHSS; 1972.
121. Control measures for hepatitis B in dialysis centers. In: *Viral hepatitis investigation and control series CDC hepatitis surveillance.* Atlanta: CDC; 1977:12-20.
122. Tang S, Lai KN. Chronic viral hepatitis in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2005; 9:169-179.
123. Winearls CG, Recombinant human erythropoietin: 10 years of clinical experience. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13(Suppl 2):3-8.
124. 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.
125. 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.
126. Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology.* 2002; 36:3-10.
127. Fabrizi F, Martin P, Bunnapradist S. Treatment of chronic viral hepatitis in patients with renal disease. *Gastroenterol Clin N Am.* 2004; 33:655-670.
128. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Bucciante G, Lowenfels AB et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet.* 1999; 354:93-99.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. Poblete H. XXV Cuenta de Hemodiálisis Crónica. Sociedad Chilena de Nefrología. *ASODI.* 2005:1-62.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.

139. 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.
140. 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; 103:89-93.
141. Pérez J., Noriega L.M., Vásquez P y cols. Seroprevalencia de Hepatitis B y C en pacientes VIH (+). Libro del XV Congreso Chileno de Infectología, 1998.
142. Pérez C., Fuentes G., Cerón I y cols. Coinfección por VHB, VHC, en pacientes con Infección por VIH. Libro del XXIV Congreso Chileno de Infectología 2007
143. Cohorte chilena de SIDA (SIDACHILE). Disponible en : <http://www.sidachile.cl/>. Accedido el 30/09/2009.
144. Weber R, Sabin CA, Friss-Moller N et al. Liver-Related Deaths in Persons Infected With the Human Immunodeficiency Virus. *Arch Intern Med*. 2006; 166:1632-1641.
145. Bica I, McGovern B, Dhar R et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001 Feb 1; 32 (3):492-7.
146. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr, et al.: HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002, 360:1921–1926.
147. Iloeje UH, Yang HI, Su J et al.: Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006, 130:678–686.
148. Konopnicki D, Mocroft A, De Wit S. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to HAART and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005; 19:2117–2125.
149. Tsui J, French A, Seaberg E, Augenbraun M, Nowicki M, Peters M, et al. Prevalence and long-term effects of occult hepatitis B virus infection in HIV-infected women. *Clin Infect Dis* 2007; 45:736–740
150. Liaw YF. Hepatitis B virus replication and liver disease progression: the impact of antiviral therapy. *Antivir Ther* 2006; 11:669–679.
151. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, June 18, 2008, Recommendations of the National Institutes of Health (NIH), the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (HIVMA/IDSA), available at <http://AIDSinfo.nih.gov>. Accedido el 30/09/2009.
152. Soriano V, Puotib M, Petersc M, Benhamoud Y, Sulkowskie 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. 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.
154. 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.
155. 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.
156. 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
157. 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
158. 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.

159. 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
160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. Crockett SD, Keefe EB. Natural history and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2005; 4:13.
164. 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.
165. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006; 131: 59-68.
166. Hui CK, Lie A, Au WY, et al. A long- term follow-up study on hepatitis B surface antigen-positive patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2005; 106: 464-469.
167. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Archimandritis AJ. Current treatment indications and strategies in chronic hepatitis B infection. *World J Gastro* 2008; 14: 6902-10.
168. Kohrt HE, Ouyang DL, Keefe EB. Antiviral prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 965-991.
169. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006; 131: 59-68.
170. Hui CK, Lie A, Au WY, et al. A long- term follow-up study on hepatitis B surface antigen-positive patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2005; 106: 464-469.
171. Rakesh Aggarwal, Piyush Ranjan. Preventing and treating hepatitis B infection. *BMJ* 2004; 329:1080-6.
172. Keefe Emmet B. Hepatitis B: Explosion of new knowledge. Editorial. *Gastroenterology* 2007; 133:1718-21.
173. Jonas Maureen M. Treatment of chronic hepatitis B in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43:S56-60.
174. 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.
175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. 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.
179. 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.
180. 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.

181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. Deisenhammer S, Radon K, Nowak D et al. Needlestick injuries during medical training. *J Hosp Infect* 2006; 63: 263-7.
188. 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.
189. 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.
190. Brugera M. Prevención de las hepatitis virales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 649-56.
191. Werner BG, Grady GF. Accidental hepatitis B surface antigen positive inoculations use of antigens to estimate infectivity. *Ann Intern Med* 1982; 97:367-9.
192. 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
193. 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.
194. 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.
195. Doebbeling B, Ferguson K, Kohout FJ. Predictors of Hepatitis B vaccine acceptance in health care workers. *Med Care* 1996; 34: 58-72.
196. 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.
197. 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.
198. Sjogren MH. Prevention of hepatitis B in nonresponders to initial hepatitis B virus vaccination. *Am J Med* 2005; 118: S 34-9.
199. 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.