

GUÍA DE HEPATITIS VIRALES PARA ESTABLECIMIENTOS DE SALUD





INTRODUCCIÓN GENERAL	4
HEPATITIS C	6
Glosario:	7
Introducción:	8
I. Detección, confirmación y evaluación de la infección por hepatitis C	10
Poblaciones clave	10
Historia natural de la infección por virus de hepatitis C	12
Estrategia de tamiz para VHC	12
Confirmación de la infección crónica	12
Interpretación de los resultados de las pruebas de hepatitis C	13
Evaluación de fibrosis hepática en VHC	13
Identificación de manifestaciones extrahepáticas asociadas a VHC	15
II. Tratamiento	16
a) Tratamiento del VHC para adultos (candidatos, dosificación, contraindicaciones de AAD, reacciones adversas)	16
b) Tratamiento del VHC para adultos sin cirrosis sin tratamiento previo con AAD (Dosificación, Contraindicaciones y reacciones adversas)	16
c) Algoritmo de tratamiento para VHC en adultos con cirrosis sin tratamiento previo con AAD	16
d) Seguimiento/monitoreo del tratamiento con AAD	16
III. Falla a Tratamiento se deben de referir al especialista	18
a) Retratamiento de personas en las que fracasó la terapia anterior con interferón pegilado y ribavirina	18
b) Fracasos del tratamiento a base de sofosbuvir /velpatasvir	18
c) Fallos del tratamiento con glecaprevir / pibrentasvir	18
d) Fallos múltiples del tratamiento incluido Sofosbuvir / Velpatasvir / Voxilaprevir o Sofosbuvir más Glecaprevir / Pibrentasvir	18
IV. Manejo de poblaciones clave con infección por VHC	19
Pacientes con coinfección por VIH / VHC	20
Personas que se inyectan o inhalan sustancias	20
Pacientes con cirrosis	22
VHC en el embarazo y prevención de la transmisión vertical	24
VHC en niños	25
Lactancia materna	27
Pacientes con tuberculosis	28
Manejo de la infección aguda por VHC	28

VHC en personas privadas de la libertad y personas que usan sustancias psicoactivas por cualquier vía de administración	29
V. Seguimiento para personas con respuesta viral sostenida y prevención de la reinfección.....	31
Bibliografía - SUBGRUPO HEPATITIS C.....	32
HEPATITIS B	35
Glosario	36
I. DETECCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B	37
ii. Marcadores de lesión hepática	47
II. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO PARA EL VHB	49
III. EVALUACIÓN INICIAL DEL PACIENTE Y DETERMINACIÓN DE LA NECESIDAD DE TRATAMIENTO.....	49
IV. TRATAMIENTO ANTIVIRAL PREFERIDO Y ALTERNATIVOS PARA LA HEPATITIS B CRÓNICA.....	51
V. Tratamiento de la hepatitis B aguda.....	52
VI. Definición de la respuesta al tratamiento para VHB y criterios de suspensión de tratamiento	53
VII. Vigilancia y tratamiento de las complicaciones por VHB	54
VIII. Tratamiento de la infección por VHB en poblaciones especiales.....	55
IX. Tratamiento de pacientes con falla a tratamiento con nucleós(t)ido	59
X. Monitoreo y vigilancia de los pacientes sin tratamiento para VHB	59
Bibliografía – hepatitis b.....	61

INTRODUCCIÓN GENERAL

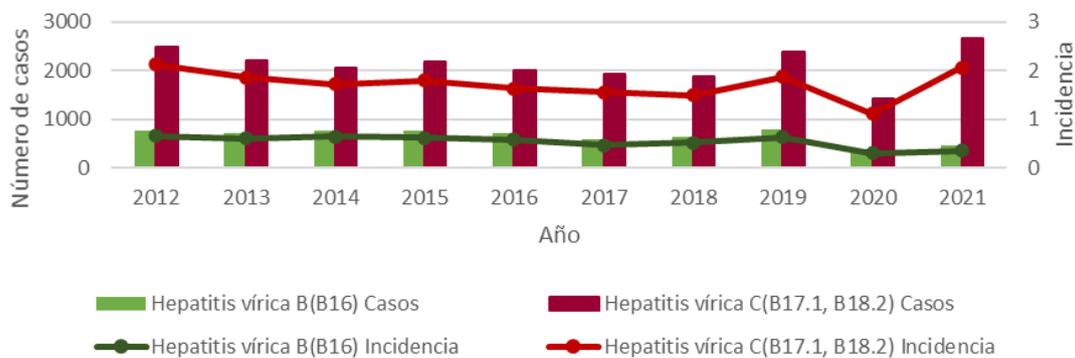
Panorama Mundial

En mayo de 2016, la Asamblea Mundial de la Salud adoptó la Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas, 2016-2021, cuyas metas están alineadas con las de los Objetivos de Desarrollo Sostenible que implican la reducción de nuevas infecciones por hepatitis en un 90% y la mortalidad en un 65% para el año 2030. (1)

Panorama en México

Con respecto a la incidencia reportada por el Sistema Único Automatizado para la Vigilancia Epidemiológica (SUAVE), la incidencia promedio de hepatitis C es de 1.7 casos por cada 100 mil habitantes, con incremento para los años 2019 y 2021.

Incidenca de Hepatitis B (B16) y C(B17.1,B18.2), México 2012-2021



Fuente: SSA/DGE/SUAVE

El estado de Baja California reporta la incidencia más alta de hepatitis C en los últimos cinco años con 14 casos por cada 100 mil habitantes, únicamente presentó reducción para 2020.

Durante el periodo 2012-2021 se observó una incidencia más alta en el sexo masculino para ambas hepatitis. Respecto a la edad, se observó que la hepatitis C se incrementa a partir de los 45 años, siendo mayor en el grupo de 60 a 64 años; en el caso de la hepatitis B en los

últimos años se observó una mayor incidencia en los grupos de edad de 45-49 años y 50 a 59 años.

En México un total de 8,353 defunciones se reportaron como causa CIE-10 hepatitis B o C durante el periodo 2012-2020 ; el 88.5% fueron por las formas crónicas de la enfermedad y de estas últimas la hepatitis C ocasionó el 95% (n=7,043) de las defunciones. Para el año 2020 la mortalidad más alta por hepatitis C crónica, se reportó en el grupo de edad de 65 y más años con 2.2 defunciones por cada 100 mil habitantes.

Bibliografía - INTRODUCCIÓN GENERAL

1. OMS. Informe Mundial Sobre Las Hepatitis, 2017. Disponible en <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255897/WHO-HIV-2017.06-spa.pdf?sequence=1>
2. Who.int. 2021. Hepatitis C. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
3. Who.int. 2020. Hepatitis B. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/21-04-2017-new-hepatitis-data-highlight-need-for-urgent-global-response>
4. Sistema Único Automatizado para la Vigilancia Epidemiológica (SUAVE). Dirección General de Epidemiología/ SSA. Consulta abril 2022.
5. Cubo de defunciones. Dirección General de Información en Salud/ SSA. Consulta abril 2022.

VERSIÓN PRELIMINAR

HEPATITIS C

Glosario:

AAD	Antivirales de Acción Directa
AFP	Alfafetoproteína
ALT	Alanino aminotransferasa
anti-HAV	Anticuerpos contra el virus de la hepatitis A
anti-HBc	Anticuerpos contra el “core” del virus de la hepatitis B
anti-HBs	Anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
anti-VHC	Anticuerpos contra el virus de la hepatitis C
AST	Aspartato aminotransferasa
BH	Biometría Hemática
CDD	Coordinadores de Diagnóstico
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CV	Carga Viral
ERC	Enfermedad Renal Crónica
GLE	Glecaprevir
HBsAg	Antígeno de superficie del virus de hepatitis B
HSH	Hombre que tiene Sexo con Hombres
IMC	Índice de masa corporal
INR	Índice Internacional Normalizado
MT	Mujeres Transgénero
PFH	Pruebas de Funcionamiento Hepático
PIB	Pibrentasvir
RBV	Ribavirina
RVS	Respuesta Viral Sostenida
SOF	Sofosbuvir
TFG	Tasa de Filtrado Glomerular
USIS	Usuarios de sustancias inyectables
VEL	Velpatasvir

VHB	Virus de Hepatitis B
VHC	Virus de Hepatitis C
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
VOX	Voxilaprevir

Introducción:

El virus de la hepatitis C (VHC) pertenece a la familia *Flaviviridae*. Es un virus de ARN, hepatotrópico con una velocidad de replicación viral más alta que el VIH. (1, 2)

Este virus se encuentra en todo el mundo, más de 170 millones de personas lo tienen y 75% de las personas con hepatitis C no lo sabe. Su prevalencia global total se estima en 2,5%,(3) La prevalencia del VHC en México se reporta en 1.4%, con una tasa de viremia entre 0.27% y 1%(4, 5). Según el Informe Anual de Vigilancia Epidemiológica 2020, ha habido una media de 2108 casos nuevos de VHC cada año, con una tasa de incidencia del 1.06 casos por cada 100 mil habitantes. Los estados mexicanos con las tasas de incidencia más altas son Baja California (5.31%), Chihuahua (2.37%) y Colima (2.29%).(6)

La infección por el virus de Hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en el mundo. Su historia natural es variable, desde cambios mínimos histológicos hasta fibrosis extensa y cirrosis con o sin carcinoma hepatocelular (CHC). (1)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha calculado que en 2019 fallecieron cerca de 290 000 personas debido a la hepatitis C, sobre todo por cirrosis y carcinoma hepatocelular (cáncer primario de hígado). México ocupa el cuarto lugar en el mundo en mortalidad por cirrosis por el VHC, con una tasa de 12.5. (20)

El tratamiento del VHC ha evolucionado sustancialmente en los últimos años y actualmente contamos AAD con diferentes mecanismos de acción, de fácil uso, con mínimos efectos secundarios y con elevada respuesta viral sostenida.

En México se cuenta con el Plan Nacional de Eliminación de la Hepatitis C, que promueve la prevención, el diagnóstico oportuno y el acceso al tratamiento gratuito universal. (7)

La hepatitis C es una enfermedad prevenible y curable y el objetivo de esta guía es apoyar al programa nacional de eliminación sumando establecimientos de salud con personal médico capacitado e incrementar la respuesta nacional hacia la eliminación de la infección por VHC mediante, acciones coordinadas de promoción, prevención, diagnóstico y tratamiento en todo el Sistema de Salud, sin discriminación, con un enfoque de salud pública centrado en personas y comunidades.(8)

A pesar de estar atravesando una de las emergencias en salud pública más importantes que ha enfrentado nuestro país y el mundo en los últimos 100 años, la pandemia por SARS-CoV-2. México en un trabajo interinstitucional con su gobierno, secretaría de salud, instituciones de seguridad social, CENSIDA y organizaciones de la sociedad civil han continuado sumando esfuerzos para detectar, diagnosticar, vincular y tratar a las personas con hepatitis C y contribuir al objetivo de eliminación de hepatitis para el año 2030 en conjunto con la Organización Mundial de la Salud.

Sistema GRADE. Clasificación de la calidad de la evidencia y de la fuerza de las recomendaciones

CATEGORÍA Y GRADO	DEFINICIÓN
Calidad de la evidencia	
A	Alta
B	Moderada
C	Baja
D	Muy baja
Fuerza de la recomendación	
I	Fuerte a favor de la intervención
II	Débil a favor de la intervención

I. Detección, confirmación y evaluación de la infección por hepatitis C

Se recomienda realizar al menos un escrutinio a lo largo de la vida en mayores de 18 años, excepto en zonas donde la prevalencia es $<0.1\%$.(10)

La prueba para detección consiste en una prueba de tamizaje de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (anti-VHC) la cual consiste en obtener una pequeña cantidad de sangre mediante una punción en el dedo la cual se coloca en la tarjeta para prueba donde de 5 a 10 minutos se podrá verificar el resultado.

Si el resultado de la prueba es *no reactivo*, se recomienda dar las medidas de reducción de riesgo para prevenir la infección.

Si el resultado de la prueba es *reactivo*, se requiere de una prueba confirmatoria por Carga Viral (PCR) que se realizará por medio de una flebotomía, donde a su vez se analizará el complemento de estudios, conformado por pruebas de (biometría hemática, creatinina, transaminasas (ALT, AST), Antígeno de superficie del VHB (HBsAg) e inmunoglobulinas contra el “Core” del VHB (anti-HBc), cuyo resultado se obtendrá en aproximadamente 10 días hábiles.

La evaluación de la infección debe realizarse por personal de salud capacitado.

RECOMENDACIÓN:

Todas las personas adultas deben realizarse la prueba rápida para detectar anticuerpos contra el virus de hepatitis C. (I, A)

Cualquier persona que solicite una prueba para detectar el virus de la hepatitis C debe de recibirla, refiera o no tener factores de riesgo, esto debido a que pueden negar dichos factores derivado del estigma que existe hacia esta población. (I, A)

Poblaciones clave

Las poblaciones clave para adquirir la infección por hepatitis C, son aquellas que presentan factores de alto riesgo, en donde la prevalencia es aún mayor, en México en Ciudad Juárez se ha reportado entre 85-96% en USIS. (11)

Uno de los principales retos para los servicios de salud, consiste en alcanzar a estos grupos.

Para ello, se requiere de diferentes estrategias de tamizaje de población, lo que implican actividades de campo.

Es muy importante que el personal de salud esté sensibilizado para poder atender a las poblaciones clave sin estigma ni discriminación.

La atención diferenciada incrementa la vinculación de los usuarios a los servicios de salud ya que permite un mejor acercamiento (a través de una visión más amplia y contextualizada de las poblaciones).

Poblaciones clave:

- Personas que usan sustancias psicoactivas, en especial inyectables (USIS), intranasales, anales.
- Hombres que tienen sexo con hombres (HSH)
- Mujeres transgénero (MT)
- Personas que viven con VIH
- Personas con enfermedad renal crónica en diálisis
- Personas con hepatopatía o alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático (PFH)
- Mujeres embarazadas
- Personas privadas de la libertad
- Migrantes
- Personas que recibieron una transfusión o un trasplante, en especial antes de 1996
- Personas con hemofilia
- Parejas sexuales e hijos de personas con hepatitis C
- Personas que ha recibido alguna intervención médica, odontológica o estética invasiva
- Personas con tatuajes o piercings
- Personal del sector salud con riesgo laboral (que tenga contacto con objetos punzocortantes)

RECOMENDACIÓN:

A todas las personas con factores de riesgo se le debe ofrecer la prueba rápida para detectar anticuerpos contra el virus de hepatitis C. (I, A)

Historia natural de la infección por virus de hepatitis C

La Hepatitis C es difícil de identificar debido a lo prolongado de su evolución, a su curso asintomático y la dificultad de establecer la fecha de inicio de la infección.

El virus de la hepatitis C (VHC) es hepatotóxico; del 15-45% de las personas contagiadas eliminan el virus espontáneamente en un plazo de 6 meses, sin recibir tratamiento, del 55-85% restantes desarrollan la infección crónica, de estos pacientes 15-30% evolucionan cirrosis y entre un 11-19% desarrollan a carcinoma hepatocelular.

