

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

Guía de Referencia Rápida

SEDNA

SEMAR

Diagnóstico y Tratamiento de la Infección Crónica por Virus de Hepatitis B



GPC

Guía de Práctica Clínica

Número de Registro **ESPACIO PARA SER LLENADO POR CENETEC**

CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL



Vivir Mejor

GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

Clave CIE 10 B18.1 Hepatitis Viral Tipo B Crónica, sin Agente Delta

GPC

Diagnostico y Tratamiento de la Infección Crónica por Virus de Hepatitis B

ISBN en trámite

DEFINICIÓN

La hepatitis B crónica es una enfermedad crónica necroinflamatoria del hígado causada por la infección persistente por virus de la hepatitis B, el cual es un virus DNA, hepatotropo, perteneciente a la familia *hepadnaviridae*. La hepatitis B crónica puede subdividirse en HBeAg positivos y HBeAg negativos. Los criterios diagnósticos para la infección crónica por el VHB incluyen: persistencia de la infección (HBsAg +) superior a 6 meses, nivel de DNA del VHB > 10⁴ copias/ml, niveles de ALT/ AST persistentemente o intermitentemente elevados y evidencia de hepatitis crónica con moderada o severa necroinflamación en la biopsia hepática.

PREVENCIÓN PRIMARIA

- En nuestro país se estima que 1.7 millones de mexicanos, han presentado infección por este virus y 107,000 son portadores crónicos
- A pesar de que en México existe baja endemicidad para el VHB, las personas infectadas pueden continuar transmitiendo la infección por VHB. Esto genera la necesidad de emplear estrategias específicas que lo limiten, tales como: regulaciones de bancos de sangre, programas de vacunación, cumplimiento de normas y procedimientos sanitarios, métodos de esterilización en los hospitales y clínicas, incluidos los dentistas
- El virus de hepatitis B (VHB) se transmite vía perinatal, percutánea y por contacto sexual, así como por contacto estrecho persona-persona, presumiblemente cuando existen heridas en la piel, particularmente en niños y en áreas endémicas
- En el adulto, el riesgo de desarrollar infección crónica por el VHB, después de una exposición aguda es del 5%
- La transmisión vertical ocurre en 90% de los embarazos de las madres con HBeAg positivo y en cerca del 10% de las que tienen positivo el HBsAg. Mas del 90% de los recién nacidos infectados llegan a ser portadores crónicos
- La transmisión vertical del VHB se reduce en un 90% con la aplicación de la inmunoglobulina específica para hepatitis B, razón por la cual los recién nacidos de madres infectadas por el VHB deben recibir inmunoglobulina específica y vacuna contra el virus de la hepatitis B, de forma inmediata al nacimiento (eficacia del 95% en la prevención de la transmisión perinatal del VHB)
- La vacuna contra la infección por VHB se aplica en tres dosis por vía intramuscular a los 0, 1 y 6 meses. Produce anticuerpos protectores en aproximadamente el 30% - 55% de los adultos sanos < 40 años después de la primera dosis, del 75% después de la segunda dosis y > 90% después de la tercera dosis
- La edad > 40 años, el tabaquismo, la obesidad, el inmunocompromiso (VIH, pacientes con trasplante y hematológicos) y los factores genéticos disminuyen la respuesta a la vacuna contra VHB
- La vacunación debe ofrecerse en principio a personas no vacunadas en riesgo de infección y a los grupos de alto riesgo
- Se debe evaluar la respuesta a la vacunación en las personas que mantienen un riesgo alto de infección (hijos de madres portadores de HBsAg, trabajadores de salud, pacientes en diálisis y compañeros sexuales de portadores del VHB). La prueba de respuesta a la vacunación debe tener títulos séricos de anticuerpos (anti -HBs) > 10 UI/L, idealmente >100i.u./l) entre 4 a 12 semanas después de la última dosis
- La prueba post-vacunación se debe realizar entre los 9 y 15 meses de edad en los bebés de madres portadoras y, dos meses después de la última dosis en las demás personas

- En personas inmunocompetentes que respondan a la vacunación inicial es probable que las dosis adicionales de la vacuna no se requieran en los 15 años siguientes
- Los pacientes con VIH que tienen una cuenta de CD4+ < 200, muestran un índice de respuesta reducida del 40% a la vacuna. La administración de una dosis doble, incrementa la respuesta en un 13%. El efecto a la administración de la vacuna es directamente proporcional a la cuenta de CD4 e inversamente proporcional a la carga viral
- Si los pacientes inmunocomprometidos no responden a las tres dosis dobles iniciales, se recomienda repetir la vacunación, una vez que se tenga un conteo de CD4/mm³ > 500 y una carga viral indetectable. Los pacientes inmunocomprometidos necesitan ser vigilados y proporcionar dosis adicionales, cuando los niveles anti-HBs se encuentren por debajo de 100 UI./l

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Grupos de riesgo e identificación de factores de mal pronóstico

- Los grupos de alto riesgo de infección para VHB, incluyen: personas que nacieron en áreas endémicas con alta prevalencia del VHB, pareja o contacto sexual de personas HBsAg-positivos, personas con múltiples parejas sexuales o antecedente de enfermedades de transmisión sexual, hombres que tienen sexo con hombres, reclusos de medios penitenciarios, drogadictos que utilizan jeringas compartidas, aquellos con elevación crónica de ALT o AST, personas infectadas con VHC, VIH, pacientes sometidos a diálisis, mujeres embarazadas y personas que requieren terapia inmunosupresora
- Se recomienda realizar prueba de detección para VHB a los grupos de alto riesgo. La prueba debe incluir HBsAg y anti-HBs
- En pacientes inmuno- comprometidos, la prueba debe incluir HBsAg y anti-HBc. Toda las personas con estado seronegativo deben ser vacunadas
- Todas las personas con infección crónica por el VHB sin historia de hepatitis A deben recibir dos dosis de de vacuna contra hepatitis A, con una diferencia en su aplicación entre 6 y 18 meses, ante le riesgo de desarrollar hepatitis A aguda fulminante
- Es fundamental un seguimiento de los pacientes de alto riesgo y evaluar la epidemiología de las infecciones adquiridas por transfusión de hemoderivados en los centros de atención. En pacientes mexicanos multitransfundidos, el riesgo de adquirir infección por VHB es mayor en pacientes con enfermedad renal terminal que se encuentran en hemodiálisis (OR, 3.7; IC 95%, 1.4-9.9) y en pacientes transplantados (OR, 4.2; IC 95%, 1.4-12.1)
- El riesgo de infección después de la transfusión de sangre y trasplante de órganos no hepáticos (riñones, los pulmones, corazón) de personas con anti-HBc es de 0 a 13%
- No existen medidas dietéticas específicas que demuestren un efecto sobre la progresión de la hepatitis B. Sin embargo, el consumo en exceso de alcohol (>20 g/día en la mujer y > 30 g/día en el hombre) puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de cirrosis. El consumo excesivo de alcohol, carcinógenos como aflatoxina y el tabaquismo, constituyen factores que incrementan el riesgo de cirrosis y hepatocarcinoma
- Se debe aconsejar a todos los pacientes con infección crónica por VHB, modificar el estilo de vida, evitar actividades de riesgo, tomar medidas de prevención para limitar la transmisión e informarles sobre la importancia del seguimiento a largo plazo
- Es prioritario proporcionar una detallada explicación de la enfermedad, con énfasis en las complicaciones a largo plazo. Se debe sugerir a los pacientes infectados no donar sangre. La incidencia anual de cirrosis en pacientes con infección crónica por el VHB es de aproximadamente 6%, con una incidencia acumulada de 20% a los cinco años
- Se deben evitar contactos sexuales sin protección con portadores positivos para antígeno de superficie (HBsAg). Los compañeros sexuales de portadores del VHB tienen mayor riesgo de infección y deben ser vacunados si son negativos para marcadores serológicos del VHB

