



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

DIRECTRICES PARA LA PREVENCIÓN, LA ATENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

MARZO 2015

DIRECTRICES

DIRECTRICES PARA LA PREVENCIÓN, LA ATENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

MARZO 2015



**Organización
Panamericana
de la Salud**



**Organización
Mundial de la Salud**
OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**

Idioma original en inglés:
Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection.
© World Health Organization 2015
ISBN 978 92 4 154905 9

Catalogación en la Fuente, Biblioteca Sede de la OPS

Organización Panamericana de la Salud.

Directrices para la prevención, la atención y el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B. Washington, D.C. : OPS, 2017.

1. Hepatitis B – prevención & control. 2. Hepatitis B – diagnóstico. 3. Hepatitis B – quimioterapia.
4. Guías de Práctica Clínica como Asunto. I. Título. II. Organización Mundial de la Salud.

ISBN 978-92-75-31943-7

(Clasificación NLM: WC 536)

© Organización Panamericana de la Salud 2017. Todos los derechos reservados.

La edición en español fue realizada por la Organización Panamericana de la Salud. Las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones, deberán dirigirse al Departamento de Comunicaciones a través de su sitio web (www.paho.org/permissions).

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

La Organización Panamericana de la Salud ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la Organización Panamericana de la Salud podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	ix
ABREVIATURAS Y SIGLAS	xi
GLOSARIO DE TÉRMINOS	xiv
RESUMEN	xviii
Resumen de recomendaciones para las personas con hepatitis B crónica	xxi
Algoritmo de recomendaciones de la OMS sobre tratamiento de la hepatitis B crónica a	xxvi
Estructura de las directrices a lo largo del proceso continuo de la atención	xxviii
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Metas y objetivos	1
1.2. Directrices y materiales de la OMS relacionados	1
1.3. Público destinatario	2
1.4. Principios rectores	2
2. METODOLOGÍA Y PROCESO DE FORMULACIÓN DE LAS DIRECTRICES	5
2.1. Proceso de formulación de directrices de la OMS	5
2.2. Funciones	8
2.3. Gestión de los conflictos de intereses	8
2.4. Difusión de las directrices y seguimiento de su aplicación	9
3. GENERALIDADES	10
3.1. Características epidemiológicas y carga de enfermedad	10
3.2. Virología	13
3.3. Transmisión	13
3.4. Evolución natural de la hepatitis B crónica	14
3.5. Diagnóstico y estadificación	17
3.6. Tamizaje	19
3.7. Prevención mediante la vacunación	19
3.8. Tratamiento antiviral	20
3.9. Poblaciones especiales	22

4. RECOMENDACIONES: EVALUACIÓN NO INVASIVA DEL ESTADIO DE LA HEPATOPATÍA AL INICIO Y DURANTE EL SEGUIMIENTO	25
4.1. Antecedentes	25
4.2. Resumen de los datos disponibles	28
4.3. Justificación de las recomendaciones	32
5. RECOMENDACIONES: HEPATITIS B CRÓNICA: A QUIÉN TRATAR Y A QUIÉN NO	37
5.1. Antecedentes	40
5.2. Resumen de los datos disponibles	40
5.3. Justificación de las recomendaciones	45
6. RECOMENDACIONES: TRATAMIENTO ANTIVIRAL DE PRIMERA LÍNEA PARA LA HEPATITIS B CRÓNICA	49
6.1. Antecedentes	50
6.2. Resumen de los datos disponibles	50
6.3. Justificación de las recomendaciones	53
7. RECOMENDACIONES: TRATAMIENTO ANTIVIRAL DE SEGUNDA LÍNEA EN CASO DE FRACASO TERAPÉUTICO	61
7.1. Antecedentes	61
7.2. Resumen de los datos disponibles	62
7.3. Justificación de las recomendaciones	63
8. RECOMENDACIONES: CUÁNDO SUSPENDER EL TRATAMIENTO	67
8.1. Antecedentes	68
8.2. Resumen de los datos disponibles	68
8.3. Justificación de las recomendaciones	69
9. RECOMENDACIONES: SEGUIMIENTO DE PACIENTES	73
9.1. Vigilancia de la progresión de la enfermedad y la respuesta terapéutica en personas con hepatitis B crónica antes, durante y después del tratamiento	73
9.1.1. Antecedentes	74
9.1.2. Resumen de los datos disponibles	75
9.1.3. Justificación de las recomendaciones	76
9.2. Vigilancia de la toxicidad de tenofovir y entecavir	78
9.2.1. Antecedentes	81
9.2.2. Resumen de los datos disponibles	81
9.2.3. Justificación de las recomendaciones	83
9.3. Vigilancia del carcinoma hepatocelular	85
9.3.1. Antecedentes	85
9.3.2. Resumen de los datos disponibles	86
9.3.3. Justificación de las recomendaciones	88

