



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

Infección por virus de hepatitis B

Elaborado por
Especialistas en Infectología

Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia

No. 160



**Guía de Práctica Clínica
Basada en Evidencia
(GPC-BE) No. 160
Infección por virus de hepatitis B**

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Subgerencia de Prestaciones en Salud
Comisión de guías de práctica clínica
basadas en evidencia

Este documento debe citarse como:

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS)
Subgerencia de Prestaciones en Salud
Comisión de guías de práctica clínica basadas en evidencia
(GPC-BE)
GPC-BE No. 160 Infección por virus de hepatitis B
Edición 2023; págs. 134
IGSS, Guatemala.

Elaboración aprobada por:

Subgerencia de Prestaciones en Salud-IGSS
Oficio No.13735 del 19 de diciembre de 2023

Revisión, diseño y diagramación:

Comisión de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia;
Subgerencia de Prestaciones en Salud.

IGSS- Guatemala

ISBN: 978-9929-795-66-2

Derechos reservados- IGSS-2024

Se autoriza la reproducción parcial o total de este documento por cualquier medio, siempre que su propósito sea para fines docentes y sin finalidad de lucro a todas las instituciones del sector salud, públicas o privadas.



MSc. Licenciado Edson Javier Rivera Méndez
Gerente

Doctor Francisco Javier Gódinez Jerez
Subgerente de Prestaciones en Salud



Grupo de desarrollo

Dra. Paula Verónica Figueroa Contreras

Médico Especialista en Infectología

Hospital General de Enfermedades

Dra. Miriam Verónica Cogoux González

Residente de Infectología III

Hospital General de Enfermedades

Dr. Leonel González de León

Jefe de Servicio de Infectología

Hospital General de Quetzaltenango

Dr. Ronald Enrique Galdámez Fuentes

Jefe de Servicio de Infectología

Hospital General de Enfermedades

Dr. Rudy Manuel López

Jefe de Servicio de Infectología

Consulta Externa de Enfermedades

Hospital General de Enfermedades



Comisión de guías de práctica clínica basadas en evidencia

Dr. Edgar Campos Reyes

Subgerencia de Prestaciones en Salud

Dra. Erika Breshette López Castañeda

Subgerencia de Prestaciones en Salud



Declaración de conflicto de interés

Se declara que ninguno de los participantes en el desarrollo de esta guía tiene intereses particulares, es decir: económicos, políticos, filosóficos o religiosos que influyan en los conceptos vertidos en la misma.



Prólogo

¿En qué consiste la medicina basada en evidencia?

Podría resumirse como la integración de la experiencia clínica individual de los profesionales de la salud con la mejor evidencia proveniente de la investigación científica, una vez asegurada la revisión crítica y exhaustiva de esta. Sin la experiencia clínica individual, la práctica clínica rápidamente se convertiría en una tiranía, pero sin la investigación científica quedaría inmediatamente caduca. En esencia, pretende aportar más ciencia al arte de la medicina y su objetivo consiste en contar con la mejor información científica disponible, es decir, **la evidencia**, para aplicarla a la práctica clínica.

Por lo tanto, se puede afirmar que las **guías de práctica clínica basadas en evidencia** son documentos en los cuales se plasman las evidencias para ponerlas al alcance de todos los usuarios incluido médicos, paramédicos, pacientes y público en general.

Los grados de recomendación son criterios que surgen de la experiencia de expertos en conjunto con el **nivel de evidencia**, y determinan la calidad de una intervención y el beneficio neto en las condiciones locales. (Ver Tabla 1)

El nivel de evidencia clínica es un sistema jerarquizado que valora la fortaleza o solidez de la evidencia asociada con los resultados obtenidos de

una intervención en salud. Se aplica a las pruebas o estudios de investigación, como puede verse en la tabla publicada por la Universidad de Oxford (Ver Tabla 2).

Tabla 1. Significado de los grados de recomendación

Grado de recomendación	Significado
A	Extremadamente recomendable.
B	Recomendable favorable.
C	Recomendación favorable, pero no concluyente.
D	Corresponde a consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación.
√	Indica un consejo de buena práctica clínica sobre el cual el grupo de desarrollo acuerda.

Nota. Adaptado de Mella Sousa, M., Zamora Navas, P., Mella Laborde, M., Ballester Alfaro, J., & Uceda Carrascosa, P. (2012). Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. Revista de la Sociedad Andaluz de Traumatología y Ortopedia, 20(1/2), 59- 72. Obtenido de https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella_Niveles.pdf

Tabla 2. Niveles de evidencia*

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios.
	1b	Ensayo clínico aleatorio individual.
	1c	Eficacia demostrada por los estudios de práctica clínica y no por la experimentación. (All or none**)
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes.
	2b	Estudio de cohorte individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad.
	2c	Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos.
	3a	Revisión sistémica de estudios caso-control, con homogeneidad.
	3b	Estudios de caso control individuales.
C	4	Series de casos, estudios de cohortes y caso-control de baja calidad.
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita.

Nota. Adaptado de Mella Sousa, M., Zamora Navas, P., Mella Laborde, M., Ballester Alfaro, J., & UcedaCarrascosa, P. (2012). Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. Revista de la Sociedad Andaluz de Traumatología y Ortopedia, 20(1/2), 59- 72. Obtenido de https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella_Niveles.pdf

* Centro de Medicina basada en la evidencia de Oxford.

**All or none (Todos o ninguno): Se cumple cuando todos los pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero algunos ahora sobreviven; o cuando algunos pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero ahora ninguno muere con el medicamento.

En las **Guías de Práctica Clínica publicadas por el IGSS**, el lector encontrará, al margen izquierdo de los contenidos, el **nivel de evidencia (1a hasta 5**, en números y letras minúsculas) de los resultados de los estudios que sustentan el **grado de recomendación de buena práctica clínica**, anotado en el lado derecho del texto (**letras A, B, C, D y √**, siempre en letras mayúsculas) basado en la tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford sobre los aspectos evaluados.

Las guías desarrollan cada temática seleccionada con el contenido de las mejores evidencias documentadas, obtenidas luego de revisiones sistemáticas exhaustivas en lo que concierne a estudios sanitarios, diagnósticos, terapéuticas farmacológicas y otros.

Las guías de práctica clínica no pretenden describir un protocolo de atención donde todos los puntos deban estar incorporados, sino mostrar un ideal para referencia y flexibilidad, establecido de acuerdo con la mejor evidencia existente.

Las guías de práctica clínica basadas en evidencia que se revisaron para la elaboración de esta guía fueron analizadas mediante el instrumento AGREE (por las siglas en inglés de Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe), el cual evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la idoneidad de algunos aspectos de las recomendaciones, lo que permite ofrecer una valoración de los criterios de validez aceptados



en lo que hoy es conocido como **“los elementos esenciales de las buenas guías”**, incluyendo credibilidad, aplicabilidad clínica, flexibilidad clínica, claridad, multidisciplinariedad del proceso, actualización programada y documentación.

En el IGSS, el programa de elaboración de guías de práctica clínica se crea con el propósito de ser una herramienta de ayuda en el momento de tomar decisiones clínicas. En una guía de práctica clínica (GPC) no existen respuestas para todas las cuestiones que se plantean en la práctica diaria. La decisión final acerca de un particular procedimiento clínico, diagnóstico o tratamiento dependerá de cada paciente en concreto y de las circunstancias y valores que estén en juego. **De ahí, la importancia del propio juicio clínico.**

Este programa también pretende disminuir la variabilidad de la práctica clínica y ofrecer tanto a los profesionales de los equipos de atención primaria como a los del nivel especializado un referente en su práctica clínica con el cual poder compararse.

Para el desarrollo de cada tema, se ha contado con el esfuerzo de los profesionales –especialistas y médicos residentes– que a diario realizan una labor tesonera en las diversas unidades de atención médica de esta institución, bajo la coordinación de la **Comisión de Guías de Práctica Clínica (GPC-BE)** que pertenece a los proyectos educativos de la **Subgerencia de Prestaciones en Salud**, con el invaluable apoyo de las autoridades del Instituto.

La inversión de tiempo y recursos es considerable, pues involucra muchas horas de investigación y trabajo con el fin de plasmar con sencillez y claridad los diversos conceptos, evidencias y recomendaciones que se dejan disponibles en cada uno de los ejemplares publicados.

Este esfuerzo demuestra la filosofía de servicio de esta institución, que se fortalece al poner al alcance de los lectores un producto elaborado con esmero y alta calidad científica, aplicable, práctico y de fácil revisión.

El **IGSS** tiene el privilegio de poner al alcance de sus profesionales, personal paramédico y de todos los servicios de apoyo, esta **Guía** con el propósito de colaborar en los procesos de atención a nuestros pacientes, en la formación académica de nuevas generaciones y de contribuir a la investigación científica y docente que se desarrolla en el diario vivir de esta Institución.

*Comisión de guías de práctica clínica, IGSS,
Guatemala, 2024*

Abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADF	Adefovir
AE EH	Asociación Española para el Estudio del Hígado
AFP	Alfa-fetoproteína
ALP	Fosfatasa alcalina
ALT	Alanina aminotransferasa
AN	Análogos de núcleo
Anti-HBc	Anticuerpo frente al antígeno core de la hepatitis B
Anti-HBe	Anticuerpo contra el antígeno e de la hepatitis B
Anti-HBs	Anticuerpo contra el antígeno de superficie de la hepatitis B
APRI	AST o Platelet Ratio Index (índice Aspartato / Aminotransferasa / Plaquetas)
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse imaging (Radiación acústica de la fuerza de impulso)
ARN	Ácido ribonucleico
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases

APASL	Asian Pacific Association for the Study of the Liver
ASSIST	Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (Prueba de detección de consumo de alcohol, tabaquismo y sustancias)
AST	Aspartato aminotransferasa
cccADN	ADN circular covalentemente cerrado
CG	Cockcroft-Gault
CHC	Carcinoma hepatocelular
CrCl	Creatinine Clearance (depuración de creatinina)
DART	Development of Anti Retroviral Therapy in África (Desarrollo de la terapia antirretroviral en África)
DPCA	Diálisis peritoneal continua ambulatoria
EASL	Asociación Europea para el Estudio del Hígado (Siglas en inglés)
ECCA	Ensayos clínicos controlados aleatorizados
ENT	Entecavir (Medicamento)
FDA	Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos)



gGT	Gamma glutamil transpeptidasa
GDG	Grupo Desarrollador de la Guía
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Gradación de la Valoración, Desarrollo y Evaluación de Recomendaciones)
HBC	Hepatitis B crónica
HBcAg	Antígeno core del virus de la hepatitis B
HBeAg	Antígeno “e” del virus de la hepatitis B
HBIG	I Inmunoglobulina de hepatitis B
HBsAg	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de confianza
IFN	Interferón
IMC	Índice de masa corporal
INR	International Normalized Ratio (Razón normalizada internacional)
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IP	Inhibidor de proteasas
LSN	Límite superior de normalidad
LAM	Lamivudina

LDT	Telbivudina
MAR	Metaanálisis en red
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease (Modificación de la dieta en la enfermedad renal)
MSPAS	Ministerio de Salud y Pública y Asistencia Social
NICE	Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (Siglas en inglés)
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONUSIDA	Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH / Sida
OR	Odds Ratio
PCR	Polimerase Chain Reaction (Reacción en cadena de la polimerasa)
PEG-IFN	Interferón Pegilado
RR	Riesgo relativo
SAGE	Strategic Advisory Group of Experts (Grupo Asesor Estratégico de Expertos)
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SIGN	Safe Injection Global Network
TAR	Terapia antirretroviral
TFG	Tasa de filtración glomerular



TFGe	Tasa de filtración glomerular estimada
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VHD	Virus de la hepatitis D
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
EFV	Efavirenz
ETV	Entecavir
FTC	Emtricitabina
TAF	Tenofovir Alafenamida Fumarato
TDF	Tenofovir Disoproxil Fumarato



Índice

1. Introducción	1
2. Objetivos	5
3. Metodología	7
4. Contenido	9
5. Anexo	85
6. Glosario	93
7. Referencias bibliográficas	97



1. Introducción

El virus de la hepatitis B es un virus hepatotrofo de DNA que puede causar hepatitis viral aguda y crónica. La hepatitis aguda tiene un cuadro autolimitado, pero puede convertirse en una infección crónica. La transmisión puede ser por exposición a sangre contaminada, relaciones sexuales con coito y transmisión materna infantil.

En América Latina, la principal vía de transmisión es la sexual. No obstante, las infecciones secundarias al uso de drogas parenterales no son comunes, pero se encuentran en aumento y pueden ser una forma de transmisión.

Las vacunas de rutina disminuyen la transmisión del virus; son seguras y eficaces desde 1981.

Los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de hígado, y tienen 75-80% más de probabilidades de muerte prematura.

Se estima que entre 580,000 y 2.4 millones de personas viven con VHB en Estados Unidos y dos tercios de ellas desconocen acerca de su infección (Roberts H, 2021).

La hepatitis B crónica afecta desproporcionadamente a las personas nacidas en países pobres: los nacidos fuera de Estados Unidos son el 14% de la población nacional y acumulan el 69% de casos. En 2015, 257 millones de personas padecían

infección crónica por el VHB y causó 887,000 defunciones principalmente por cirrosis o carcinoma hepatocelular. (Erin E. Conners, 2023)

2a

Desarrollar hepatitis crónica es preocupante, el impacto a nivel mundial es importante en el sistema de atención de salud debido a que representa la undécima causa de muerte en todo el mundo. (US

National Center for Health Statistics, 2020)

B

La población con cirrosis hepática consecuyente con infección por virus de hepatitis B crónica ha llevado a investigar nuevas terapias como posibles curas y/o reversión de la fibrosis.

Estas terapias buscan inhibir la fibrogénesis por mecanismos complejos. Se habla así de la terapia antiviral, que resulta determinante para prevenir la progresión de la enfermedad.

2a

El tratamiento se centra en controlar la enfermedad primaria interrumpiendo interacciones ligando-receptor y otras comunicaciones a nivel intracelular en las primeras etapas de la fibrosis, promoviendo así la regresión de la fibrosis y, mediante la supresión de ácido desoxirribonucleico viral, lograr una respuesta histológica favorable (Damiris, 2020)

B

La presente guía pretende proporcionar datos acerca de la presentación clínica, diagnóstico y tratamiento y prevención de la hepatitis B, así como el diagnóstico temprano mediante las pruebas de tamizaje, sustentados en estudios con alto nivel de evidencia científica y grados de recomendación, para



que pueda ser utilizado por los profesionales de la salud, médicos generales y médicos especialistas, con la intención de incidir en la reducción de la alta morbilidad y mortalidad ocasionada por esta infección viral.

2. OBJETIVOS

General

Actualizar el abordaje diagnóstico y terapéutico de la infección por VHB en todas sus formas, según la evidencia científica de publicaciones consultadas.

Específicos

- Estandarizar los criterios diagnósticos de infección por VHB y estadificación de la lesión hepática crónica.
- Fortalecer el tamizaje diagnóstico de infección por VHB.
- Establecer las indicaciones para el inicio de tratamiento farmacológico en la infección por VHB.
- Actualizar el abordaje terapéutico de la infección por VHB con la consecuente reducción de la progresión de la enfermedad entre la población atendida en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

3. METODOLOGÍA

Definición de preguntas

- ¿Cuáles son los factores de riesgo para adquirir la infección por VHB?
- ¿Cuál es la definición de hepatitis B aguda, crónica, y el desarrollo de inmunidad?
- ¿Cuáles son los criterios para el inicio de tratamiento en infección crónica por hepatitis B?
- ¿Cuáles son las opciones terapéuticas para hepatitis B?
- ¿A quiénes debemos realizar tamizaje de hepatitis B?

Estrategias de búsqueda

Se realizó una búsqueda exhaustiva vía electrónica utilizando diferentes motores y bases de datos de búsqueda científica como:

Google académico

PubMed

Biblioteca Cochrane

Revisión de guías como EASL, EACS, OMS, OPS, CDC.

Revisión de artículos en revistas indexadas como JAMA, AASLD, The Lancet, Word Health

Organization, GeSIDA, CDC, HINARI, Nature Review, entre otras.

Población diana: Personas afiliadas, beneficiarias y derechohabientes que asisten a las Unidades Médicas del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Usuarios de la guía: Profesionales médicos generales, residentes y especialistas, personal de enfermería y paramédico.

Limitaciones en la revisión de la literatura: Plataformas con costo para el acceso a artículos.

Tiempo para reuniones del grupo por actividades laborales.

Estudios basados en evidencia en población guatemalteca.

Fecha de actualización, revisión y año de publicación de esta guía

Revisión 2023

Publicación 2024

4. CONTENIDO

Definición

Casi sesenta años después del descubrimiento del antígeno australiano o de superficie, y más de 30 años después de la aprobación de la primera vacuna contra el VHB, la enfermedad continúa siendo la infección crónica más frecuente en los humanos, alcanzando 292 millones de casos a nivel global. (Nguyen, 2020)

2a

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, al menos dos billones de personas viven con evidencia serológica de infección por VHB y hay aproximadamente 900,000 muertes anuales derivadas de complicaciones, incluyendo falla hepática y carcinoma hepatocelular. (Organization, 2021)

B

La incidencia global de cirrosis y hepatocarcinomas derivados del VHB se encuentra cerca del 30 y 45%, respectivamente, con una proporción tan alta como 60 y 80% en áreas endémicas como África y Asia Oriental (Gan, 2019). Debe destacarse que más de 72 millones de personas a nivel global están coinfectadas con el virus de la hepatitis delta (HDV), la cual se asocia con una progresión más rápida hacia cirrosis, una mayor incidencia de CHC y mayor mortalidad en comparación con la mono infección por hepatitis B crónica. (Vlachogiannakos, 2020)

Etiología y factores de riesgo

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es causada por un virus de ADN de la familia Hepadnaviridae, del género Orthohepadnavirus, con

envoltura externa proteolipídica que infecta el hígado causando inflamación y necrosis hepatocelular.

El VHB es un virus ADN pequeño, pertenece a la familia de los hepadnavirus y muestra tropismo para las células del hígado, ejerciendo efecto citopático a través de inducir muerte celular inmunomediada, es además considerado virus oncogénico confiriendo mayor riesgo de desarrollar CHC.

El ADN tiene cuatro marcos de lectura abiertos que codifican para las proteínas del CORE (Core y preCore), proteínas de superficie (PreS1, PreS2 y S), transcriptasa reversa (proteína Pol) y proteína X. La proteína del CORE también existe como una proteína soluble secretada (antígeno E).