- Se recomienda la aplicación de 500 UI de inmunoglobulina contra hepatitis B (HBGI) posterior a un contacto sexual sin protección con un portador del VHB, o bien en caso de exposición con objetos punzocortantes y hemoderivados de portadores de VHB. La aplicación debe ser en las primeras 48 horas y no después de 7 días del contacto
- El genotipo desempeña un papel importante en la progresión del VHB y en la respuesta al tratamiento con interferón. Se han identificado nueve genotipos del VHB, denominados de la A a la I
- Los genotipos B y C, predominan en Asia, mientras que los genotipos F y H predomina en Latinoamérica. El genotipo H, se ha detectado principalmente en México y, el genotipo F en la región del Centro y Sur de América
- Durante la administración de interferón, los pacientes con genotipo A y B se han asociado con una mayor tasa de seroconversión del HBeAg en comparación con los genotipos C y D
- Los factores del huésped y del VHB que incrementan el riesgo de desarrollar cirrosis son: edad avanzada (mayor exposición a la infección), niveles elevados DNA del VHB, consumo habitual de alcohol, coinfección con virus de hepatitis C, D y virus de inmunodeficiencia humana
- La presencia de HBeAg y niveles elevados de carga viral del VHB, son factores de riesgo independiente para el desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma
- El sexo masculino, la historia familiar de cáncer hepático, la edad avanzada, la historia de reversión de anti-HBe a HBeAg, la presencia de cirrosis, el genotipo C del VHB y la coinfección con VHC son factores de riesgo para el desarrollo de hepatocarcinoma

DIAGNOSTICO CLÍNICO, ESTUDIOS DE LABORATORIO, IMAGEN, HISTOPATOLÓGICOS Y ESPECIALES

- En el adulto, la infección por el VHB, habitualmente no se asocia con una enfermedad sintomática
- La infección crónica por el VHB, tiene cuatro fases, de acuerdo a la presencia o ausencia del HBeAg, carga viral, nivel de ALT y hallazgos histológicos. Las fases de la infección crónica por VHB son: a) Inmunotolerancia, b) Inmunoeliminación, c) Portador inactivo y d) Hepatitis crónica HBeAg negativa (ver definición operacional)
- La evaluación inicial del paciente con infección crónica por VHB deberá incluir: historia clínica completa, investigar factores de riesgo para infección, investigar antecedente de enfermedades de transmisión sexual, consumo de alcohol e historia familiar de infección por VHB y cáncer hepático
- Es prioritario investigar sistemáticamente otras causas de enfermedad hepática crónica, entre ellas, coinfección (virus de hepatitis C, D y VIH) y comorbilidades (enfermedad hepática alcohólica, autoinmune o metabólica con esteatosis o esteatohepatitis)
- La exploración física se debe enfocar en la búsqueda de signos y síntomas de enfermedad hepática crónica y cirrosis (eritema palmar, telangiectasias, ginecomastia, atrofia testicular) hipertensión portal (ascitis, circulación abdominal colateral, esplenomegalia) y falla hepática (ictericia, encefalopatía)
- La evaluación de la severidad de la enfermedad hepática debe incluir marcadores bioquímicos (aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina y albúmina sérica. Se recomienda solicitar biometría hemática completa y estudios de función renal
- Se debe solicitar ultrasonido abdominal en todos los pacientes con infección crónica por VHB, siendo fundamental investigar signos de cirrosis hepática, hipertensión portal y lesiones hepáticas
- En la evaluación del paciente con sospecha o infección crónica por VHB se debe solicitar pruebas de replicación del virus HBeAg, anti-HBeAg y DNA del VHB. También se recomienda solicitar el anticuerpo IgM para la fracción core (anti-HBc)
- Las pruebas de reacción en cadena de polimerasa (PCR) disponibles habitualmente tienen un límite de detección de 50-200 IU/mL (250-1,000 copias/mL). Recientemente, pruebas de PCR en tiempo real, mejoran la sensibilidad y su límite de detección es de 5-10 IU/MI