10. RECOMENDACIONES EXISTENTES DE LA OMS: PREVENCIÓN	91
10.1. Vacunación contra la hepatitis B en lactantes y recién nacidos	91
10.2. Prevención de la transmisión del VHB de la madre al hijo con antivirales	93
10.2.1. Antecedentes	94
10.2.2. Resumen de los datos disponibles	95
10.2.3. Justificación de las conclusiones	96
10.3. Prevención de la transmisión del VHB y medidas para reducir la progresión de la enfermedad en personas con hepatitis B crónica	98
10.4. Prevención de la transmisión del VHB y VHC en entornos de atención de salud (fuente: Pautas existentes de la OMS [67-69])	99
10.5. Prevención de la transmisión del VHB y VHC en los consumidores de drogas intravenosas	100
11. CONSIDERACIONES ESPECIALES EN POBLACIONES ESPECÍFICAS	102
11.1. Coinfecciones	102
11.1.1. Coinfección por VHB/VIH	102
11.1.2. Coinfección por VHB/VHD	106
11.1.3. Coinfección por VHB/VHC	107
11.1.4. Coinfección por VHB y tuberculosis	107
11.2. Hepatopatía avanzada y cirrosis descompensada	108
11.3. Manifestaciones extrahepáticas	109
11.4. Hepatitis B aguda	109
11.5. Niños y adolescentes	110
11.6. Embarazadas	110
11.7. Consumidores de drogas intravenosas (CDIV)	111
11.8. Pacientes sometidos a diálisis y receptores de trasplante renal	111
11.9. Personal de salud	111
11.10. Pueblos indígenas	112
12. CONSIDERACIONES SOBRE APLICACIÓN PARA LOS PROGRAMAS NACIONALES	113
12.1. Introducción	113
12.2. Principios clave	113
12.3. Consideraciones clave para respaldar la planificación y la toma de decisiones a nivel de país	113
REFERENCIAS	119

APÉNDICES EN LÍNEA

Todos los apéndices pueden consultarse en línea [en inglés]:
<http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>

Apéndice 1: Preguntas PICO

Apéndice 2: Revisiones sistemáticas y resúmenes de datos

Apéndice 3: Resumen de intereses declarados

AGRADECIMIENTOS

Numerosos profesionales de diversa formación previa y área de especialidad han colaborado en la elaboración de estas directrices. La OMS les agradece sinceramente el tiempo dedicado y su aportación.

Grupo de Elaboración de Directrices

Presidentes del Grupo de Elaboración de Directrices: Olufunmilayo Lesi (Universidad de Lagos y Hospital Clínico Universitario de Lagos, Nigeria) y Brian McMahon (Consortio de Salud de las Tribus Nativas de Alaska, EE.UU.). Metodóloga: Nandi Siegfried (Centro Cochrane de Sudáfrica, Consejo de Investigaciones Médicas de Sudáfrica).

Formaron parte del Grupo de Elaboración de Directrices los siguientes expertos:

Priya Abraham (Hospital y Facultad de Medicina Cristianos, India); Avelin F. Aghokeng (Laboratorio de Virología CREMER/IMPM/IRD, Camerún); Isabelle Andrieux-Meyer (Médicos sin Fronteras, Suiza); Joan Block (Fundación de Hepatitis B, EE.UU.); Milagros Dávalos Moscol (Hospital Edgardo Rebagliati, Perú); Manal Hamdy El-Sayed (Universidad Ain Shams, Egipto); Charles Gore (Alianza Mundial contra la Hepatitis, Suiza); Kwang Hyub Han (Universidad Yonsei, Corea del Sur); Jidong Jia (Universidad de Ciencias Médicas de la Capital, China); Ahmed Khatib (Ministerio de Salud, Tanzania); Giten Khwairakpam (TREAT Asia/amfAR, Tailandia); Karine Lacombe (Hospital de San Antonio, Universidades de la Sorbona, Francia); Nancy Leung (Asiahep Hong Kong Ltd., Hong Kong); Anna Lok (Universidad de Michigan y Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas, EE.UU.); Ponsiano Ocama (Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Makerere, Uganda); Huma Qureshi (Consejo de Investigaciones Médicas de Pakistán, Pakistán); Lewis Roberts (Clínica Mayo, EE.UU.); Edna Strauss (Universidad de São Paulo, Brasil); Ali Sulaiman (Facultad de Medicina, Universidad de Indonesia, Indonesia); Mark Thursz (Colegio Imperial de Medicina, Reino Unido); Cihan Yurdaydin (Facultad de Medicina, Universidad de Ankara, Turquía).