2a

El virus circula en el suero como una partícula de doble capa de 42 nm, con una envoltura exterior compuesta de HBsAg, el genoma rodeado de proteínas forma la nucleocápside donde se encuentra el HBcAg. El ADN se puede detectar en suero y se usa para monitorear la replicación viral. HBeAg, a diferencia de HBsAg y HBcAg, es detectable como una proteína soluble en suero. (WHO, 2022)

B

1a

En todo el mundo, se han identificado 10 genotipos (de la A a la J) y más de 30 subtipos sobre la base de más del 8% de diferencia en las secuencias del genoma. (Lin CL, 2017) Las tasas más altas de CHC se encuentran en personas infectadas con genotipos C y F (en comparación con los genotipos B o D) y, en infectados con ciertos subtipos del genotipo A que se encuentran en el sur de África, aunque la exposición

A

a aflatoxinas puede desempeñar un papel importante en el África subsahariana, China y el sureste de Asia.

Las aflatoxinas son uno de los más potentes hepatocarcinógenos. Estas toxinas se producen por varios hongos, como *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*, comunes en ambientes cálidos y húmedos detectados con frecuencia en el maíz, nueces, legumbres, maní y el consumo humano es el desencadenante de la enfermedad y otros cultivos (Kumar, 2017). La estrategia de prevención pasa por secar los cultivos antes de almacenarlos. En China, hay políticas públicas para disminuir la exposición hacia estas toxinas, además de aumentar la vacunación contra el VHB, lo que ha resultado en una disminución importante de casos de hepatocarcinoma. (Aksoy, 2022)

El VHB se transmite predominantemente por exposición percutánea o mucosas a sangre infectada y diversos fluidos corporales, incluyendo saliva, secreción vaginal y seminal. La transmisión perinatal es la ruta principal de transmisión en muchas partes del mundo y un factor importante para mantener el reservorio de la infección en algunas regiones, particularmente en China y Asia Sudoriental.

El virus está presente en la mayoría de líquidos corporales del portador agudo, crónico y en los portadores inactivos. Es transmitido por exposición de sangre contaminada, relaciones sexuales con coito y transmisión materno infantil; los profesionales de la salud no vacunados constituyen un grupo de alto riesgo si sufren accidente laboral.

La infección aguda varía desde enfermedad asintomática hasta enfermedad sintomática y progresiva. La infección crónica abarca un espectro de enfermedades y se define como persistencia del antígeno de superficie durante 6 meses o más con o sin virus activo asociado a replicación y evidencia de daño e inflamación hepatocelular. (WHO, 2022)

Historia natural y epidemiología de VHB

La infección por virus de la hepatitis B (VHB) es una de las infecciones crónicas más comunes en los humanos, con 250 a 290 millones de casos a nivel global y 2 mil millones de personas con evidencia serológica de infección antigua.

Se estiman 900,000 muertes anuales por complicaciones asociadas al VHB, incluyendo cirrosis, falla hepática y carcinoma hepatocelular. (Rybicka & Bielawski, 2020)

Su prevalencia es mayor entre inmigrantes a países ricos que provienen de áreas endémicas, como Asia, África y el Pacífico Oeste y la mayoría de infecciones crónicas se han adquirido por vía madre-hijo, lo que resalta la importancia de la inmunización contra el VHB. (Mysore KR, 2018)

Una revisión con datos de 161 países reporta que, entre 1965 y 2013, se estimó una prevalencia global de 3.61%, con las tasas más altas en África (8.83%) y el Pacífico Oeste (5.26%).

En aquellos territorios que cuentan con la cobertura de la OMS, la prevalencia del virus varía entre



0.20% (México) y 13.55% (Haití), 0.48% en las Islas Seychelles y 22.38% en África (Sudán del Sur).

Al combinar los datos, la prevalencia resulta en 248 millones de casos a nivel global. (Nguyen, 2020)

En Estados Unidos, un reporte basado en datos del Instituto Nacional de Salud y Nutrición (NHANES; 1999 hasta 2016), hay disparidades considerables en las tasas de infección por VHB según el origen étnico.

De un total de 47,628 personas que se sometieron a la prueba, la prevalencia general de infección crónica por VHB era del 0.35%. Sin embargo, entre los asiáticos la prevalencia era del 3.41%, mientras que solo era del 0.69% entre negros no hispanicos y menos del 0.2% entre no asiáticos y ni negros.

Estas diferencias en la prevalencia de la hepatitis B crónica se atribuyen a casos considerados como importados, ya que los asiáticos y los negros nacidos fuera de Estados Unidos tienen mayor prevalencia que los nacidos en el país (3.85% versus 0.79%, respectivamente, para asiáticos y 1.94% versus 0.52%, respectivamente, para los negros). (H Le, 2020)

Tanto la infección por VHB y VHC, ambas en su forma crónica, son las causas más importantes de hepatocarcinoma, alcanzando juntas hasta un 80% de los casos globales. La forma crónica del VHB es la causa principal en Asia Oriental y África, exceptuando el norte de este continente, donde hay mayor prevalencia de VHC.

Se estima que 257 millones de personas a nivel mundial tienen infección crónica por VHB y que 20 millones de muertes entre 2015 y 2030 serán atribuibles al virus. (WHO, 2022) (Liu J, 2019)

En la mayoría de instancias y especialmente en países desarrollados, el hepatocarcinoma aparece como secuela de hepatitis crónica previamente tratada, en pacientes que han desarrollado cirrosis, ya sea por VHB o VHC, con una incidencia anual de 2-5%. Sin embargo, el hepatocarcinoma secundario a VHB suele ocurrir sin cirrosis, en Asia y África.

En contraste, estudios de cohorte en Estados Unidos, área no endémica, reportan que más del 90% de pacientes con hepatocarcinoma sí cursan con cirrosis. La explicación podría deberse a diferencias en el modo de transmisión, la aparición y la duración de la infección aguda, así como exposición a factores ambientales para la diferencia de pacientes con hepatocarcinoma sin cirrosis en áreas endémicas.

(Yang JD, 2019)

Guatemala tiene el 20% de las muertes por cáncer en el país. Este se presenta con mayor frecuencia en mayores de 65 años y va en aumento entre los 30 y 44 años. La distribución es 1:1 en hombres y mujeres, mostrando así mayor mortalidad e incidencia de cáncer hepático en Centro y Sudamérica.

(Yang JD, 2019)

Según estudios previos, Guatemala tiene endemidad baja (menos 2%) de portadores de VHB. (Kihn

Alarcón, , 2019)



Vías de transmisión

En las zonas de alta endemicidad, la transmisión se produce más frecuentemente de la madre al niño durante el parto (transmisión perinatal) o de modo horizontal (por exposición a sangre infectada), en particular de niños infectados a niños sanos durante los primeros cinco años de vida. La forma crónica es común en los lactantes infectados a través de su madre y en los menores de 5 años.

La transmisión se puede producir también a través de pinchazos, tatuajes, perforaciones y exposición a sangre o líquidos corporales infectados como la saliva, el semen y el flujo vaginal y menstrual.

El virus también puede transmitirse al reutilizar agujas, jeringuillas u objetos cortantes contaminados en establecimientos de salud, en el entorno comunitario o al consumir drogas inyectables. La transmisión sexual es más frecuente en personas no vacunadas que tienen varias parejas sexuales.

(Rybicka & Bielawski, 2020)

La infección en la edad adulta se hace crónica en menos del 5% de los casos, mientras que en los lactantes y los niños pequeños ocurre en el 95%. Por ello, se debe fortalecer y privilegiar la vacunación de lactantes y de niños.

El virus de la hepatitis B puede sobrevivir fuera del cuerpo durante al menos siete días. Durante este periodo puede infectar si penetra en el organismo de una persona no vacunada.

El periodo medio de incubación oscila entre 30 y 180 días. El virus, que es detectable entre 30 y 60 días después de la infección, puede persistir y dar lugar a una hepatitis B crónica, sobre todo si el contagio se ha producido durante la etapa de lactancia o la infancia. (WHO, 2022)

El virus de la hepatitis B no es citopático y la inflamación hepática depende de la respuesta inmune del individuo infectado. A mayor respuesta inmunológica, más inflamación hepática y la infección aguda es clínicamente más evidente; hay mayor riesgo de falla hepática por la respuesta inmune que produce destrucción masiva de los hepatocitos infectados, pero a la vez hay mayor probabilidad de curación y control de la infección.

Si la respuesta inmune es deficiente, habrá menos manifestación clínica ya que habrá una menor necroinflamación, con mayor riesgo de cronicidad, como sucede en coinfectados con VIH o en pacientes inmunosuprimidos.

El espectro de la enfermedad y la evolución natural de la infección crónica por VHB son diversos. En algunas personas, el VHB está inactivo y no produce enfermedad hepática significativa. (Shi Y, 2020)

Hepatitis B aguda

La hepatitis B aguda suele ser una enfermedad autolimitante caracterizada por inflamación y necrosis hepatocelular con una tasa de letalidad de 0.5 a 1%. Los estudios longitudinales de pacientes

con hepatitis B crónica no tratados, muestran un riesgo acumulativo de 8 a 20% de desarrollar cirrosis en 5 años.

En los pacientes con cirrosis, existe un riesgo anual de aproximadamente el 20% de descompensación hepática, y la incidencia anual de CHC relacionado a VHB es alta y varía de <1% a 5%. Los pacientes con cirrosis descompensada y sin tratamiento tienen un mal pronóstico con una supervivencia del 15 al 40% a los 5 años. (Ittyachen, 2018)

Se estima que en todo el mundo existen dos mil millones de personas con infección pasada o presente por el VHB y 248 millones son portadores crónicos del HBsAg, particularmente en países de bajos y medianos ingresos.

La seroprevalencia de HBsAg específica por edad varía marcadamente según la región geográfica, con mayor prevalencia (>5%) en África Subsahariana, Asia Oriental, algunas partes de la región de los Balcanes, las islas del Pacífico y la cuenca de las Amazonas de América del Sur.

2a

Se observa baja prevalencia (2%) en regiones como América Central, América del Norte y Europa Occidental. En general, casi la mitad de la población mundial vive en áreas endémicas intermedia y alta. (WHO, 2022)

B

Hepatitis B crónica

La infección crónica por VHB ocurre en 5% de los que la adquieren en la edad adulta y en 90%

de los infectados en la infancia y la mitad de estos en la infancia temprana. La incidencia global de hepatitis B crónica está marcada fuertemente por la transmisión madre-hijo en la primera infancia y es el foco principal del plan global de eliminación por la OMS, cuya intervención principal es la vacunación.

(Thomas, 2019)

Si no llegan a vacunarse, 9 de cada 10 infantes infectados con VHB al nacimiento, desarrollarán infección crónica. En 2021, más de la mitad de recién nacidos a nivel global no recibieron la vacuna en las primeras 24 horas de vida. (cdc.gov, 2022)

2a

En todo el mundo, 650,000 personas mueren a causa de las complicaciones de la HBC. El 45% de los casos de CHC y el 30% del total de casos de cirrosis se atribuyen al VHB, proporciones mucho más altas en los países de ingresos bajos y medios. La infección por VHB también causa una carga económica significativa en términos de años de vida perdidos por enfermedad hepática en entornos de altos ingresos, donde representa entre el 5 a 10% de los trasplantes hepáticos. (WHO, 2022)

B

Según los datos más recientes de OPS, en la region de las Américas:

- Cada año hay 10,000 nuevas infecciones por el virus de la hepatitis B y 23,000 muertes.
- En toda la Región de las Américas se producen cada año 67,000 nuevas infecciones por el virus de la hepatitis C y 84,000 muertes.

- Solo en 18% de las personas con hepatitis B la infección llega a diagnosticarse; de ellas, apenas el 3% reciben tratamiento. (Organización panamericana de la salud, 2022)

Según datos de la Universidad de Oxford, Guatemala presentaba, en 1990, una incidencia de 589 pacientes infectados por cada 100,000 habitantes y para 2019 ha disminuido a 430 por 100,000. (Our world in data, 2019). Así mismo, se le atribuye el 20% de las muertes por hepatocarcinoma en el país, con mayor frecuencia en mayores de 65 años y va en aumento entre los 30 y 44 años, la distribución es 1:1 en hombres y mujeres mostrando así mayor mortalidad e incidencia de cáncer hepático en Centro y Sudamérica (Kihn Alarcón, 2019)

Para la sala situacional del año 2020, la red de servicios del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala reportó 341,301 pruebas de VHB realizadas. De estas, 66,267 fueron a varones y 275,034 a mujeres, con 773 resultados positivos: 224 en hombres y 549 en mujeres. La mayor proporción de casos positivos se vio entre los 15 y 49 años. (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 2021)

En términos de salud global, la eliminación de una enfermedad como amenaza sanitaria es una meta entre la erradicación completa y el control regional. Se ha contemplado, para 2030, la erradicación completa del VIH, tuberculosis, malaria y hepatitis viral. Para la hepatitis, la eliminación se define como una reducción del 90% de la incidencia y

65% de la mortalidad, desde una línea basal del año 2015. (WHO, 2022). Para la infección por VHB, 4.7 millones de casos anuales y 884,000 muertes en 2015 deberían disminuir a 470,000 nuevos casos y 309,000 muertes para 2030. Para alcanzar esas metas, la OMS ha definido intervenciones en salud pública que permitan alcanzar dichas metas. (Thomas, 2019)

La prevalencia del antígeno de superficie del VHB varía entre la población general, según la región geográfica, lo cual se relaciona con la posible ruta de transmisión. En regiones de baja prevalencia (<2%), como Norteamérica y Europa Occidental, la infección suele darse en adultos jóvenes por vía sexual y percutánea. En regiones de prevalencia moderada (2-8%), la infección suele ser en la infancia, por vía perinatal. (Philips CA, 2021)

Puede ocurrir transmisión sexual y oral de la hepatitis B, particularmente en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) no vacunados y personas heterosexuales con múltiples parejas sexuales o contacto con trabajadores del sexo.

La transmisión del virus también puede deberse a inoculación de pequeñas cantidades de sangre o líquido durante tratamientos médicos, quirúrgicos, accidentes con objetos punzocortantes contaminados con sangre infectada, inmunización con jeringas y agujas inadecuadamente esterilizadas, uso de drogas inyectables, tatuajes, perforaciones en el cuerpo y acupuntura. (Terraault, 2018)

Los trabajadores de la salud no vacunados también están en riesgo de contagio por transmisión accidental durante la manipulación de objetos punzantes contaminados con sangre, fluidos, órganos corporales y desechos médicos.

2a

Otro grupo de riesgo son los usuarios de drogas intravenosas, privados de libertad, personas que viven en entornos cerrados, migrantes, población indigente, trabajadores sexuales y personas transgénero. (WHO, 2022)

B

Historia natural de la enfermedad y fisiopatología

El VHB se considera no citopático y el daño hepatocelular, tanto en la forma aguda como en la crónica, se considera mediado por la respuesta inmune del hospedero hacia el virus. Más del 90% de individuos inmunocompetentes que resultan infectados desarrollan una respuesta inmune antiviral vigorosa y policlonal, que resulta en una reducción rápida de la carga viral y en una inmunidad protectora duradera.

Alrededor del 5% de adultos inmunocompetentes infectados, además de los neonatos (90%) y adolescentes expuestos al virus, son incapaces de configurar una respuesta inmune suficiente para eliminar el virus y desarrollar una infección crónica con varios grados de enfermedad necroinflamatoria.

La enfermedad autolimitada crónica representa distintos estadios de un equilibrio dinámico entre la respuesta inmune del hospedero y la capacidad replicativa del virus. (Tanaka, 2020)

Cuando los mecanismos inmunomoduladores son eficaces y cuantitativamente adecuados, la infección primaria se resuelve de forma definitiva y sin apenas síntomas específicos; en pocas ocasiones (5-10%) la inmunomodulación excesiva provoca una respuesta inflamatoria grave en el hígado, provocando síntomas de enfermedad aguda y alteraciones analíticas típicas que se resuelven de forma favorable sin necesidad de ayuda terapéutica; pero de forma excepcional (<1%) existen pacientes con una reacción inflamatoria de tal magnitud y gravedad que en unas pocas horas provoca una lisis rápida y masiva de los hepatocitos infectados, apareciendo un fracaso hepático fulminante.

En otros pacientes (5-10%), los sistemas defensivos no son lo suficientemente eficaces para controlar la replicación y la infección se vuelve crónica. (Yu Shi, 2020)

2b

En la hepatitis B, la edad de adquisición de la infección es el factor más importante que condiciona la evolución hacia la cronicidad; la hepatitis B se convierte en crónica en un 90% de los casos cuando la infección se adquiere cerca del nacimiento (cuando aún el sistema inmunitario es inmaduro e incapaz de eliminar el virus), en un 30% cuando se produce en la edad infantil y se convierte en crónica en aproximadamente el 5% de los casos si la infección se produce en la edad adulta. (Korean Association for the Study of the Liver, 2019)

B



A continuación se describen las fases de la historia natural de la enfermedad según la nueva nomenclatura: (Tanaka, 2020)

Infección crónica por VHB con HBeAg positivo:

(Antiguamente llamada fase de inmunotolerancia, fase de replicación). Se caracteriza por la presencia del antígeno “E” del VHB, junto con un nivel elevado de DNA del VBH, un nivel normal de ALT y fibrosis mínima o nula de fibrosis.

Hepatitis crónica por VHB con HBeAg positivo:

(Llamada anteriormente fase de inmunoeliminación o inmunoactividad): Se caracteriza por una elevada carga viral del VHB, niveles elevados de ALT, necro-inflamación hepática de moderada a grave y fibrosis progresiva.

Infección crónica por VHB con HBeAg negativo:

(Fase de baja replicación o portador inactivo): Se caracteriza por una viremia < de 2000 UI /ml, ALT normal o con elevación leve, anteriormente denominada fase de portador inactivo.

Hepatitis crónica por VHB con HBeAg negativo:

(Reactivación): Se caracteriza por una viremia > de 2000 UI /ml, ALT elevada y enfermedad histológica (necro-inflamación y fibrosis) de moderada a grave.

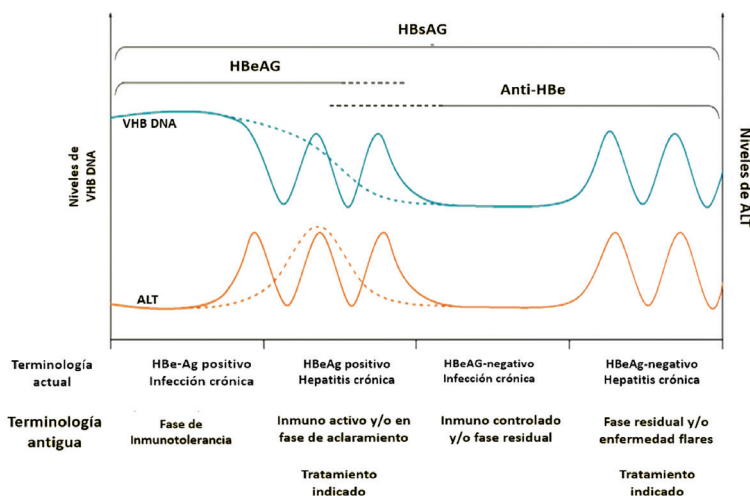
Fase HBsAg negativa o hepatitis B resuelta o hepatitis en remisión:

2a

Se caracteriza por la pérdida del HBsAg +/- antiHBs + y anti-HBc positivos, niveles de ALT normales y DNA VHB indetectables en suero. (Yuen MF, 2018) (Tang, 2018) (Tanaka, 2020)

B

Relación clínica entre los valores de HBsAg y el estadio de la HBV:



Nota: Tomado de (Yuen MF, 2018) modificado por grupo de desarrollo.