- Se recomienda determinar carga viral a todo paciente con infección crónica por VHB. La detección de carga viral del VHB constituye un elemento esencial para el diagnóstico, toma de decisión terapéutica, así como para establecer un plan de seguimiento, por otra parte, el genotipo proporciona información respecto al riesgo de progresión del VHB, así como de la respuesta al tratamiento con interferón
- En el seguimiento de la carga viral, se recomienda emplear la prueba de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real, debido a su buena sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica
- Los niveles en suero de la carga viral del VHB deben expresarse en UI/ml, para asegurar la comparabilidad. Es recomendable utilizar la misma prueba en el mismo paciente permitiendo evaluar la eficacia de la intervención
- Los criterios para establecer la infección crónica por VHB son: 1) HBsAg + por más de 6 meses, 2) carga viral ($\geq 20,000$ UI/ml (10^5 copias/ml), valores más bajos 2,000- 20,000 UI/ml ($10^4 - 10^5$ copias/ml) son observados en HBeAg negativos, 3) Niveles de ALT/ AST persistentemente o intermitentemente elevados y 4) Biopsia hepática con hepatitis crónica con moderada o severa necroinflamación
- Los criterios para establecer el estado de portador inactivo HBsAg son: 1) HBsAg + por más de 6 meses; 2) HBeAg -, anti HBe +; 3) carga viral $\leq 2,000$ UI/ml; 4) Niveles ALT/AST persistentemente normales; 5) La biopsia hepática confirma ausencia de hepatitis significativa
- Los criterios para establecer hepatitis B resuelta son: 1) Historia previa conocida de hepatitis B aguda o crónica o la presencia de anti HBc , anti HBs; 2) HBsAg negativo; 3) DNA VHB indetectable; 4) Niveles de ALT normales
- La detección de carga viral (DNA del VHB) en ausencia de HBsAg, con o sin la presencia de anticuerpos anti-VHB fuera del período de ventana de la fase aguda, define infección oculta por VHB. La frecuencia del diagnóstico de hepatitis B oculta depende de la sensibilidad de las pruebas de ácido nucleico para detectar el DNA del VHB así como de la prevalencia de la infección en la población en estudio
- La hepatitis B oculta ha sido descrita en pacientes con carcinoma hepatocelular, en individuos con infección crónica por VHB y VHC y en pacientes con inmunocompromiso (VIH, trasplante y enfermedades hematológicas). En pacientes VIH positivo con CD4+ > 200 células, con HBAg + y anti-HBc +, se sugiere solicitar carga viral para VHB en busca de hepatitis B oculta
- Se recomienda realizar biopsia hepática para determinar el grado de necroinflamación y fibrosis en pacientes con niveles elevados de ALT o DNA de VHB >2000 IU/ml. Es importante que el tamaño de la muestra obtenida sea lo suficientemente grande para precisamente analizar adecuadamente el grado de lesión hepática y fibrosis
- En pacientes con hepatitis B crónica HBeAg positivo, se debe considerar biopsia hepática en pacientes con niveles de ALT elevados mínimamente o de forma fluctuante, especialmente en pacientes mayores de 40 años
- En pacientes con hepatitis B crónica y HBeAg negativo, que tienen niveles bajos de DNA del VHB ((2,000- 20,000 IU/mL) y niveles de ALT mínimamente elevados o en el límite normal se debe considerar biopsia hepática
- No debe realizarse biopsia hepática en pacientes con evidencia de cirrosis hepática o en aquellos en los que este indicado el tratamiento independientemente del grado de actividad o fibrosis
- Se debe considerar biopsia en pacientes HBsAg e positivo, con: 1.- Carga viral mayor de 105 copias/ml y ALT normales; 2.- Opcional si la carga viral es menor de 105 copias/ml y ALT normal
- Se debe considerar biopsia en pacientes HBsAg e negativo, sí: 1.- Carga viral mayor de 104 copias/ml y ALT normales; 2.- Opcional si la carga viral es menor de 104 copias/ml y ALT normal
- Se debe investigar coinfección con otros virus, tales como: anticuerpos del virus de hepatitis C (antiVHC), del virus de hepatitis D (IgM antiVHD), del virus de hepatitis A (IgM, antiVHA), y ELISA para VIH (virus de inmunodeficiencia humana)
- Existen métodos no invasivos que permiten evaluar el grado de fibrosis, entre los que se incluyen biomarcadores (Fibrotest), elastografía (Fibroscan) y APRI
- El fibrotest es una alternativa eficaz respecto a la biopsia hepática en pacientes con hepatitis crónica por VHB, para determinar el grado de fibrosis. Es importante destacar que la determinación de biomarcadores o los resultados de una biopsia por sí solos, no son suficientes para la toma de decisión definitiva en un paciente determinado, se requiere la interpretación integral de los datos clínicos y biológicos

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- Las indicaciones de tratamiento en pacientes HBeAg-positivo y HBeAg-negativo con infección crónica por VHB, requiere considerar la combinación de tres elementos: nivel de carga viral, nivel sérico de aminotransferasas, así como, el grado y estadio histológico
- El objetivo del tratamiento de la hepatitis B crónica, es mejorar la calidad de vida y sobrevida al prevenir la progresión de la enfermedad a cirrosis, cirrosis descompensada, enfermedad hepática en estado terminal, hepatocarcinoma y muerte. Esta meta se logra al suprimir de forma sostenida la replicación del VHB
- Se debe considerar tratamiento en aquellos pacientes con niveles de DNA VHB alrededor de 2000 UI/ml (aproximadamente 10,000 copias/ml), niveles de ALT por arriba del límite superior normal y evidencia en la biopsia hepática o mediante marcadores no invasivos (Fibrotest) de actividad necroinflamatoria moderada o severa y/o fibrosis al menos A2 o estadio F2 METAVIR
- Deben ser considerados para tratamiento, los pacientes con cirrosis hepática compensada y DNA VHB detectable, incluso si las cifras de ALT son normales o la carga viral es menor de 2000 UI/ml (10,000copias)
- Los pacientes con cirrosis hepática descompensada requieren tratamiento antiviral urgente con análogos nucleótidos. La supresión viral rápida y la prevención eficaz de la resistencia son elementos mandatorios en este grupo
- No requieren tratamiento los pacientes con elevación leve de ALT (< 2 veces el límite superior normal) y lesiones histológicas leves (< A2F2 del score METAVIR). El seguimiento es obligatorio
- La seroconversión HBeAg es considerada como uno de los desenlaces más importantes del tratamiento en pacientes con infección crónica por el VHB. En los pacientes HBeAg positivo, la seroconversión HBe permanente es una desenlace final satisfactorio, que ha demostrado estar asociado con un mejor pronóstico
- En pacientes con HBeAg positivo y HBeAg negativo, el desenlace ideal al término de la terapia, es la pérdida sostenida de HBsAg con o sin seroconversión a anti-HBs. Lo anterior se asocia con una remisión completa de la actividad de la hepatitis B crónica y mejoría de los desenlaces a largo plazo
- En el paciente HBeAg positivo que no alcanza la seroconversión HBe y en los pacientes HBeAg negativo, el mantener una carga viral indetectable con análogos nucleos(t)idos o una carga viral indetectable sostenida después de tratamiento con interferón, constituyen una meta final deseable
- En pacientes sin cirrosis, se recomienda el inicio de terapia antiviral cuando el nivel de DNA del VHB es al menos de 1.0×10^5 c/ml (2.0×10^4 IU/ml), existe elevación del nivel de ALT (dos veces por arriba del límite superior normal por al menos 3 meses) y hay presencia de hepatitis interfase o fibrosis significativa en la biopsia hepática
- Existen dos principales tipos de terapias disponibles para el tratamiento de pacientes con infección crónica por VHB: los interferones (inmunomoduladores) y los antivirales (análogos nucleos(t)idos) que interfieren con la replicación del DNA del virus de hepatitis B
- Ocho agentes han sido aprobados por la FDA en Estados Unidos para el tratamiento de infección crónica por VHB: interferones alfa (2b y 2a), análogos nucleos(t)idos (lamivudina, adefovir, entecavir, tenofovir y telbivudina, emtricitabina), los cuales pueden ser utilizados como monoterapia o en combinación
- La administración de interferón alfa como opción terapéutica del paciente con infección crónica por VHB, incrementa la incidencia de seroconversión HBeAg y pérdida de HBsAg, prolonga la remisión clínica y mejora la histología hepática
- Los pacientes que responden al tratamiento con interferón mejoran la sobrevida y reducen el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma
- En pacientes con infección crónica por VHB, la administración de peg-interferón alfa-2a comparado con interferón alfa 2a convencional es superior en eficacia respecto a la eliminación de HBeAg, supresión de la carga viral y normalización de los niveles de ALT
- Una ventaja del interferón es que no está asociado con el desarrollo de resistencia antiviral