Grupo externo de arbitraje

Agradecemos los valiosos aportes de los siguientes expertos, que revisaron el documento final de directrices:

Adele Benzaken (Ministerio de Salud, Brasil), Nikoloz Chkhartishvili (Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Sida e Inmunología Clínica, Georgia), Serge Eholié (Hospital de Treichville, Costa de Marfil), Shaffiq Essajee (Iniciativa Clinton de Acceso a la Salud, EE.UU.), Silvia Franceschi (Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, Francia), Nina Grundmann (Federación Internacional de la Industria del Medicamento, Suiza), Margaret Hellard (Instituto Burnet, Australia), Karen Kyuregyan (Ministerio de Salud, Rusia), Seng Gee Lim (Universidad Nacional de Singapur, Singapur), David Muljono (Instituto Eijkman de Biología Molecular, Indonesia), Samuel So (Universidad de Stanford, EE.UU.), George Siberry (Institutos Nacionales de Salud, EE.UU.), Mark Sonderup (Universidad de Ciudad del Cabo y Hospital Groote Schuur, Sudáfrica), Vincent Soriano (Idi-PAZ, Hospital Universitario La Paz y Universidad Autónoma de Madrid, España), Mihai Voiculescu (BalkanHep, Rumania), Gilles Wandeler (Universidad de Berna, Suiza).

Colaboradores en las revisiones sistemáticas

Los siguientes investigadores llevaron a cabo las revisiones sistemáticas, perfiles de datos y tablas GRADE: Ivan Solà, David Rigau Comas (Centro Cochrane Iberoamericano, España); Victoria Wakefield, Charlotta Karner (BMJ, Grupo de Evaluación de

Tecnologías, Londres, Reino Unido); Emmanouil Tsochatzis (Centro de Hepatología Royal Free Sheila Sherlock e Instituto UCL de Hígado y Salud Digestiva, UCL y Hospital Royal Free, Reino Unido).

Agradecemos a Grammati Sarri y Jill Parnham (Centro Nacional de Guías Clínicas [NCGC], Real Colegio de Médicos, Reino Unido) por sus presentaciones técnicas y por haber compartido sus metanálisis en red con el Grupo de Elaboración de Directrices.

Coordinación general

Philippa Easterbrook (Programa Mundial contra la Hepatitis) coordinó el proceso de elaboración de las directrices.

Comité Directivo

El Comité Directivo de estas directrices estuvo integrado por el siguiente personal de la OMS:

Philippa Easterbrook, Stefan Wiktor, Tatsuya Yamashita (Programa Mundial contra la Hepatitis, Departamento de VIH); Marco Vitoria, Nathan Shaffer, Jessica Markby, Annette Verster (Departamento de VIH); Anita Sands, Ana Padilla (Medicamentos Esenciales y Productos Sanitarios); Neelam Dhingra-Kumar (Seguridad de la Sangre); Ana María Henao Restrepo (Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos); Benedetta Allegranzi, Selma Khamassi (Seguridad de las Inyecciones); Ying-Ru Lo (VIH e ITS, Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental).

Redactaron inicialmente las directrices Geoffrey Dusheiko (Instituto UCL de Hígado y Salud Digestiva, Hospital Royal Free, Reino Unido) y Philippa Easterbrook (Programa Mundial contra la Hepatitis, OMS), con aportaciones posteriores de Emmanouil Tsochatzis (Centro de Hepatología Royal Free Sheila Sherlock e Instituto UCL de Hígado y Salud Digestiva, UCL y Hospital Royal Free, Reino Unido), Huma Qureshi (Consejo de Investigaciones Médicas de Pakistán, Pakistán) y Karine Lacombe (Hospital de San Antonio, Universidades de la Sorbona, Francia). Revisaron las distintas versiones e hicieron aportes los integrantes del Grupo de Elaboración de Directrices, los expertos del grupo externo de arbitraje y el personal de la Secretaría de la OMS. Bandana Malhotra llevó a cabo la corrección de estilo del documento.

Agradecemos asimismo a los siguientes consultores y pasantes por el excelente apoyo prestado al Comité Directivo y al Grupo de Elaboración de Directrices: Ioannis Hodges-Mameletzis, Sarah Hess y Zainab Hussain; así como a otros empleados de la OMS que intervinieron como revisores expertos de las directrices: Karen Hennesey (Programa Ampliado de Inmunización), Selma Khamassi (Seguridad de las Inyecciones), Jessica Markby, Vincent Habiyambere, Françoise Renaud, Oyuntungalag Namjilsuren (Departamento de VIH), Annabel Baddeley, Haileyesus Getahun (Departamento de Tuberculosis), Anita Sands (Medicamentos Esenciales y Productos Sanitarios), Vason Pinyowiwat (Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental), Masaya Kato, Amitabh Suthar (Oficina de la OMS en Viet Nam), Nick Walsh (Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental).

Financiamiento

El financiamiento para la elaboración de estas directrices lo proporcionaron los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos.