Historia clínica y examen físico

2a

Aproximadamente el 70% de los pacientes con infección aguda presentan hepatitis anictérica o subclínica y solo el 30% desarrolla hepatitis icterica. La infección puede ser más severa en los pacientes coinfectados con otros virus hepatotropos. (Lin, 2017)

B

VHB, Síntomas principales		VHB, Síntomas menos comunes	
Hepatitis aguda	Hepatitis crónica	Hepatitis aguda	Hepatitis crónica
Fatiga	Asintomáticos	Depresión	Encefalopatía
Ictericia 30%	Hepatomegalia	Ansiedad	Circulación colateral
Fiebre	Esplenomegalia	Cefalea	Masa palpable en hipocondrio derecho
Malestar general	Ascitis	Trastornos del sueño	Diaforesis nocturna
Dolor articular	Edema periférico	Dolor en hipocondrio derecho	Fatiga
Anorexia		Náusea, diarrea	Anorexia
Nauseas		Pérdida de apetito	1-10% manifestaciones extrahepáticas: panarteritis nodosa, glomerulonefritis membranosa
Vómitos		Pérdida de peso	
Dolor abdominal		Prurito	
Asintomático. 70%		Irritabilidad	

Nota: (WHO, 2022) Modificado por grupo de desarrollo

Diagnóstico

Diagnóstico serológico y virológico

Las pruebas para detectar antígenos, anticuerpos y ácidos nucleicos virales se utilizan de forma rutinaria para el diagnóstico y seguimiento de la infección por VHB.

La progresión de la infección crónica por VHB implica interacciones entre el virus y la respuesta inmunitaria. Ya sea que la infección persista durante meses o toda la vida, la evaluación seriada de los

marcadores serológicos, los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y el ADN del VHB, son útiles en el seguimiento de los casos. (C.S. Coffin, 2019)

Los análisis de laboratorio incluyen: hematología completa, AST, ALT, BT, FA, albúmina, tiempos de coagulación, así como pruebas serológicas, entre ellas se encuentran: HBeAg, anti-HBe, ADN del VHB o carga viral para clasificar la fase de la HBC, así como genotipo, si se contempla terapia antiviral con interferón.

1a

Se solicitarán marcadores de otras infecciones virales, VIH, VHC y VHD, particularmente si la ALT está elevada pero el ADN del VHB se encuentra bajo o indetectable. (Terrault, 2018)

A

Pruebas de valoración útiles para la monitorización de la hepatitis B

Titulación de enzimas ALT y AST

Enzimas intracelulares que reflejan lesión celular hepática debido a que se liberan después de la lesión o muerte celular.

Detección de HBsAg

La detección de HBsAg en el torrente sanguíneo tras exposición reciente al VHB se considera el hallazgo concluyente para el diagnóstico de infección aguda por VHB, por lo que su investigación forma parte del protocolo de investigación de nuevos casos de hepatitis B.

Se sabe que después de una exposición reciente al VHB, la detección de HBsAg ocurre tempranamente durante el período de incubación (que puede ser variable entre 28 y 180 días, pero con un promedio de 59 días), incluso antes de la evidencia bioquímica de disfunción hepática o la clínica con aparición de los síntomas característicos.

Por lo general, permanece detectable en el suero hasta aproximadamente dos meses después del inicio de las manifestaciones clínicas. Sin embargo, su detección puede extenderse a más de 3-6 meses y solo después de ese período se produce su eliminación, seguida de la detección de anticuerpos anti-HBs, después de un período de “ventana”.

HBsAg no detectado debido a infección por mutantes de VHB/HBsAg

La existencia de mutantes de HBsAg ha sido reconocida durante décadas, así como su capacidad para escapar a la detección mediante ensayos no confiables. Esta percepción ha motivado el diseño de varios ensayos de diferentes metodologías, con diferentes sistemas de captura y detección de HBsAg, con el fin de minimizar el riesgo de resultados falsos negativos para este marcador en su forma mutada, tanto en casos de infección aguda como crónica por VHB. Por lo tanto, la gran mayoría de las pruebas que se utilizan actualmente para el cribado de laboratorio de rutina parecen capaces de detectar la mayoría de los mutantes de HBsAg ya identificados.

Aunque los mutantes de HBsAg se identifican con mayor frecuencia en pacientes con infección crónica, recientemente se ha demostrado una prevalencia del 53.2% de mutación de escape inmunitario en una cohorte de pacientes con infección aguda por VHB, lo que sugiere un riesgo considerable de infección aguda por VHB que implica mutantes indetectables.

HBsAg no detectado debido a eliminación temprana

El aclaramiento temprano de HBsAg se ha asociado con la inhibición de la replicación del VHB, pero los mecanismos por los que ocurre este fenómeno no se conocen bien. Cuanto más inmediata sea la respuesta inmunitaria innata y a su vez, más fuerte y robusta la respuesta inmunitaria adaptativa, antes se producirá la inhibición de la replicación viral, la negatividad del HBsAg y, en consecuencia, la seroconversión.

Considerando, entonces, que en la mayoría de los casos (90%) la infección aguda por VHB progresa satisfactoriamente hasta la recuperación (en adultos) y que en alrededor del 20% de los casos de hepatitis B aguda en resolución, el HBsAg desaparece mucho más rápido, la infección aguda por VHB con HBsAg negativo no parece ser un hallazgo raro, especialmente en muestras tomadas en la fase aguda tardía.

Es importante señalar que, en todos los escenarios descritos anteriormente, el diagnóstico de infección

aguda por VHB solo puede establecerse por la presencia de anticuerpos IgM y la detección de VHB/ADN. (Tanaka, 2020)

Titulación de anticuerpos Anti-HBcIgM

Los anticuerpos anti-HBcIgM se vuelven detectables en el torrente sanguíneo alrededor de seis semanas después de la exposición al VHB, incluso durante el período de incubación y alrededor de un mes después de la aparición del HBsAg. (Pondé, 2022)

Cuando la enfermedad se expresa clínicamente, estos anticuerpos suelen estar presentes y así mismo permanecer detectables durante dos a seis meses, aunque hay informes de que pueden persistir en la circulación durante más de dos años después de la infección. Pasado ese tiempo desaparecen, quedando únicamente anticuerpos del isotipo IgG.

Los anticuerpos IgM anti-HBc se pueden detectar en prácticamente todos los casos de infección aguda por VHB después de una exposición reciente, siempre que la recolección de muestras se realice de manera oportuna. En algunos de estos casos, estos anticuerpos pueden ser incluso el único marcador serológico detectado en la circulación y su hallazgo es suficiente para un diagnóstico concluyente de infección aguda por VHB. (Tanaka, 2020)

Detección de ADN HBV

Se trata de los genomas virales de VHB que pueden ser detectados y cuantificados en el suero.

El ADN del VHB se correlaciona con los niveles circulantes de partículas virales, se mide como UI/ml o copias/mL. 1 UI/mL ~ 5,3 copias/mL y por tanto, los valores dados en copias/mL se pueden convertir en UI/mL al dividir por un factor de 5 (10,000 copias/mL = 2000 UI/mL; 100,000 copias/mL = 20,000 UI/mL; 1 millón de copias/mL = 200,000 UI/mL). Los valores de ADN del VHB que aparecen en la presente guía, se expresan en UI/ml.

La carga viral indetectable se refiere a copias de ADN por debajo del nivel de sensibilidad del ensayo de laboratorio. Para los ensayos de reacción en cadena de polimerasa sensibles, generalmente es igual a una concentración inferior a 15 UI/mL. (C.S. Coffin, 2019)

Detección del antígeno core HBcAg

El antígeno core del VHB (HBcAg), proteína de la nucleocápside, tiene la propiedad de inducir la producción de anticuerpos anti-HBc interactuando directamente con las células B, sin necesidad de su interacción previa con las células T CD4+. La interacción directa del HBcAg con los linfocitos B (T independientes) induce preferentemente la producción de anticuerpos del isotipo IgM, mientras que su interacción con los linfocitos B, a través de los linfocitos T (T-dependientes) induce la producción del isotipo IgG anticuerpos (pero también los de la clase IgM). Esta característica convierte a este antígeno en un importante inductor de la respuesta inmune durante la fase aguda de la infección. Sin embargo, durante los brotes de enfermedad hepática

crónica, clínicamente caracterizados como episodios de exacerbaciones agudas de infección crónica, se produce inflamación y lisis hepatocelular, con la consiguiente liberación de alta.

Detección de anticuerpos anti-HBe

La detección de anticuerpos anti-HBe después de una exposición reciente al VHB ocurre poco después de la eliminación de HBeAg, pero en algunos casos los anticuerpos anti-HBe solo pueden detectarse después de un período de ventana (ventana inmune del sistema HBe-anti-HBe), que puede extenderse por un período de dos meses o más después de la desaparición de su antígeno precursor.

Aunque no está bien definido el momento en que ocurre, la seroconversión a anti-HBe tiene gran relevancia clínica y de laboratorio, ya que su ocurrencia está asociada al vigor de la inmunidad celular del individuo infectado. Por lo tanto, el anti-HBe la detección de anticuerpos en el torrente sanguíneo no puede pasarse por alto.

Los pacientes que progresan a una infección crónica son aquellos que carecen de una inmunidad celular eficaz y vigorosa suficiente para inhibir la replicación viral y conducir a la eliminación viral.

Por el contrario, los pacientes que pueden recuperarse de la infección por VHB son aquellos que exhiben una inmunidad celular eficiente, caracterizada por una respuesta citotóxica y de células T auxiliares vigorosa, policlonal y multiespecífica,

capaz de contener la replicación viral y conducir a su eliminación.

Detección de Alfa Feto Proteína (AFP)

AFP es una proteína celular del huésped. Altos niveles de AFP pueden ocurrir en pacientes con algunas enfermedades hepáticas, entre las que se encuentra el carcinoma hepatocelular (CHC). (C.S. Coffin, 2019)

Nivel de ALT persistentemente normal o anormal

Los niveles de ALT pueden ser variables y fluctuantes, en pacientes con hepatitis B crónica y requieren seguimiento prolongado para determinar su tendencia. Los límites normales superiores para ALT se han definido como debajo de 30 U/L para los hombres y 19 U/L para las mujeres, aunque se debe aplicar los rangos locales normales de laboratorio.

Persistentemente anormal se define como tres determinaciones de ALT por encima del límite superior, mediciones realizadas a intervalos no especificados durante un período de 6-12 meses o intervalos predefinidos durante un período de 12 meses. (Kramvis, 2022)

Nivel de ALT intermitentemente normal o anormal

Se dice, cuando los niveles de ALT son intermitentes; es decir que NO son constantes en sus niveles tanto dentro de la normalidad como fuera de ella. (C.S. Coffin, 2019)

Biomarcadores de la infección de VHB: ventajas, desventajas y desafíos (1)			
Biomarcador	Ventajas	Desventajas	Desafíos
Transaminasas (ALAT y ASAT)	Enzimas intracelulares que reflejan lesión al hepatocito. Se liberan tras la muerte celular.	Son inespecíficas	
IgM del VHB	Detectable en sangre seis semanas post exposición, incluso durante el período de incubación y hasta un mes después de la aparición del AgSVHB. Es el marcador más precoz tras la exposición, pudiendo ser el único detectable ante la infección aguda.	Riesgo de falso negativo según la manipulación de la muestra.	Permanecen detectables hasta por dos años.
ADN circulante del VHB (carga viral)	Estándar de oro para medir la replicación viral. Marcador de infección aguda y crónica.	Medida indirecta de la actividad viral en el hígado. No mide la proporción de hepatocitos infectados. No refleja la actividad de ADN ccc.	El reporte indetectable (menor a 10 copias/ml), indica no circulación del virus, requeriría aumentarse a 50,000 veces para identificar una molécula circulante. Debe medirse cada año en pacientes con infección inactiva
Ag de superficie de VHB	El mejor marcador para monitorear la cura funcional (desaparición de la Ag de superficie). Sus niveles predicen la posibilidad de progresión a hepatocarcinoma. Útil en seroconversión en pacientes inmunodeficientes. Su positividad por seis meses indica infección crónica	No es adecuado para medir restitución inmune. No distingue del Antígeno de superficie derivado del ADN integrado con el derivado del ADN ccc. La predicción de hepatocarcinoma se restringe a genotipos B y C.	Mejorar la sensibilidad para medir su desaparición. Se requieren pruebas rápidas en contextos limitados.
Ag E del VHB	Marcador de infectividad. Se asocia a altos valores de ADN de VHB. Sustituto a la medición de ADN del VHB cuando no puede cuantificarse la carga viral. Su desaparición, combinada con la seroconversión del Anticuerpo E es una meta de la terapia antiviral.	Inefectivo en casos de Infección crónica negativa al Antígeno E.	Se necesitan pruebas rápidas en sitios de recursos limitados donde no se puede medir la carga viral con facilidad.
ARN del VHB	Medición indirecta de la transcripción del ADN ccc (ADN circular cerrado covalentemente). Se relaciona con la respuesta al tratamiento.	La mayoría de pruebas no distinguen derivados del ADN ccc y DNA integrado y su contribución al RNA no replicativo	Relevancia clínica controversial.

Continúa...

Biomarcadores de la infección de VHB: ventajas, desventajas y desafíos (2)			
Biomarcador	Ventajas	Desventajas	Desafíos
ARN del VHB	Medición indirecta de la transcripción del ADN ccc (ADN circular cerrado covalentemente). Se relaciona con la respuesta al tratamiento.	La mayoría de pruebas no distinguen derivados del ADN ccc y DNA integrado y su contribución al RNA no replicativo	Relevancia clínica controversial.
Ag Core del VHB	Distinción precisa entre Infección con Antígeno E negativo y Hepatitis B crónica activa. Permite estratificar el riesgo de Cirrosis o Hepatocarcinoma en pacientes negativos al Antígeno E, en zona indeterminada de actividad antiviral	Riesgo de falso positivo en presencia del Antígeno E	Hay dudas sobre su relevancia clínica en contextos de alta carga viral. Pierde relevancia en pacientes que son positivos al Antígeno E.
Anticuerpo de superficie para VHB	Marcador de inmunidad, natural o adquirida por vacuna		Debe medirse ante la desaparición del Antígeno de superficie
Anticuerpo Core para VHB	Indica exposición al virus. Riesgo de reactivación en caso de inmunosupresión potente.		Debe medirse al debut del paciente
Anticuerpo E para VHB	Asociado a menores niveles circulantes de ADN del VHB		Debe medirse al debut, cada seis meses y ante la aparición de flares (elevaciones transitorios de ALAT y ADN de VHB).
Genotipos del VHB	Genotipos A-H		Útil al valorar terapia con PEG interferón. Usos epidemiológicos.
Alfa feto proteína	Se relaciona con la aparición de Carcinoma hepatocelular.	Es inespecífica. Sus niveles se elevan en otras hepatopatías y en tumores de células germinales.	

Nota: (Chun, 2015) (C.S. Coffin, 2019) (Kramvis, 2022) Modificado por grupo de desarrollo

Diagnóstico por estudios de imagen

1a

Para la vigilancia del CHC se recomienda evaluación del hígado y bazo, a través de ultrasonido abdominal a intervalos de seis meses, a pesar de que la sensibilidad de este estudio es baja (78% de sensibilidad para detectar CHC en pacientes con infección por VHB en cualquier estadio), es posible detectar lesiones mayores de 3 cms. (Hammond, 2014) (Terrault, 2018)

A

La tomografía computarizada (TAC) contrastada de abdomen **no se recomienda como estudio de vigilancia primaria**, excepto en pacientes en los que realizar ultrasonido es limitado ya sea por la condición física (obesidad, ascitis severa, entre otras), esteatosis hepática o heterogeneidad severa del parénquima hepático secundario a patologías subyacentes como cirrosis avanzada.

TAC tiene mayor sensibilidad (aproximadamente >90%) para la detección de CHC, en especial lesiones hepáticas menores de 2 cms., de igual forma la resonancia magnética (RMN) de abdomen con el mismo porcentaje de sensibilidad, pero con la desventaja que requiere que el paciente permanezca acostado por 30 minutos o más y no debe portar elementos de metal dentro o fuera del cuerpo.

1a

Si al momento de realizar cualquier estudio de imagen hay hallazgos de lesión hepática mayor a 1cm de características benignas, según la escala de LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System), se recomienda la vigilancia cada seis meses. (Hammond, 2014) (Terrault, 2018)

A

El estudio funcional hepático completo amerita valoración de la fibrosis hepática por test no invasivos como los que aparecen en la siguiente tabla.

Nombre del estudio	Facilidad de ejecución	Costo-efectividad	Disponibilidad	Precisión para predecir fibrosis	Variabilidad por edad o peso	Evita otros medios invasivos	Riesgo de falso positivo
APRI	x	x	x		x		
FIB-4	x	x	x		x		
Fibrotest		x			x	x	x
VCTE	x	x		x	x	x	
p-SWE				x	x	x	
2D-SWE				x	x	x	

VCTE: Elastografía transicional controlada por vibraciones

p-SWE: Elastografía por ondas en cortes únicos

2D-SWE: Elastografía por ondas en cortes bidimensionales

Nota: Adaptado de (Cardoso AC, 2022)

Estudios para estimar la fibrosis hepática	
Nombre del estudio	Descripción
APRI	El índice de la razón Aspartato Aminotransferasa (AST) / plaquetas (APRI). Es un índice simple para estimar la fibrosis hepática con base en una fórmula derivada de las concentraciones de AST y de plaquetas. La fórmula dada para calcular APRI es: $APRI = (AST/Límite Superior Normal) \times 100 / \text{recuento de plaquetas } (10^9/L)$.
FIB-4	Índice para estimar fibrosis hepática con base en cálculo derivado de AST, ALT, la concentración de plaquetas, y la edad. La fórmula para el cálculo de FIB-4 es: $FIB-4 = (edad \text{ en años}) \times AST \text{ (UI/L)} / (\text{recuento de plaquetas } (10^9/L \times [ALT \text{ (UI/L)} 1/2]))$.
FibroTest (FibroSure)	Prueba comercial de biomarcadores, que utiliza los resultados de seis marcadores séricos para estimar fibrosis hepática.
Elastografía transitoria (FibroScan)	Técnica para medir rigidez del hígado (como indicador de fibrosis) y se basa en la propagación de ondas de corte a través del hígado.

Nota: Adaptado de (Cardoso AC, 2022)

Análisis histopatológico mediante biopsia

El examen histopatológico de una muestra de biopsia hepática es el estándar de oro para estadificar la fibrosis hepática.