Los factores de riesgo son determinantes ya que el VHC se transmite a través de contacto directo con sangre infectada, el 80% que presentan VHC refieren al menos un factor de riesgo.(12)

Estrategia de tamiz para VHC

Todos los establecimientos de salud deben integrar el tamizaje de VHC en su población habitual de la consulta externa, promoverlo activamente con la vinculación de las personas diagnosticadas para seguimiento, tratamiento, prevención de riesgos y registro.

El tamizaje a población y grupos vulnerables se debe realizar en zonas rurales y urbanas por igual, a su vez este va orientado a cuantificar la magnitud del problema, y a describir las características epidemiológicas de las personas con VHC.(13)

Confirmación de la infección crónica

La confirmación de la infección por VHC con marcadores virológicos como ARN que determinen una carga viral positiva.

Toda toma de muestra por flebotomía la realiza personal capacitado; en menores de edad se puede solicitar apoyo de enfermería pediátrica.

Todo el proceso deberá documentarse en una bitácora para el seguimiento de los resultados de laboratorio.

Realizar en 1 solo paso en las personas con tamiz positivo, la flebotomía para obtener las muestras para carga viral, biometría hemática,

creatinina, transaminasas (ALT, AST), Antígeno de superficie (HBsAg) y anti-HBc IgG o totales del VHB.(13)

Se podrá o no tomar un genotipo en caso de fallas al tratamiento a los esquemas de sofosbuvir/velpatasvir y glecaprevir/pibrentasvir, con o sin cirrosis hepática y con o sin coinfección con VIH. Todos estos pacientes deberán ser enviados al especialista.

Interpretación de los resultados de las pruebas de hepatitis C

RECOMENDACIÓN:

Todas las personas con una prueba rápida de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C positiva se debe confirmar con una carga viral. (I, A)

Evaluación de fibrosis hepática en VHC.

En los pacientes con hepatitis crónica por virus de la hepatitis C se buscará evidencia clínica y bioquímica de fibrosis y se realizarán métodos no invasivos como APRI y FIB4 con el fin de establecer el grado de fibrosis. (14)

$$APRI = \frac{\frac{AST}{\text{límite superior normal de AST}}}{\text{Plaquetas } \left(\frac{10^9}{L}\right)} \times 10$$

ÍNDICE APRI	INTERPRETACIÓN
< 0.5	Ausencia de fibrosis significativa
0.5 – 1.5	Fibrosis probable pero en zona dudosa
> 1.5	Con fibrosis significativa
> 2.5	Cirrosis (E= 91%)

$$FIB - 4 = \frac{\text{Edad en años} * AST}{\text{Plaquetas } \left(\frac{10^9}{L}\right) * \sqrt{ALT}}$$

VALOR DE FIB-4	INTERPRETACIÓN
Puntaje menor a 1.45	No hay fibrosis avanzada: F0 – F1
Puntaje de 1.45 a 3.25	Zona intermedia. Requiere otro método de evaluación
Puntaje mayor a 3.25	Con fibrosis significativa: F3 – F4

RECOMENDACIONES:

A todos los pacientes con hepatitis C se deberá establecer el grado de fibrosis mediante métodos no invasivos. (I, A)

Todos los pacientes independientemente del grado de fibrosis deben recibir tratamiento para la hepatitis C. (I, A)

Para nuestra guía se propone lo siguiente:

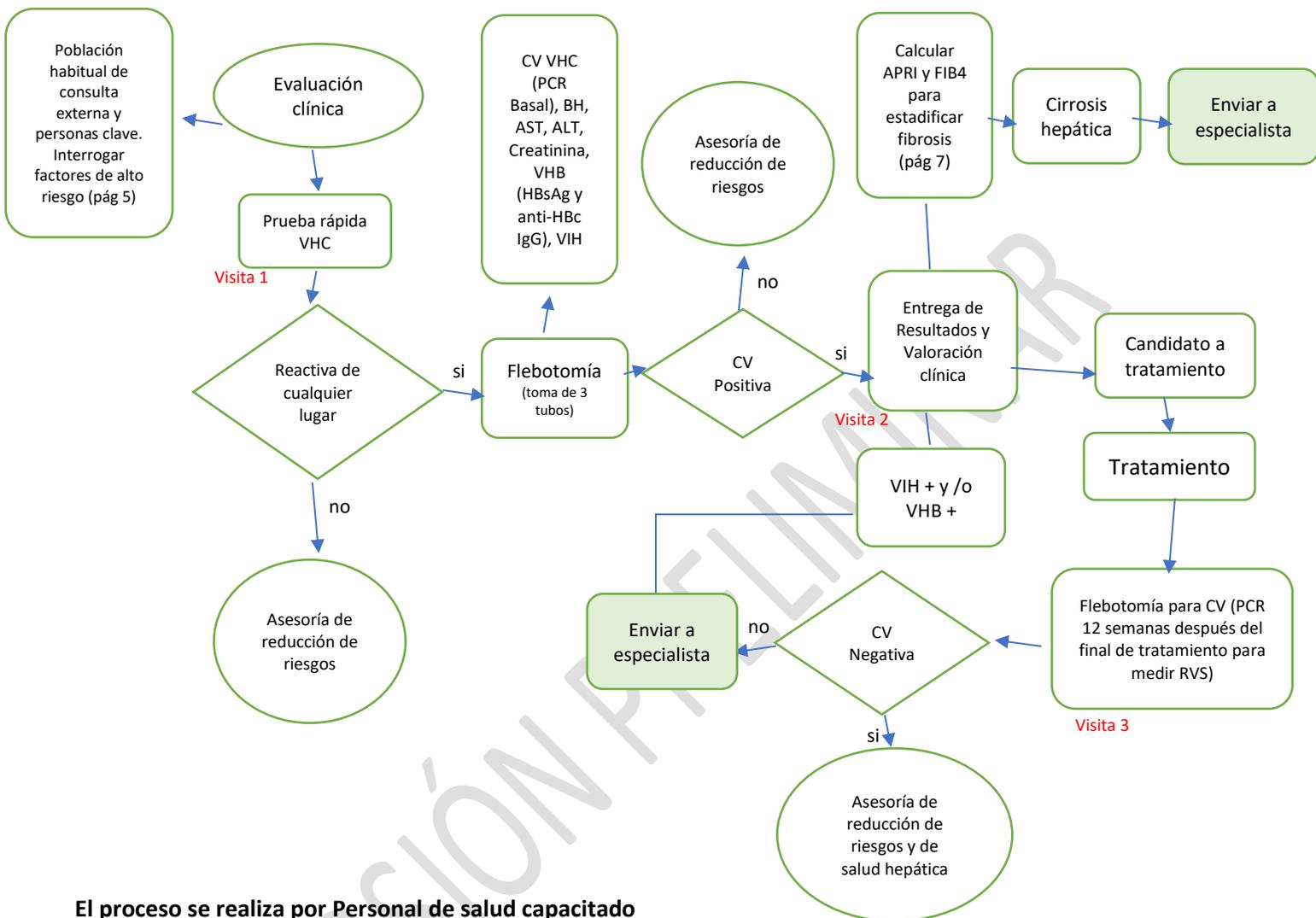
Si no hay fibrosis o fibrosis leve, se indicará tratamiento en el establecimiento de salud.

En caso de resultado indeterminado es recomendable utilizar métodos no invasivos (p. ej. elastografía de transición) que podrá realizarse al momento de la RVS.

En caso de fibrosis avanzada (F3-F4) se enviará al especialista.

El especialista se encargará del tratamiento y el seguimiento clínico para detección de complicaciones además de solicitar un ultrasonido hepático cada 6 meses para detección oportuna de Carcinoma Hepatocelular (CHC).

ALGORITMO DIAGNÓSTICO



**El proceso se realiza por Personal de salud capacitado
Durante todo el proceso diagnóstico y de atención se sensibilizará sobre trato digno**

Identificación de manifestaciones extrahepáticas asociadas a VHC

La infección por el virus de la hepatitis C es una enfermedad sistémica, puede evolucionar a complicaciones hepáticas y también a enfermedades extrahepáticas como trastornos relacionados al sistema inmune, enfermedades neuropsiquiátricas y alteraciones cardiometabólicas. (15)

RECOMENDACIÓN:

Se recomienda hacer una prueba rápida de detección de anti-VHC en personas con crioglobulinemia, liquen plano, síndrome de Sjögren, depresión mayor, trastornos de ansiedad, trastornos bipolares, esquizofrenia, abuso de alcohol, artritis, porfiria cutánea tarda, glomerulonefritis membrano proliferativa, glomerulonefritis membranosa, diabetes, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, neoplasias linfoides porque la respuesta viral sostenida puede mejorar estas manifestaciones extrahepáticas. (I, A).

II. Tratamiento

- a) Tratamiento del VHC para adultos (candidatos, dosificación, contraindicaciones de AAD, reacciones adversas)
- b) Tratamiento del VHC para adultos sin cirrosis sin tratamiento previo con AAD (Dosificación, Contraindicaciones y reacciones adversas)
- c) Algoritmo de tratamiento para VHC en adultos con cirrosis sin tratamiento previo con AAD
- d) Seguimiento/monitoreo del tratamiento con AAD

El objetivo del tratamiento de las personas con VHC, es reducir la morbimortalidad por complicaciones de la cirrosis y el carcinoma hepatocelular, teniendo además el beneficio de la prevención del contagio. Esto se logra mediante la eliminación del virus, demostrada con una respuesta viral sostenida (RVS).

RECOMENDACIÓN:

Todas las personas con virus de la hepatitis C, deben de ser tratadas (I, A)

¿QUÉ ADULTOS SON ELEGIBLES PARA TRATAMIENTO?

Adultos con diagnóstico de hepatitis C aguda o crónica, en cualquier etapa de fibrosis, tengan o no tengan tratamiento previo.

FÁRMACOS E INDICACIONES PARA TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN ADULTOS

ESQUEMA	INDICACIONES	CONSIDERACIONES	EFFECTOS ADVERSOS
<p>Sofosbuvir 400 mg / Velpatasvir 100 mg</p>	<p>Tomar una tableta vía oral cada 24 horas, con o sin alimentos.</p> <p>Duración del tratamiento: 12 semanas.</p>	<p><i>Esquema de tratamiento para pacientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sin cirrosis † • Co-infectados o no con VIH • Vírgenes a tratamiento • Experimentados a tratamiento • Con cirrosis compensada • Con enfermedad renal crónica con o sin terapia de sustitución renal † • Receptores de trasplante renal y/o hepático, monitorizado por tercer nivel • Receptores de órganos de donantes positivos para VHC, monitorizados por tercer nivel 	<p>Más frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefalea • Fatiga • Nasofaringitis • Náuseas
<p>† Nota: En caso de que el paciente tenga cirrosis, este esquema está contraindicado, sea experimentado o no a tratamientos previos.</p> <p>† Nota: En los esquemas con sofosbuvir, este se elimina mediante diálisis, por lo que debe administrarse después de las sesiones</p>			<p>Menos frecuentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insomnio • Diarrea • Astenia • Artralgias • Tos • Dolor de espalda • Mialgias
<p>Glecaprevir 400 mg / Pibrentasvir 120 mg</p>	<p>Tomar 3 tabletas vía oral (en una toma) cada 24 horas con alimentos.</p> <p>Duración del tratamiento: 8 semanas. ⌘</p>	<p><i>Esquema de tratamiento para pacientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sin cirrosis • Co-infectados o no con VIH • Vírgenes a tratamiento • Experimentados a tratamiento • Con cirrosis compensada • Con enfermedad renal crónica con o sin terapia de sustitución renal 	
<p>⌘ Nota: en caso de que un paciente <i>sin cirrosis</i> y este experimentado a tratamientos previos, el tratamiento es por 12 semanas. Si el paciente tiene <i>cirrosis</i>, sin tratamiento previo, el tratamiento es por 12 semanas y si tiene cirrosis y este experimentado a tratamientos previos, en ese caso es por 16 semanas</p>			

- III. Falla a Tratamiento se deben de referir al especialista
- Retratamiento de personas en las que fracasó la terapia anterior con interferón pegilado y ribavirina
 - Fracasos del tratamiento a base de sofosbuvir /velpatasvir
 - Fallos del tratamiento con glecaprevir / pibrentasvir
 - Fallos múltiples del tratamiento incluido Sofosbuvir / Velpatasvir / Voxilaprevir o Sofosbuvir más Glecaprevir / Pibrentasvir

OTROS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PARA VIRUS DE LA HEPATITIS C (16)	
ESQUEMA	INDICACIONES
<p>Sofosbuvir Velpatasvir 400 mg 100 mg + Voxilaprevir 100mg</p>	<p>En pacientes con falla al tratamiento a los esquemas de sofosbuvir/velpatasvir y glecaprevir/pibrentasvir, que tengan o no cirrosis hepática y estén infectados por VHC co-infectados o no con VIH.</p> <p><i>Duración del tratamiento: 12 semanas</i></p>
<p>Sofosbuvir 400 mg + Glecaprevir Pibrentasvir 300 mg 120 mg</p>	<p>En pacientes con falla al tratamiento que tengan predictores de respuesta baja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad hepática avanzada • Múltiples ciclos de tratamiento con Antivirales de acción directa • Resistencia viral muy puntual (tras pruebas especiales) • <i>Duración del tratamiento: 8 semanas</i>
<p>Sofosbuvir Velpatasvir Voxilaprevir 400 mg 100 mg 100 mg + Ribavirina*</p>	<p>Pacientes muy difíciles de curar, debido a resistencia viral y fallas previas a tratamientos.</p> <p><i>Esquema de tratamiento asesorado por tercer nivel de atención.</i></p>
<p>Sofosbuvir 400 mg + Glecaprevir. Pibrentasvir 300mg 120 mg + Ribavirina*</p>	<p>Falla al esquema de tratamiento de sofosbuvir/velpatasvir y voxilaprevir.</p> <p><i>Duración del tratamiento: 24 semanas.</i></p>

<p>Sofosbuvir Velpatasvir 400 mg 100 mg + Ribavirina*</p>	<p>Pacientes con cirrosis descompensada que fracasaron al tratamiento con Antivirales de acción directa.</p> <p><i>Duración del tratamiento: 24 semanas.</i></p>
<p>* Nota: La ribavirina se indica diariamente en dosis basada al peso: Si <75 kg: 1000 mg. En caso de >75 kg: 1200mg. Evitar uso de ribavirina si hemoglobina se encuentra en < 8.5 mg/dl o < 10.5 mg/dl con antecedente de enfermedad cardiovascular.</p>	

IV. Manejo de poblaciones clave con infección por VHC

Todos los médicos pueden tratar exitosamente la hepatitis C, ya que los algoritmos de tratamiento son simples, fáciles y accesibles. **Sin embargo, hay condiciones que deben de ser referidas al médico especialista como las siguientes:**

- Cirrosis
- Pacientes que hayan recibido previamente tratamiento contra el VHC
- Pacientes que presentaron falla al tratamiento de antivirales de acción directa
- Sospecha de carcinoma hepatocelular
- Embarazo
- Niños o adolescentes
- Pacientes pos-trasplantados hepáticos y renales
- Pacientes con enfermedad renal crónica con TFG \leq 60
- Pacientes con VIH que tenga co-morbilidades que ameriten referencia por otra patología
- Hepatitis B
- Tuberculosis

RECOMENDACIÓN:

El Tratamiento en personas con diagnóstico de VIH, cirrosis, pacientes que presentaron falla al tratamiento previo carcinoma hepatocelular, ERC, trasplantados hepáticos y renales, receptores de órganos de donadores positivos a VHC, pacientes que consumen sustancias, niños y adolescente debe ser llevado a cabo por el médico especialista. (I, A)

Pacientes con coinfección por VIH / VHC

RECOMENDACIÓN:

Todos los pacientes con co-infección VIH/VHC deben de recibir terapia antiviral contra el VHC (I, A)

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVAS ENTRE ANTIVIRALES DE ACCIÓN Y ANTIRRETROVIRALES			
ANTIRRETROVIRAL	FÁRMACO DE ACCIÓN DIRECTA		
	SOF/VEL Sofosbuvir / Velpatasvir	GLE/PIB Glecaprevir / Pibrentasvir	SOF/VEL + VOX Sofosbuvir / Velpatasvir + Voxilaprevir
Atazanavir / Ritonavir (ATV/R)			
Bictegravir (BIC)			
Darunavir / Cobicistat (DRV/C)			
Darunavir / Ritonavir (DRV/R)			
Efavirenz (EFV)			
Entecavir (ETV)			
Lopinavir / Ritonavir (LPV/R)			
Nevirapina (NVP)			
Tenofovir disoproxil (TDX)			

(17)

Personas que se inyectan o inhalan sustancias

Pueden existir diversas interacciones al dar tratamiento para hepatitis C con diversos fármacos y sustancias psicoactivas.