ABREVIATURAS Y SIGLAS

ADN-VHB	ácido desoxirribonucleico del virus de la hepatitis B
ADNccc	ADN circular covalentemente cerrado
AFP	alfafetoproteína
HBcAg	antígeno central (o core) del virus de la hepatitis B (por su sigla en inglés)
HBeAg	antígeno e del virus de la hepatitis B (por su sigla en inglés)
HBsAg	antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (por su sigla en inglés)
ALAT	alanina-aminotransferasa
AN	análogo nucleosídico o nucleotídico
anti-HBc	anticuerpo contra el antígeno central (o core) del virus de la hepatitis B
anti-HBe	anticuerpo contra el antígeno e del virus de la hepatitis B
anti-HBs	anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
APRI	índice de cociente ASAT/plaquetas
ARFI	radiación acústica por impulso de fuerza
ARN	ácido ribonucleico
ARNip	ARN de interferencia pequeño
ARN-VHD	ácido ribonucleico del virus de la hepatitis D
ARN-VIH	ácido ribonucleico del virus de la inmunodeficiencia humana
ASAT	aspartato-aminotransferasa
ASSIST	Prueba de detección de consumo de alcohol, tabaco u otras sustancias
CDIV	consumidores de drogas intravenosas
CIIC	Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer
CIN	cociente internacional normalizado
CICr	aclaramiento (o depuración) de creatinina
CHC	carcinoma hepatocelular
DPCA	diálisis peritoneal continua ambulatoria
DTP	vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina
EE.UU.	Estados Unidos
ELISA	enzimoinmunoanálisis de adsorción
FAIc	fosfatasa alcalina
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos (de los EE.UU.)
FG	filtración glomerular
FGe	filtración glomerular estimada
FIB-4	puntuación de fibrosis 4

GGT	–glutamil–transferasa (o gamma–glutamil–transpeptidasa)
GRADE	Clasificación de valoración, desarrollo y evaluación de las recomendaciones
HR	razón de riesgos instantáneos (hazard ratio)
IC 95%	intervalo de confianza del 95%
IFN	interferón
IgHB	inmunoglobulina contra la hepatitis B
IMC	índice de masa corporal
INNTI	inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa
INTI	inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa
IP	inhibidor de la proteasa
LSN	límite superior de la normalidad
MDRD	fórmula de modificación de la dieta en la enfermedad renal
NICE	Instituto Nacional de Excelencia Clínica (del Reino Unido)
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONUSIDA	Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA
OR	razón de posibilidades (odds ratio)
pegIFN	interferón pegilado
PIBM	países de ingresos bajos y medianos
PICO	población, intervención, comparación y resultados
PNI	prueba no invasiva
PCR	reacción en cadena de la polimerasa (por su sigla en inglés)
RR	riesgo relativo
SAGE	Grupo de Expertos de Asesoramiento Estratégico en Materia de Inmunización (de la OMS)
TAR	tratamiento antirretroviral
UNODC	Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito
VHB	virus de la hepatitis B
VHC	virus de la hepatitis C
VHD	virus de la hepatitis D
VHE	virus de la hepatitis E
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
VPN	valor predictivo negativo
VPP	valor predictivo positivo

ABREVIATURAS DE FÁRMACOS ANTIVIRALES

3TC	lamivudina
ABC	abacavir
ADV	adefovir
ATV	atazanavir
AZT	zidovudina
DRV	darunavir
d4T	estavudina
EFV	efavirenz
ETV	entecavir
FTC	emtricitabina
LPV	lopinavir
NVP	nevirapina
r	ritonavir
TAF	fumarato de alafenamida de tenofovir
TBV	telbivudina
TDF	fumarato de disoproxilo de tenofovir

GLOSARIO DE TÉRMINOS

EVOLUCIÓN NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VHB

infección aguda por VHB	Infección por VHB de reciente aparición, que puede o no ser ictericia o sintomática. El diagnóstico se basa en la detección del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) y de los anticuerpos IgM contra el antígeno central del VHB (anti-HBc). Su recuperación se acompaña de eliminación del HBsAg con seroconversión a anti-HBs (anticuerpos contra el antígeno de superficie del VHB), por lo general en un plazo de tres meses.
infección crónica por VHB	Persistencia del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) durante seis meses o más tras la infección aguda por VHB. En estas directrices usamos el término "hepatitis B crónica" para referirnos a la infección crónica por el virus de la hepatitis B.
fase inmunotolerante	Fase con intensa replicación viral que se observa en la etapa incipiente de la hepatitis B crónica en personas infectadas al nacer o durante la primera infancia.
fase inmuoactiva	Fase de la enfermedad con presencia del antígeno e del VHB (HBeAg), que se caracteriza por aminotransferasas fluctuantes y elevadas concentraciones de ADN-VHB. Puede asociarse a seroconversión de HBeAg a anti-HBe (anticuerpos contra el antígeno e del VHB)
fase inactiva	Fase de escasa replicación viral de la hepatitis B crónica caracterizada por ausencia de HBeAg, presencia de anti-HBe, alanina-aminotransferasa (ALAT) normal y concentración de ADN-VHB < 2000 UI/ml.
seroconversión del HBeAg	Desaparición del HBeAg y aparición de antiHBe.
hepatitis B crónica sin HBeAg (fase de inmunoescape)	Enfermedad sin HBeAg pero con anti-HBe; presenta niveles variables de replicación del VHB y daño hepático.
seroconversión del HBsAg	Desaparición del HBsAg y aparición de antiHBs.
reversión del HBeAg	Reaparición del HBeAg en una persona que anteriormente dio negativo a HBeAg; suele asociarse a un aumento de la replicación del VHB.
cirrosis	Hepatopatía avanzada caracterizada por extensa fibrosis hepática, nodularidad del hígado, alteración de la estructura y perturbación de la circulación hepática.
cirrosis descompensada	Aparición de complicaciones clínicas de la cirrosis, como ictericia, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, varices esofágicas y con hemorragia, encefalopatía hepática, septicemia e insuficiencia renal.
carcinoma hepatocelular	Cáncer primario del hígado derivado de los hepatocitos. También llamado "hepatocarcinoma".