- El interferón pegilado debe considerarse como opción terapéutica útil en pacientes sin ninguna contraindicación, debido a la elevada probabilidad de alcanzar respuesta sostenida comparado con los análogos nucleos(t)idos, particularmente en pacientes HBeAg-positivo
- El interferón puede ser empleado como opción de tratamiento en pacientes con cirrosis compensada, y no en pacientes con cirrosis avanzada, debido a que incrementan el riesgo de sepsis y descompensación
- Los predictores de respuesta para la serconversión HBe, previa al tratamiento con interferón son: baja carga viral (DNA VHB menor de 10^7 IU/ml o $7 \log_{10}$ IU/ml), niveles séricos elevados de ALT (arriba de 3 veces el límite superior normal), así como elevados índices de actividad mediante la biopsia hepática
- La probabilidad de alcanzar una mayor eliminación del HBeAg, se incrementa en pacientes que reciben Peg-interferón y que tienen genotipo B. Los pacientes que tienen alta probabilidad de tener respuesta a peg-interferón son aquellos con genotipo A o B, nivel sérico de DNA VHB menor 1.0×10^9 copias/ml (2.0×10^8 IU/ml) y niveles séricos de ALT dos veces por arriba del límite superior normal
- Es importante considerar que el genotipo por sí solo, no debe determinar el tipo de tratamiento a emplear
- Se recomienda que la duración del tratamiento con Peg-IFN sea de un año, tanto en pacientes HBeAg-positivo y HBeAg- negativo
- Los análogos nucleos(t)idos constituyen una opción terapéutica de primera línea en el tratamiento del paciente con infección crónica por VHB, particularmente en pacientes con enfermedad autoinmune, desorden psiquiátrico preexistente o cirrosis avanzada
- Los pacientes que no respondieron a tratamiento con interferón (estándar o pegilado) pueden ser retratados con análogos nucleos(t)idos (AN), particularmente si hay elevación en los niveles de ALT. El tratamiento con análogos nucleos(t)idos se debe considerar en pacientes no elegibles, que no toleran o no responden a tratamiento con peg-interferón
- Los predictores de respuesta para la serconversión HBe previo a tratamiento con análogos nucleos(t)idos son: DNA VHB menor de 10^7 IU/ml o $7 \log_{10}$ IU/ml), niveles séricos elevados de ALT (arriba de 3 veces el límite superior normal), así como elevados índices de actividad mediante la biopsia hepática. Una vez que ocurre seroconversión HBe con análogos nucleos(t)idos, el tratamiento se debe prolongar de 6 a 12 meses adicionales (preferentemente)
- El empleo a largo plazo de análogos nucleos(t)idos es recomendado en aquellos pacientes que no alcanzan respuesta virológica sostenida. También se recomienda en pacientes con cirrosis hepática independientemente del estatus HBeAg o seroconversión HBe
- La resistencia a lamivudina en monoterapia es de 24% durante el primer año de tratamiento y, se eleva a 71% después de cinco años. En la actualidad lamivudina no se recomienda administrar en monoterapia debido al elevado riesgo de resistencia
- En caso de resistencia a lamivudina, se recomienda agregar en principio, tenofovir, en caso de no contar con tenofovir, evaluar uso de adefovir. Es importante considerar que las principales desventajas del uso de lamivudina, incluyen una elevada incidencia de resistencia antiviral y el alto riesgo de recaída al suspender el tratamiento
- La combinación terapéutica de peginterferón y lamivudina produce una respuesta virológica sostenida mayor en comparación a la administración de lamivudina en monoterapia
- Se recomienda que el tratamiento de pacientes con infección crónica por VHB, se conforme mediante la combinación de inmunomoduladores y antivirales, debido una menor eficacia y elevado riesgo de resistencia de la administración de lamivudina en monoterapia
- La eficacia de telbivudina versus lamivudina en pacientes HBeAg-positivo (n=921) y HBeAg-negativo (n=446) es superior, debido a que los pacientes que reciben telbivudina, logran una mayor tasa de viremia indetectable y menor resistencia viral. La Telbivudina debe ser administrado vía oral en dosis de 600 mg/día
- En caso de resistencia a telbivudina se recomienda agregar tenofovir, en caso de no contar con este último, emplear adefovir. Se desconoce la seguridad a largo plazo de estas combinaciones