	G/P	LED/SOF	RBV	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX
Alcohol					
Anfetaminas					
Cannabis					
Cocaína					
Cristal (Metanfetaminas)					

GHB (Gamma-hidroxi-butilato)					
Fentanilo					
Heroína					
Ketamina					
LSD					
MDMA (Éstasis)					
PCP (Polvo de ángel)					

	G/P	LED/SOF	RBV	SOF/VEL	SOF/VEL/VOX
Aripiprazol					
Carbamazepina					
Levotiroxina					
Modafinilo					
Oxcarbazepina					
Quetiapina					
Risperidona					

No administrar
Posible interacción
Posibilidad débil de interacción
No interacción

(18)

RECOMENDACIONES:

Se recomienda realizar cada 6-12 meses la prueba de anticuerpos contra el VHC a personas que utilizan sustancias inyectadas. (III, A)

Se recomienda ofrecer referencia a servicios de tratamiento para el consumo de sustancias, atención de la salud mental y programas de reducción de daños (Ej: programas de material de inyección estéril). (II, A)

Evaluar interacciones farmacológicas antes de iniciar tratamiento contra el VHC (sustancias psicoactivas, psicofármacos, terapia de sustitución) (II, A)

En personas con consumo de sustancias reciente o presente, se debe dar tratamiento al igual que las demás poblaciones. (II, B)

Abordar estrategias enfocadas a la reducción de transmisión y re-infección (evitar el uso de instrumentos y material compartido para el consumo). (II, A)

Pacientes con cirrosis

RECOMENDACIONES:

Antes de iniciar tratamiento se recomienda (I, C):

- **Calcular puntaje de modelos de predicción de supervivencia en enfermedad hepática, como la escala de Child-Pugh-Turcotte y Model of End-Stage Liver Disease (MELD, por sus siglas)**
 - La escala de Child-Pugh-Turcotte mide 5 parámetros, los cuales incluyen el grado de encefalopatía hepática, el grado de ascitis, los niveles séricos de bilirrubina y albúmina, así como el tiempo de protrombina. Cada variable cuenta con parámetros establecidos, los cuales dan una puntuación. El total de la suma de estas puntuaciones puede clasificar a los pacientes en clase A, B o C.

ESCALA DE CHILD-PUGH-TURCOTTE			
CRITERIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO	PUNTOS		
	1	2	3
Encefalopatía	No	Leve a moderada (grado 1 o 2)	Severa (grado 3 o 4)
Ascitis	No	Leve a moderada (responde a diuréticos)	Severa (refractaria a diuréticos)
Bilirrubina sérica	<2 mg/dL	2-3 mg/dL	>3 mg/dL
Albumina sérica	>3.5 g/dL	2.8-3.5 g/dL	<2.8 g/dL
Tiempo de protrombina			
Segundos prolongado	<4	4-6	>6
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3

El puntaje de la escala de Child-Pugh-Turcotte es obtenido por medio de la suma de los puntos de cada parámetro.

Clase A: 5 a 6 puntos (supervivencia al año de 100% y a los 2 años de 85%)

Clase B: 7 a 9 puntos (supervivencia al año de 81% y a los 2 años de 57%)

Clase C: 10 a 15 puntos (supervivencia al año de 45% y a los 2 años de 35%)

- **Model of End-Stage Liver Disease (MELD):** el MELD mide 4 parámetros: bilirrubina y creatinina sérica, el INR,

así como también si ha estado en diálisis al menos dos veces en la última semana. Este modelo de supervivencia cuenta con una versión actualizada (MELD-Na) que agrega el sodio sérico a su fórmula.

El puntaje mínimo de este modelo es 6 y el máximo de 40. Entre mayor puntaje, menor supervivencia a los 90 días.

El cálculo del MELD puede realizarse por medio de una fórmula logarítmica, pero para conveniencia del usuario es recomendarle calcularlo mediante aplicaciones móviles y/o páginas web con fórmulas automáticas (ej. MDCalc). (19, 20)

Los pacientes que tengan o hayan tenido un puntaje de Child-Pugh ≥ 7 se consideran con cirrosis descompensada. De igual manera, aquellos pacientes que ya hayan presentado al menos una complicación de la cirrosis hepática (ascitis, encefalopatía y/o sangrado variceal) o que estén en tratamiento para estas, se consideran descompensados.

- **Ultrasonido hepático (6 meses previos)**
- **Registrar consumo de medicamentos incluyendo suplementos nutricionales y herbolaria, y vigilar potenciales interacciones farmacológicas**
- **Educación sobre las opciones terapéuticas, explicar posología y posibles efectos adversos**

Se deberán hacer diversas modificaciones en el estilo de vida (como intervención general) en personas con cirrosis, en cuanto a dieta, vacunación, consumo de alcohol y tabaco, así como farmacológicas. Estos pacientes con cirrosis hepática descompensada o MELD de ≥ 15 deben de ser enviados a centros de tercer nivel a nivel nacional para evaluación de trasplante hepático (Ej. INCMNSZ, HGM, IMSS UMAE CMN La Raza, CMN SXXI, 20 de noviembre, entre otros).

Consejo dietético

Todos los pacientes con cirrosis deben de recibir consejería nutricional (I, A)

Alcohol y tabaco

Se recomienda evitar el consumo de alcohol. El consumo de alcohol favorece la progresión de la cirrosis. (I, A)

Se recomienda evitar el consumo de tabaco especialmente en candidatos a trasplante hepático, esto debido a sus efectos adversos tóxicos, inmunológicos y oncogénicos. (I, A)

Vacunación

Se recomienda aplicar a todos los pacientes las siguientes inmunizaciones: (I, A)

- **Influenza (inactivada o recombinante): 1 dosis anual.**
- **Tétanos, difteria pertusis acelular (TDaP): 1 dosis con refuerzo cada 10 años**
- **COVID-19: Aplicar esquema completo de acuerdo con vacunas disponibles y recomendaciones nacionales vigentes**
- **Hepatitis A: Aplicar 2 dosis (0 y 6 meses) en adultos que no tengan evidencia de vacunación o evidencia serológica de infección previa (prueba de determinación de anticuerpos IgG o totales contra el VHA: anti-HAV IgG)**
- **Hepatitis B: Aplicar 3 dosis (0, 1 y 6 meses) en adultos que no tengan evidencia de vacunación o infección previa (prueba cuantitativa para determinación de anticuerpos contra el antígeno de superficie del VHB: anti-HBs)**
- **Neumococo: Todos los adultos con cirrosis necesitan una dosis neumocócica polisacárido (PPSV23) con dosis subsecuentes de acuerdo con grupo de edad y comorbilidades del paciente**

Farmacológicas

Los analgésicos no esteroideos no deben de ser utilizados en los pacientes con ascitis por el riesgo de lesión renal aguda e hiponatremia

Se debe de evitar el uso de aminoglucósidos ya que pueden aumentar el riesgo de lesión renal aguda

El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de la angiotensina II o los alfa bloqueadores deben de evitarse o bien vigilarse por el especialista. (I, A)

VHC en el embarazo y prevención de la transmisión vertical

RECOMENDACIONES:

Escrutinio Hepatitis C en embarazo

Como parte del cuidado neonatal, todas las mujeres embarazadas deben de ser tamizadas para hepatitis C con anticuerpos anti-VHC en cada embarazo (IIb, C)

Se recomienda realizar el escrutinio de hepatitis C desde la primera visita prenatal (IIb, C)

Para mujeres en edad reproductiva con infección conocida por VHC la terapia antiviral se recomienda antes de embarazo (I, B)

Seguimiento del VHC durante el embarazo

No existe evidencia suficiente para recomendar el tratamiento durante el embarazo. Se recomienda diferir el inicio al postparto (II, C)

Si durante el embarazo se requieren pruebas prenatales invasivas (como amniocentesis, toma de vellosidades coriónicas o toma de sangre fetal) se recomienda amniocentesis y en medida de lo posible evitar toma de vellosidades coriónicas y la toma de sangre fetal. (II, B)

Se recomienda evitar el monitoreo fetal invasivo, la episiotomía y a medida de lo posible la ruptura prolongada de membranas ya que el riesgo de transmisión materno fetal incrementa después de las 6 horas (II, B)

VHC en niños

RECOMENDACIONES:

Escrutinio Hepatitis C en Población Pediátrica

Los niños nacidos de madres con hepatitis C virémicas deben de ser evaluados para detectar transmisión materno-fetal. Se recomienda realizar la detección de anticuerpos al cumplir 18 meses de edad. (I, A)

Si la serología a los 18 meses resulta no reactiva no está indicado repetir el estudio serológico más adelante. (I, A)

Los niños que tengan anticuerpos reactivos anti-VHC se debe de corroborar la infección a partir de los 3 años con estudios de detección de ARN viral (I, A)

Se recomienda realizar pruebas diagnósticas de VHC a los hermanos de los niños con VHC de transmisión vertical nacidos de la misma madre (I, C)

Indicaciones Terapéuticas

Todos los niños mayores de 3 años y adolescentes, deben ser evaluados para el tratamiento curativo con AAD (I, B)

Para evaluar la duración del tratamiento el personal médico debe evaluar la carga viral, las comorbilidades y el grado de fibrosis (I, B)

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C EN NIÑOS Y ADOLESCENTES		
RECOMENDACIONES:		
<ul style="list-style-type: none"> • Uso de elastografía de transición (ej. FibroScan®) para evaluar el grado de fibrosis. Esto debido a que los métodos serológicos no han sido validados en población pediátrica. (I, B) • Realizar estudios basales y mensuales hasta el final del tratamiento, los cuales deben de consistir en: biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático, pruebas de función renal y pruebas de coagulación. (I, C) • Realizar tamizaje de carcinoma hepatocelular si hay fibrosis avanzada con un ultrasonido cada 6 meses. (I, B) 		
FÁRMACOS Y SUS INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN NIÑOS Y ADOLESCENTES		
ESQUEMA	PESO CORPORAL	INDICACIONES
Sofosbuvir / Velpatasvir	≥ 30 kg	Tomar 1 comprimido de 400 mg / 100 mg una vez al día.
	≥ 17 kg a < 30 kg	Tomar 1 comprimido de 200 mg / 50 mg una vez al día.*
Duración del tratamiento: 12 semanas		
Glecaprevir / Pibrentasvir	< 20 kg	150 mg / 60 mg por día. Se pueden dar 3 sobres de 50 mg / 20 mg de gránulos orales una vez por día.*

	≥ 20 kg a < 30 kg	200 mg / 80 mg por día. Se pueden dar 4 sobres de 50 mg / 20 mg de gránulos orales una vez por día.*
	≥ 30 kg a < 45 kg	250 mg / 100 mg por día. Se pueden dar 5 sobres de 50 mg / 20 mg de gránulos orales una vez por día.*
	≥ 45 kg o ≥ 12 años	300 mg / 120 mg por día. Se pueden dar 3 comprimidos de 100 mg / 40 mg una vez al día.
Duración del tratamiento:		
<u>8 semanas</u>		
<ul style="list-style-type: none"> • En pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada, vírgenes a cualquier tratamiento antiviral • En pacientes sin cirrosis, ya experimentados a tratamiento con regímenes que contenían interferón pegilado, ribavirina o sofosbuvir. 		
<u>12 semanas</u>		
<ul style="list-style-type: none"> • En pacientes con cirrosis compensada, ya experimentados a tratamiento con regímenes que contenían interferón pegilado, ribavirina o sofosbuvir. • En pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada, ya experimentados a tratamientos previos con inhibidores de proteasa NS3/4A, pero vírgenes a tratamiento con inhibidores de NS5A 		
<u>16 semanas</u>		
<ul style="list-style-type: none"> • En pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada, ya experimentados a tratamientos previos con inhibidores de NS5A, pero vírgenes a tratamiento con inhibidores de proteasa de NS3/4^a 		
*Fármacos recomendados, actualmente no disponibles en México.		