MARCADORES SEROLÓGICOS DEL VHB

antígeno de superficie del VHB (HBsAg)	Proteína de la envoltura del VHB y partículas sobrantes de la cubierta detectables en la sangre en caso de infección aguda o crónica por el VHB.
antígeno central del VHB (HBcAg)	Proteína de la cápside del VHB. Este antígeno central está recubierto de HBsAg, por lo que no se detecta libre en el suero.
antígeno e del VHB (HBeAg)	Proteína viral presente en la fase de elevada replicación de la hepatitis B. El HBeAg suele ser indicador de intensa replicación del virus natural, pero no es esencial para la replicación viral.
anti-HBs	Anticuerpos contra el HBsAg. Aparecen en respuesta a la vacunación contra la hepatitis B y durante la recuperación de la hepatitis B aguda; son indicativos de infección pasada e inmunidad.
anti-HBe	Anticuerpos contra el HBeAg. Se detectan en personas con niveles inferiores de replicación del VHB, pero también en caso de enfermedad negativa para HBeAg (es decir, VHB que no expresa el HBeAg).
anti-HBc	Anticuerpos contra el HBcAg. No son anticuerpos neutralizantes, y se detectan tanto en la infección aguda como en la infección crónica por VHB.
anti-HBc IgM	Subtipo de anticuerpos anti-HBc; detectados normalmente en la hepatitis B aguda, si bien con análisis sensibles pueden detectarse también en la infección crónica activa por VHB.
anti-HBc IgG	Subtipo de anticuerpos anti-HBc; detectados en casos de infección pasada o presente.
infección asintomática por VHB	Personas que ya no presentan el HBsAg, pero sí tienen ADN-VHB en pequeña concentración (invariablemente < 200 UI/ml); la mayoría de ellas dan también positivo a antiHBc.
fracaso terapéutico	<p>Puede ser primario o secundario.</p> <p><i>Si es posible determinar el ADN-VHB:</i> El fracaso terapéutico primario se define como la incapacidad de un antiviral para reducir la concentración de ADN-VHB (UI/ml) ≥ 1 en escala logarítmica en un plazo de tres meses desde el comienzo del tratamiento. El fracaso terapéutico secundario se define como un rebote de la concentración de ADN-VHB (UI/ml) ≥ 1 en escala logarítmica con respecto al valor mínimo registrado en una persona que respondió inicialmente al tratamiento antiviral (disminución de la concentración sérica de ADN-VHB [UI/ml] ≥ 1 en escala logarítmica).</p> <p><i>Si no es posible determinar el ADN-VHB:</i> Cabe sospechar fracaso terapéutico y resistencia al tratamiento en los siguientes casos: toma de fármacos antivirales con baja barrera genética a la resistencia junto a escaso cumplimiento terapéutico documentado o presunto, datos analíticos de laboratorio como elevación de las aminotransferasas séricas o indicios de hepatopatía progresiva. Nota: la elevación de la ALAT tiende a ocurrir tarde y es un marcador relativamente poco predictivo de la resistencia.</p> <p>El fracaso terapéutico puede confirmarse mediante secuenciación de la ADN-polimerasa del VHB e identificación de marcadores genéticos específicos de la resistencia a los antivirales.</p>