- La administración de adefovir 10 mg/día durante 48 semanas, en pacientes HBeAg-positivo con infección crónica por el VHB, permite mejoría histológica hepática, reduce los niveles séricos de carga viral y aminotransferasas e incrementa la tasa de seroconversión HBeAg
 - La incidencia de resistencia a adefovir durante el primer año es de 0%, de 22% a los 2 años y del 28% a los 5 años de tratamiento. Adefovir debe ser administrado vía oral en dosis de 10 mg/día, dosis mayores son efectivas pero incrementan el riesgo de neurotoxicidad
 - Es importante considerar que adefovir respecto a tenofovir, es más caro, menos eficiente y genera elevadas tasas de resistencia
 - La proporción de no respondedores primarios es más frecuente en pacientes que reciben adefovir (10 a 20%) en comparación con otros análogos nucleos(t)idos, debido principalmente al empleo de dosis subóptimas. En este grupo de pacientes, se recomienda realizar switch a tenofovir o entecavir
 - En pacientes que reciben lamivudina, adefovir o telbivudina y tienen respuesta virológica parcial a la semana 24, se recomiendan dos estrategias: cambiar a una droga más potente (entecavir o tenofovir) o bien agregar otra intervención con la que no comparta resistencia cruzada, agregar tenofovir a lamivudina o telbivudina o bien agregar entecavir a aquellos que reciben adefovir
 - La administración de entecavir versus lamivudina, durante 52 semanas, mostró que la tasa de mejoría histológica, virológica y bioquímica es superior con entecavir, disminuyendo significativamente el nivel de DNA del VHB en pacientes HBeAg-positivo y HBeAg-negativo
 - De los análogos nucleos(t)idos disponibles, entecavir tiene el menor riesgo de resistencia antiviral (comparado con lamivudina, adefovir y telbivudina). Entecavir y telbivudina, ejercen una mayor supresión viral. Entecavir se debe administrar en dosis de 0.5 mg/día vía oral. La dosis de 1 mg/día se debe administrar en pacientes con resistencia preexistente a lamivudina
 - Entecavir y tenofovir tienen un óptimo perfil de resistencia y se recomiendan como análogos nucleos(t)idos de primera línea respecto a tratamiento en monoterapia
 - Los pacientes que fracasaron en alcanzar respuesta primaria (disminución <2 log en la carga de DNA VHB después de al menos 6 meses de tratamiento con análogos nucleosidos) deben modificar el tratamiento a otra alternativa o recibir terapia adicional
 - La elevación de la carga viral es el primer signo de resistencia antiviral y es a menudo seguido de una elevación del nivel de ALT. Es preferible la adición de un segundo análogo nucleos(t)idos (AN) en lugar de cambio (switch) a otra droga para reducir el riesgo de resistencia antiviral a la segunda intervención
 - En aquellos pacientes que desarrollan resistencia mientras reciben AN, se debe evaluar tolerancia y apego a tratamiento
 - Se debe realizar prueba confirmatoria de resistencia a antivirales, para diferenciar entre falta de respuesta primaria y brote de infección (resistencia), así como para determinar si existe resistencia a múltiples drogas, en pacientes que han estado sido expuestos a más de un AN
 - Todos los pacientes con resistencia virológica deben recibir terapia de rescate
 - Ante la presencia de resistencia a tenofovir, se debe investigar genotipo, fenotipo y perfil de resistencia cruzada. Se recomienda agregar entecavir, telbivudina, lamivudina o emtricitabina. Sin embargo, la seguridad de estas combinaciones es desconocida
 - El tratamiento debe reducir la carga viral al nivel más bajo posible, idealmente por debajo del límite inferior de detección (10-15 UI / ml), lo que permite garantizar supresión virológica, remisión bioquímica, mejoría histológica y la prevención de complicaciones
- Pacientes con hepatitis B crónica y HBeAg positivo**
- La administración de peg-interferón- α 2a incrementa la tasa de seroconversión en pacientes HBeAg-positivo y mejora la histología hepática
 - La administración de peg-interferón alfa-2a (180 mcg/semana) y peg-interferón más lamivudina (100 mg/día) versus lamivudina en monoterapia, durante 48 semanas, ha demostrado mayor eficacia en lograr seroconversión de HBeAg, supresión de DNA VHB y seroconversión de HBsAg

- La administración de peg-interferón- α 2b en monoterapia (100 mcg/semana + placebo) versus peg-interferón- α 2b (100 mcg/semana) + lamivudina (100 mg/día) durante 52 semanas, mostró que el tratamiento de combinación mostró una eliminación mayor de HBeAg en comparación a la monoterapia [44%] vs [29%] ($p=0.01$). Las tasa de respuesta dependen del genotipo ($p=0.01$), siendo mayor para el genotipo A
- El tratamiento antiviral recomendado debe incluir preferentemente peg-interferón (PegIFN- α), tenofovir o entecavir
- Los pacientes que tienen elevación de ALT 2 veces por arriba del límite superior normal, hepatitis moderada o severa en la biopsia y nivel de DNA del VHB $>20,000$ IU/mL, deben ser considerados para recibir tratamiento
- Se debe retrasar el tratamiento por 3 a 6 meses en pacientes con enfermedad hepática compensada, para determinar si ocurre seroconversión HBeAg espontánea
- Los pacientes con ictericia y elevación de ALT deben recibir tratamiento de forma inmediata
- Los pacientes con niveles de ALT persistentemente normales o mínimamente elevados (< 2 veces el límite normal) no deben iniciar tratamiento
- Los pacientes con niveles de ALT persistentemente normales o mínimamente elevados deben iniciar tratamiento, si existe evidencia de necroinflamación moderada/severa o fibrosis significativa en la biopsia hepática
- En pacientes HBeAg-positivo el tratamiento con análogos nucleos(t)idos debe mantenerse al menos hasta la seroconversión HBeAg y hasta alcanzar y mantener una reducción del nivel de DNA VHB menor a 400 c/ml (80 IU/ml) durante seis meses de tratamiento
- En pacientes HBeAg-positivo, la administración de telbivudina versus lamivudina produce una mayor tasa de supresión de la carga viral y menor resistencia
- Se ha observado seroconversión HBeAg en 21% de pacientes HBeAg-positivo que reciben entecavir durante un año, mientras el nivel sérico de DNA VHB por debajo de 300 c/ml (60 IU/ml) se observa en 67% de los pacientes. La proporción acumulada de pacientes con DNA VHB indetectable (300 c/ml (60 IU/ml) incrementa a 82% después de tres años de tratamiento y la normalización del nivel de ALT se alcanza hasta en el 90% y la pérdida de HBeAg hasta en el 39%
- La tasa de resistencia a entecavir en pacientes vírgenes a tratamiento con análogos nucleos(t)idos a los 2 años de su administración es extremadamente baja o rara, 3.6% a 96 semanas en pacientes naïve (1.2% anual)

Pacientes con hepatitis B crónica y HBeAg negativo

- Los pacientes HBeAg negativo con nivel sérico de DNA del VHB $>20,000$ IU/mL y niveles de ALT elevados > 2 veces el límite normal deben ser considerados para inicio de tratamiento
- Se debe iniciar tratamiento si existe evidencia de inflamación moderada/severa o fibrosis significativa en la biopsia hepática
- El tratamiento debe iniciar preferentemente con PegIFN- α , tenofovir o entecavir
- La dosis de peginterferón alfa-2a debe ser de 180 μ g una vez a la semana y de aplicación subcutánea
- Otros antivirales recomendados incluyen: interferón estándar, adefovir, telbivudina y lamivudina
- En pacientes HBeAg-negativo, la administración de telbivudine versus lamivudina produce una mayor tasa de supresión de la carga viral y menor resistencia
- En pacientes HBeAg-negativo, se desconoce si los análogos nucleos(t)idos pueden ser interrumpidos de forma segura, ya que habitualmente lo requieren por tiempos prolongados o indefinidos