1a

Sin embargo, tiene varias limitaciones por ser un procedimiento invasivo que puede estar asociado a complicaciones. Por lo que, se desarrollaron medios para la estimación indirecta de fibrosis hepática de las cuales se hace mención en la tabla correspondiente (Estudios para estimar la elasticidad hepática).

A

Actualmente, la biopsia hepática no es esencial ni se recomienda para el diagnóstico de Hepatitis B o C crónicas.

Sin embargo, sigue siendo el estándar de oro para el pronóstico, la estadificación y el manejo terapéutico, al menos para un subconjunto de pacientes en quienes los biomarcadores muestran resultados no concluyentes. (Aqib B. Chowdhury, 2022)

2a

La mayoría de los pacientes no requerirán biopsia, pero puede ser útil bajo las siguientes condiciones:

B

- Pacientes que tienen niveles elevados de ALT de forma persistente, pero niveles de ADN del VHB bajos de forma persistente, con el propósito de descartar otras causas de enfermedad hepática.

1a

- Pacientes que no cumplen con los criterios para el tratamiento, pero que tienen riesgo de tener una enfermedad hepática avanzada o histológicamente activa que se beneficiarían con el tratamiento,

A

entre ellos se encuentran los pacientes que tienen niveles de ALT normales o levemente elevados (>2 veces el límite superior normal), carga viral del ADN del VHB persistentemente elevada (> 6 meses), edad mayor a 40 años o antecedentes familiares de CHC.

Ante la sospecha de CHC en pacientes con HBC, se considera indicación de biopsia hepática, la siguiente condición clínica:

1a

- Ante una lesión encontrada en estudios de TAC abdominal o RMN, altamente sugestiva de malignidad, pero que no cumple a cabalidad con los criterios imagenológicos de LI-RADS propuestos por la AASLD (Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, por sus siglas en inglés) para hepatocarcinoma.

A

Estudios especiales

Video endoscopia en casos de cirrosis hepática:

1a

El tamizaje de várices esofágicas y gástricas mediante estudio de Video-Esófago-Gastro-Duodeno-Endoscopia (VEDA), está indicado al momento en que se declara el diagnóstico de cirrosis hepática.

A

En pacientes con cirrosis descompensada que no presentan várices al momento de la realización del VEDA, se recomienda el estudio de forma anual, en los pacientes con cirrosis compensada que no presentan várices al momento del estudio VEDA puede indicarse cada 3 años.

Si el paciente con cirrosis descompensada, presenta un primer episodio de hemorragia por várices esofágicas, es recomendable realizar VEDA en las primeras 12 horas de haber presentado el incidente hemorrágico. (Hammond, 2014)

Estudios de tamizaje

1a

Grupos poblacionales de mayor riesgo para infección por VHB que serán sometidos a tamizaje

A

- Personas nacidas en regiones con índices endémicos altos o intermedios (Prevalencia del AgSVHB >2%):
 - África (todos los países)
 - Norte y sureste de Asia (todos los países)
 - Australia y Pacífico sur (todos los países excepto Australia y Nueva Zelanda)
 - Oriente Medio (todos los países excepto Chipre e Israel)
 - Europa Oriental (todos los países excepto Hungría)
 - Europa Occidental (Malta, España y poblaciones indígenas de Groenlandia)
 - América del norte (nativos de Alaska e indígenas del norte de Canadá)
 - México y Centroamérica (Guatemala y Honduras)
 - América del Sur (Ecuador, Guyana, Surinam, Venezuela y áreas del Amazonas)
 - Caribe (Antigua y Barbuda, Dominica, Granada, Haití, Jamaica, San Cristóbal y Nieves, Santa Lucía, Islas Turcas y Caicos)
- Personas nacidas en Estados Unidos, no vacunadas, como un infante cuyos parientes han nacido en regiones de índices endémicos altos de VHB (> 8%).
- Usuarios de drogas intravenosas
- Hombres que tienen sexo con hombres.
- Personas bajo tratamiento inmunosupresor por trasplante, procesos reumatológicos o gastrointestinales, así como bajo quimioterapia.
- Elevaciones de ASAT y ALAT sin etiología definida.
- Donadores de sangre, plasma, órganos, tejidos o semen.
- Personas con enfermedad renal crónica, incluyendo prediálisis, hemodiálisis, diálisis peritoneal y diálisis en el hogar.

Nota: (Terrault, 2018) Modificado por grupo de desarrollo

Estrategia de tamizaje de pacientes con sospecha de infección VHB crónica

Testeo universal:

1a

A

Gran parte de organizaciones científicas, así como guías de práctica clínica, recomiendan solo el

testeo universal en aquellas regiones con una seroprevalencia de HBsAg mayor al 2% basándose en los datos de morbilidad asociada a la infección, ya que como se ha detallado, la infección de VHB aún es la principal causa de hepatitis fulminante.

Considerando que la vacuna contra VHB es altamente efectiva y de acceso universal y en muchos casos, gratuito, un objetivo prioritario es la detección de la población susceptible y correcta inmunización.

El testeo se enfoca en la población mayor de 18 años y en todas las pacientes embarazadas, independientemente de su edad. En estas últimas, de preferencia testear en primer trimestre de embarazo. Si no se ha testado previamente, debe realizarse en el segundo o tercer trimestre del embarazo. (Coordinación

Nacional de Hepatitis Virales, 2021)

Indicación de HBsAg y anti-HBs simultáneo

1a

Esta estrategia permite detectar en el mismo momento a los pacientes cursando una infección por VHB y a aquellos pacientes susceptibles a la misma, permitiendo indicar su vacunación.

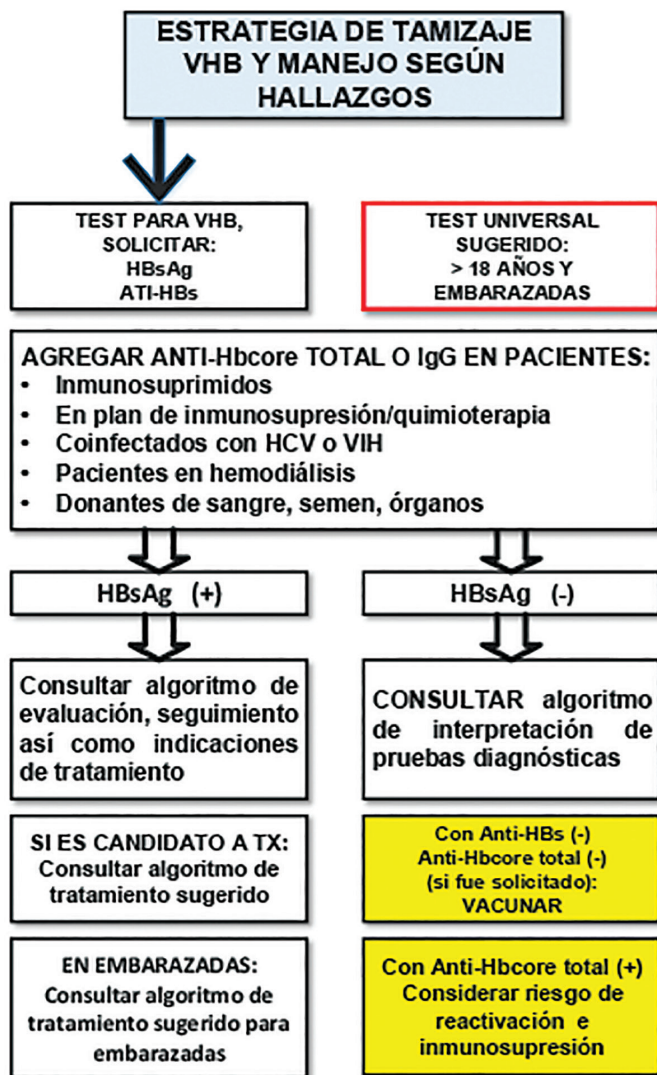
A

Se reserva el testeo de anti-HBcore en las situaciones detalladas con mayor riesgo de reactivación o transmisión de la enfermedad. (Ministerio de Salud Pública y

Asistencia Social, 2021)

1a

A



(Nota: Adaptado de (Coordinación Nacional de Hepatitis Virales, 2021

Estrategia de tamizaje de pacientes con sospecha de infección VHB aguda/reactivación de infección por VHB crónica

En el contexto de Hepatitis B aguda

1a

Se considera la solicitud de estos marcadores de VHB ante un cuadro clínicamente compatible (elevación de transaminasas más de 10 veces el valor normal y/o ictericia).

A

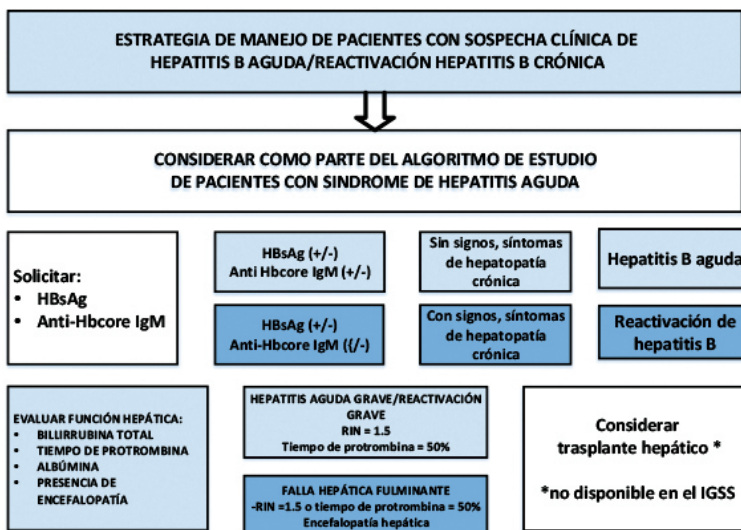
El marcador diagnóstico de la infección aguda por VHB es el anti-HBcore IgM. El HBsAg puede encontrarse negativo al momento del testeo en dos escenarios

- 1) Hepatitis fulminante con marcada actividad necro-inflamatoria.
- 2) Negativización o seroconversión de HBsAg a anti-HBs (ocurre durante la transición de la infección aguda a la cura funcional de la hepatitis B).

Nota aclaratoria: La persistencia de HBsAg durante más de seis meses define el diagnóstico de VHB crónica. (Coordinación Nacional de Hepatitis Virales, 2021)

1a

A



Adaptado de: (Coordinación Nacional de Hepatitis Virales, 2021)

En el contexto de la reactivación de hepatitis B

1a

A

Se considera la solicitud de estos marcadores de hepatitis B ante un cuadro clínicamente compatible (síndrome de hepatitis aguda). Puede observarse en ocasiones la positividad del anti-HBcore IgM.

En este contexto, la historia del paciente, la presencia de fibrosis hepática u otros signos de enfermedad crónica son clave en el diagnóstico diferencial.

(Coordinación Nacional de Hepatitis Virales, 2021)

Tratamiento

Las metas al tratar la infección por VHB son:

- Aumentar la supervivencia de los pacientes con infección crónica.

- Reducir el número de casos con falla hepática, cirrosis y hepatocarcinoma.
- Prevenir la transmisión, principalmente la de tipo vertical.
- Prevenir la transmisión de madre a hijo, la reactivación de la infección por VHB.
- Prevenir la aparición de manifestaciones extrahepáticas asociadas a VHB. (Thomas, 2019) (Torre P, 2021) (WHO, 2022)

En pacientes con hepatitis B aguda, se busca prevenir el riesgo de falla hepática, mejorar la calidad de vida y acortar la duración de los síntomas asociados a la enfermedad.

Una revisión Cochrane de 7 ensayos controlados aleatorizados encontró que el tratamiento antiviral no tiene ningún beneficio para la hepatitis B aguda. (Lin CL, 2017)

Incluso con las drogas más modernas, una curación “definitiva, esterilizante o verdadera” para la hepatitis B (definida por la no detección de HBsAg en suero/DNA de VHB en suero e indetección de cccDNA/HBV DNA integrado/) no se considera posible, por la persistencia del ADN de VHB en el núcleo. La probabilidad de lograr estas metas depende del momento en el que se inicia el tratamiento durante el curso natural de la enfermedad, así como del grado de avance y de la edad del paciente, al inicio del tratamiento.

Además, la evolución a hepatitis crónica, así como la reactivación de un proceso latente, dependerá de varios factores, como:

- Edad
- Sexo
- Volumen del inóculo
- Genotipo del virus infectante
- Estado inmune del hospedero antes de adquirir la infección
- Coinfección con el VIH (Yang JD, 2019). (Cornberg, 2019) (Yu Shi, 2020)

La regresión de la fibrosis y cirrosis puede considerarse como un objetivo adicional del tratamiento en pacientes en estado avanzado. Sin embargo, este impacto no está del todo claro en resultados clínicos. (Yang JD, 2019)

Antivirales aplicables en casos de VHB		
Nombre del antiviral	Potencia ante VHB	Barrera de resistencia
TDF/TAF	Alta	Alta
Entecavir	Alta	Débil
Emtricitabina	Moderada	Alta
Telbivudina	Alta	Incierta
Lamivudina	Moderada-Alta	Alta
Adefovir	Baja	Nula (en dosis de 10 mg)

Continúa...

Características clínicas de los medicamentos aplicables contra el VHB				
Características	Interferón	Lamivudina	Entecavir	Tenofovir
Edad apropiada para su uso	Mayores de un año	Mayores de dos años	Mayores de dos años	Mayores de doce años
Mecanismo de acción	Inmunomodulador, prueba lisis del hepatocito vía células T CD8, con efecto antiviral ligero	Se incorpora al ADN viral por la polimerasa del VHB, llevando a la terminación de la cadena de ADN	Inhibe la polimerasa viral bloquea la transcriptasa reversa y la síntesis viral	Inhibe la transcriptasa reversa, inhibe la DNA polimerasa del VHB
Dosis	5-10 millones UI/m ³ , 3 veces a la semana, subcutáneo	3 mg/kg día, con un máximo de 100 mg		300 mg día
Duración del tratamiento	24 semanas	1 año después de la conversión del Antígeno E	1 año después de la conversión del Antígeno E	1 año después de la conversión del Antígeno E
Efectos adversos				
Monitoreo	Hematología, pruebas tiroideas, efectos neuropsiquiátricos	Hiperlactatemia	Hiperlactatemia	Densidad ósea, función renal

Nota: (Krupa R. Mysore, 2018) Modificado por grupo de desarrollo.

Las terapias más utilizadas actualmente para el manejo del VHB incluyen Interferón- α standard o Pegilado (con Polietilenglicol agregado), así como análogos nucleósidos de administración oral.

La terapia de primera línea debería componerse de un antiviral oral con una fuerte barrera genética contra el desarrollo de resistencias, como Entecavir, Tenofovir Disoproxil (TDF) o Tenofovir Alafenamida (TAF, prodroga del TDF con concentraciones más estables en suero y por tanto, menor exposición sistémica).

Terapia con Análogos de Núcleo (AN) (Análogos de nucleósidos (t) idos):

1a

A

Mientras reciben la terapia, los pacientes deben ser evaluados para detectar eventos adversos específicos. Antes del uso, los pacientes deben someterse a pruebas de detección del VIH para evitar la posibilidad de resistencia del VIH a estos agentes, ya que los Análogos de Nucleósidos (t) idos del VHB como TAF y TDF también son activos contra el VIH.

Los pacientes con enfermedad avanzada por VIH deben ser monitoreados para detectar acidosis láctica, un evento adverso poco común de la terapia con Análogos de Nucleósidos (t) idos.

Los pacientes tratados con TDF deben ser monitoreados para detectar la disminución de la función renal y la densidad mineral ósea, que se ha documentado en estudios de pacientes con VIH que reciben este agente. ^(Wai-Kay Seto, 2018)

TDF y TAF no deben usarse en pacientes con aclaramiento de creatinina estimado <15 ml/min, pero las pautas de la EASL recomiendan específicamente el uso de TAF o ENT en pacientes que reciben hemodiálisis. ^(Terrault, 2018)

Clasificación para el tratamiento con Tenofovir	
Régimen terapéutico	Tiempo de tratamiento
Tenofovir TDF..... 300 mgs/día	Indefinido, de acuerdo a seroconversión
Tenofovir TAF..... 25 mgs/día	

Tratamiento con Entecavir

1a

En situaciones en las que exista una contraindicación para el uso de Tenofovir o la presencia de cambios en la función renal debido a su uso, debe estar indicado el tratamiento con Entecavir, un análogo de nucleósido.

Ambas opciones de monoterapia tienen una eficacia equivalente, excepto en presencia de mutaciones virales.

El fármaco de primera línea para pacientes sometidos a inmunosupresión y quimioterapia es el Entecavir.

Entecavir tiene una eficacia reducida cuando hay mutaciones presentes, especialmente en virus de pacientes experimentados con análogos de nucleósidos, como Lamivudina y Telbivudina. (Lee S. , 2015) (Terrault, 2018)

No es recomendable su aplicación en pacientes ya experimentados con análogos de nucleósidos, como Lamivudina y Telbivudina.

Clasificación para el tratamiento con Entecavir	
Régimen terapéutico	Tiempo de tratamiento
Entecavir 0.5 mgs/día	Indefinido, de acuerdo a seroconversión
En pacientes con cirrosis Child-Pough B o C	
Entecavir..... 1.0 mgs/día	Indefinido, de acuerdo a seroconversión

A

1c

El TDF está en la categoría B de embarazo (sin eventos adversos en estudios con animales) y los datos están disponibles en más de 3000 pacientes en el Registro de embarazo antirretroviral contra el VIH. ENT se clasifica en la categoría C de embarazo.

A

Pacientes con experiencia anterior con medicamentos para tratar la hepatitis B

La resistencia se define como una reducción en la susceptibilidad del VHB a los fármacos análogos de nucleótidos/nucleósidos.

La resistencia se puede clasificar como:

Resistencia primaria

Es primaria cuando la respuesta al tratamiento es ausente o insuficiente, con una reducción de menos de 1 log₁₀ UI/ml en una prueba de ADN-VHB, realizada seis meses después de instituido el tratamiento.

Resistencia adquirida

Se dice adquirida cuando en el paciente que presentó supresión viral (avance virológico), aumento del ADN-VHB de más de 1 log₁₀ UI/mL en relación al valor más bajo de ADN-VHB presentado o cambios en las pruebas de función hepática (avance bioquímico).

Resistencia al Interferón Pegilado alfa 2a o 2b

No hay evidencia de resistencia viral documentada.

(Korean Association for the Study of the Liver, 2019)

Resistencia a Entecavir

1b

Ante la resistencia al tratamiento con Entecavir, se recomienda estructurar el rescate de pacientes experimentados con la asociación de Tenofovir al esquema de tratamiento actual.

A

Después de un año de rescate e indetectabilidad del ADN del VHB, la terapia dual debe ser reemplazada por monoterapia con Tenofovir. (Lok, 2019)

Resistencia al Tenofovir

1b

Hasta ahora no se ha descrito la resistencia al Tenofovir. (Kitrinos, 2014). En caso de detección de farmacoresistencia, se recomienda estructurar el rescate de pacientes experimentados con la asociación de Entecavir al régimen de tratamiento actual.