PRUEBAS ANALÍTICAS PARA EVALUAR Y SUPERVISAR LA INFECCIÓN POR VHB

Alanina aminotransferasa (ALAT) y aspartato-amino-transferasa (ASAT)	Enzimas intracelulares que, por liberarse en caso de daño o muerte celular, actúan como marcadores de lesión de los hepatocitos.
ADN-VHB	Genoma del VHB que puede detectarse y cuantificarse en el suero. El ADN-VHB se correlaciona con la cantidad de partículas virales circulantes. El ADN-VHB se mide en UI/ml o en copias/ml.
AFP (alfafetoproteína)	Una concentración de 1 UI/ml corresponde aproximadamente a 5,3 copias/ml, de modo que los valores expresados en copias/ml pueden convertirse a UI/ml con solo dividirlos entre 5 (es decir, 10 000 copias/ml = 2 000 UI/ml; 100 000 copias/ml = 20 000 UI/ml; 1 000 000 copias/ml = 200 000 UI/ml). En estas directrices, todos los valores de ADN-VHB se expresan en UI/ml.
ALAT anormal o normal de modo persistente	Se considera carga viral indetectable toda concentración de ADN-VHB inferior al nivel de sensibilidad de la prueba analítica. Para las pruebas sensibles de reacción en cadena de la polimerasa, normalmente equivale a una concentración < 15 UI/ml. Proteína celular del organismo huésped. Puede aparecer en grandes concentraciones en las personas con carcinoma hepatocelular. La concentración de ALAT fluctúa en las personas con hepatitis B crónica, por lo que es preciso hacer un seguimiento longitudinal para determinar la tendencia. Como límite superior de la normalidad (LSN) suele considerarse una concentración < 30 U/l en los hombres y 19 U/l en las mujeres, si bien en cada caso deben aplicarse los intervalos normales correspondientes al laboratorio local. Se considera que existen valores anormales o normales persistentes cuando al menos tres determinaciones de ALAT se sitúan por encima o por debajo del LSN en intervalos no especificados durante un período de 6 a 12 meses o en intervalos predefinidos durante un período de 12 meses.

EVALUACIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA MEDIANTE PRUEBAS NO INVASIVAS

APRI	El índice APRI (cociente ASAT/plaquetas) es un índice sencillo que permite calcular la fibrosis hepática a partir de los valores de ASAT y el número de plaquetas.
FIB-4	La fórmula para calcularlo es: $APRI = * (ASAT/LSN) \times 100 / \text{cifra de plaquetas (109/l)}$. Calculadora en línea: http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri
FibroTest (FibroSure)	Índice sencillo para calcular la fibrosis hepática a partir de los valores de ASAT, ALAT, número de plaquetas y edad. La fórmula para calcularlo es: $FIB-4 = (\text{edad [años]} \times ASAT [UI/l]) / (\text{cifra de plaquetas [109/l]} \times ALAT [UI/l]^{1/2})$. Calculadora en línea: http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fi4
elastografía de transición (FibroScan)	Prueba comercial de biomarcadores que emplea los resultados de seis marcadores sanguíneos para calcular la fibrosis hepática. Técnica que mide la rigidez hepática (como marcador indirecto de fibrosis) a partir de la propagación de una onda transversal a través del hígado.

EFICACIA DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Valor predictivo positivo (VPP)	Probabilidad de que una persona con resultado positivo en una prueba diagnóstica padezca realmente la infección o enfermedad. Los valores predictivos se ven influidos por la prevalencia de la enfermedad en la población.
Valor predictivo negativo (VPN)	Probabilidad de que una persona con resultado negativo en una prueba diagnóstica esté realmente libre de la infección o enfermedad.
Sensibilidad	Capacidad de una prueba diagnóstica para identificar correctamente a las personas que padecen la infección o enfermedad. Se calcula dividiendo el número de diagnósticos positivos verdaderos por el número total de enfermos: $PV/(PV+NF)$.
Especificidad	Capacidad de una prueba diagnóstica para identificar correctamente a las personas que no padecen la infección o enfermedad. Se calcula dividiendo el número de diagnósticos negativos verdaderos por el número total de personas sanas: $NV/(NV+PF)$.
Negativo verdadero (NV)	Resultado correcto de una prueba diagnóstica que da negativo en una persona que realmente no padece la infección o enfermedad.
Positivo verdadero (PV)	Resultado correcto de una prueba diagnóstica que da positivo en una persona que realmente padece la infección o enfermedad.
Negativo falso (NF)	Resultado erróneo de una prueba diagnóstica que da negativo en una persona que realmente padece la infección o enfermedad. Suele deberse a inexactitud analítica.
Positivo falso (PF)	Resultado erróneo de una prueba diagnóstica que da positivo en una persona que realmente no padece la infección o enfermedad. Suele deberse a inexactitud analítica.

RESUMEN

La hepatitis B es una infección causada por el virus de la hepatitis B (VHB), un virus de ADN con envoltura que infecta el hígado y produce inflamación y necrosis hepatocelular. La infección por VHB puede ser aguda o crónica, y la enfermedad resultante varía en cuanto a gravedad desde la forma asintomática hasta la enfermedad sintomática y progresiva. La hepatitis B crónica —definida como persistencia del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) durante seis meses o más— constituye un importante problema de salud pública. En todo el mundo, se calcula que hay unos 240 millones de personas con hepatitis B crónica, sobre todo en los países de ingresos bajos y medianos (PIBM). Las principales complicaciones de la hepatitis B crónica son la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. Entre un 20% y un 30% de las personas con infección crónica por el VHB presentarán estas complicaciones, y se calcula que cada año mueren unas 650 000 personas por hepatitis B crónica. La mayor parte de las personas no saben que están infectadas por el VHB, por lo que el diagnóstico se establece a menudo cuando la enfermedad ya está avanzada. Los programas de vacunación universal contra la hepatitis B dirigidos a los lactantes, con la primera dosis al nacer, han sido sumamente eficaces para reducir la incidencia y prevalencia de hepatitis B en muchos países en los que la enfermedad es endémica. Estos programas, sin embargo, no repercutirán en la mortalidad asociada al VHB hasta varios decenios después de su introducción.