(21-24)

Lactancia materna

(14, 18)

RECOMENDACIONES:

La lactancia materna no está contraindicada en mujeres con infección por hepatitis C. (I, B)

Si la madre tiene lesiones cutáneas o sangrado enaréola y/o pezón se recomienda evitar temporalmente la lactancia hasta tener mejoría clínica

Se debe de evitar la lactancia materna en las madres que tenga el diagnóstico de co-infección VIH/VHC (IIb, C)

Pacientes con tuberculosis

RECOMENDACIONES:

Se recomienda referir a estos pacientes a un tercer nivel de atención y considerar de manera individualizada el inicio de medicamento revisando interacciones farmacológicas. (IIb, C)

Para los pacientes con hepatitis C virémica con tuberculosis activa, la tuberculosis debe de ser tratada primero, y seguido por tratamiento con fármacos de acción directa para hepatitis C. (IIb, C)

Se recomienda tomar pruebas de funcionamiento hepático a intervalos de 2 semanas (I, A)

Si el clínico considera necesario iniciar tratamiento para hepatitis C simultáneamente al tratamiento de tuberculosis, se recomienda referir a tercer nivel de atención, preferentemente a unidades con especialistas en Hepatología e infectología. (IIb, C)

El uso simultáneo de la rifampicina está contraindicado con el uso de fármacos de acción directa contra la hepatitis C (ej. Esquemas con sofosbuvir, elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir). (I, C)

Para los pacientes con infección por VHC y tuberculosis se recomienda que la tuberculosis sea tratada primero. Al término del tratamiento los pacientes podrán recibir tratamiento para hepatitis C. (IIb, C)

Las combinaciones de tratamiento para la tuberculosis multi-resistente (TB-MDR) o extremadamente resistente (TB-XDR) pueden variar de acuerdo con las condiciones únicas de cada paciente. (25-28)

Manejo de la infección aguda por VHC

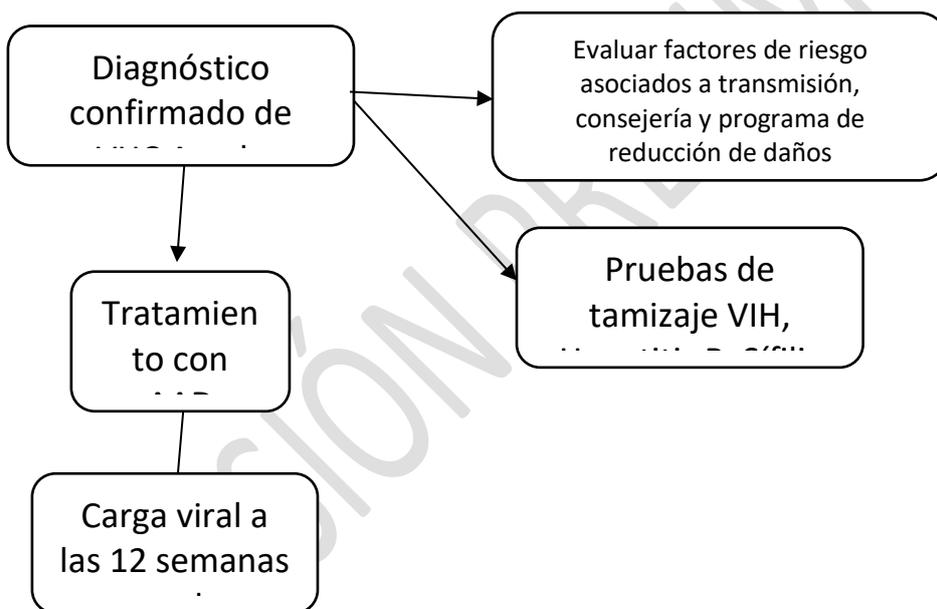
El tratamiento de la infección aguda por VHC puede contribuir a reducir la incidencia y prevalencia en poblaciones de riesgo alto hasta en un 51% (HSH y PERSONAS QUE USAN DROGAS).

RECOMENDACIONES:

Se recomienda iniciar fármacos de acción directa al momento del diagnóstico de infección aguda sin esperar resolución espontánea. (I, B)

Se recomienda vigilar el funcionamiento hepático (ALT, AST, bilirrubinas e INR) cada 2-4 semanas hasta la resolución de los síntomas de hepatitis aguda. Los parámetros de laboratorio tienden a mejorar rápidamente una vez que se inicia el tratamiento con fármacos de acción directa. (II, C)

Los pacientes con infección aguda por VHC pueden presentar supresión transitoria de la viremia incluso en aquellos que progresarán a infección crónica por lo tanto una sola carga viral indetectable durante la fase aguda es insuficiente para declarar eliminación espontánea de la viremia. (29-32)



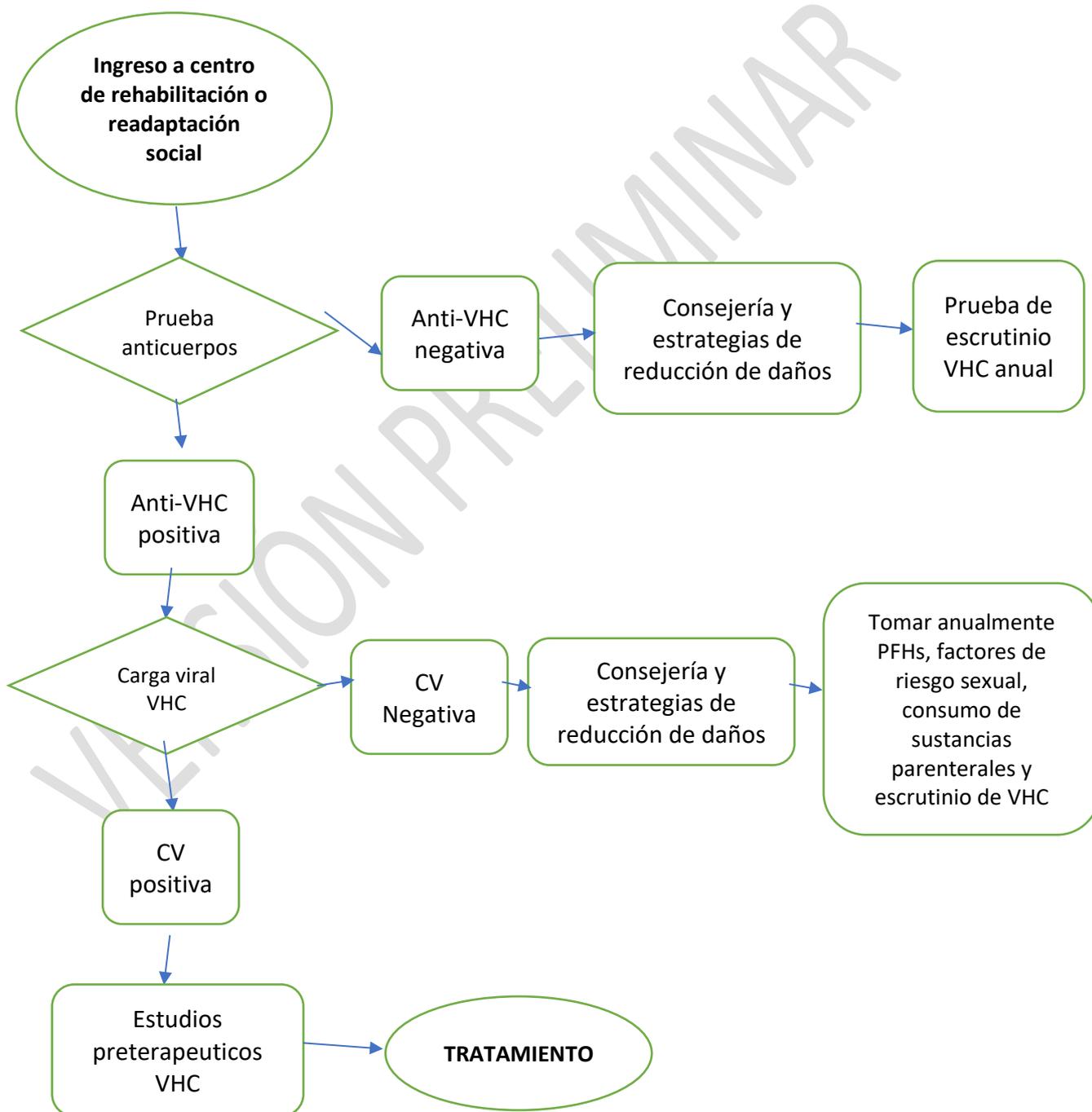
VHC en personas privadas de la libertad y personas que usan sustancias psicoactivas por cualquier vía de administración

RECOMENDACIONES:

Se recomienda que todas las personas que ingresan a un centro de rehabilitación o readaptación social se les ofrezca realizar al ingreso y al menos una vez al año una serología de

hepatitis C y en caso de resultar reactivo realizar prueba confirmatoria. (I, A)

Todas las personas en centros de rehabilitación o readaptación social que sean diagnosticadas con hepatitis C deben de recibir consejería acerca de la infección para evitar la transmisión del virus; se deben de establecer estrategias de reducción de daños y en caso de existir opciones farmacológicas se recomienda utilizar terapias de sustitución. (II, C)



(21, 33, 34)

V. Seguimiento para personas con respuesta viral sostenida y prevención de la reinfección

Realizar pruebas cuantitativas de detección de ARN del VHC (Carga Viral) y pruebas de funcionamiento hepático a las 12 semanas posterior al término de tratamiento para determinar respuesta viral sostenida a las 12 semanas (RVS-12).

Los pacientes que persistan con hipertransaminasemia a pesar de haber alcanzado RVS-12 deben de ser evaluadas otras condiciones médicas asociadas a esta alteración.

Los pacientes que no logren alcanzar la RVS-12 deben de ser canalizados a unidad de referencia para evaluar tratamiento de segunda línea

Para los pacientes que persistan con factores de riesgo (personas que usan sustancias psicoactivas por cualquier vía de administración, HSH que mantengas relaciones sexuales sin protección) realizar CV del VHC anual o al momento que se detecta elevación ALT, AST o bilirrubinas.(29)

Bibliografía

1. Mysore KR, Leung DH. Hepatitis B and C. Clin Liver Dis. 2018;22(4):703-22.
2. Echeverria N, Moratorio G, Cristina J, Moreno P. Hepatitis C virus genetic variability and evolution. World J Hepatol. 2015;7(6):831-45.
3. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. World J Gastroenterol. 2016;22(34):7824-40.
4. Corona-Lau C, Munoz L, Wolpert E, Aguilar LM, Dehesa M, Gutiérrez C, et al. Hepatitis C screening in the general population. Rev Invest Clin. 2015;67(2):104-8.
5. Gutierrez JP, Sucilla-Perez H, Conde-Gonzalez CJ, Izazola JA, Romero-Martinez M, Hernandez-Avila M. [Decrease of HCV seroprevalence in Mexico: Results from the National Health and Nutrition Survey 2012]. Salud Publica Mex. 2016;58(1):25-32.
6. Informe Anual de Vigilancia Epidemiológica de Hepatitis Virales, México 2020.
7. Boletín: Programa Nacional de Eliminación de la Hepatitis C. Secretaria de Salud. Gobierno de México. Julio 2020.
8. Boletín: Programa Nacional de Eliminación de la Hepatitis C. Secretaria de Salud. Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el SIDA. Diciembre, 2021.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7650):924-6.
10. Schillie S, Wester C, Osborne M, Wesolowski L, Ryerson AB. CDC Recommendations for Hepatitis C Screening Among Adults - United States, 2020. MMWR Recomm Rep. 2020;69(2):1-17.
11. White E GR, Brouwer K, Lozada R, Ramos R, Firestone-Cruz M et al. Prevalence of hepatitis C virus and HIV infection among injection drug users in two Mexican cities bordering the U.S. Salud pública Méx. 2007 Jul;49(3):165-72
12. Garcia Deltoro M, Ricart Olmos C. Hepatitis C virus infection and new treatment strategies. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2019;37 Suppl 1:15-9.
13. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Guía de cribado de la infección por el VHC Dirección General de Sanidad.

[Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GUIA_DE_CRIBADO_DE_LA_INFECCION_POR_EL_VHC_2020.pdf.

14. Lazarus JV, Picchio CA, Guy D, Aleman S, James C, Nava FA, et al. Hepatitis C standards of care: A review of good practices since the advent of direct-acting antiviral therapy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021;45(2):101564.

15. Petta S, Craxi A. Extrahepatic Manifestations of Chronic Viral C Hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49(2):347-60.

16. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, Clinical Practice Guidelines Panel C, representative EGB, Panel m. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series(). *J Hepatol*. 2020;73(5):1170-218.

17. Secretaria de Salud. Guia de manejo antirretroviral de las personas que viven con el VIH/SIDA.2004.

18. Liverpool Drug Interactions Group UoL, Pharmacology Research Lab. Reporte de interacciones de www.hep-druginteractions.org. (2021).

19. MELD Score (Original, Pre-2016, Model for End-Stage Liver Disease) [Disponible en: <https://www.mdcalc.com/meld-score-original-pre-2016-model-end-stage-liver-disease>.

20. MELDNa/MELD-Na Score for Liver Cirrhosis [Disponible en: <https://www.mdcalc.com/meldna-meld-na-score-liver-cirrhosis>.

21. AASLD/IDSA HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C [Disponible en: <http://www.hcvguidelines.org>.

22. Statler VA, Espinosa C. Management of Hepatitis C in Children and Adolescents. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(6):785-90.

23. Rubino C, Trapani S, Indolfi G. Sofosbuvir/velpatasvir for the treatment of hepatitis C in pediatric patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(10):1097-105.

24. Jonas MM, Squires RH, Rhee SM, Lin CW, Bessho K, Feiterna-Sperling C, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Virus: Part 1 of the DORA Study. *Hepatology*. 2020;71(2):456-62.

25. Wu P-H, Lin Y-T, Hsieh K-P, Chuang H-Y, Sheu C-C. Hepatitis C Virus Infection Is Associated With an Increased Risk of Active Tuberculosis Disease: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine*. 2015;94(33):e1328.

26. Yu ML, Chen PJ, Dai CY, Hu TH, Huang CF, Huang YH, et al. 2020 Taiwan consensus statement on the management of hepatitis C: part

- (l) general population. *J Formos Med Assoc.* 2020;119(6):1019-40.
27. Altice FL, Azbel L, Stone J, Brooks-Pollock E, Smyrnov P, Dvoriak S, et al. The perfect storm: incarceration and the high-risk environment perpetuating transmission of HIV, hepatitis C virus, and tuberculosis in Eastern Europe and Central Asia. *Lancet.* 2016;388(10050):1228-48.
28. Kempker RR, Alghamdi WA, Al-Shaer MH, Burch G, Peloquin CA. A Pharmacology Perspective of Simultaneous Tuberculosis and Hepatitis C Treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(12):e01215-19
29. Ghany MG, Morgan TR, Panel A-IHCG. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology.* 2020;71(2):686-721.
30. Martinello M, Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ, Matthews GV. Management of acute HCV infection in the era of direct-acting antiviral therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(7):412-24.
31. Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1283-97.
32. Boerekamps A, van den Berk GE, Lauw FN, Leyten EM, van Kasteren ME, van Eeden A, et al. Declining Hepatitis C Virus (HCV) Incidence in Dutch Human Immunodeficiency Virus-Positive Men Who Have Sex With Men After Unrestricted Access to HCV Therapy. *Clin Infect Dis.* 2018;66(9):1360-5.
33. Alvarado-Esquivel C, Sablon E, Martinez-Garcia S, Estrada-Martinez S. Hepatitis virus and HIV infections in inmates of a state correctional facility in Mexico. *Epidemiol Infect.* 2005;133(4):679-85.
34. Belaunzaran-Zamudio PF, Mosqueda-Gomez JL, Macias-Hernandez A, Sierra-Madero JG, Ahmed S, Beyrer C. Risk factors for prevalent hepatitis C virus-infection among inmates in a state prison system in Mexico. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179931.