A

Resistencia a Lamivudina

Debido a la barrera genética débil y al fácil desarrollo de resistencia, no se recomienda Lamivudina para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B.

1b

El tratamiento de pacientes que ya están usando el fármaco debe sustituirse preferiblemente por Tenofovir, debido a la posibilidad de resistencia cruzada con Entecavir, interrumpiendo progresivamente el uso de Lamivudina. (Korean Association for the Study of

the Liver, 2019)

A

Durante el tratamiento con AN se define como VHB ADN indetectable medido por una prueba de PCR con una detección límite de 10 UI/ml.

La falta de respuesta primaria se define como una disminución de menos de un $\log_{10}$ del ADN VHB sérico después de tres meses de terapia.

La respuesta virológica parcial se define como el descenso del HBV ADN de más de 1 log 10 IU/ml, pero con HBV ADN detectable posterior a un período no menor de 12 meses de tratamiento. (Terrault, 2018)

Fallo virológico se define como un aumento de HBV ADN de más de 1 log 10 IU/ml comparado con los valores nadir (valores más bajos) en tratamiento. (Wai-Kay Seto, 2018)

Manejo de la infección crónica por VHB en pacientes con cirrosis

1a

Los pacientes con cirrosis descompensada y HBC deben ser referidos a un especialista en Infectología para recibir tratamiento antivírico inmediato, independientemente del nivel de ADN del VHB o ALT.

A

ETV y TDF son los medicamentos de primera línea recomendados para esta población. Sin embargo, el TAF puede considerarse cuando estas opciones son subóptimas, por ejemplo, en pacientes con disfunción renal y/o enfermedad ósea.

Considerar que PegIFN está contraindicado en pacientes con cirrosis, debido a los riesgos de seguridad.

Los pacientes con cirrosis descompensada recibirán un seguimiento cercano por la tolerabilidad del fármaco y otros eventos adversos, incluida la acidosis láctica y la insuficiencia renal.

La derivación para la consideración simultánea de un trasplante de hígado (*) también está indicada en los candidatos apropiados. (Terrault, 2018)

(*A la fecha de esta publicación, el “trasplante hepático” no es un tratamiento disponible para pacientes del IGSS)

La terapia corta con análogos nucleósidos se puede considerar en pacientes positivos para el antígeno de superficie cuando han experimentado seroconversión del Anticuerpo E durante el tratamiento.

El tratamiento corto con análogos nucleósidos puede considerarse en pacientes positivos al AgEVHB que experimentan seroconversión, durante el curso de la terapia. (Cyriac A. Phillips, 2021)

El estudio FINITE, controlado y aleatorizado, analizó los resultados de retirar la terapia con TDF al negativizar el HBeAg en aquellos pacientes que habían suprimido la carga viral del virus. Pudo concluirse, que el 43% de los pacientes lograron supresión del ADN del virus y del HBsAg sin complicaciones posteriores. (Do, 2020)

El Peginterferón para la infección crónica por VHB no es de uso habitual, aun cuando el tratamiento es por un tiempo limitado de 48 semanas. Para los pacientes positivos al HBeAg con carga viral baja ($<2 \times 10^8$ IU/mL), genotipo A y niveles de ALT elevados > 2 -5 veces del valor normal, con hallazgos histológicos de necroinflamación en la biopsia, se podría utilizar el Peginterferón- α como un agente antiviral de primera línea.

Los pacientes con HBeAg negativa y genotipo D que no logran descenso de niveles del HBsAg tras

doce semanas de tratamiento con Peginterferón- α , se consideran como pacientes “no respondedores”.

Los niveles de AgSVHB son útiles para monitorizar la respuesta al tratamiento con Peginterferón. Aquellos pacientes que permanecen con HBeAg-positivo y HBsAg arriba de 20,000 IU/ml tras 24 semanas de tratamiento se consideran no respondedores y pueden detener el tratamiento de forma temprana. El Peginterferón se asocia a mayores tasas de negativización de HBeAg y HBsAg en un año, sobre todo en pacientes infectados por el genotipo A del virus.

La tasa de respuesta virológica sostenida (HBeAg seroconversión y HBV DNA indetectable en HBeAg pacientes positivos y un DNA <2000 IU/mL en pacientes con HBeAg negativo) después de un año de tratamiento alcanzan entre el 27, 36 y 28%, respectivamente.

La combinación entre análogos nucleósidos y Peginterferón puede realizarse de dos maneras: combinación *de novo* (administración simultánea de ambos en pacientes sin historial de tratamiento previo) o combinación secuencial, agregando la segunda opción a aquellos pacientes que ya están bajo tratamiento.

Esta estrategia favorece la eliminación del antígeno de superficie. Sin embargo, los beneficios se limitan a aquellos pacientes con niveles basales bajos del HBsAg y con niveles basales altos de ALT, carga viral y genotipo A.

El Peginterferón no debería usarse en casos de cirrosis descompensada y con precaución en pacientes con cirrosis compensada. (Fanning GC, 2019) (Berg T, 2019)

En individuos con hepatitis B crónica y cepas virales multirresistentes, la combinación de TDF y Entecavir parece ser una opción de rescate efectiva y segura.

En general, después de la seroconversión del AgE del VHB, continuar el tratamiento por al menos un año y considerar tres años para alcanzar una respuesta duradera aun después de discontinuar la terapia. Esta fase de continuación disminuye las tasas de recaída a menos del 30% y acelera la negativización del HBsAg. (Yim HJ, 2020)

Sin embargo, se han documentado mayores tasas de recaída tras la discontinuación de los análogos nucleósidos en adultos mayores y en aquellos con genotipo C del VHB.

Idealmente, los análogos nucleósidos pueden retirarse en pacientes negativos para el Antígeno E de VHB solo después de confirmar la negativización del AgSVHB, con o sin desarrollo de anticuerpos.

Las recomendaciones en guías europeas y asiáticas sugieren omitir los AN en pacientes negativos al AgEVHB que tienen carga viral indetectable en tres mediciones distintas, en intervalos de seis meses. Los AN no deberían omitirse en pacientes con cirrosis. (Gill US, 2019)

En pacientes con falla hepática, se han visto beneficios si tienen un MELD score entre 20 y 30, mientras que la mortalidad aumenta al 90% con MELD superior a 30 puntos, incluso bajo tratamiento: estos pacientes requieren incluirse en un protocolo de trasplante (*) a la brevedad posible. (Wilkins T, 2019) (Tillmann HL, 2019)

(*A la fecha de esta publicación, el “trasplante hepático” no es un tratamiento disponible para pacientes del IGSS.)

Después del trasplante, la terapia antiviral debe mantenerse en forma indefinida, sin importar los niveles de AgSVHB, AgEVHB o carga viral. En aquellos bajo inmunosupresión, la terapia antiviral debe continuarse por al menos seis a doce meses según las guías estadounidenses y doce a dieciocho meses según las europeas, incluso considerando más tiempo si se utiliza el Rituximab. (Xia Y, 2020)

En pacientes con VIH y VHB, el tratamiento debe incluir TDF o TAF+ Lamivudina o Emtricitabina, además del resto de drogas contra el VIH. (Lok, 2019)

Aunque por lo general se consideran seguros en su uso a largo plazo, TDF se ha asociado a daño tubular renal, síndrome de Fanconi y disminución de la densidad mineral ósea. El uso de biomarcadores renales y recambio óseo, ha determinado a TAF con mayor seguridad renal y ósea, con efectos similares en supresión virológica. (Buti M, 2016)

En pacientes con HCC inducido por HBV, la meta del tratamiento con análogos nucleósidos/nucleótidos

primero comprende, suprimir la replicación del HBV para inducir la estabilización de la enfermedad hepática inducida por el virus y segundo reducir el riesgo de HCC recurrente después de terapia para HCC potencialmente curativa. (Yang JD, 2019)

2a

El valor de carga viral de VHB es el biomarcador más fuerte asociado a la progresión de la enfermedad y del resultado a largo plazo de la infección crónica por VHB. La inhibición de la replicación viral por el tratamiento antiviral ha demostrado conseguir la eliminación de la actividad necroinflamatoria crónica inducida por VHB y el proceso progresivo de fibrosis hepática en la mayoría de los pacientes y consecuentemente el riesgo de HCC. (Shi Y, 2020)

B

2a

La supresión del ADN VHB a niveles indetectables normalmente está asociada con normalización de los niveles de ALT. La persistencia de valores elevados de ALT en pacientes con supresión viral completa está asociada a menor regresión de la fibrosis hepática y puede ser una de las razones de la progresión histológica de la enfermedad. (Cyriac A. Philips, 2021)

B

2a

Elevaciones transitorias de ALT pueden indicar algún nivel de reconstitución inmune y puede estar asociado a resultados favorables.

B

Las indicaciones para el tratamiento en general son las mismas para los casos de HBC HBeAg-positivo y HBeAg-negativo. Esto basado principalmente en la combinación de tres criterios: niveles séricos de

HBV ADN, valores séricos de ALT y la severidad de la enfermedad hepática. (Yang JD, 2019)

En cuanto a las principales ventajas del IFN respecto a los AN son la ausencia de resistencia y la obtención de mayores tasas de desaparición de los antígenos HBeAg y HBsAg.

1a

Pueden señalarse como desventajas una tasa de respuesta inferior al 50% de los pacientes tratados, alta variabilidad de respuesta, perfil de seguridad desfavorable, un número significativo de pacientes no elegibles o no están dispuestos a este tipo de tratamiento, su elevado costo, la administración por inyección y sus frecuentes efectos secundarios, así como entornos socio económicos limitados. (Terrault, 2018)

A

Se consideran como contraindicaciones relativas y absolutas del IFN, como la presencia de hiperesplenismo y cirrosis descompensada, enfermedades tiroideas, enfermedades autoinmunes, coronariopatía grave, enfermedad de trasplante renal, embarazo, crisis convulsivas o enfermedades psiquiátricas, uso simultáneo con ciertos fármacos, retinopatía, trombocitopenia y leucopenia. Está contraindicado en embarazadas.

En general, el tratamiento se dirige a las personas con hepatitis B crónica e inflamación hepática moderada o importante o fibrosis y replicación viral intensa, que son los que tienen mayor riesgo de progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular (Wai-Kay Seto, 2018)

(WHO, 2022)

Definiciones de respuesta

La respuesta al tratamiento se divide en virológica, serológica, bioquímica e histológica. Todos los tipos de respuesta pueden ser estimados en cualquier momento del tratamiento, durante o después de este. Las definiciones de la respuesta virológica varían de acuerdo al tiempo (durante o después del tratamiento) y el tipo de terapia, como se aprecia en la siguiente tabla.

Definiciones de respuesta y no respuesta al tratamiento	
Respuesta virológica	Descenso en carga viral de VHB a menos de 2000 UI/ml tras seis meses de terapia
Respuesta virológica completa	Descenso en carga viral de VHB a un nivel indetectable
Respuesta virológica parcial	Descenso de la carga viral de VHB mayor a 1 logaritmo a la 10, pero aún detectable tras 12 meses de tratamiento, en pacientes adherentes
Respuesta virológica sostenida fuera de terapia	Carga viral de VHB inferior a 2,000 UI/ml por lo menos 12 meses después de la terapia
Falla virológica	Aumento en carga viral de VHB superior a 1 log 10/ml, comparada con nivel más bajo durante la terapia
Respuesta bioquímica	Normalización de los niveles de ALAT hasta el nivel basal (generalmente 40 UI/ml)
Falla bioquímica	Aumento en los niveles séricos de ALAT después de haberla normalizado
Respuesta histológica	Disminución en la actividad necroinflamatoria (2 o más puntos en el índice de actividad histológica en el sistema de Ishak) sin empeoramiento en la fibrosis, en comparación del estado histológico anterior al tratamiento
Respuesta serológica para HBeAg	Desaparición del HBeAg y seroconversión del HBeAc
Respuesta serológica para HBsAg	Desaparición del HBsAg y seroconversión del HBsAc

Nota: (Arora, 2018) Modificado por grupo de desarrollo

El resumen de la indicación para iniciar tratamiento, según la AASLD 2018, es:

1a

- Elevación de ALAT, 2 veces arriba de lo normal y ADN de VHB arriba de 2,000 copias en casos con HBeAg negativo.
- ADN de VHB arriba de 20,000 copias en casos con HBeAg positivo.
- Casos de cirrosis con ADN de VHB arriba de 2,000 copias.
- Edad arriba de 40 años, historia familiar de hepatocarcinoma, tratamiento anterior, enfermedad extra hepática.

A

Monitorizar frente a tratar en pacientes con HBeAg positivo

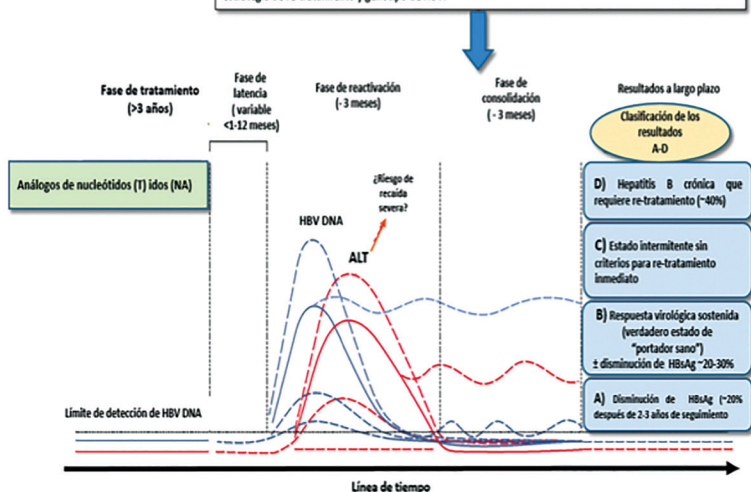
En pacientes no cirróticos HBeAg positivos:

- Si la ALT se encuentra dentro de los límites normales, actualmente no se recomienda el tratamiento, independientemente del ADN del VHB:
 - ✓ El ADN VHB y ALT debe controlarse cada 3 a 6 meses y el HBeAg cada 6 a 12 meses.
- Si ALT es mayor que el LSN, pero aún no es 2 x LSN (independientemente del ADN del VHB) o si ALT es ≥ 2 veces el LSN y el ADN del VHB es 2000-20,000 UI/ ml:

- √ Se investigarán otras causas no asociadas al VHB para determinar la causa de la elevación de ALT; si la elevación de ALT persiste en ausencia de otras patologías, se iniciará el tratamiento, especialmente en pacientes > 40 años.
- √ Utilizando resultados de pruebas no invasivas y/o biopsia hepática, el tratamiento debe comenzar si la fibrosis está en estadio METAVIR F2 o mayor y/o la inflamación es estadio A3 o mayor
- √ Además, si el ADN del VHB es de 2000 a 20,000 UI/ml, podría tratarse de una seroconversión. En estos pacientes, el ADN del VHB debe controlarse cada 1 a 3 meses; si se mantiene persistentemente elevado durante > 6 meses, se debe iniciar el tratamiento.
- Si la ALT es $\geq 2 \times$ LSN y el ADN del VHB es >20.000 UI/ml, es recomendable el inicio del tratamiento. (Terrault, 2018)

Predictores de resultados potenciales

Edad, tiempo de HV DNA indetectable y duración de la supresión mediante NA, niveles de HBsAg en línea basal de NA y cesación de NA, tipo de NA (TDF Vrs. ETV), niveles de HBV DNA durante la fase de reactivación, estrategia de re-tratamiento y genotipo de HBV.

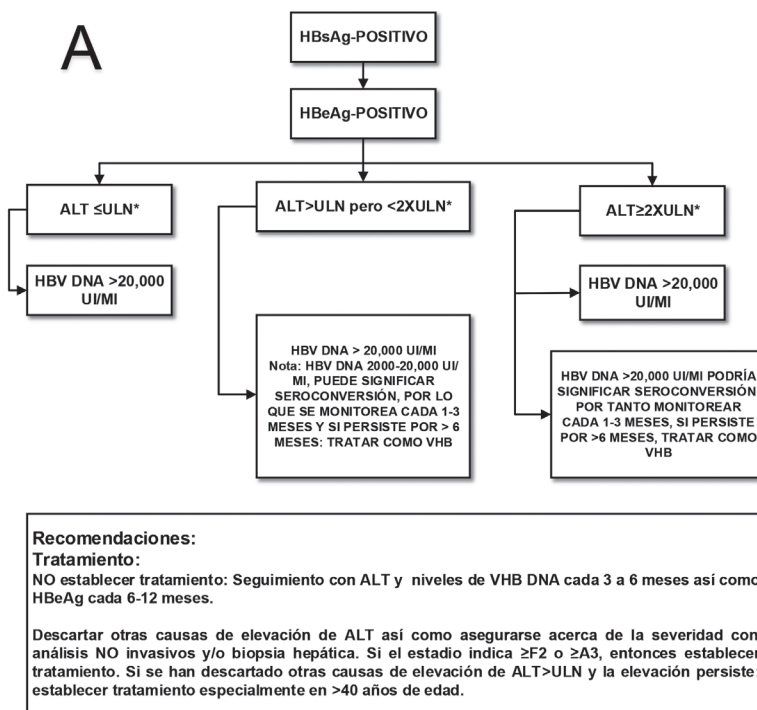


Evolución típica observada en pacientes con Hepatitis B crónica con HBeAg negativo, después de suspender a largo plazo el tratamiento con NA.

NB: Valores de disminución HBsAg en estudios de pacientes asiáticos. ETV: Entecavir, Análogos de Nucleótidos (T) idos, TDF: Tenofovir fumarato de Disoproxil

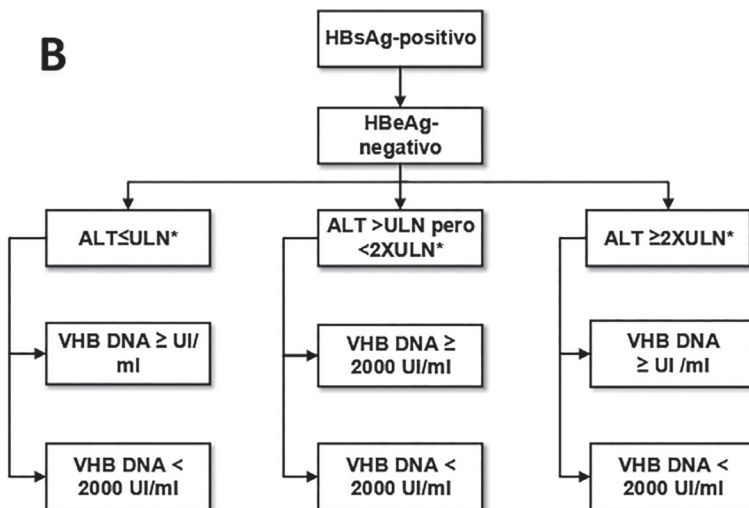
Nota: Adaptado de (Comberg, 2019). Modificado por grupo de desarrollo

Algoritmos de manejo para pacientes positivos al AgSVHB, sin cirrosis, según sean positivos o negativos al AgEVHB



Continúa...