Pacientes con resistencia a lamivudina o telbivudina

- En pacientes con resistencia a lamivudina, se prefiere emplear adefovir en lugar de switch a entecavir, debido a un incremento en el riesgo de resistencia a entecavir en este grupo de pacientes
- Si adefovir es empleado, la administración de lamivudina o telbivudina debe continuar indefinidamente para reducir el riesgo de exacerbación de la enfermedad durante el período de transición, así como para reducir el riesgo resistencia subsecuente a adefovir
- En pacientes tratados con telbivudina, se recomienda cambio de antiviral si el nivel de DNA VHB es > 400 copias/ml (80 IU/ml) después de 24 semanas de tratamiento, debido al riesgo de resistencia

- Si tenofovir es empleado, se recomienda continuar la administración de lamivudina para disminuir el riesgo de resistencia antiviral subsecuente
- Entecavir no es una intervención óptima en pacientes con resistencia a lamivudina, debido a un incremento en el riesgo de resistencia a entecavir

Pacientes con resistencia a adefovir

- En pacientes sin previa exposición a otro AN, lamivudina, telbivudina o entecavir puede ser empleado. Otra alternativa es suspender adefovir y emplear tenofovir mas lamivudina o emtricitabina
- En pacientes tratados con adefovir, se recomienda cambio a otro antiviral cuando el nivel de DNA VHB es > 1000 copias/ml (200 IU/ml) después de 12 meses de tratamiento y ante el riesgo de resistencia antiviral

Pacientes con resistencia a entecavir

- Estudios in vitro sugieren que adefovir o tenofovir tienen actividad contra resistencia a entecavir. Hasta el momento, los datos clínicos son insuficientes

Pacientes con cirrosis compensada

- Se debe considerar inicio de tratamiento en pacientes con elevación de ALT (> 2 veces lo normal) y en pacientes con nivel de ALT normal o mínimamente elevados que tienen niveles séricos de DNA VHB >2,000 IU/mL
- En este grupo de pacientes, se debe favorecer el uso de AN, debido al riesgo de descompensación asociado con el empleo de interferón. En vista de la necesidad de tratamiento a largo plazo, puede preferirse el empleo de tenofovir o entecavir

Pacientes con cirrosis descompensada

- Se debe considerar inicio de terapia antiviral, en pacientes con cirrosis descompensada que tienen nivel sérico de DNA VHB de 1000 copias/ml (200 IU/ml) o mayor, independientemente del nivel de ALT y del status HBeAg
- Se debe iniciar de forma inmediata el tratamiento con AN que permitan supresión viral rápida y reducir el riesgo de resistencia
- Lamivudina o telbivudina pueden ser el tratamiento inicial en combinación con adefovir o tenofovir para reducir el riesgo de resistencia
- Entecavir o tenofovir solos pueden ser una opción de tratamiento, sin embargo, la evidencia clínica sobre su seguridad y eficacia es escasa. El tratamiento de este grupo de pacientes debe ser coordinado con una unidad de trasplante

REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

- Se sugiere enviar a segundo nivel, servicio de Medicina Interna, aquellos pacientes con sospecha clínica de infección crónica por el VHB, que tienen factores de riesgo para infección por VHB y tienen elevación inexplicable de transaminasas
- El médico de segundo nivel debe solicitar o completar pruebas de funcionamiento hepático, ultrasonido de hígado y vías biliares, pruebas serológicas Ags VHB positivo y anti- core VHB positivo, investigar coinfecciones y reenviar al servicio de Infectología para definir el tratamiento y seguimiento del paciente
- El paciente estable con infección crónica por VHB, que cuenta con tratamiento específico establecido, sin efectos secundarios o adversos graves y que tienen un plan de seguimiento, pueden seguir su vigilancia en primer nivel de atención. El médico de primer nivel debe reenviar al paciente a segundo nivel a revisión cada 6 a 12 meses con estudios bioquímicos mínimos indispensables o antes en caso de identificar complicaciones

VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO

- Los efectos secundarios de la administración de peg-interferón alfa, que se observan más frecuentemente incluyen: síntomas de gripe (68%), cefalea (40%), fatiga (39%), mialgia y reacción local en el sitio de inyección (29%). Estos síntomas ocurren principalmente dentro del primer mes de tratamiento y disminuyen gradualmente
- La administración de peg-interferón alfa, en pacientes con hepatitis B crónica y enfermedad hepática compensada durante 52 semanas es segura. La presencia de cirrosis y neutropenia previa al inicio de tratamiento, son los predictores más importantes que determinan la necesidad de reducción de la dosis o interrupción temprana del tratamiento
- Los principales efectos adversos que se observan con el empleo de peg-interferón alfa 2b, incluyen: alteraciones psiquiátricas (depresión, psicosis), citopenias y síntomas similares a gripe
- La contraindicación para empleo de peg-interferón incluye: cirrosis avanzada, enfermedad psiquiátrica grave (depresión, ideas suicidas), enfermedad cardíaca grave, hepatitis autoinmune u otras enfermedades de índole autoinmune
- Se recomienda en aquellos pacientes que reciben peg-interferón, realizar monitoreo de los efectos secundarios de forma mensual
- No se recomienda la combinación peg-interferón y telbivudina, debido a que se ha documentado neuropatía periférica, en los pacientes tratados
- En pacientes HBeAg-positivo, que reciben peg-interferón alfa, se debe determinar HBeAg y anticuerpos anti-HBe a la semana 24 y 48, durante el tratamiento, así como a las 24 semanas post-tratamiento. La seroconversión HBe aunado a la normalización de ALT y niveles séricos de DNA VHB por debajo de 2000 IU/ml (aproximadamente 10,000 copias/ml), deben ser los desenlaces deseables
- Niveles indetectables de carga viral del VHB durante el seguimiento, mediante PCR en tiempo real, es un desenlace óptimo que se asocia con una elevada probabilidad de pérdida de HbsAg. Se recomienda checar HBsAg a intervalos de 6 meses después de la seroconversión HBe, si la carga viral es indetectable
- En caso de no tener respuesta primaria (falla para alcanzar una reducción de 1 log₁₀ desde la basal a las 12 semanas de tratamiento) el tratamiento con interferón debe suspenderse y sustituirse por análogos nucleós(t)idos
- En pacientes HBeAg-negativo, se debe evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con interferon, durante las 48 semanas de tratamiento. En pacientes HBeAg-negativo, se recomienda checar HBsAg a intervalos de 6 meses, si la carga viral es indetectable
- El empleo de análogos nucleós(t)idos ofrece las siguientes ventajas: administración vía oral, disminución rápida de DNA del VHB y un mínimo de efectos secundarios. Las desventajas incluyen: necesidad de tratamiento prolongado o permanente, limitada respuesta sostenida posterior a su interrupción e incremento en el riesgo de resistencia
- Se recomienda en aquellos pacientes que reciben análogos nucleós(t)idos, realizar monitoreo de los efectos secundarios de forma trimestral, particularmente estudios de función renal y evaluación de la resistencia
- El objetivo del tratamiento finito con análogos nucleós(t)idos es la seroconversión HBe. Se debe medir la carga viral cada 12 semanas, la supresión del DNA del VHB a niveles indetectables y la seroconversión HBe, se asocian con respuesta bioquímica e histológica. Algunos estudios sugieren que el empleo AN puede suspenderse entre 24 y 48 semanas después de la seroconversión HBe
- Se debe investigar el HBsAg a intervalos de 6 meses después de la seroconversión Hbe. La pérdida del HBsAg, rara vez se observa con el empleo de análogos nucleós(t)idos
- En aquellos pacientes que emplean AN por tiempo prolongado, se recomienda vigilar el nivel de carga viral a la semana 12, para evaluar respuesta virológica y posteriormente cada 12 a 24 semanas. Idealmente, la carga viral se debe mantener en niveles indetectables (por ejemplo debajo de 10–15 IU/ml) para evitar la resistencia
- Los análogos nucleós(t)idos se eliminan por vía renal, por lo que se recomienda ajuste de la dosis en aquellos pacientes con deterioro de la función renal