Existen fármacos antivirales activos frente al VHB y capaces de inhibir la replicación del VHB, prevenir la progresión a cirrosis, y reducir el riesgo de carcinoma hepatocelular y la mortalidad por causa hepática. Sin embargo, los medicamentos actualmente disponibles no logran erradicar el virus en la mayoría de los enfermos tratados, por lo que es posible que el tratamiento deba prolongarse de por vida. Además, estos fármacos no siempre están disponibles ni se usan ampliamente en los PIBM, por lo que no es posible intervenir en el momento oportuno para prevenir la hepatopatía avanzada.

Estas son las primeras directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la prevención, la atención y el tratamiento de la infección crónica por el VHB, y complementan otras orientaciones parecidas recientemente publicadas por la OMS para la prevención, la atención y el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC). A diferencia de otras directrices internacionales recientes sobre el manejo de la hepatitis B crónica en los Estados Unidos, Europa, Asia-Pacífico y el Reino Unido, los principales destinatarios de estas directrices de la OMS son los directores de los programas nacionales en todos los entornos, pero especialmente en los PIBM para ayudar a planificar el desarrollo y ampliación de la prevención, la atención y el tratamiento de la hepatitis B. Estas directrices van asimismo destinadas a los prestadores de atención de salud que atienden a las personas con hepatitis B crónica en esos entornos. Las recomendaciones se estructuran a lo largo del proceso continuo de la atención a las personas con hepatitis B crónica,^a desde la evaluación inicial de la fase de la enfermedad y determinación de la elegibilidad para recibir tratamiento, hasta el inicio

del tratamiento antiviral de primera línea y vigilancia de la progresión de la enfermedad, toxicidad y carcinoma hepatocelular, y cambio a antivirales de segunda línea en caso de fracaso terapéutico. Las directrices están pensadas para su uso en los distintos grupos de edad y poblaciones adultas.

Las recomendaciones contenidas en estas directrices se describen en los capítulos 5 a 10 y promueven el uso de pruebas diagnósticas sencillas y no invasivas para evaluar el estadio de la hepatopatía y la elegibilidad para recibir tratamiento, conceden prioridad al tratamiento de los pacientes con hepatopatía más avanzada y con mayor riesgo de muerte, y recomiendan el uso preferente de análogos nucleosídicos o nucleotídicos (AN) con alta barrera genética a la resistencia (tenofovir y entecavir; entecavir en los niños de 2 a 11 años) para el tratamiento de primera y segunda líneas. En estas directrices se recomienda también el tratamiento de por vida en los pacientes con cirrosis, así como la vigilancia periódica de la progresión de la enfermedad, la toxicidad de los fármacos y la detección temprana del carcinoma hepatocelular. Otro capítulo se centra en las consideraciones del abordaje clínico en poblaciones específicas, como los pacientes coinfectados con VIH, VHC y virus de la hepatitis D (VHD), los niños y adolescentes, y las embarazadas.

Las recomendaciones para el tratamiento de las personas con coinfección por VHB/VIH se basan en las directrices unificadas de la OMS del 2013 sobre el uso de antirretrovirales para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH, que se actualizarán en el 2015. El uso de interferón o interferón pegilado como tratamiento antiviral no se tuvo en cuenta para estas directrices, pues su uso es menos factible en los PIBM debido a su costo elevado y sus importantes efectos adversos que requieren seguimiento cuidadoso.

En el capítulo 10 se resumen las recomendaciones existentes para prevenir la transmisión del VHB, a partir de las directrices pertinentes de la OMS. Entre ellas: prevención de la infección perinatal y en la primera infancia por VHB mediante la vacunación contra la hepatitis B de los lactantes; vacunación de puesta al día o de rescate, y otras estrategias de prevención en las poblaciones clave afectadas, como los consumidores de drogas intravenosas (CDIV), los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres y los profesionales del sexo; así como prevención de la transmisión del VHB en entornos de atención de la salud. Se destaca asimismo el uso de intervenciones de reducción del consumo de alcohol para frenar la progresión de la hepatopatía en los enfermos con hepatitis B crónica.