B



Recomendaciones:

Tratamiento:

NO establecer tratamiento. Establecer vigilancia con niveles de VHB DNA cada 3-6 meses y HBsAg anualmente.

Si ALT ≤ ULN, monitoreo de niveles de ALT y HBV DNA, cada 3 meses por 1 año, luego cada 6 meses.

Si ALT está elevada, descartar otras causas de elevación de ALT así como asegurar la severidad de la enfermedad con análisis no invasivos y/o biopsia hepática. Si el estadiage indica ≥ F² o ≥ A3, establecer tratamiento. Si persiste elevación de ALT > ULN con VHB DNA ≥ 2000 UI/ml, establecer tratamiento especialmente en > de 40 años de edad.

* Los límites superiores normales de ALT en adultos sanos se reporta como de 29 a 30 U/L en hombres y de 19 a 25 U/L en mujeres. El límite superior de ALT normal es de 35 U/L para hombres y de 25 U/L en mujeres, estos son los niveles que se recomiendan para orientar las decisiones en cuanto al manejo.

Nota: Modificado de (Terrault, 2018)

Grupos especiales de pacientes

Pacientes sometidos a diálisis y receptores de trasplante renal

1a

Existe prevalencia de VHB en pacientes con nefropatía terminal, incluidos los receptores de trasplante renal, que deben someterse a tamizaje del VHB y en caso de seronegatividad, recibir vacunación.

A

Todos los análogos nucleótidos/nucleósidos (Lamivudina, Tenofovir y Entecavir) requieren ajuste de la dosis y deben usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia renal o receptores de trasplante renal.

La función renal debe vigilarse durante el tratamiento antiviral. El deterioro inesperado de la función renal durante el tratamiento antiviral puede obligar a cambiar el tratamiento o ajustar nuevamente la dosis.

El tratamiento con IFN no se recomienda en los receptores de trasplante renal debido al riesgo de rechazo del injerto.

Todas las pacientes con HBsAg positivo que sean objeto de tratamiento mediante trasplante renal, deben recibir tratamiento profiláctico con AN para prevenir la reactivación del VHB. (Terraault, 2018) (Organización Panamericana de la Salud, 2022)

Pacientes que utilizan drogas intravenosas (CDIV)

El consumo de drogas inyectables (CIDV) es prevalente en muchos países del mundo, tanto de ingresos bajos y medianos como altos.

Los pacientes en el grupo de CDIV tienen mayor riesgo de infección aguda y crónica por el VHB (además de infección por VIH y VHC) y de enfermedad hepática, así como de morbilidad y mortalidad por cualquier causa, por lo que requieren atención especial.

En la atención a los pacientes CDIV, se sugiere mantener los principios fundamentales de respeto y no discriminación, así como proporcionar todo el apoyo en los regímenes terapéuticos y de tipo psicológico según sea necesario (Organización panamericana de la salud, 2022)

En cuanto al personal de salud

Los profesionales de la salud necesitan incluirse en programas de tamizaje del VHB, así como de vacunación contra la hepatitis B. Sin embargo, esta medida no se aplica ampliamente en todos los países, especialmente en aquellos con niveles socioeconómicos medianos y bajos.

Todo el personal de salud con HBsAg positivo y que lleve a cabo intervenciones expuestas a la infección por el VHB (como cirujanos, ginecólogos, personal de enfermería, flebotomistas, cuidadores personales, dentistas, entre otros), podrán considerarse como candidatos para instaurarles el tratamiento antiviral con el propósito de reducir la transmisión directa interpersonal.

En este grupo de pacientes y en conformidad con las recomendaciones de la OMS del 2013 sobre antirretrovirales, deberán recibir un antiviral potente con barrera alta a la resistencia (es decir, Entecavir o Tenofovir) para reducir las cifras de ADN-VHB idealmente a valores indetectables, o al menos a < 2 000 UI/ml, antes de retomar las intervenciones expuestas al VHB.

La profilaxis post exposición debe considerarse en caso de pinchazo accidental u otras exposiciones laborales. (Organización Panamericana de la Salud, 2022)

Consideraciones relacionadas a los pueblos indígenas

Los pueblos originarios e indígenas constituyen grupos de población especial integrados por personas nativas de una región, pero que mantienen características sociales, culturales, económicas y políticas diferenciadas de las de las sociedades dominantes en las que viven.

Distribuidos por todo el mundo desde el Ártico hasta el Pacífico sur, son los descendientes –según una definición común– de quienes habitaban un país o una región geográfica en el momento en que otras personas de diferentes culturas u orígenes étnicos llegaron allí.

Son también un grupo con alta prevalencia de infección por el VHB en muchas partes del mundo. Se incluyen en este grupo diversos pueblos del Ártico y las Américas, así como los maoríes y pueblos aborígenes de Nueva Zelanda y Australia.

Con frecuencia, estas poblaciones pueden estar excluidas de los servicios de atención de salud y, dado que en ocasiones viven en comunidades remotas alejadas de hospitales y consultorios equipados, tienen acceso limitado a la atención médica de un nivel superior.

Las necesidades de estas comunidades se deben considerar al momento de planificar los programas de tratamiento de la hepatitis en cada país, así como, implementar las recomendaciones de prevención, atención y tratamiento actualizados. (Organización Panamericana

de la Salud, 2022)

Pacientes que presentan coinfección con VIH

1a

Todos los pacientes con infección por VHB deben someterse a pruebas de detección del VIH antes de comenzar la terapia contra el VHB para evitar la aparición de resistencia al VIH con monoterapia antiviral que no suprimiría completamente el VIH.

(Terrault NA, 2017)

A

Actualmente, estos pacientes se tratan con un régimen antirretroviral completo de 3 fármacos que contengan TAF o TDF más Emtricitabina o Lamivudina 300 mg/día, así como un tercer agente activo contra el VIH.

ETV solo debe usarse en combinación con un régimen de terapia antirretroviral supresora completa.

Si es posible, se evitará la suspensión del tratamiento establecido, debido a los brotes de hepatitis y la descompensación con la reactivación del VHB.

En los casos de pacientes con cirrosis hepática y recuentos bajos de células CD4+, serán objeto de una vigilancia cercana en los primeros meses después de comenzar la terapia antirretroviral para monitorear el posible apareamiento del síndrome

de reconstitución inmune y la subsecuente descompensación hepática, debido a brotes de enzimas hepáticas elevadas.

La historia natural de la infección por el virus de la hepatitis B suele verse alterada por el VIH.

Las personas infectadas por el VIH que desarrollan hepatitis aguda por VHB tienen de cinco a seis veces más probabilidades de convertirse en portadores crónicos del VHB en comparación con las personas sin VIH (Korean Association for the Study of the Liver, 2019)(European Association for the Study of the Liver., 2018)

Estos pacientes presentan progresión más rápida a cirrosis y CHC, mayor riesgo de mortalidad, menor respuesta al tratamiento y la respuesta a la vacuna dependerá del nivel de CD4. (Dost Sarpel, 2017)

En pacientes coinfectados, el VIH aumenta la replicación del VHB, lo que conduce a la forma más grave de enfermedad hepática. Una vez que tiene VHB, el individuo tiende a evolucionar con menores tasas de seroconversión espontánea de HBeAg/anti-HBe y HBsAg/anti-HBs— y a presentar altas tasas de replicación viral.

Las formas más graves de enfermedad hepática también se han asociado con el síndrome de reconstitución inmunitaria después del ART lo que provoca un empeoramiento de las pruebas de función hepática, posiblemente debido a un aumento de la actividad necroinflamatoria. (Organización Panamericana de la Salud, 2022)

También pueden evolucionar con un “VHB oculto” caracterizado por una baja carga viral de ADN-VHB y HBsAg no reactivo y se debe efectuar un examen para cuantificar el VHB-ADN cada 6 meses para confirmar el diagnóstico. La infección por VIH se asocia con una respuesta inadecuada al tratamiento de la infección por VHB con interferón alfa, mayor toxicidad hepática y TAR menos eficaz. Cabe mencionar que el inicio temprano de la terapia se asocia con una menor capacidad viral para transmitirse, así como menor morbilidad y mortalidad. (Cheng Zhimeng, 2021)

El Tenofovir y la Lamivudina son fármacos antirretrovirales con actividad contra el VIH y el VHB, que disminuyen el riesgo de progresión a cirrosis y CHC. Por lo tanto, estos medicamentos son la primera opción terapéutica para la infección por VIH. Existe la combinación de ambos fármacos en una sola presentación para aplicarse como una sola dosis al día. La combinación de estos fármacos también produce sinergismo para el tratamiento del VIH y tiene un perfil de toxicidad favorable. (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2022)

Coinfección con VHC

Factores de riesgo de coinfección

Los modos de transmisión de HCV y VHB son similares y la coinfección por ambos virus, es posible.

1a

Pacientes en estos grupos deben considerarse como individuos de alto riesgo y deben someterse a pruebas de detección de coinfección. No existen

A

pautas actuales para la detección de pacientes con coinfección por VHC/VHB. (Terrault, 2018)

En general, puede decirse que las personas con un primer episodio de hepatitis aguda deben someterse a pruebas de detección de todas las causas virales, incluidas la hepatitis B y C.

Algunos pacientes pueden ser inoculados con ambos virus a la vez y presentar hepatitis aguda como resultado de una coinfección simultánea. Los pacientes con infección crónica conocida por hepatitis B o C que presentan un nuevo cuadro de hepatitis aguda también deben someterse a exámenes de detección, especialmente aquellos que continúan mostrando conductas de alto riesgo. (Argentina, Comité Asesor de Hepatitis Virales del Ministerio de Salud, 2021)

1a

Según estudios actuales, la reactivación del VHB ocurrió en pacientes con VHB "oculto" (positividad para HBsAc, negatividad para HBsAg) en pacientes que estaban infectados activamente con HBsAg positivo y carga viral detectable. La mayoría de los estudios hasta la fecha sugieren un riesgo mínimo de reactivación del VHB con el tratamiento con AAD frente a un riesgo clínicamente no significativo. (Terrault, 2018)

A

A los pacientes coinfectados con hepatitis B y C sí se les puede indicar la terapia con AAD, sin embargo, deben ser monitoreados de cerca.

En general, se reconoce que la reactivación del VHB puede ser devastadora y es potencialmente

mortal en pacientes que reciben inmunosupresión o quimioterapia.

La reactivación del VHB con el uso de AAD puede presentarse clínicamente sin ningún síntoma y tiene un curso silencioso, sin embargo, podría presentarse como un cuadro grave en forma de insuficiencia hepática fulminante que requiera un trasplante de hígado (*).

(*Al momento de esta publicación, no disponible en el IGSS)

Los datos existentes no son suficientes para respaldar la terapia preventiva en todos los pacientes previamente expuestos o activamente infectados con el VHB que reciben terapia con AAD.

(Rashed Abdelaal, 2023)

La Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades del Hígado (AASLD) sugiere que todos los pacientes con VHC que están a punto de iniciar la terapia con AAD deben ser evaluados para la coinfección por VHB verificando la presencia de HBsAg, anti-HBs y anti-HBc.

Además, los pacientes con HBsAg positivo deben someterse a pruebas de carga viral de ADN del VHB antes del inicio de la terapia con AAD.

Para los pacientes que cumplen los criterios para el tratamiento del VHB debido a una infección activa, el tratamiento del VHB debe administrarse antes o durante el tratamiento del VHC.

Los pacientes con niveles bajos o indetectables de ADN del VHB deben ser monitoreados a intervalos regulares (generalmente no más de una vez cada 4 semanas) para la reactivación del VHB y los pacientes con niveles de ADN del VHB que cumplen con los criterios de tratamiento deben comenzar la terapia contra el VHB.

En los casos de pacientes con anti-HBc positivo o anti-HBs y anti-HBc, no hay recomendaciones suficientes para la terapia del VHB. Si los pacientes presentan niveles elevados de enzimas hepáticas durante o después de la terapia con AAD, la posibilidad de infección por VHB debe excluirse la reactivación.

Entre las pautas publicadas por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) se sugiere que los pacientes deben someterse a pruebas de antígeno HBs, anticuerpos anti-HBc y anti-HBs antes de iniciar la terapia con AAD.

Si el antígeno HBs está presente, o si el ADN del VHB es detectable en pacientes con HBsAg negativo y anticuerpos anti-HBc positivos (hepatitis B “oculta”), entonces está indicada la terapia concurrente contra el VHB.

Sin embargo, se necesitan más estudios para dilucidar aspectos como el costo-beneficio y la seguridad del uso a largo plazo, frente a la interrupción del tratamiento contra la hepatitis B iniciado durante el tratamiento con AAD frente a su interrupción

después de la curación del VHC. Comenzar la terapia contra el VHB durante el tratamiento con AAD plantea la cuestión de si la interrupción es apropiada después de la curación del VHC en pacientes que, de lo contrario, solo necesitarían ser monitoreados periódicamente. (Rashed Abdelaal, 2023)

Pacientes con coinfección con VHB y tuberculosis

Otras infecciones como tuberculosis corren el riesgo de combinarse con VHB, sobre todo en los países donde ambas infecciones son endémicas, por lo que las personas con VHB crónica que manifiestan tos, pérdida de peso, diaforesis nocturna, entre otros síntomas sugestivos de tuberculosis, podrían ser sometidas en algún algoritmo de tamizaje para descartar tuberculosis activa.

Las personas con hepatitis B crónica y tratamiento antifímico tienen de 3 a 7 veces más riesgo de daño hepático debido a hepatotoxicidad inducida por fármacos como Isoniazida, Rifampicina y Pirazinamida. (Organización Panamericana de la Salud, 2022)

Pacientes con coinfección con HDV

1a

Los pacientes con HBsAg positivo, aquellos con infección por VIH, usuarios de drogas intravenosas, HSH, inmigrantes de áreas de alta endemicidad de HDV, se justifica que sean sometidos a la prueba de coinfección por HDV y si los resultados son positivos deben ser tratados para ambos virus con 12 meses de terapia con PegIFN- α .

A

El criterio de valoración principal del tratamiento es la supresión de la replicación del HDV 24 semanas después del final del tratamiento. Generalmente este comportamiento de la enfermedad se acompaña de la normalización de los niveles de ALT, así como de la disminución de la actividad necroinflamatoria en la biopsia hepática. Debido a las altas tasas de recaída, se debe evaluar el ARN del HDV si se produce una elevación de ALT después del tratamiento.

Cuando los niveles de ADN del VHB están elevados al inicio del seguimiento clínico, se debe ofrecer ETV, TAF o TDF al mismo tiempo que el tratamiento con PegIFN- α . (Terrault, 2018)

Consideraciones en el contexto del trasplante hepático*

1a

En los casos que se sometan a trasplante hepático, como parte del esquema terapéutico, recibirán tratamiento antiviral con ETV, TAF o TDF, antes del trasplante, para reducir el ADN del VHB y el riesgo de reinfección. Después del trasplante de hígado, todos los pacientes deben recibir terapia profiláctica de por vida con un análogo de nucleósidos.

A

En pacientes con bajo riesgo de recurrencia (es decir, ADN del VHB indetectable en el momento del trasplante), no se requiere la coadministración de inmunoglobulina (Ig) de HB, pero se puede usar a corto plazo durante 5-7 días.

Aquellos con alto riesgo (por ejemplo, ADN del VHB detectable en el momento del trasplante, con VHB resistente a medicamentos, coinfectados con VIH o HDV, o en riesgo de incumplimiento) deben recibir tratamiento a largo plazo con HB Ig y un análogo de nucleósido (t) ido. (Terrault, 2018)

Los pacientes HBsAg negativos que reciben injertos HBsAg negativos / anti-HBc positivos deben tratarse con terapia con análogos de núcleos (t) ido de por vida sin HB Ig. (Lee S. , 2015)

*El grupo de desarrollo de esta GPC, expresan que, al momento de esta publicación, el IGSS no cuenta con el trasplante hepático como una opción terapéutica establecida.

Medidas de prevención del VHB

Vacunación

La vacuna contra el VHB protege contra todos los genotipos del virus. Está indicada en las personas que no han sido vacunadas previamente y que tengan factores de riesgo de contraer la infección y en las personas que requieran acceder a la inmunización sin tener factores de riesgo identificados.

Las vacunas vigentes se han elaborado con tecnología de ADN recombinante, compuesta de un plásmido que contiene el gen para HBsAg. El sistema de vacunación primaria incluye la vacuna recombinante que requiere dos dosis con una diferencia de 4 semanas entre la primera y la segunda dosis; las vacunas conjugadas con 3 dosis con diferencia de 4 semanas entre la primera y la segunda dosis, 8

semanas entre la segunda y la tercera dosis y 16 semanas en total entre la primera y la tercera dosis.

(Organización panamericana de la salud, 2022) (WHO, 2022)

1a

En ambos casos se recomienda la administración de 4 dosis de 40 mcg (meses 0,1,2 y 6) para mejorar la respuesta serológica. En pacientes VIH la vacuna VHB es menos eficaz en pacientes coinfectados que en la población general. La respuesta es mejor con cifras altas de linfocitos CD4 y carga viral baja por lo que se aconseja administrarla cuando la carga viral sea indetectable y los linfocitos T CD4 sean > 200 cel/mm⁹.

A

El esquema del IGSS para la vacunación contra VHB se ha elaborado con base en las directrices de la Organización Mundial de la Salud y el CDC de los Estados Unidos. (Anexo 6).

En adultos, los grupos de riesgo para quienes está indicada la vacunación se listan a continuación:

- Pacientes con antecedentes de enfermedad hepática crónica como: Hepatitis C, cirrosis hepática, enfermedad del hígado graso, enfermedad hepática alcohólica, hepatitis autoinmune, elevación dos veces el límite superior de Alanina Aminotransferasa (ALT) y Aspartato Aminotransferasa (ASAT).
- Infección por HIV.
- Riesgo de exposición sexual: parejas sexuales de personas con HBsAg positivo que sean

seronegativas para HBsAg, anti-HBs y anti-HBc IgG, personas que buscan evaluación o tratamiento por alguna infección de transmisión sexual, HSH.

- Antecedente o uso actual de drogas intravenosas.
- Riesgo percutáneo de exposición a sangre: Contactos domésticos de personas con HBsAg positivo, personal de salud, paciente en hemodiálisis, diálisis peritoneal, personas con diabetes mellitus menores de 60 años.
- Personas privadas de libertad.
- Viaje a países con hepatitis B endémica intermedia o alta.
- Embarazo: En caso de riesgo de infección o desarrollo de enfermedad grave durante la infección, la vacuna recombinante no se recomienda debido a falta de datos de seguridad en mujeres embarazadas. (Erin E. Conners, 2023)

1a

- Inmunocomprometidos no HIV: Sí presentan factores de riesgo de contraer la infección.

A

En adultos, se recomienda la administración de tres dosis:

- Dosis inicial
- Segunda dosis, un mes después de la primera
- Tercera dosis, seis meses después de la primera.