- Los pacientes que no sean candidatos a inicio de tratamiento antiviral, requieren estrecha vigilancia de la actividad de la enfermedad, debido a que puede fluctuar a lo largo del tiempo
- En los pacientes que no tienen una indicación clara de tratamiento y que continúan con enfermedad hepática compensada, se debe considerar suspensión del tratamiento. Es preciso un monitoreo estrecho y reinicio del tratamiento cuando el paciente presente reactivación severa de la hepatitis
- En pacientes con HBeAg positivo y niveles de ALT persistentemente normales, se recomienda control de ALT a intervalos de 3 a 6 meses
- Se recomienda solicitar más a menudo control de ALT y carga viral en pacientes con HBeAg positivo que tienen niveles elevados de ALT
- Los pacientes HBeAg positivos, que permanecen con niveles de DNA VHB >20,000 IU/mL y niveles elevados de ALT (1 a 2 veces por arriba del límite superior normal) durante 3 a 6 meses y en aquellos con niveles de DNA VHB >20,000 IU/mL que tienen > 40 años de edad, se debe considerar realizar biopsia hepática. El tratamiento debe instalarse si la biopsia muestra inflamación moderada/severa y fibrosis
- En pacientes con HBeAg negativo que tienen nivel de ALT normal y DNA VHB \leq 2,000 UI/mL, se recomienda realizar control sérico de ALT cada 3 meses durante el primer año, para verificar que son portadores inactivos, y después realizarlo cada 6 a 12 meses
- Ante el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma en portadores del VHB, se recomienda realizar estudios de vigilancia estrecha cada 6 a 12 meses, particularmente en pacientes mayores de 40 años que tienen elevación intermitente de ALT y niveles de DNA del VHB >2,000 IU/mL, personas con cirrosis e historia familiar de hepatocarcinoma
- El tratamiento con AN debiera continuarse, con HbeAg-positivo VHB crónica, hasta que el paciente alcance la seroconversión del HBe Ag, nivel sérico de DNA HBV indetectable y completar por lo menos 6 meses de una terapia adicional de tratamiento posterior de la aparición del anti-HBe
- Se recomienda monitoreo estrecho en los pacientes que recaen posterior al abandono del tratamiento
- Los pacientes con cirrosis compensada, deberán recibir tratamiento a largo plazo, pero debe detenerse en caso de HbeAg positivo que alcancen seroconversión, y completado 6 meses de tratamiento de terapia de consolidación, y en pacientes con HbeAg negativo si se confirma aclaramiento del HbsAg

ESCALAS

Cuadro I. Recomendaciones para la prevención de la transmisión del VHB por personas HBsAg positivo

- Toda pareja o compañero sexual debe estar vacunado contra VHB
- Emplear barreras de protección durante las relaciones sexuales si la pareja no esta vacunada
- No compartir cepillo de dientes o equipo de afeitarse
- Cubrir heridas abiertas
- Limpiar cualquier derramamiento o rastro de sangre con detergente y cloro
- No donar sangre, órganos o espermatozoides

Todo niño o adulto HBsAg positivo

- Puede participar en todas las actividades e incluso de contacto
- No debe ser excluido, evitar su participación o aislarse
- Pueden compartir utensilios y comida

Fuente: Lok AS and McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines. Chronic Hepatitis B: Up to date 2009. Hepatology 2009;50:1-36

Cuadro II. Interpretación de pruebas serológicas del VHB

Estado de infección	Antígeno de Superficie (HBsAg)	Antígeno "e" (HB e Ag)	Anticuerpos IgM Anticore	Anticuerpos IgG Anticore	DNA VHB	Anti HBe	Anti HBs	ALT
Aguda (Temprana)	+	+	+	+	+	-	-	↑↑↑
Aguda (Resuelta)	+	-	+	+	-	+/-	-	↑↑
Crónico (Inmuno Tolerante)	+	+	-	+	++	-	-	N**
Crónico (Inmuno Activo)	+	+	-	+	+	-	-	↑
Crónico (Age Neg)	+	-	-	+	+	+/-	-	↑
Crónico (Portador Inactivo)	+	-	-	+/-	+	+	-	N
Resuelto (Inmune)	-	-	-	+	-	+/-	+/-	N
Post-vacuna	-	-	-	-	-	-	+	N

*En Infección aguda (temprana) la IgM anticore puede ser negativa, pero la IgG esta presente

**N= Normal

Fuente: Gary Brook, Vicente Soriano, Dr Colm Bergin. European Guideline for the management of Hepatitis B and C virus infections.2001; vol.12: 48-57.