HEPATITIS B

VERSIÓN PRELIMINAR

HEPATITIS B

Glosario

VHB	Virus de la hepatitis B
HBsAg	Antígeno de superficie del virus de hepatitis B
Anti-HBs	Anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de hepatitis B
Anti-HBc	Anticuerpo contra el “core” del virus de hepatitis B
HBeAg	Antígeno “e” de la hepatitis B
Anti-HBe	Anticuerpo contra el antígeno e de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
ALT	Alanino-aminotransferasa
AST	Aspartato-aminotransferasa
FA	Fosfatasa alcalina
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VHD	Virus de la hepatitis D
ADN	Ácido desoxirribonucleico
USIS	Usuarios de sustancias inyectables
PPL	Personas privadas de la libertad
ETS	Enfermedades de transmisión sexual
AN	Análogos nucleosidos
CHC	Carcinoma hepatocelular
BT	Bilirrubinas totales
GGT	Gammaglutamil-transpeptidasa

FHA	Falla hepática aguda
LSN	Límite superior normal
3TC	Lamivudina
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
TAF	Tenofovir alafenamida
ETV	Entecavir
SDG	Semanas de gestación
PegINF	Interferón pegilado

I. DETECCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

a. Introducción

El VHB es un virus envuelto de 40-42 nm, pertenece a la familia *Hepadnaviridae*, contiene un genoma de ADN circular, parcialmente bicatenario de 3.2 kb de longitud; después de que una persona se expone a éste, el virus ingresa al hígado a través del torrente sanguíneo. El hígado es el principal órgano de replicación del VHB (1) (5).

La prevalencia de la hepatitis B en México es baja, menor al 2% y el porcentaje de la población portadora de HBsAg positivo es de 0.2 al 0.5%. En los sitios de baja prevalencia, la infección se adquiere más frecuentemente en la vida adulta.

El virus se transmite principalmente por exposición a sangre o fluidos corporales contaminados, vía percutánea, mucosa, contacto sexual o perinatal. El líquido cerebroespinal, sinovial, pleural, peritoneal, pericárdico, amniótico, semen y las secreciones vaginales son fuentes de infección. Las personas que tengan factores de riesgo para adquirir la infección por VHB, deben someterse a pruebas de escrutinio que incluyen la determinación del antígeno de superficie (HBsAg) y si es positivo, realizar anticuerpos contra el antígeno de superficie (Anti-HBs) y el antígeno del "core" total (Anti-HBc) para distinguir entre infección e inmunidad.

Las manifestaciones clínicas de la infección por hepatitis B varían desde un cuadro asintomático hasta el desarrollo de hepatitis fulminante. El promedio del período de incubación es de 60 días (rango 40-90 días) desde la exposición hasta la aparición de niveles anormales ALT y AST y 90 días (rango: 60-150 días) de la exposición a la aparición de la ictericia. Los niños menores de 5 años y adultos inmunosuprimidos con infección recientemente adquirida típicamente son asintomáticos, la enfermedad es sintomática en 30-50% de niños mayores, adolescentes y adultos.

Los signos y síntomas incluyen malestar general e hiporexia que pueden preceder 1-2 semanas a la ictericia; náusea, vómito, dolor abdominal, fiebre, coluria, hipocolia o acolia, hepatomegalia y esplenomegalia. La infección fulminante por VHB se presenta en menos del 1% de los casos, pero puede resultar en falla hepática con necesidad de un trasplante y/o muerte. La infección también puede ocasionar manifestaciones extrahepáticas, principalmente glomerulonefritis y vasculitis incluyendo poliarteritis nodosa, éstas son el resultado de un desequilibrio de la respuesta inmune humoral en la que se generan complejos circulantes inmunes (2). (3a)

La infección crónica se presenta entre el 80-90% de las personas que adquieren la infección al nacimiento, en 25- 30% de personas infectadas antes de los 6 años y 1-2% de personas infectadas después de los 6 años, adolescentes o adultos. El 95% de las infecciones primarias en adultos inmunocompetentes son autolimitadas, con eliminación del virus de la sangre e inmunidad a la reinfección.

La infección crónica se presenta más frecuentemente en personas inmunosuprimidas después de la infección aguda (personas en hemodiálisis, personas que viven con VIH o con diabetes). La infección crónica puede ocasionar cirrosis, cáncer hepático y muerte. La prevalencia, morbilidad y mortalidad de la infección puede disminuirse a través de la vacunación temprana, el diagnóstico oportuno y la optimización del tratamiento (1,2,3,4). (2b)

a. Definiciones

-Hepatitis B aguda: Signos y síntomas de hepatitis, elevación de transaminasas más de 5 veces el valor normal e hiperbilirrubinemia o puede ser asintomática. Se caracteriza por la detección en suero de antígeno de superficie del virus B (HBsAg) y anticuerpo IgM contra el antígeno "core" de virus B (anti-HBc IgM).

-Hepatitis B crónica: Se caracteriza por la persistencia del HBsAg en suero por más de 6 meses después de infección aguda.

-Exacerbación aguda: Elevación súbita de ALT de más de cinco veces el LSN durante el curso de infección crónica por VHB o más de dos veces la concentración basal.

-Infección resuelta: Antecedente previo de infección aguda o crónica por VHB, HBsAg negativo, ADN indetectable de VHB en suero y concentraciones normales de aminotransferasas con anti-HBc y anti-HBs.

-Co-infección: Hepatitis B aguda o crónica más la presencia de forma simultánea de marcadores serológicos de infección por otro agente etiológico (VHD, VHC y VIH).

-Superinfección: Infección por VHD en un paciente con hepatitis B crónica.

-Curación completa: Existe pérdida del HBsAg en suero y erradicación completa del ADN del VHB, incluyendo cccADN (ácido desoxirribonucleico circular cerrado covalente) y ADN-VHB integrado. Aunque esta es la meta ideal de tratamiento, en la actualidad no es factible.

-Curación funcional: Es la pérdida sostenida del HBsAg y ADN-VHB en suero con o sin seroconversión o la aparición de anti-HBs después de completar un curso finito de tratamiento. En este caso puede o no haber daño hepático inactivo, regresión de la fibrosis y reducción del riesgo de CHC. Definición aceptada actualmente de cura del VHB y es el objetivo de los nuevos tratamientos.

-Curación parcial: Se define por la detección persistente de HBsAg, HBeAg negativo y ADN-VHB en nivel bajo o no detectable en suero después de completar un curso finito de tratamiento.

a. Fases

La infección crónica tiene 5 fases clínicas definidas por el estado del antígeno "e" del virus B (HBeAg), carga viral del VHB y nivel de ALT. La infección crónica no sigue un curso lineal y no todos los pacientes cursan a través de todas las fases.

Fase 1. Infección crónica VHB con HBeAg positivo: Se caracteriza por ausencia de evidencia clínica e histológica de enfermedad hepática, HBeAg positivo, niveles de ADN-VHB muy elevados (<20,000 IU/mL) y ALT normal. Esta fase es más frecuente y prolongada en personas infectadas por vía perinatal.

Fase 2. Hepatitis B crónica con HBeAg positivo: En esta fase hay inflamación activa y daño hepático, HBeAg positivo, nivel elevado o fluctuante de ADN-VHB (>20,000 IU/mL) y ALT alta. Las exacerbaciones de hepatitis crónica son comunes en esta fase, lo que incrementa el riesgo de desarrollo de cirrosis, CHC y descompensación hepática. En esta fase, la mayoría de pacientes que eliminan el HBeAg entran a la fase de portador inactivo pero algunos pasan directamente a la hepatitis crónica con HBeAg negativo.

Fase 3. Infección crónica con HBeAg negativo o fase de portador inactivo: Se presenta inflamación leve y mínima fibrosis, ausencia de HBeAg, anticuerpo contra el HBeAg (Anti-HBe) positivo, ADN-VHB bajo o indetectable y ALT normal. En esta fase existe bajo riesgo de progresión de la enfermedad hepática, sin embargo, puede haber cirrosis debido a daño hepático previo a que el paciente entre a esta fase. En esta etapa puede haber pérdida espontánea de HBsAg en 1% de los casos por año. También se han reportado niveles bajos de HBsAg <1000 UI/ml.

Fase 4. Hepatitis crónica con HBeAg negativo o fase inmunoactiva: Existe inflamación y fibrosis hepática importante, ausencia de HBeAg, anti-HBe positivo, nivel moderado o elevado de ADN y ALT alta. La presencia de mutaciones en el VHB, en las regiones promotoras del pre-core y/o del core basal anulan o regulan negativamente la producción de HBeAg, lo que explica la replicación del virus en ausencia de HBeAg en esta fase.

Fase 5. Fase con HBsAg negativo (Hepatitis B oculta): Se caracteriza por la ausencia de HBsAg, con o sin anti-HBs, HBeAg negativo, anti-HBe positivo, IgG anti-HBc positivo, ADN-VHB detectable en hígado pero rara vez en suero, nivel de ALT normal y mejoría de la histología hepática. El pronóstico es bueno en este caso, si no hay co-infección con virus C o D, si hay eliminación de HBsAg antes de los 50 años o antes de que se desarrolle cirrosis (4, 5). (2b)

b. Poblaciones clave

Las poblaciones clave incluyen personas que usan sustancias psicoactivas, personas privadas de la libertad, trabajadores sexuales, personas transexuales y transgénero. Esta población tiene mayor riesgo de adquirir VHB, VHC y VIH por mayor exposición a situaciones de riesgo (uso de sustancias compartiendo materiales y prácticas sexuales de riesgo). El estigma, la discriminación y la criminalización hacen que el acceso a servicios de prevención, atención y tratamiento siga siendo bajo en esta población (6,7). (2b)

RECOMENDACIÓN:

Se debe hacer tamizaje periódico para detectar infección por VHB en las poblaciones clave que mantienen factores de riesgo para adquirirla (2b)

Entre las estrategias para lograr un entorno que favorezca y facilite el acceso a las pruebas y al tratamiento de hepatitis B en estas poblaciones deben incluirse: cambios legislativos, apoyo financiero y despenalización de los comportamientos de estas poblaciones que salen del alcance de esta guía. Se describen en este apartado, además de las pruebas de detección, las intervenciones adicionales que se deben llevar a cabo en esta población (6,7). (2b)

-Personas que usan sustancias psicoactivas: Se estima una prevalencia de VHB en Usuarios de sustancias inyectables (USIS) entre 1.1 y 2.01%. Esta población tiene, además, un riesgo alto de comorbilidades (co-infección con VHC, VIH y/o tuberculosis y afectación de la salud mental). En estas personas la atención no se debe limitar a las pruebas diagnósticas y al manejo farmacológico, se debe de combinar con estrategias de reducción de daños, terapia de sustitución de opioides, programas de intercambio de agujas y equipos para inyección y atención de salud mental. Las pruebas deben ofrecerse no solo a los USIS activos, sino a cualquier persona que alguna vez haya consumido sustancias (6). (2b)

-Personas privadas de la libertad (PPL): Los centros penitenciarios brindan una oportunidad para ofrecer pruebas diagnósticas y tratamiento a una parte de esta población. Estos servicios tienen que ofrecerse sin ejercer coerción ni segregación. Se ha reportado una prevalencia global de VHB en reclusorios de 4.8%; una prevalencia combinada general del VHB/VIH del 5% en América; y una prevalencia del 15% en PPL con antecedente de USIS. Varios factores sociales y ambientales en estos centros contribuyen a una mayor transmisión de estas infecciones (hacinamiento, tatuajes realizados con materiales reutilizados y no esterilizados, desnutrición, deterioro de salud física y mental). Ya que la mayoría de estas personas se reintegran a la sociedad, asegurar la continuidad de su atención vinculándolos a tratamiento o seguimiento a su egreso está íntimamente relacionado con la salud pública (6,7,8). (2b)

-Trabajadores sexuales: Las personas que ejercen el trabajo sexual tienen un mayor riesgo para adquirir VHB, VHC, VIH y otras ETS. Las estrategias planteadas por ONUSIDA incluyen equipos de alcance comunitario que realicen pruebas en los lugares de trabajo, creación de espacios seguros y enlace con pares para ofrecer pruebas de detección y atención médica, así como orientación para prácticas sexuales seguras incluyendo distribución de condones y lubricante (6,9). (2b)

-Personas transgénero o transexuales: No existen guías para la detección de hepatitis viral en la población transgénero. Con frecuencia estas personas carecen de apoyo social y tienen un mayor riesgo de abuso de sustancias, falta de vivienda y desempleo, lo que aumenta su riesgo de infección para adquirir hepatitis B y C y VIH. La

oportunidad para ofrecer pruebas diagnósticas y tratamiento para este grupo puede presentarse cuando buscan atención para terapia de reemplazo hormonal (10). (2b)

c. Orientación sobre la detección de la infección por VHB

RECOMENDACIÓN:

La prueba inicial para el diagnóstico de infección crónica por VHB es la determinación del HBsAg (1a).

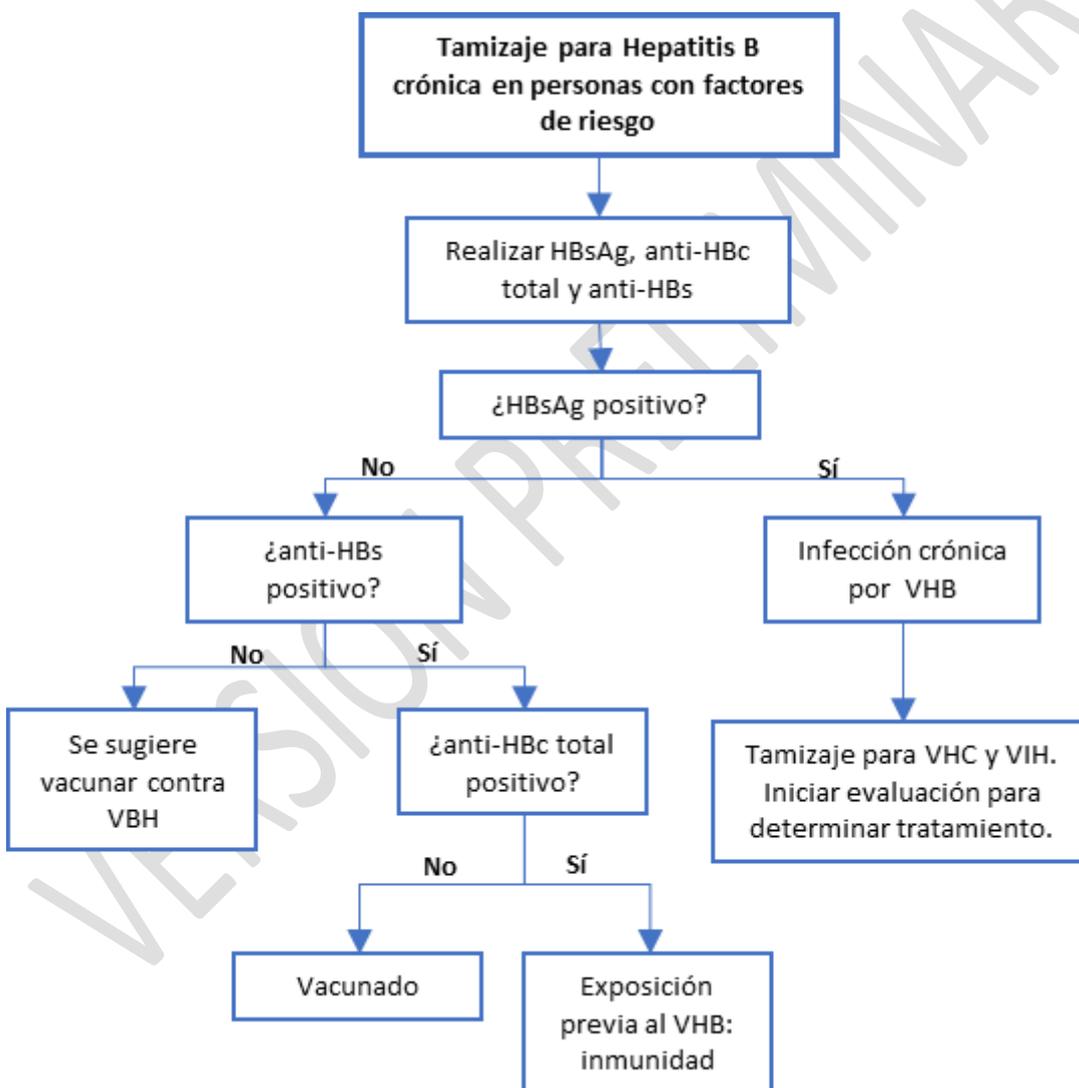
Las personas a las que deben realizarse pruebas de escrutinio por el riesgo de adquirir la infección por el VHB son:

Personas nacidas en áreas de prevalencia moderada y alta de hepatitis B.
Personas que se inyectan drogas.
Hombres que tienen sexo con hombres.
Personas que requieren tratamiento inmunosupresor, quimioterapia, biológicos.
Elevación de AST y ALT de causa no determinada.
Donadores de sangre y sus hemoderivados, órganos, tejidos y semen.
Personas con enfermedad renal terminal en diálisis peritoneal y hemodiálisis.
Mujeres embarazadas.
Niños nacidos de madres con HBsAg positivo.
Personas con enfermedad hepática crónica.
Personas que viven con VIH.
Contactos cercanos, compañeros sexuales y los que comparten agujas con personas HBsAg positivo.
Personas con múltiples parejas sexuales.
Personas con enfermedades de transmisión sexual o antecedente de ellas.
Trabajadores de la salud y de seguridad pública en riesgo ocupacional por exposición a sangre o líquidos corporales.
Viajeros a países con prevalencia intermedia o alta.
Personas expuestas a sangre o líquidos corporales que requieren profilaxis post-exposición.
Personas privadas de la libertad.
Personas con hemofilia.
Personas con antecedente de múltiples transfusiones sanguíneas.
Personas en protocolo de trasplante de órgano o hematopoyético.
Personas que comparten o han compartido objetos punzocortantes.
Personas con tatuajes, perforaciones y procedimientos estéticos en los que no se utilizó material estéril.
Víctimas de violencia o asalto sexual.
Personas que no están vacunadas o desconocen su estado de vacunación
Personas con prácticas (conductas) sexuales de riesgo (múltiples parejas, sin preservativo, chemsex).

RECOMENDACIÓN:

La determinación de anti-HBc debe realizarse rutinariamente en donadores de sangre o de órganos por el riesgo de transmisión. Las personas que viven con VIH, VHC, que recibirán quimioterapia o tratamiento inmunosupresor están en riesgo de reactivación de hepatitis B y se les debe realizar esta prueba (5,11,12). (2b, 3a)

f. Algoritmo de diagnóstico y pruebas para el diagnóstico de la hepatitis B



g. Interpretación de las pruebas de diagnóstico para la hepatitis B (VHB)

- Marcadores de infección por VHB.

Los resultados de estudios para determinar antígenos, anticuerpos y el ácido nucleico viral son utilizados para diagnóstico y monitoreo de la infección por hepatitis B; definen si la infección es aguda o crónica, la carga viral o el estado inmune. Cuando la infección persiste por meses o toda la vida, la evaluación seriada de los marcadores serológicos, nivel de ALT y ADN VHB guían el tratamiento.

En la siguiente tabla se muestran las pruebas diagnósticas o marcadores de infección de hepatitis B (13). (2a)

Pruebas diagnósticas de infección por hepatitis B, interpretación y utilidad

PRUEBA DIAGNÓSTICA	INTERPRETACIÓN CLÍNICA	ESCENARIOS PARA SU USO
HBsAg (antígeno de superficie de hepatitis B)	Principal marcador de infección Positivo en la fase temprana de la infección aguda Persistencia por más de 6 meses indica infección crónica	Presentación inicial Anualmente en pacientes con infección inactiva Preocupación por sero-reversión (pacientes inmunosupresos)
Anti-HBs (anticuerpos contra el antígeno de superficie de hepatitis B)	Se presenta en respuesta a la vacunación o seroconversión del HBsAg durante el curso de la infección o el tratamiento; Indica inmunidad	Durante la presentación de la infección Cuando se documenta la eliminación del HBsAg
HBeAg (antígeno "e" de la hepatitis B)	Marcador de replicación activa del virus Indica infectividad Presente en la fase de inmunotolerancia o en la fase de aclaramiento inmune Asociado con altas cargas virales	Presentación inicial Cada 6 meses en pacientes con HBeAg positivo en tratamiento Exacerbaciones de VHB (cambios en los niveles de ALT y ADN-VHB)
Anti-HBe (anticuerpo contra	Se desarrolla cuando se elimina el HBeAg	Presentación inicial

el antígeno “e” de la hepatitis B)	Indica remisión de la enfermedad o inactividad Baja infectividad	Cada 6 meses en pacientes HBeAg positivo en tratamiento Exacerbaciones de VHB (cambios en los niveles de ALT y ADN-VHB)
IgM anti-HBc (anticuerpo de tipo IgM contra el “core” de hepatitis B)	Indica infección aguda; único marcador positivo en el período de ventana entre la desaparición del HBsAg y la aparición de anti-HBs Puede ser positivo durante la exacerbación severa de la infección crónica	Presentación inicial
IgG anti-HBc (anticuerpo de tipo IgG contra el “core” de hepatitis B)	Marcador de exposición a infección Presente en asociación con HBsAg en infección crónica Presente en asociación con anti-HBs después de la recuperación de la infección aguda Presencia aislada podría significar infección oculta	Presentación inicial
ADN-VHB (ácido-desoxirribonucleico del virus B de la hepatitis)	Correlaciona con los niveles de partículas de VHB Define la fase de infección crónica Necesario para el tratamiento de VHB	Presentación inicial Cada 6-12 meses en pacientes no tratados Cada 3 meses en pacientes que reciben tratamiento hasta que sea indetectable, entonces cada 6 meses Pacientes con elevaciones de ALT (flares) Personas positivas anti-HBc en riesgo de reactivación de VHB
qHBsAg (cuantificación de antígeno de superficie)	Auxiliar en definir la fase de la infección Identifica pacientes que pueden responder a interferón	Auxiliar en distinguir pacientes con infección crónica con HBeAg negativo de portadores inactivos Predicción de transmisión de madre a hijo

	Determina la probabilidad de reactivación VHB No se consideran pruebas de rutina	la de	Determinar la frecuencia de medición de ALT y pruebas de elastografía para pacientes con infección inactiva Identificar pacientes para suspender tratamiento con AN Identificar pacientes que probablemente no respondan a tratamiento con interferón pegilado
Genotipo VHB	Genotipos determinados por detección de secuencias específicas No se considera una prueba de rutina	A-H por de	Tratamiento con PegINF estudios epidemiológicos; en general definir la progresión de la enfermedad

Adaptado de Coffin CS, Zhou K, Terrault NA. New and Old Biomarkers for Diagnosis and Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Gastroenterology*.2019 Jan;156(2):355-368.

Interpretación de pruebas serológicas de hepatitis B

PRUEBA DIAGNÓSTICA	RESULTADO	INTERPRETACIÓN
HBsAg anti-HBc anti-HBs	Negativo Negativo Negativo	Nunca expuesto Susceptible a infección
HBsAg anti-HBc IgG anti-HBs	Negativo Positivo Positivo	Immune por infección natural
HBsAg anti-HBc anti-HBs	Negativo Negativo Positivo	Immune por vacunación Cuando la concentración es ≥ 10 mIU/ml después de completar la serie de vacunas Transferencia pasiva después de administración de inmunoglobulina inmune para hepatitis B
HBsAg anti-HBc IgG anti-HBc IgM anti-HBs	Positivo Positivo Positivo Negativo	Infección aguda

HBsAg anti-HBc IgG anti-HBc IgM anti-HBs	Negativo Positivo Positivo Positivo o Negativo	Infección aguda en resolución
HBsAg anti-HBc IgG anti-HBc IgM anti-HBs	Positivo Positivo Negativo Negativo	Infección crónica
HBsAg anti-HBc IgG anti-HBc IgM anti-HBs	Negativo Positivo Negativo Negativo	Resultado falso positivo; infección pasada; infección crónica de bajo nivel; o transferencia pasiva de Anti-HBc a un recién nacido de una madre con HBsAg positivo

Adaptado de Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, Nelson NP. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep.* 2018 Jan 12;67(1):1-31.

ii. Marcadores de lesión hepática

Es importante evaluar la lesión hepática en pacientes con infección por VHB para determinar el pronóstico e identificar a los pacientes que requieren terapia antiviral. Las pruebas que se utilizan para determinar el grado de lesión hepática son:

a. Medición de biomarcadores en suero: Su medición permite determinar el grado de fibrosis hepática. Algunos de estos biomarcadores son el FibroTest®, índice de la relación AST/plaquetas (APRI) y el índice de fibrosis 4 (FIB4). Los puntos de corte de APRI para identificar pacientes con relativamente alta probabilidad de cirrosis y fibrosis significativa son ≥ 2 y ≥ 1.5 respectivamente. Los puntos de corte de FIB-4 para predecir fibrosis avanzada y ninguna o fibrosis mínima son > 3.25 y < 1.45 respectivamente. Si estas pruebas no invasivas reportan $F \geq 2$ se recomienda tratamiento (12,14,15). (2b)

b. Medición de la rigidez hepática (métodos no invasivos radiológicos o pruebas físicas): Existen dos tipos de pruebas físicas para determinar el grado de fibrosis hepática la elastografía de ondas transitorias [incluye la elastografía transitoria (FibroScan®), de impulso de fuerza de radiación acústica (ARFI) o la elastografía multidimensional de ondas transversales (2D-SWE, 3D-SWE)] y la elastografía por resonancia magnética (MRE).

La elastografía transitoria es el método no invasivo preferido para evaluar la fibrosis hepática y se recomienda tratamiento para hepatitis B con un valor de fibrosis \geq F2. Los puntos de corte para la elastografía transitoria son para predecir fibrosis significativa y cirrosis son \geq 9kPa y \geq 12 kPa. Se pueden realizar evaluaciones seriadas durante el seguimiento del paciente, sin embargo, una limitante es su costo elevado y baja disponibilidad (12,14,15,16) (2b)

c. Biopsia hepática: Es el estándar para la evaluación del daño tisular, incluyendo grado de inflamación y fibrosis. Los puntos clínicos relevantes son la detección de fibrosis significativa (METAVIR F \geq 2 o Ishak \geq 3), lo cual indica que los pacientes con hepatitis B deben recibir tratamiento antiviral y la detección de cirrosis (METAVIR F4 o Ishak 5–6), lo que indica que el paciente debe ser vigilado para complicaciones relacionadas a la hipertensión portal y desarrollo de CHC. Este procedimiento actualmente sólo es necesario cuando los métodos no invasivos de evaluación de fibrosis no son concluyentes o existe duda diagnóstica.

d. Elevación de ALT: Enzima hepática excretada al torrente sanguíneo por los hepatocitos dañados, es el marcador indirecto de inflamación hepática más utilizado en hepatitis B. Se utiliza para definir el inicio del tratamiento y monitoreo del mismo. El límite de superior normal de ALT varía según la técnica empleada (13).

e. Ultrasonido hepático: Permite evaluar la morfología hepática, determinar la presencia o ausencia de cirrosis, hipertensión portal, ascitis y CHC.

f. Otras pruebas bioquímicas: Se debe realizar determinación de pruebas de función hepática (medición de AST, ALT, albúmina, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, GGT, tiempo de protrombina e índice normalizado internacional) ya que nos permitirán evaluar el grado de daño hepático. Solicitar biometría hemática completa para identificar la presencia de anemia, leucopenia y trombocitopenia sugerentes de enfermedad hepática avanzada (13). (2a)

d. **Signos y síntomas de enfermedad hepática crónica:** los más frecuentes son astenia, adinamia, ictericia, ascitis, hepatomegalia, esplenomegalia, edema, telangiectasias, eritema palmar, equimosis, epistaxis, gingivorragia, hemorragia de tubo digestivo alto y bajo, datos de encefalopatía, ginecomastia, atrofia testicular, amenorrea.

II. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO PARA EL VHB

RECOMENDACIONES:

El principal objetivo del tratamiento es lograr la supresión a largo plazo del ADN del VHB (5). (2b)

- Disminuir la mortalidad por enfermedad hepática al prevenir la replicación del VHB, disminuir la inflamación hepática y así detener la progresión de la fibrosis, el desarrollo de cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular (17). (3a)
- Prevención de la transmisión vertical del VHB, en mujeres embarazadas con niveles de ADN del VHB superiores a 20,000 UI/ml (18). (5)
- Lograr la curación funcional, la cual, se define como la pérdida sostenida de HBsAg y ADN de VHB en suero con o sin seroconversión a anti-HBs después de completar un ciclo finito de tratamiento. Este escenario no requiere la erradicación del ADNccc o del ADN del VHB integrado, pero requerirá que la producción de ADNcc se reduzca y se vuelva transcripcionalmente inactiva.
- La curación completa, la cual se define como la pérdida sostenida de HBsAg en el suero y la erradicación completa del ADN del VHB, incluido el ADNcc intrahepático y el ADN del VHB integrado, no siempre factible por la integración del ADN-VHB en el genoma del huésped.
- La cura parcial consiste en la detección persistente de HBsAg pero no de HBeAg, y ADN del VHB bajo o indetectable en suero después de completar un ciclo finito de tratamiento, simulando un estado de portador inactivo (4). (2b)

III. EVALUACIÓN INICIAL DEL PACIENTE Y DETERMINACIÓN DE LA NECESIDAD DE TRATAMIENTO

- La evaluación inicial del paciente con hepatitis B requiere:

1. Anamnesis y exploración física

2. Pruebas de laboratorio para evaluar la presencia y la intensidad de la enfermedad hepática (biometría hemática, AST, ALT, FA, GGT, BT, albúmina, actividad de protrombina)
3. Pruebas de replicación viral (HBeAg/anti-HBe, ADN-VHB)
4. Pruebas para excluir infección por otros virus de la hepatitis (anti-VHC, anti-VHD)
5. Determinación de anticuerpos contra a VIH
6. Anticuerpos de tipo IgG contra VHA para determinar inmunidad

Dependiendo de la evolución, se puede realizar:

7. Determinación de alfafetoproteína
8. Ultrasonido hepático
9. Biopsia hepática en pacientes seleccionados

En los pacientes con infección crónica por el VHB se debe investigar sobre otros factores de riesgo de daño hepático, por ejemplo: trastorno por consumo de alcohol y/o síndrome metabólico (19, 20). (3a,2b)

Se debe evaluar la presencia y grado de fibrosis hepática para clasificar a los pacientes en: a) sin fibrosis, b) fibrosis leve, c) fibrosis significativa, y d) fibrosis avanzada (cirrosis) (19, 20). (3a,2b)

Desde la evaluación inicial se debe recomendar la abstinencia de bebidas alcohólicas, evitar otros factores que puedan favorecer el desarrollo de una enfermedad hepática grasa y recomendar la administración de la vacuna contra el virus de la hepatitis A (si es que aún no la tiene) (19, 20). (3a,2b)

- **Determinación de necesidad de tratamiento.**

El propósito del tratamiento es reducir el riesgo de desarrollo de cirrosis, o la aparición de complicaciones en caso de tener ya cirrosis, disminuir el riesgo de presentar CHC, y como consecuencia de todo ello, evitar la necesidad de trasplante hepático. Sería ideal conseguir la erradicación de la infección, pero si esto no es posible, se debe inhibir la replicación viral el mayor tiempo posible.