En recién nacidos, se recomienda la administración de cuatro dosis:

- Dosis inicial en las primeras 24 horas de vida
- Segunda dosis, dos meses de vida
- Tercera dosis, cuatro meses de vida.
- Cuarta dosis, seis meses de vida.

Las tres últimas dosis están incluidas en la vacuna pentavalente.

Alrededor del 10% de los adultos sanos no desarrollan respuesta anti-HBs (≥ 10 mUI/ml) luego de la vacunación primaria, se recomienda determinar niveles anti-HBs 1 o 2 meses después en ciertos grupos como el personal de salud y las parejas sexuales de personas con hepatitis B crónica y repetir el esquema de vacunación a quienes no hayan desarrollado niveles protectores de anticuerpos.

(Organización Panamericana de la Salud, 2022)

Abordaje de Infección por Hepatitis B en embarazadas

Las mujeres embarazadas con HBC inmuno-activa deben recibir tratamiento con respecto a su propia salud de acuerdo con los criterios para mujeres no embarazadas.

En los casos en que las mujeres embarazadas no cumplan con las indicaciones estándar de tratamiento, pero tengan ADN del VHB > 200.000 UI/ml, se recomienda la terapia antiviral para prevenir la transmisión perinatal.

El TDF, un fármaco de categoría B para el embarazo con un uso extenso en mujeres VIH positivas, se prefiere en esta población por su potencia y alta barrera a la resistencia.

1a

No se recomienda la terapia antiviral para reducir el riesgo de transmisión perinatal en mujeres HBsAg positivas con ADN del VHB ≤ 200.000 UI / ml. (Terrault, 2018) Si no existe posibilidad de medir la carga viral, la paciente embarazada debe medirse el HBeAg. Si resulta positivo, se correlaciona con alto nivel de replicación viral y debe recibir tratamiento durante el último trimestre del embarazo y debe continuarse hasta tres meses después del embarazo.

A

La lactancia materna no está contraindicada en mujeres tratadas con terapia con análogos de nucleósidos (t) idos.

Los antivirales del VHB solo se excretan mínimamente en la leche materna y es poco probable que causen una toxicidad significativa. (Terrault, 2018)

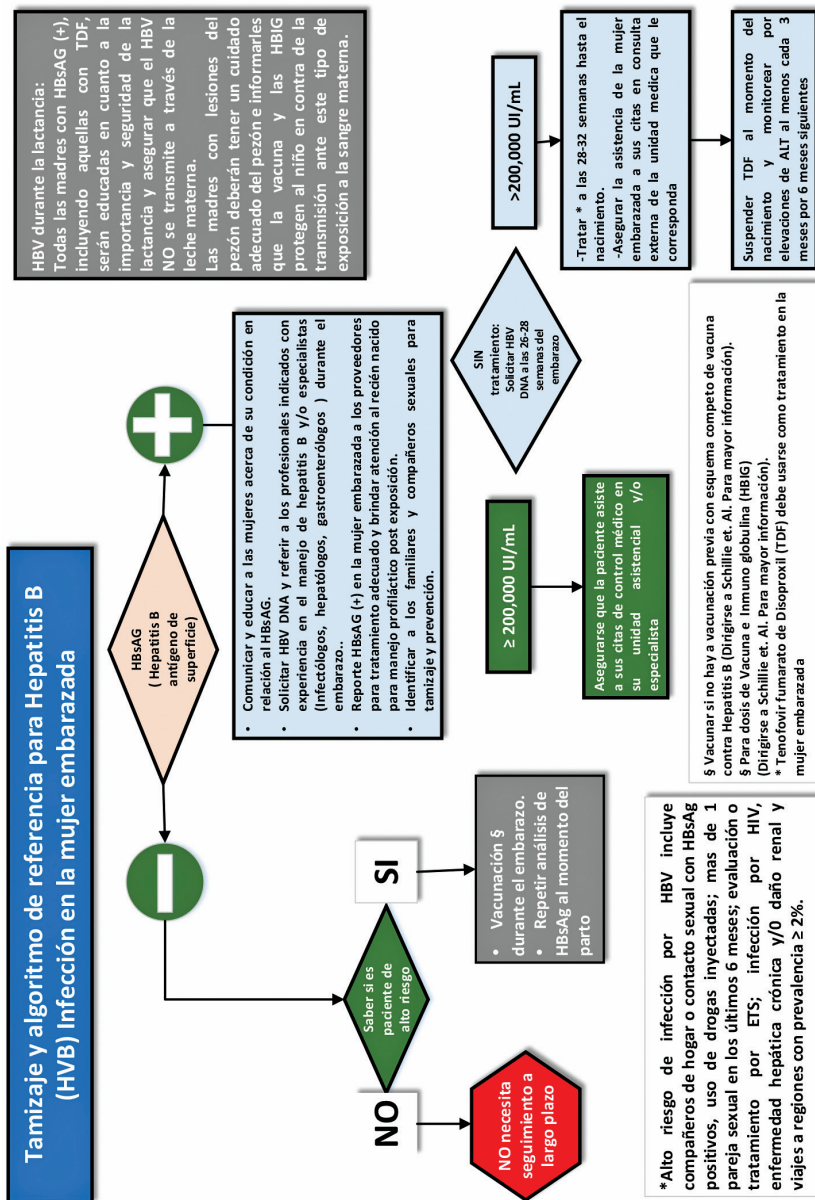
Las indicaciones para el tratamiento en los adultos con hepatitis B crónica se aplican igualmente a las embarazadas. Según los datos de seguridad del Registro de Antirretrovirales en el Embarazo, obtenidos en embarazadas infectadas por el VIH que recibieron Tenofovir, Lamivudina o Emtricitabina, el Tenofovir es el antiviral preferido, porque genera menos resistencias y tiene más datos de seguridad en las embarazadas infectadas por el VHB. La seguridad del Entecavir en el

embarazo se desconoce, y el tratamiento con IFN está contraindicado.

Para prevenir la transmisión del VHB de la madre al hijo, la estrategia más importante es aplicar la primera dosis de la vacuna contra la hepatitis B lo antes posible después del parto, preferentemente en un plazo de 24 horas, seguida de al menos dos dosis posteriores en el momento adecuado, de conformidad con la recomendación existente del Grupo SAGE de la OMS.

Si no ha sido vacunada la madre, debe recibirla independientemente de la edad gestacional, debe repetirse el AgSVHB al momento del ingreso para el parto y el recién nacido debe recibir la vacuna en las 24 horas posteriores al parto.

Si una embarazada permanece sin tratamiento o el tratamiento contra el VHB se retira durante el embarazo o poco después del parto por cualquier motivo, es necesario proceder a una vigilancia estrecha, pues hay riesgo de recrudescimiento hepático, especialmente después del parto. (Terrault, 2018)



2a

Erin E. Conners, 2023) Modificado por grupo de desarrollo)

B

Tamizaje para la detección temprana de VHB:

La importancia del tamizaje radica en grupos especiales de riesgo.

1a

Las directrices internacionales recomiendan el tamizaje de hepatitis B que debe incluir la medición de HBsAg y anti-HBs en grupos de alto riesgo, entre las cuales se mencionan las siguientes:

A

- Todas las personas nacidas en países con seroprevalencia de HBsAg $\geq 2\%$.
- Usuarios de drogas intravenosas.
- Hombres que tienen sexo con hombres.
- Personas que necesitan terapia inmunosupresora por enfermedad reumatológica, condición gastrointestinal, trasplante de órgano sólido y quimioterapia.
- Personas con ALT o ASAT elevada de etiología desconocida.
- Donadores de sangre, plasma, órganos o semen.
- Enfermedad renal terminal, prediálisis, hemodiálisis, diálisis peritoneal.
- Todas las mujeres embarazadas de preferencia en el primer trimestre del embarazo.
- Enfermedad hepática crónica.

- Personas viviendo con HIV.
- Contactos domésticos y parejas sexuales de personas con HBsAg positivo.
- Personas que acuden a evaluación o tratamiento por alguna otra infección de transmisión sexual.
- Trabajadores de la salud con riesgo ocupacional de exposición.
- Viajeros a países con intermedia o alta prevalencia de hepatitis B.
- Personas con exposición a sangre o fluidos que requieran profilaxis pos exposición.
- Personas no vacunadas con diabetes mellitus de 19 a 59 años. (Terrault, 2018) (Organización Panamericana de la Salud, 2022)

Profilaxis y terapia inmunosupresora

Corresponde a los clínicos a cargo de cada caso, considerar que algunos inmunosupresores y fármacos inmunomoduladores se han asociado a eventos de reactivación del VHB. Aunque el riesgo en sí no está bien definido, es conveniente que los pacientes con HBsAg positivo, que cursaron con carga viral elevada, tienen alto riesgo de reactivación y deben recibir profilaxis antes del inicio de la terapia inmunosupresora o citotóxica. Es conveniente realizar un cribado de HBsAg y anti-HBc antes de comenzar la terapia.

Los pacientes con HBsAg negativo y anti-HBc positivo, la recomendación de profilaxis dependerá de la situación clínica y disponibilidad de llevar vigilancia estrecha.

1a

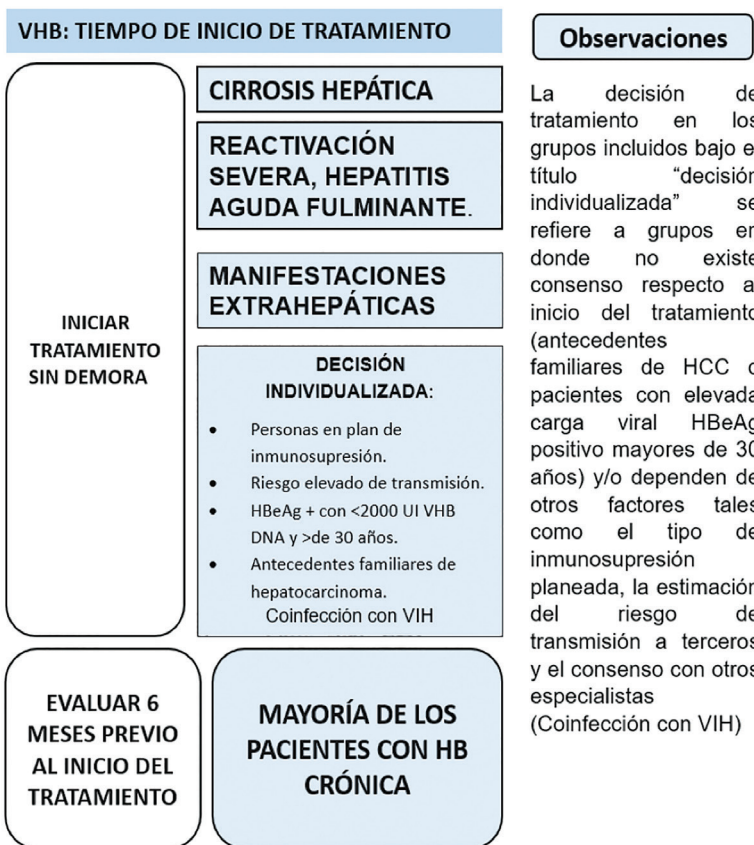
En pacientes con afecciones reumatológicas o cuadros de psoriasis, así como en personas con enfermedad inflamatoria intestinal, que requieren inhibidores del TNF y en pacientes con linfoma con indicación de anticuerpos monoclonales como Rituximab o cualquier otro tratamiento indicado para este tipo de neoplasias, monitorear cuidadosamente los niveles de ALT, ADN del VHB y HBsAg.

A

Cuando esté indicado, la profilaxis anti-VHB con ETV, TAF o TDF debe iniciarse lo antes posible después del cribado. El tratamiento con análogos de núcleos (t) idos debe comenzar antes o a más tardar, simultáneamente con el inicio de la terapia inmunosupresora. Debe continuar durante la terapia inmunosupresora y durante 6 meses o más (o 12 meses o más para los pacientes que reciben terapias anti-CD20) después de completar la terapia inmunosupresora. (Terrault, 2018)

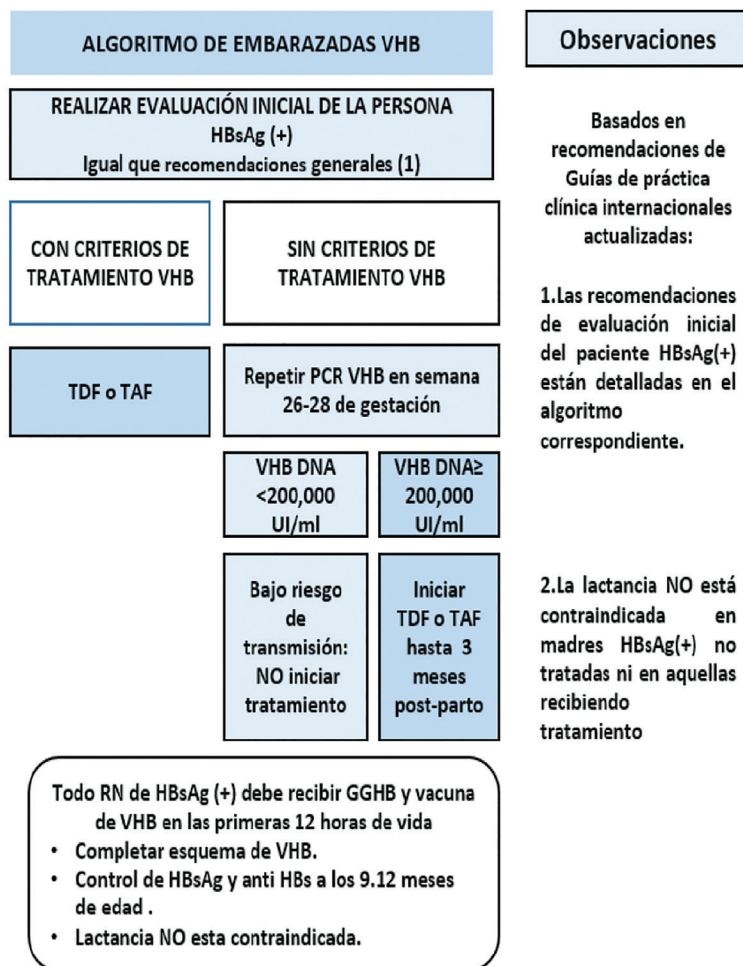
5. Anexo

Anexo 1: Tiempos de inicio de tratamiento antiviral



Nota: (Argentina, Comité asesor de Hepatitis Virales del Ministerio de Salud, 2021) Modificado por grupo de desarrollo.

Anexo 2: Infección crónica por VHB y embarazo



Nota: (Argentina, Comité asesor de Hepatitis Virales del Ministerio de Salud, 2021) Modificado por grupo de desarrollo.

Anexo 3: Manejo de VHB en grupos especiales

VHB: GRUPOS ESPECIALES	
GRUPOS	RECOMENDACIONES
Carcinoma hepatocelular	-Fibrosis avanzada (F 3 - 4): vigilancia cada 6 meses con ecografía ± alfafetoproteína. -Antecedentes familiares de HCC: vigilancia cada 6 meses con ecografía ± alfafetoproteína.
Coinfección VIH	-Iniciar esquema de tratamiento antirretroviral (TARV) basado en TDF o TAF asociado a Lamivudina o Emtricitabina. -En personas con cirrosis y CD4+ basales bajos (<200/ml): Monitorear estrictamente para detectar eventuales elevaciones de transaminasas secundario a síndrome de reconstitución inmune.
Coinfección VHC	Puede iniciarse concomitantemente tratamiento VHB y VHC. Sin indicaciones para tratamiento VHB: -HBsAg (+) profilaxis antiviral hasta RVS 12 y posterior monitoreo mensual. -Anti HB core (+) aislado: monitoreo mediante transaminasas. -Ante elevación: descartar reactivación VHB
Personal de salud	-Mismos criterios de seguimiento que población general. -Si procedimientos invasivos y VHB DNA mayor 200 UI/ml: Tratamiento antiviral VHB
Niños, adolescentes	-Mismos criterios de tratamiento que en pacientes adultos. -ETV (≥ 2 años) 10-30 kg: 0.015 mg/kg/d y < 30 kg: 0.5 mg/día. -TDF (≥ 2 años) 300 mg/día -TAF (≥ 2 años) 25 mg/día
Manifestaciones extrahepáticas	Iniciar tratamiento antiviral VHB
Riesgo de reactivación en inmunosupresión	-HBsAg (+): profilaxis antiviral (hasta 12 meses luego fin de inmunosupresión) -Anti-HBcore (+) aislado: profilaxis o seguimiento según esquema inmunosupresión.

Nota;

Basado en recomendaciones de guías de práctica clínica internacionales actualizadas:

1. Existe diferentes estratos de riesgo de acuerdo al tratamiento inmunosupresor a instaurar, detallado en la guía SAHE VHB 2021

Nota: (Argentina, Comité asesor de Hepatitis Virales del Ministerio de Salud, 2021) Modificado por grupo de desarrollo.

Anexo 4: Nueva clasificación de las fases descritas de hepatitis B

Nueva clasificación de las fases de VHB crónica	
HBsAg ≥ 6mo	
HBsAg+ Infección crónica positiva (1)	Ex "inmune-tolerante"; típico en niños, adultos jóvenes infectados durante el nacimiento; VHB DNA: > 1 millón UI/ml; pacientes altamente contagiosos; bajo promedio de resolución espontánea de HBeAg.
HBe; HBeAg+; VHB DNA; muy elevadas; ALT: persiste norma; enfermedad hepática: mínima o ausente.	
HBsAg+ positiva para hepatitis crónica (2)	Ex "Pacientes Inmuno reactivos HBeAg +", Personas infectadas en edad adulta son propensas a entrar en esta fase<, VHB DNA > 20000 UI/ml; demuestran progresión rápida a fibrosis hepática; Seroconversión HBe frecuente.
HBe; HBeAg-; VHB DNA; elevadas; ALT: elevada; enfermedad hepática moderada o severa.	
HBeAg - negativa para infección crónica (3)	Ex "VHB portadores inactivos", VHB DNA: < 2000 UI/ml; también puede ser < 2000 UI/ml, pero generalmente < 2000m UI/ml.; Bajo riesgo de progresión a cirrosis o HCC; disminución de HBsAg 1% - 3% /año.
HBe; HBeAg+, anti-HBe+; VHB DNA; baja o indetectable; ALT; normal; Enfermedad hepática: baja	
HBeAg- negativa para hepatitis crónica (4)	VHB DNA; 2000-20000 UI/ml; Adultos mayores, mutaciones frecuentes precore VHB; Niveles fluctuantes de VHB DNA y ALT; la remisión espontánea es rara con presión rápida hacia la cirrosis.
HBe; HBeAg-, anti-HBe+; VHB DNA: moderada o elevada; ALT: elevada (variable); Enfermedad hepática: moderada o severa,	
VHB: Virus de Hepatitis B; HBeAg: Antígeno de Hepatitis BE; HBsAg: Antígeno de Hepatitis B de superficie; ALT: Alanina Transferasa; HCC: Hepatocarcinoma.	