Cuadro III. Factores asociados con pobre pronóstico en pacientes con infección crónica por el VHB

- Replicación viral elevada (elevación del DNA del VHB)
- Elevación persistente de transaminasas
- Sexo masculino
- Edad avanzada (exposición prolongada a la infección)
- Otra enfermedad hepática concurrente
- Abuso de alcohol
- Coinfección por VHC y VHD
- Inmunocompromiso (VIH, drogas, neoplasias)
- Genotipo C (frente a B), genotipo D (frente a A)
- Exposición a aflatoxina y tabaquismo asociado con carcinoma hepatocelular

Fuente: Tomado de Akarca US. Chronic hepatitis B. A guideline to diagnosis, approach, management, and follow-up 2007. Turkish Association for the Study of Liver. Turk J Gastroenterol 2008;19:207-230

Cuadro IV. Principales ventajas y desventajas de interferón pegilado alfa y análogos núcleos(t)idos en el tratamiento de pacientes con infección crónica por VHB

	Peg-interferón alfa	Análogos núcleos(t)idos
Ventajas	Duración finita	Potente efecto antiviral
	Ausencia de resistencia	Buena tolerancia
	Elevadas tasas de seroconversión HBe y HBs	Administración oral
Desventajas	Moderado efecto antiviral	Duración indefinida
	Pobre tolerancia	Riesgo de resistencia
	Administración subcutánea	Bajas tasas de seroconversión HBe y HBs

Fuente: European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009;50:227-242

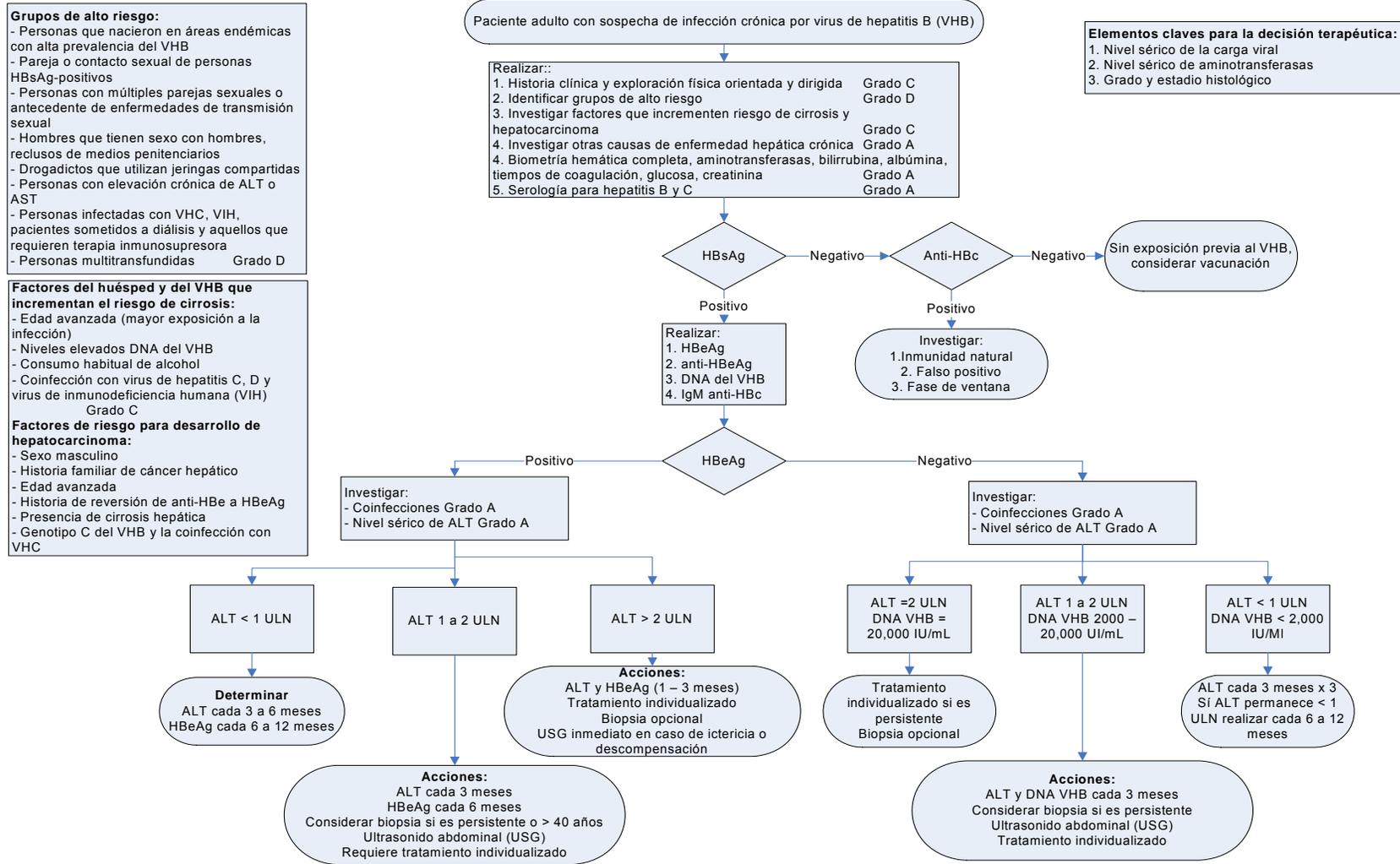
Cuadro V. Comparación de los tratamientos aprobados para la infección crónica por VHB.

	Interferón	Lamivudina	Adefovir	Entecavir	Telbivudina	Tenofovir
HBeAg +, con ALT normal	No indicada	No indicada	No indicada	No indicada	No indicada	No indicada
Hepatitis crónica HBeAg +	Indicada	Indicada	Indicada	Indicada	Indicada	Indicada
Hepatitis crónica HBeAg -	Indicada	Indicada	Indicada	Indicada	Indicada	Indicada
Duración de tratamiento Hepatitis crónica HBeAg +	4 a 12 meses	≥ 1 año	≥ 1 año	≥ 1 año	≥ 1 año	≥ 1 año
Duración de tratamiento Hepatitis crónica HBeAg -	1 año	> 1 año	> 1 año	> 1 año	> 1 año	> 1 año
Vía de administración	Subcutánea	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Resistencia	No	20% 1 año 70% 5 años	Ninguno al año 29% a los 5 años	1% a los 5 años	25% a los 2 años	Ninguno al año

Fuente: European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009;50:227-242

ALGORITMOS

Algoritmo 1. Evaluación y decisión terapéutica del paciente con infección crónica VHB



HbsAg: antígeno de superficie para el virus de hepatitis B, **anti HBS:** anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de hepatitis B, **anti HBc:** anticuerpo contra la fracción "core" del virus de hepatitis B, **HBeAg:** antígeno "e" del virus de hepatitis B, **HbeAc:** anticuerpo contra el antígeno e del virus de hepatitis B, **DNA VHB:** carga viral del virus de hepatitis B, **ALT:** aminotransferasa de alanina, **ULN =** arriba del límite normal * **Tratamiento individualizado:** Valorar entre pegIFNa2a/ análogos nucleos(t)idos