RECOMENDACIONES:

1. Como prioridad, todos los adultos, adolescentes y niños con hepatitis por VHB y evidencia clínica de cirrosis compensada o descompensada deben tratarse independientemente de los niveles de ALT, el estatus HBeAg o los niveles de ADN VHB (carga viral) (1a).

2. Se recomienda iniciar tratamiento a adultos con VHB que no tienen evidencia clínica de cirrosis, pero que tienen niveles de ALT persistentemente anormales y evidencia de un nivel alto de replicación de VHB (ADN >20,000 UI/mL), independientemente del estado de HBeAg (1a).

3. Se debe tratar a los adultos con hepatitis crónica HBeAg negativo, evidencia de fibrosis hepática, con transaminasas persistentemente anormales y una carga viral >2,000 UI/m (1a).

4. A los pacientes con co-infección VHB/VIH se recomienda iniciar tratamiento, independientemente del conteo de CD4 (1a).

Se debe ofrecer información completa al paciente en relación con el tratamiento, adherencia, continuidad y eventos adversos (19). (3a)

IV. TRATAMIENTO ANTIVIRAL PREFERIDO Y ALTERNATIVOS PARA LA HEPATITIS B CRÓNICA

Actualmente existen 2 alternativas de primera línea: PegINF alfa o nucleósidos, los cuales pueden ser análogos nucleósidos (AN) por ejemplo entecavir (ETV) 0.5 o 1 mg/día, o nucleótidos: tenofovir disoproxil fumarato (TDF) 300 mg/día o tenofovir alafenamida (TAF) 25 mg/día; siendo los análogos nucleótidos los más utilizados debido a su alto nivel de barrera de resistencia, a diferencia de otros análogos nucleótidos como lamivudina (LAM) adefovir dipivoxil (ADV) o telbivudina (TBV) que han mostrado una baja barrera a resistencia, llevando a menor tasa de éxito terapéutico, motivo por el cual ya no son recomendados.

Los AN bloquean la polimerasa viral al controlar la replicación viral, tienen alta barrera a resistencia y buen perfil de seguridad, con lo que logran una carga viral indetectable en 95% de los casos y normalización de las transaminasas en el 60 al 70%, así como la negativización del HBeAg en 20% de los casos al año de tratamiento. ETV, TDF y TAF logran una tasa de respuesta similar a 48 y 96 semanas. Su administración es por vía oral y su uso es por tiempo indefinido, muchas veces a permanencia, ya que al suspenderlos se produce recaída en un gran porcentaje de los pacientes.

El tratamiento a largo plazo con AN (más de cinco años) se asocia con regresión histológica y disminución de las complicaciones relacionadas a cirrosis hepática y el CHC, observando también mejoría en la función hepática en descompensados, con lo que se logra en algunos pacientes eliminarlos de la lista de trasplante. La negativización del

HBsAg es más excepcional, los AN son la única opción en la prevención de la reactivación en pacientes inmunosuprimidos.

TDF está asociado con daño tubular renal, síndrome de Fanconi y disminución de la densidad mineral ósea, mientras que TAF tiene una menor concentración periférica, por lo que tiene una mayor seguridad renal y ósea, con tasas de supresión viral comparable con TDF. En aquellos pacientes con tasa de filtrado glomerular menor a 50 mL/min en tratamiento con ETV o TDF se deberá ajustar la dosis. TAF a diferencia de TDF se ajusta según función renal solo cuando el filtrado glomerular sea menor a 15 mL/min. Por estas características se prefiere TAF en paciente con daño renal, óseo o infecciones como VIH.

El PegINF alfa es un tratamiento de tiempo definido, por lo general por 48 semanas, y de aplicación subcutánea, tiene múltiples efectos adversos como: trastornos psiquiátricos, síndrome flush-like, neutropenia, trombocitopenia, alteraciones tiroideas, así como descompensación hepática. (12,21,22) (2b)

	PegINF alfa	180 mcg semanal por 48 semanas
Análogo nucleótido	Entecavir	0.5- 1 mg/día
Nucleótidos	Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)	300 mg/día
	Tenofovir alafenamida (TAF)	25 mg/día

V. Tratamiento de la hepatitis B aguda

La tasa de aclaramiento espontáneo de la hepatitis B aguda sintomática en población adulta inmunocompetente es mayor al 95%, por lo tanto, el tratamiento antiviral está indicado únicamente en los pacientes con hepatitis B aguda grave definida por dos o más de los siguientes criterios: bilirrubina total >3 mg/dL, INR >1.5 o encefalopatía hepática, y también en pacientes con falla hepática aguda (FHA).

Uno de los objetivos razonables del tratamiento de la hepatitis B aguda es la prevención de decesos asociados con progresión de la

enfermedad a un cuadro de IHA. Sin embargo, la mortalidad por esta causa ocurre en menos del 1% de los pacientes. Tratar a los pacientes con hepatitis B aguda también podría ser de beneficio para quienes progresan a FHA y requieren trasplante hepático para tener ADN de VHB negativo y reducir así el riesgo de reactivación del VHB después del trasplante (23). (3b)

Las tasas bajas de cronicidad de la hepatitis B en adultos y la frecuencia baja de hepatitis aguda grave o IHA derivadas de un cuadro de hepatitis B aguda muestran que el tratamiento antiviral generalmente no es necesario en este grupo de pacientes (12). (2b)

Aunque los antivirales de elección en el tratamiento de la hepatitis B crónica son entecavir, TDF o TAF, en el caso de hepatitis B aguda, la lamivudina podría ser eficaz, especialmente cuando se administra antes del desarrollo de etapas avanzadas de la infección o la aparición de encefalopatía hepática (23). (3b)

VI. Definición de la respuesta al tratamiento para VHB y criterios de suspensión de tratamiento

La respuesta al tratamiento puede ser serológica, virológica, bioquímica e histológica.

-Respuesta serológica para HBeAg son la pérdida del HBeAg y seroconversión (desarrollo de anti-HBe), sólo para los pacientes con HBeAg positivo.

-Respuestas serológicas para HBsAg son la pérdida de HBsAg y desarrollo de anti-HBs (para todos los pacientes).

-Respuestas virológicas.

a. Tratamiento con AN. La respuesta durante el tratamiento se define como ADN de VHB indetectable con un estudio de PCR con límite de detección de 10 UI/mL. La respuesta virológica parcial se define como una reducción en el ADN de VHB de más de 1 log₁₀ UI/mL, pero ADN de VHB detectable después de al menos 12 meses de apego adecuado al tratamiento. (5) (2b)

b. Tratamiento con PegINF alfa. La respuesta se define como ADN de VHB <2000 UI/mL, generalmente se evalúa a los 6 meses y al final del tratamiento. Respuesta virológica sostenida sin tratamiento se define como ADN de VHB <2000 UI/mL por al menos 12 meses después de haber concluido el tratamiento.

-Respuesta bioquímica. Es la normalización de los niveles de ALT.

-Respuesta histológica. Se define como una reducción de la actividad necroinflamatoria (≥ 2 puntos en el índice de actividad inflamatoria o en el sistema Ishak) sin empeoramiento de la fibrosis en comparación con los hallazgos pre-tratamiento. (5) (2b)

VII. Vigilancia y tratamiento de las complicaciones por VHB

Los pacientes con cirrosis descompensada por VHB deben recibir tratamiento tan pronto como sea posible con AN con alta barrera de resistencia, sin importar el grado de replicación del VHB, asimismo deben ser evaluados para trasplante hepático. Es importante vigilar la tolerabilidad del tratamiento porque pueden aparecer efectos adversos como disfunción renal y acidosis láctica (5). (2b)

En promedio, 25% de los individuos con hepatitis B crónica sin tratamiento fallecerán por complicaciones de cirrosis hepática o CHC (24). Los pacientes con hepatitis B crónica tienen riesgo de desarrollar CHC aún en la ausencia de cirrosis hepática, el grado de riesgo parece estar influenciado por la región geográfica (mayor en países de Asia y África), niveles de replicación viral más altos, edad y género (mayor riesgo para hombres que para mujeres) (25). (2b)

Se recomienda la vigilancia de CHC con ultrasonido hepático cada 6 meses para todos los pacientes con cirrosis y, en ausencia de cirrosis, también debe hacerse tamizaje en pacientes con riesgo intermedio o alto para CHC, con base en la puntuación PAGE-B, validada en pacientes caucásicos en tratamiento con A, que presenta una buena capacidad predictiva de desarrollo de CHC durante los primeros 5 años de tratamiento con entecavir o TDF (25), los pacientes que deben tener vigilancia son aquéllos con riesgo moderado (10 a 17 puntos) y alto (≥ 18 puntos) (25). (2b)

Puntuación de escala PAGE-B

Variable	Valor en puntos
<i>Edad en años</i>	
16-29	0
30-39	2
40-49	4
50-59	6
60-69	8
≥ 70	10

<i>Género</i>	
Femenino	0
Masculino	6
<i>Plaquetas/mm³</i>	
≥ 200,000	0
100,000-199,999	6
<100,000	9
<i>Riesgo</i>	≤ 9: bajo
	10-17: moderado
	≥18

VIII. Tratamiento de la infección por VHB en poblaciones especiales

Tratamiento de pacientes con co-infección del virus de la hepatitis B y C

La eficacia de los tratamientos de ambas infecciones, no se ve afectada por la presencia del otro virus (26). (3a)

Pacientes con indicación de tratamiento para hepatitis B deben de recibirlo y monitorear el nivel de ADN-VHB durante el tratamiento para la hepatitis C (26).

Pacientes sin indicación de tratamiento para hepatitis B, y HBsAg positivo, se debe considerar otorgar profilaxis con cualquiera de los análogos durante el tratamiento de la hepatitis C y mantenerla hasta 12 semanas después de finalizarlo (27). (2b)

Pacientes con HBsAg negativo y anti-HBc positivo, el riesgo de reactivación es bajo, en caso de elevación de las transaminasas se debe monitorizar el HBsAg o el ADN-VHB, cada 4 semanas hasta la semana 12 post tratamiento de hepatitis C. (28) (b)

Tratamiento de pacientes con co-infección de virus de la hepatitis B y D

Se debe determinar Anti-VHD en los pacientes con HBsAg positivo, con especial énfasis en aquellos pacientes con ADN-VHB indetectable o de bajo nivel y que a pesar de ello presentan niveles elevados de ALT o AST (29). (2b)

La presencia de replicación activa de VHD, es indicación de dar tratamiento con interferón alfa pegilado durante 12 meses. La adición de análogos de nucleós(t)ido se debe administrar sólo si existe replicación significativa del VHB (cifras de ADN-VHB repetidamente superiores a 2,000 UI/mL) (30, 31). (3a)

Tratamiento de pacientes con con coinfección del VHB y VIH

La progresión de la fibrosis o la descompensación de la cirrosis y aparición de CHC es más rápida en pacientes que tienen co-infección con VHB y VIH, por lo que deben recibir tratamiento antirretroviral. Tanto el TDF, como el TAF en combinación con FTC o 3TC, son fármacos aprobados para el tratamiento del VIH, que además poseen actividad contra el VHB con un bajo perfil de resistencia (25).

Los esquemas a base de TDF+FTC y TAF+FTC en el paciente co-infectado con VHB y VIH no están aprobados en pacientes con tasa de filtrado glomerular < 50 y < 30 ml/min, respectivamente. Una alternativa para tratar la infección por VHB en estos pacientes con deterioro de función renal es ETV.

RECOMENDACIONES:

Todas las personas que viven con VIH y co-infección con VHB, deben recibir tratamiento antirretroviral que incluya en el esquema TDF o TAF + FTC o 3-TC. (1a)

Mujeres embarazadas

Los análogos nucleósidos considerados seguros durante el embarazo son telbivudina y TDF (ambos clase B), 3TC es categoría clase C. Se prefiere el uso de TDF por tener un mejor perfil de resistencia y seguridad (32). (3a)

En las mujeres con hepatitis B aguda y en portadoras inactivas no se ha encontrado asociación con mayor mortalidad ni mayor incidencia de hepatitis fulminante durante el embarazo. No está indicado el manejo en este grupo de pacientes. (33) (2a)

En mujeres que no están en tratamiento antes del embarazo, se sugiere iniciar si tienen CV de VHB >20,000 copias/mL entre las 28 y 32 SDG. Si se encuentran en tratamiento antes de la concepción se debe continuar a lo largo del embarazo. La suspensión del tratamiento puede ser tras la resolución del embarazo o 4-12 semanas en el puerperio. En cuanto a la vía de resolución del embarazo puede ser vía vaginal o cesárea de acuerdo a las consideraciones obstétricas (32, 33). (2a)

La actividad inmunitaria alterada durante el embarazo puede afectar la historia natural de la hepatitis B, incluido un mayor riesgo de brotes. La prevalencia de brotes se reporta entre 6-14% durante el embarazo y entre 10-50% en el puerperio. Estos brotes suelen ser leves y autolimitados; en ausencia de fibrosis avanzada o co-infección por VHD, pocos progresan a insuficiencia hepática. Se recomienda realizar un seguimiento de los niveles de AST y ALT durante los primeros 6 meses del puerperio y 6 meses después de la interrupción de los antivirales para las madres que reciben tratamiento en el tercer trimestre (34). (3a)

La cirrosis es infrecuente durante el embarazo debido a dos factores: por la historia natural de la enfermedad, ocurre con mayor frecuencia cuando las mujeres han superado la edad reproductiva; por otro lado, la disfunción hipotalámica hipofisaria relacionada con la cirrosis puede resultar en anovulación y amenorrea. Se ha informado de una asociación de VHB crónica con diabetes gestacional, hemorragia anteparto y amenaza de parto prematuro; por lo tanto, el manejo debe ser conjunto con especialistas en medicina materno-fetal (33, 34). (3a)

Prevención de transmisión vertical

El riesgo de complicaciones crónicas aumenta si la infección se adquiere en edad temprana. Se recomienda que todos los lactantes reciban al menos tres dosis de la vacuna contra la hepatitis B (administrando la primera dosis en las primeras 24 hrs) más el uso de inmunoglobulina. Las fallas en la inmunoprofilaxis del VHB pueden ocurrir en aproximadamente el 10% de los recién nacidos de madres que con HBsAg+, HBeAg+ y ADN-VHB >9,000 UI/mL (35). (1a)

Niños y adolescentes

La determinación de la necesidad de iniciar el tratamiento antiviral en niños y adolescentes se basa en la positividad del HBeAg, los valores de ALT y ADN del VHB y la presencia o ausencia de cirrosis. También son importantes para la decisión de iniciar tratamiento los antecedentes familiares de CHC, las manifestaciones extrahepáticas, las enfermedades co-existentes y el historial de tratamiento (36). (2b)

El consenso general en las diferentes guías de tratamiento, recomiendan iniciar manejo farmacológico en niños con (36):

- Hepatitis crónica inmunoactiva: HBeAg positivo, elevación de ALT (1.3-1.5 arriba del LSN), ADN del VHB alto o intermedio (2,000-20,000 UI/mL).
- Reactivación de hepatitis crónica: HBeAg negativo, elevación de ALT (1.0-1.5 arriba del LSN), ADN de VHB intermedio (2,000-20,000 UI/mL).
- Cirrosis descompensada y ADN de VHB detectable.