Nota: (Torre P, 2021) Modificado por grupo de desarrollo.

Anexo 5: Marcadores serológicos VHB

Marcadores serológicos de Hepatitis B	
HBsAg.	Complejo proteinico que envuelve la nucleocápside del VHB, detectable en la sangre durante la infección aguda y crónica por el virus de la hepatitis B.
HBcAg	Proteína del núcleo del VHB. La proteína del núcleo está cubierta por el HBsAg, y por lo tanto no se encuentra libre en el suero.
HBeAg	Proteína viral que se encuentra en la fase de alta replicación de la hepatitis B. El HBeAg es generalmente un marcador de altos niveles de replicación por el virus de tipo salvaje, pero no es esencial para la replicación viral.
Anti-HBs	Anticuerpo contra el HBsAg. Se desarrolla en respuesta a la vacunación contra el VHB y durante la recuperación de la hepatitis B aguda, denotando infección pasada e inmunidad
Anti-HBe	Anticuerpo contra el HBeAg. Es detectado en personas con niveles más bajos de replicación del VHB, y también en la enfermedad HBeAg-negativa (es decir, el VHB que no expresa HBeAg).
Anti-HBc	Anticuerpo para la proteína core de la hepatitis B (cápside). Los anticuerpos anti-HBc no son anticuerpos neutralizantes y se detectan en la infección aguda y crónica.
IgM anti-HBc	Subclase de anti-HBc. Es detectado en la hepatitis B aguda, pero puede ser detectado por ensayos sensibles en la hepatitis B crónica activa.
IgG anti-HBc	Subclase de anticuerpo anti-HBc detectado en infección pasada o actual.
Infección oculta por VHB	Infección en personas que han eliminado el antígeno de superficie de la hepatitis B, es decir, son HBsAg negativo, pero son ADN VHB positivo, aunque a niveles muy bajos (siempre <200 UI/mL); la mayoría también son anti-HBc positivo.

Nota: (C.S. Coffin, 2019) Modificado por grupo de desarrollo

Anexo 6: Esquema de vacunas IGSS, 2023.

EMBARAZO	RECIÉN NACIDO	2 MESES	4 MESES	6 MESES	7 MESES
Lactancia materna exclusiva (primera vacuna)					
TDaP Única dosis a partir de los 5 meses (aplicar en cada embarazo)	BCG Hepatitis B Única dosis	Poliomielitis Primera dosis	Poliomielitis Segunda dosis	Poliomielitis Tercera dosis	Influenza Segunda dosis
		Pentavalente Primera dosis	Pentavalente Segunda dosis	Pentavalente Tercera dosis	
		Rotavirus Primera dosis	Rotavirus Segunda dosis	Influenza Primera dosis	
Influenza estacional Única dosis a partir de los 3 meses (aplicar en cada embarazo)		Neumococo Primera dosis	Neumococo Segunda dosis		
EN CASO DE ACCIDENTES CON HERIDAS CONTAMINADAS, CONTACTO O MORDEDURA DE ANIMALES					
TT (vacuna antitetánica)		Única dosis			
Antitoxina tetánica		Única dosis			
Antirrábica		• 5 dosis los días: 1, 3, 7, 14 y 28 • Refuerzo optativo a los 3 meses			

12 MESES (1 AÑO)	15 MESES (1 AÑO 3 MESES)	18 MESES (1 AÑO 6 MESES)	48 MESES (4 AÑOS)	DE 9 A 26 AÑOS	ADULTO MAYOR Y POBLACION DE RIESGO
SPR Primera dosis Neumococo Refuerzo	Hepatitis A Única dosis Varicela Única dosis	DPT Primer refuerzo Poliomielitis Primer refuerzo SPR Segunda dosis	DPT Segundo refuerzo Poliomielitis Segundo refuerzo	VPH Menor de 15 años dos dosis: Segunda dosis, 6 meses después de la primera Mayor de 15 años tres dosis: Segunda dosis, 1 mes después de la primera. Tercera dosis, 5 meses después de la segunda.	Hepatitis B Tres dosis: Segunda dosis, 1 mes después de la primera. Tercera dosis, 5 meses después de la segunda Hepatitis A Dos dosis: Segunda dosis, 6 meses después de la primera. Influenza Una dosis al año Neumococo Dos dosis: Segunda dosis, 6 meses después de la primera. TDaP Única dosis
POBLACIÓN DE RIESGO					
Personal de salud	Enfermos crónicos	Inmunocomprometidos			
Médico, enfermería, laboratorio, servicios varios, paramédicos, bomberos, etc.	Cardiovasculares, respiratorios, metabólicos, renales, hepáticos, hematológicos, hemofílicos, obesidad, etc.	VIH-SIDA, trasplantados, cáncer, asplenia anatómica o funcional, reumatológicos, tratamiento con medicamentos inmunosupresores.			

Nota: www.igssgt.org/wp-content/uploads/2020/09/esquema-de-vacunas-IGSS.pdf

6. Glosario

Infección aguda	La infección por el virus de la hepatitis B, de nueva aparición, que puede o no ser icterica o sintomática. El diagnóstico se basa en la detección del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y anticuerpos IgM contra el antígeno core de la hepatitis B (anti-HBc). Hay una replicación viral alta que se refleja con un antígeno e de la hepatitis B positivo.
Infección aguda resuelta	La recuperación de la infección aguda por el VHB, que se acompaña de aclaramiento del HBsAg con seroconversión a anti-HBs (anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B), por lo general dentro de los tres primeros meses.
Infección crónica	Se define como la persistencia del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) durante seis meses o más después de la infección aguda por el VHB. A lo largo de la guía se utiliza el término hepatitis B crónica (HBC) para referirse a la infección crónica por el virus de la hepatitis B. Puede tener varias fases de presentación de acuerdo al tiempo de infección del individuo.

**Fase
inmuno-
tolerante**

Fase altamente replicativa del virus, que se ve en la primera etapa de la HBC, entre las personas infectadas en el nacimiento o en la primera infancia y puede durar hasta 10-30 años después de la infección perinatal. Generalmente es positivo el antígeno “e”, los niveles de ADN VHB están elevados (> 200.000 UI/mL), los niveles de ALT son normales y la histología hepática muestra mínima enfermedad histológica.

**Fase
inmuno-
activa
(hepatitis
crónica
activa)**

Hepatitis B crónica con antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) positivo, caracterizada por la fluctuación de las aminotransferasa y altas concentraciones de ADN del VHB. Se encuentra actividad necroinflamatoria en el estudio histológico del hígado. En esta fase se puede producir seroconversión de HBeAg a anti-HBe (anticuerpos contra el antígeno e de la hepatitis B).

**Fase
inactiva
(hepatitis
crónica
inactiva)**

Hepatitis B crónica con fase de baja replicación viral que sigue la seroconversión del HBeAg. Se caracteriza por una HBeAg negativo, la Alanino Aminotransferasa (ALT) normal y concentración de ADN VHB por debajo de 2.000 UI/mL.



**Serocon-
versión
HBeAg**

Pérdida de HBeAg y seroconversión a anti-HBe.

**Hepatitis B
crónica,
HBeAg-
negativa
activa**

Hepatitis B crónica antígeno “e” negativa que ocurre en aproximadamente el 5-15% de los pacientes con hepatitis crónica inactiva en los cuales hay una reactivación de la replicación del VHB y exacerbación de la hepatitis. A pesar de la reactivación viral persisten con un antígeno e negativo debido a mutaciones en la región del promotor del precore y core basal del genoma viral resultando en variantes del VHB que no expresan el antígeno e. Se caracteriza por HBeAg negativa, anti-HBe positivo o negativo, niveles del VHB mayores de 2000 UI/mL y cambios necroinflamatorios en la biopsia hepática.

**Serocon-
versión
HBsAg**

Pérdida de HBsAg y desarrollo de anti-HBs.

**Reversión
HBeAg**

Reaparición de HBeAg en una persona que antes era HBeAg negativo, por lo general asociada con el aumento de la replicación del VHB.

Cirrosis	Una de las etapas avanzadas de la enfermedad hepática, que se caracteriza por extensa fibrosis, nodularidad, alteración de la arquitectura y de la circulación hepática.
Cirrosis descompensada	Cuando hay desarrollo de hipertensión portal y sus complicaciones disminuyendo la sobrevida del afectado a largo plazo. Las características clínicas de cirrosis descompensada son la ascitis, la hemorragia varicosa y encefalopatía hepática, la coagulopatía y la disfunción sintética del hígado.
Carcinoma hepatocelular (CHC)	El cáncer primario del hígado que se desarrolla en los hepatocitos generalmente sobre un hígado cirrótico.
Deterioro hepático agudo sobre daño hepático crónico	Deterioro agudo de una enfermedad hepática crónica preexistente, generalmente asociado a un evento precipitante con un incremento en la mortalidad a los tres meses, secundario a falla orgánica múltiple. (Ministerio de

Salud y Protección Social/Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2016)



7. Referencias bibliográficas

1. Aksoy, F. (2022). Duration of operation and diagnosis of Hepatitis B is an independent risk factor for surgical site infections after liver transplantation. Turkish Journal of Surgery, 38(3). doi:DOI: 10.47717/turkjsurg.2022.4790
2. Aqib B. Chowdhury, K. J. (2022). Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis. Clinical and Experimental Medicine.
3. Argentina, Comité Asesor de Hepatitis Virales del Ministerio de Salud (2021). Guía para el diagnóstico y tratamiento de la infección por virus de Hepatitis B y C. Buenos Aires: Comité asesor de Hepatitis virales del Ministerio de Salud de Argentina.
4. Arora, A. (2018). Prevention, Diagnosis and Management of Hepatitis B in India. JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL HEPATOLOGY, 58-80.
5. Berg T, S. K. (2019). Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in noncirrhotic HBeAg-negative patients – FINITE study. Journal of Hepatology, 67:918-24.
6. Buti M, G. E. (2016). Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. Lancet Gastroenterol Hepatol, 1, 196-206.

7. C.S. Coffin, K. Z. (2019). New and Old Biomarkers for Diagnosis and Management of Chronic HBV Infection. *Gastroenterology*, 156(2): 355–368.
8. Cardoso AC, F.-M. C.-N. (2022). Staging Fibrosis in Chronic Viral Hepatitis. *Viruses*, 14(4):660 cdc.gov. (2022). Obtenido de <https://www.cdc.gov/globalhealth/immunization/diseases/hepatitis-b/data/fast-facts.html>
9. Cheng Zhimeng, L. P. (2021). HBV/HIV coinfection: Impact on the development and clinical treatment of liver diseases. *Front Med*.
10. Chun, S. (2015). Evaluation of alpha-fetoprotein as a screening marker for hepatocellular carcinoma in hepatitis prevalent areas. *Annals of Hepatology*, 881-887.
11. Coordinación nacional de Hepatitis Virales. (2021). *Hepatitis Virales, guía para el diagnóstico y tratamiento de la infección*. Buenos Aires, Argentina.
12. Cornberg, M. (2019). Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B – Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment. *Journal of Hepatology*.
13. Cyriac A. Philips, R. A. (2021). Critical Updates on Chronic Hepatitis B Virus. *Cureus*.



14. Damiris, K. (November de 2020). Efficacy and safety of anti-hepatic fibrosis drugs. *World Journal of Gastroenterology*, 26(41), 6304-6321. doi:doi: 10.3748/wjg.v26.i41
15. Do, A. (2020). Chronic viral hepatitis: current management and future directions. *Hepatology communications*, 4:329-41. doi:doi: 10.1002/hep4.1480.
16. Dost Sarpel, D. C. (2017). An update on the management of chronic hepatitis B and C infection. *Clinical-Pharmacist*.
17. Erin E. Conners, P. (2023). Screening and Testing for Hepatitis B Virus Infection: CDC Recommendations-United States, 2023. Center for diseases control and prevention .
18. Fanning GC, Z. F. (2019). Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: towards a cure. *Nat Rev Drug Discov.*, 18:827-44.
19. Gan, Z. (December de 2019). The guidelines of prevention and treatment for chronic hepatitis B. Chinese Society of Infectious Diseases. doi:doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.12.007
20. Gill US, K. P. (2019). The impact of currently licensed therapies on viral and immune responses in chronic hepatitis B: considerations for future novel therapeutics. *Journal of Viral Hepatology*, 26: 4, 15.

21. H Le, M. (2020). Chronic Hepatitis B Prevalence Among Foreign-Born and U.S.-Born Adults in the United States, 1999-2016. *Hepatology*, VOL. 71, NO. 2, .
22. Hammond, S. P. (12 de 12 de 2014). Hepatitis B Virus Screening and Potential Biomarkers. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*.
23. Ittyachen, M. K. (2018). An Investigation into the High Prevalence of Hepatitis B in a Rural Area of Kerala State, India. *BioMed Research International*, 7.
24. Kihn Alarcón, , A. (5 de March de 2019). Liver Cancer in Guatemala: An Analysis of Mortality and Incidence Trends Fron 2012 to 2016. *Journal of Global Oncology*.
25. Korean Association for the Study of the Liver. (2019). KASL clinical practice guidelines for management of chronic hepatitis B.
26. Kramvis, A. C. (2022). A roadmap for serum biomarkers for hepatitis B virus: current status and future outlook. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 19, 727–745 .
27. Krupa R. Mysore, M. M. (2018). Hepatitis B and C. *Clin Liver Dis*.
28. Kumar, P. (2017). Aflatoxins: A Global Concern for Food Safety, Human Health and Their



Management. *Frontiers in Microbiology*. doi:doi: 10.3389/fmicb.2016.02170

29. Lee, S. (2015). Liver transplantation in Korea: past, present and future. *Transplantation proceedings*, 705-708.
30. Lee, S. (April de 2015). Liver Transplantation in Korea: past, present and future. *Transplant Proc.*, 47(3), 705-8. doi:doi: 10.1016/j.transproceed.2015.02.015
31. Lin CL, K. J. (2017). Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. . *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*, Jun;31(3):249-255. .
32. Lin, C. (June de 2017). Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. *Best Pract Res Clin Gastroenterology*, 31(3), 249-255. doi: doi: 10.1016/j.bpg.2017.04.010.
33. Liu J, L. W. (2019). Countdown to 2030: eliminating hepatitis B disease, China. . *Bull World Health Organ.* .
34. Lok, S.-F. (2019). Hepatitis B treatment: what we know now and what remains to be researched. *Hepatology Communications*, 3:8-19.
35. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2021). Manual de orientación y realización de pruebas para VIH, Sífilis, Hepatitis B–VHB-y Hepatitis C –VHC-. Guatemala.

36. Mysore KR, L. D. (2018). Hepatitis B and C. Clinical liver diseases, Nov;22(4):703-722. .
37. Nguyen, M. H. (2020). Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. Clin Microbiol Rev.
38. Organización panamericana de la salud. (28 de julio de 2022). Panamerican Health Organization. Obtenido de [www.paho.org](https://www.paho.org/es/campanas/dia-mundial-contra-hepatitis-2022): <https://www.paho.org/es/campanas/dia-mundial-contra-hepatitis-2022>
39. Organization, W. H. (2021). Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. WHO.
40. Our world in data. (2019). Obtenido de <https://ourworldindata.org/>: <https://ourworldindata.org/grapher/hepatitis-b-incidence-sdgs>
41. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. (2022). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Obtenido de [hiv.gov](https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/hepatitis-b-virus-hiv-coinfection): <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/hepatitis-b-virus-hiv-coinfection>
42. Philips CA, A. R. (2021). Critical Updates on Chronic Hepatitis B Virus Infection in 2021. Cureus, Oct 30;13(10):e19152.
43. Pondé, R. A. (2022). Detection of the serological markers hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) and hepatitis B core IgM antibody



(anti-HBcIgM) in the diagnosis of acute hepatitis B virus infection after recent exposure. *Microbiology and Immunology*, 66:1–9.

44. Rashed Abdelaal, B. Y. (2023). HBV/HCV coinfection in the era of HCV/DAA's. *Clinical Liver diseases*, 463-472.
45. Roberts H. (2021). Prevalence of hepatitis B virus (HBV) infection, vaccine-induced immunity, and susceptibility among at risk populations. *Hepatology* .
46. Rybicka, M., & Bielawski. (2020). Recent Advances in Understanding, Diagnosing, and Treating Hepatitis B Virus Infection. *Microorganisms*, 8, 14-16.
47. Shi Y, Z. M. (2020). Hepatitis B virus persistence and reactivation. *British Medical Journal*, 370:m2200.
48. Tanaka, T. I. (2020). Novel biomarkers for the management of chronic Hepatitis B. *Clinical and Molecular Hepatology*, 26:261-279.
49. Tang, L. (2018). Chronic Hepatitis B Infection: A Review. *JAMA*, 319(17), 1802–1813. doi:doi:10.1001/jama.2018.3795
50. Terrault, N. A. (2018). Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Guidelines. *HEPATOLOGY*.

51. Thomas, D. L. (2019). Global elimination of Chronic hepatitis. *New England Journal of Medicine*, 380, 2041-50.
52. Tillmann HL, S. G. (2019). Current state-of-the-art pharmacotherapy for the management of hepatitis B infection. *Expert Opin Pharmacother.*, 20:873-85.
53. Torre P, A. A. (2021). Viral hepatitis: Milestones, unresolved. *World J Gastroenterol*, 27(28): 4603-4638.
54. US National Center for Health Statistics. (2020). Mortality in the United States, 2019. Obtenido de <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/99849>
55. Vlachogiannakos, J. (2020). New epidemiology of hepatitis delta. *Liver Int.*, Suppl 1, 48-53. doi:doi: 10.1111/liv.14357
56. Wai-Kay Seto, Y.-R. L.-M.-F. (2018). Chronic hepatitis B virus infection. *Lancet*, 392: 2313–24.
57. WHO. (2022). [who.int](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b). Obtenido de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
58. Wilkins T, S. R. (2019). Hepatitis B: screening, prevention, diagnosis, and treatment. *Am Fam Physician*, 99:314-23.
59. Xia Y, G. H. (2020). Hepatitis B virus cccDNA: formation, regulation and therapeutic potential. *Antiviral Research*, 180:104824.



60. Yang JD, et al. (2019). A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*, Oct;16(10):589-604. doi:doi: 10.1038/s41575-019-0186-y
61. Yim HJ, K. J. (2020). Comparison of clinical practice guidelines for the management of chronic hepatitis B: when to start, when to change, and when to stop. *Clinical and Molecular Hepatology*, 26:411-29.
62. Yu Shi, M. Z. (2020). Hepatitis B virus persistence and reactivation. *British Medical Journal*, 370, 2200.
63. Yuen MF, C. D. (2018). Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers.*, 7;4:18035.



7a. Avenida 22-72 Zona 1
Centro Cívico, Ciudad de Guatemala
Guatemala, Centroamérica
PBX: 2412-1224



ISBN: 978-9929-795-66-2



9 789929 795662