No se recomienda tratamiento para niños con niveles de ALT normales, en pacientes en fase de inmunotolerancia o portadores inactivos

El interferón alfa es el tratamiento de primera elección ya que tiene la ventaja de tener una duración definida; su uso está aprobado a partir de los 12 meses de edad. Entre los análogos nucleósidos se puede utilizar 3TC, entecavir (a partir de los 2 años de edad) y TDF (en mayores de 12 años). El tratamiento con análogos nucleósidos se puede interrumpir un año después de la seroconversión de HBeAg (37). (2b)

En todos los pacientes debe realizarse escrutinio para CHC cada 6-12 meses. El uso de AFP en niños es controversial y se ha reportado baja sensibilidad y especificidad en esta población (37). (2b)

a. Lactancia Materna

La lactancia materna tiene beneficios sustanciales para la madre y niño. No se contraindica si la madre se encuentra en tratamiento con TDF (ya que este fármaco alcanza concentraciones mínimas en la leche materna). No hay diferencias en el crecimiento óseo a los 2 años de seguimiento del lactante (30, 31). (3a)

b. Profesionales sanitarios

Los trabajadores de la salud con HBsAg positivos que realizan procedimientos propensos a lesiones percutáneas pueden iniciar terapia antiviral (preferentemente con ETV, TDF o TAF) incluso si no cumplen con los criterios con el fin de reducir el riesgo de transmisión directa. Aunque no se dispone de ensayos clínicos que demuestren la eficacia de esta estrategia, no se ha reportado transmisión si el ADN del VHB es < 200 UI/mL siendo este el objetivo del tratamiento (5). (2b)

c. Personas con enfermedad renal crónica

Las consideraciones para iniciar el tratamiento en las personas con ERC son similares a la población en general con las siguientes consideraciones (5):

- Se recomienda el uso de entecavir (dosis ajustada si la TFG es < 50 mL/min) o TAF (que no requiere ajuste si la TFG es > 15 mL/min).
- Ya que la diálisis puede disminuir los niveles de ALT, se debe tomar con reserva este marcador para evaluar la necesidad de iniciar tratamiento.
- No se recomienda el uso de 3TC por el riesgo de resistencia.
- En pacientes post-trasplantados está contraindicado el tratamiento con interferón por el riesgo de rechazo.

IX. Tratamiento de pacientes con falla a tratamiento con nucleós(t)ido

Una opción de tratamiento para aquellos pacientes que no respondieron a nucleos(t)idos es el uso de PegINF, a pesar de su limitada eficacia y tolerabilidad, pero tiene la ventaja que tiene una duración finita. Para los pacientes HBeAg positivos y HBeAg negativos que tienen una buena probabilidad de seroconversión de HBeAg, su uso es por 48 semanas de PegINF. En estudios clínicos de fase 3, un tercio de los pacientes con HBeAg positivo y <10% de los pacientes con HBeAg negativo lograron una respuesta sostenida después de 48 semanas de tratamiento con PegINF. La eficacia mejora en aquellos pacientes que ya habían desarrollado una respuesta inmune significativa contra el VHB, como los pacientes HBeAg positivos con un nivel de ADN del VHB de <9 log UI/ml y un nivel de ALT >5× el LSN (límite superior normal) (38). (2b)

La vigilancia de una disminución de HBsAg en tratamiento (a las 12 o 24 semanas) identifica a los no respondedores, lo que permite suspender en forma temprana el tratamiento. La efectividad también se puede encontrar para los pacientes HBeAg negativos, ya que puede ser la única opción que puede producir una oportunidad para una respuesta sostenida fuera del tratamiento después de un curso limitado de terapia. Es importante considerar que el PegINF no debe usarse en pacientes con cirrosis descompensada, pero se puede usar con precaución en pacientes con cirrosis compensada. En pacientes con cirrosis compensada y que alcancen respuesta viral sostenida, se puede evitar la progresión de la enfermedad y/o aparición de cáncer hepático. Los esfuerzos para contar con nuevas estrategias de tratamiento para el VHB incluyen una combinación de nuevos antivirales que reducirán los niveles de ADN del VHB (o el nivel de producción de proteínas) e inmunomoduladores que aumentan las respuestas inmunes naturales agotadas que se encuentran en la hepatitis B crónica, hasta ahora no se cuenta con algún medicamento avalado para tal fin (39, 40). (1b,1b)

X. Monitoreo y vigilancia de los pacientes sin tratamiento para VHB

Se debe considerar vigilancia a paciente con hepatitis crónica por virus B a aquéllos que se encuentren en fase inmunotolerante, es decir, HBeAg+, con niveles normales o discretamente elevados de

ALT o AST, sin fibrosis ni actividad necroinflamatoria o en su caso inflamación leve o mínima, estos pacientes presentan un riesgo bajo de progresión de la enfermedad a pesar de que suelen presentar carga viral elevada, en ellos se sugiere vigilancia de las cifras de ALT cada 3 a 6 meses (41). (2a)

El estatus del HBeAg debe solicitarse cada 6 a 12 meses. En pacientes en quienes la carga viral se mantiene siempre elevada (ADN-VHB > 20,000 UI/mL), que presentan elevación de ALT < 2 veces el LSN (límite superior normal), se debe evaluar el grado de fibrosis mediante los estudios ya mencionados previamente, si el resultado es fibrosis > F2, o la presencia de actividad necroinflamatoria moderada a severa (A2, A3) se sugiere iniciar tratamiento antiviral específico.

Los pacientes con hepatitis crónica por virus C en fase inactiva considerada cuando se encuentra HBeAg negativo, anti-HBe positivo, ALT normal, ADN-VHB < 2,000 UI/mL y que se caracterizan por presentar una actividad necroinflamatoria leve y fibrosis leve o sin fibrosis; pueden seguirse con determinación trimestral de las cifras de ALT durante el primer año, y posteriormente cada 6 a 12 meses, así también cada año deben ser evaluados para confirmar la pérdida del HBsAg.

En estos pacientes con hepatitis crónica por virus B HBeAg negativo, si el ADN-VHB resulta > 2,000 UI/mL y presenta elevación de ALT < 2 veces el LSN, se debe considerar la necesidad de evaluar el grado de fibrosis, si esta es > F2, o si tiene actividad necroinflamatoria moderada a severa (A2, A3) se recomienda iniciar tratamiento antiviral específico (42). (2a)

En caso de que el ADN-VHB se mantenga < 2,000 UI/mL, pero exista incremento de ALT, se aconseja evaluar posibles causas adicionales que expliquen este incremento, como consumo de alcohol, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis C, hepatitis D, enfermedad hepática autoinmune, daño hepático inducido por fármacos o herbolaria. En pacientes que se logra de forma espontánea o mediante tratamiento el aclaramiento del HBsAg, ya no es necesario continuar la vigilancia mediante niveles de ALT y de ADN-VHB, debido a que se encuentran en etapa de “cura funcional” (HBsAg negativo, anti-HBs positivo) (12, 43). (2b)

Bibliografía

1. Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep. 2018 Jan 12;67(1):1-31.
2. Trepo C, Chan H LY, Look A. Hepatitis B virus infection. Lancet 2014 Jun;19(384):2053-63.
3. Yuen, MF, Chen DS, Dusheiko, GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, Peters MG, Lai CL. Hepatitis B virus infection. Nat Rev Dis Primers. Jun 7;4:18035.
4. Likhitsup A, Lok AS. Understanding the Natural History of Hepatitis B Virus Infection and the New Definitions of Cure and the Endpoints of Clinical Trials. Clin Liver Dis. 2019 Aug;23(3):401-416.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017;67:370-398.
6. WHO guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
7. Ahmadi Gharaei, H., Fararouei, M., Mirzazadeh, A. *et al.* The global and regional prevalence of hepatitis C and B co-infections among prisoners living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty* 10, 93 (2021). <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00876-7>
8. Wirtz AL, Yeh PT, Flath NL, Beyrer C, Dolan K. HIV and Viral Hepatitis Among Imprisoned Key Populations. *Epidemiol Rev.* 2018 Jun 1;40(1):12-26. doi: 10.1093/epirev/mxy003.
9. World Health Organization, United Nations Population Fund, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, Global Network of Sex Work Projects, The World Bank. Implementing comprehensive HIV/STI programmes with sex workers: practical approaches from collaborative interventions. Geneva, World Health Organization, 2013.
10. Mangla N, Mamun R, Weisberg IS. Viral hepatitis screening in transgender patients undergoing gender identity hormonal therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Nov;29(11):1215-1218.
11. Wilkins T, Sams R, Carpenter M. Hepatitis B: Screening, Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Am Fam Physician.* 2019 Mar 1;99(5):314-323.
12. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention,

diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018 Apr;67(4):1560-1599.

13. Coffin CS, Zhou K, Terrault NA. New and Old Biomarkers for Diagnosis and Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Gastroenterology*. 2019 Jan;156(2):355-368.

14. Poynard T, Ngo Y, Munteanu M, Thabut D, Massard J, Moussalli J, Varaud A, Benhamou Y, Ratziu V. Biomarkers of liver injury for hepatitis clinical trials: a meta-analysis of longitudinal studies. *Antivir Ther*. 2010;15(4):617-31.

15. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology*. 2012 May;142(6):1293-1302.

16. Gane EJ, Charlton MR, Mohamed R, Sollano JD, Tun KS, Pham TTT, Hadigal S, et al. Asian consensus recommendations on optimizing the diagnosis and initiation of treatment of hepatitis B virus infection in resource-limited settings. *J Viral Hepat*. 2020 May;27(5):466-475.

17. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottlilil S. Chronic Hepatitis B Infection: A Review. *JAMA*. 2018;319(17):1802-1813. doi:10.1001/jama.2018.3795

18. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, Nelson NP. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep*. 2018 Jan 12;67(1):1-31. doi:10.15585/mmwr.rr6701a1.

19. Gish RG, Given BD, Lai CL, Locarnini SA, Lau JY, Lewis DL, Schlupe T. Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities. *Antiviral Res*. 2015 Sep;121:47-58. doi:10.1016/j.antiviral.2015.06.008. Epub 2015 Jun 16.

20. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. 2015

21. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS Jr, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, Almasri J, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016; 63:284-306. [PubMed: 26566246]

22. George Papatheodoridis, Ioannis Vlachogiannakos, Evangelos Cholongitas, Karsten Wursthorn, Christos Thomadakis, Giota Touloumi, Jörg Petersen, Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. *Hepatology* Volume 63, Issue 5 May 2016 Pages 1481-1492 <https://doi.org/10.1002/hep.28438>

23. Tillmann HL, Zachou K, Dalekos GN. Management of severe acute to fulminant hepatitis B: to treat or not to treat or when to treat? *Liver Int.* 2012 Apr;32(4):544-53.
24. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, Peters MG, Lai CL. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Jun 7;4:18035.
25. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018 Jul;69(1):182-236.
26. Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):221-228.
27. Wang C, et al. Hepatitis due to Reactivation of Hepatitis B Virus in Endemic Areas Among Patients With Hepatitis C Treated With Direct-acting Antiviral Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jan;15(1):132-136.
28. Tamori A, et al. Low incidence of hepatitis B virus reactivation and subsequent hepatitis in patients with chronic hepatitis C receiving direct-acting antiviral therapy. *J Viral Hepat.* 2018 May;25(5):608-611.
29. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int.* 2016;10(1):1-98.
30. Gilman C, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies. *World J Gastroenterol.* 2019;25(32):4580-4597.
31. Farci P, Anna Niro G. Current and Future Management of Chronic Hepatitis D. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2018;14(6):342-351.
32. Brady, C.W. Liver Disease in Pregnancy: What's New. *Hepatol Commun,* 2020. 4: 145-156
33. Maraolo AE, Gentile I, Buonomo AR, Pinchera B, Borgia G. Current evidence on the management of hepatitis B in pregnancy. *World J Hepatol.* 2018 Sep 27;10(9):585-594.
34. Kushner T, Sarkar M. Chronic Hepatitis B in Pregnancy. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2018;12(1):24-28.

35. Funk AL, Lu Y, Yoshida K, Zhao T, Boucheron P, van Holten J, Chou R, Bulterys M, Shimakawa Y. Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2021 Jan;21(1):70-84.
36. Komatsu H, Inui A, Yoshio S, Fujisawa T. Pharmacotherapy options for managing hepatitis B in children. *Expert Opin Pharmacother*. 2021 Mar;22(4):449-467.
37. Komatsu H, Inui A, Fujisawa T. Pediatric hepatitis B treatment. *Ann Transl Med* 2017;5(3):37.
38. Liaw YF, Jia JD, Chan HL, Han KH, Tanwandee T, Chuang WL, Tan DM, Chen XY, Gane E, Piratvisuth T, Chen L, Xie Q, Sung JJ, Wat C, Bernaards C, Cui Y, Marcellin P. 2011. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. *Hepatology* 54:1591-1599.
39. Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, Kapprell HP, Rothe V, Lu ZM. 2013. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology* 57:429-436.
40. Chan HL, Ahn SH, Chuang WL, Hui AJ, Tabak F, Mehta R, Petersen J, Lee C-M, Ma X, Caruntu FA, Tak WY, Elkhatab M, Lin L, Dinh P, Martins EB, Charuworn P, McHutchinson JG, Subramanian GM, Lim SG, Foster GR, Fung S, Morano L, Samuel D, Agarwal K, Idilman R, Strasser S, Buti M, Gaeta GB, Papatheodoridis G, Flisiak R, Marcellin P. Predictors of clinical response: results from a large, randomized controlled study with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) plus peginterferon alfa-2A (PEG) combination for chronic hepatitis B (CHB). *J Hepatol*. 2015. 62:S251-S252.
41. Vlachogiannakos J, Papatheodoridis GV. Hepatitis B. Who and when to treat?. *Liver Int*. 2018;38:S71-8.
42. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol*. 2012;57:196-202.
43. Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up. *Hepatology*. 2007;45:1187-92.

VERSIÓN PRELIMINAR