Varios temas clave no han quedado incluidos en el alcance de estas directrices, pero está previsto que se contemplen en directrices futuras así como en las directrices unificadas sobre infección crónica por VHB y VHC cuya publicación está planificada para el año 2016. Cabe mencionar, por ejemplo, los algoritmos de diagnóstico de hepatitis B y C y las estrategias sobre quiénes deben someterse a las pruebas de detección; recomendaciones actualizadas sobre tratamiento de la hepatitis C; diagnóstico y tratamiento de las hepatitis agudas B y C, y abordaje de la hepatopatía avanzada. Está

³Definida como persistencia del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) durante seis meses o más. En estas directrices usamos el término "hepatitis B crónica" para referirnos a la infección crónica por el VHB.

previsto que el Grupo de Expertos de la OMS en Asesoramiento Estratégico en Materia de Inmunización (SAGE) aborde y formule en el 2015 unas recomendaciones actualizadas sobre la vacunación contra la hepatitis B. Hace falta también una futura orientación operativa sobre estrategias para mejorar la retención en la atención y el cumplimiento del tratamiento antiviral, así como la prestación de atención y cuidado a las hepatitis, incluidas las oportunidades de una integración asistencial con los consultorios de salud materno-infantil, los consultorios de tuberculosis y los servicios que tratan la infección por VIH y la drogodependencia.

La elaboración de estas directrices se llevó a cabo de conformidad con los procedimientos establecidos por el Comité de Examen de Directrices de la OMS. Las recomendaciones clínicas contenidas en las directrices fueron formuladas por un Grupo de Elaboración de Directrices representativo de las distintas regiones en una reunión celebrada en junio del 2014, y se basan en los criterios del sistema GRADE para analizar los datos científicos existentes y formular las recomendaciones pertinentes. Entre ellos, por ejemplo, evaluar la calidad de los datos disponibles, tener en consideración el balance global entre beneficios y riesgos (tanto a nivel individual como poblacional), valores y preferencias de los pacientes y del personal de salud, utilización de recursos, relación costo-efectividad y factibilidad.

Al igual que otras directrices de la OMS sobre tratamiento antirretroviral, estas directrices se basan en un enfoque de salud pública del uso de antivirales para el tratamiento de la hepatitis B crónica, que tiene en cuenta su factibilidad y eficacia real en diversos entornos con recursos limitados, incluidos los entornos con acceso limitado a pruebas especializadas como los análisis de ADN-VHB o la biopsia hepática para establecer el estadio de la hepatopatía. El proceso ha permitido detectar, además, lagunas clave en el conocimiento que servirán de guía para investigaciones futuras. La mayor parte de los datos utilizados procedían de estudios en adultos en Asia, América del Norte y Europa occidental; existe una llamativa carencia de datos para fundamentar las decisiones en el África subsahariana y en los niños.

Estas recomendaciones brindan oportunidades de salvar vidas, mejorar el desenlace clínico de las personas con hepatitis B crónica y reducir la incidencia y la transmisión del VHB, así como el estigma asociado a la enfermedad, pero también plantean retos prácticos a los encargados de formular políticas y ponerlas en práctica en los PIBM. En el capítulo 12 se contemplan las consideraciones sobre aplicación en el sistema de salud para los programas nacionales a la hora de adoptar las recomendaciones clave. Se aborda, por ejemplo, la toma de decisiones y la planificación necesarias para desarrollar los programas de tratamiento de la hepatitis en el contexto de la epidemiología del VHB, la capacidad de los sistemas de salud, servicios de laboratorio y sistemas de suministro de medicamentos y otros productos básicos, así como los recursos económicos disponibles y las consideraciones éticas y de derechos humanos. Existen retos específicos para poner en práctica programas de tratamiento y atención de por vida para las personas con hepatitis B crónica en los PIBM, especialmente en el África subsahariana, donde actualmente es muy escaso el acceso a pruebas diagnósticas, tratamiento antiviral e infraestructuras adecuadas.

Resumen de recomendaciones para las personas con hepatitis B crónica^a

CAPÍTULO 4: EVALUACIÓN NO INVASIVA DEL ESTADIO DE LA HEPATOPATÍA AL INICIO Y DURANTE EL SEGUIMIENTO

	<ul style="list-style-type: none"> ● Se recomienda el índice APRI (ASAT/plaquetas) como la prueba no invasiva preferida para evaluar la presencia de cirrosis (APRI > 2 en adultos) en entornos con recursos limitados. La elastografía de transición (p. ej., FibroScan) o FibroTest pueden ser las pruebas no invasivas preferidas en los entornos en que estén disponibles y el costo no constituya una limitación importante. <i>(Recomendación condicional, evidencia de baja calidad)</i>
--	---

CAPÍTULO 5: HEPATITIS B CRÓNICA, A QUIÉN TRATAR Y A QUIÉN NO

<p>A quién a tratar</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● De forma prioritaria, es preciso tratar a todos los adultos, adolescentes y niños con hepatitis B crónica y signos clínicos de cirrosis compensada o descompensada (o cirrosis según índice APRI > 2 en adultos), independientemente de los valores de ALAT, HBeAg o ADN-VHB. <i>(Recomendación sólida, evidencia de calidad moderada)</i> ● Tratamiento recomendado para los adultos con hepatitis B crónica que no tienen signos clínicos de cirrosis (o índice APRI ≤ 2 en adultos), pero son mayores de 30 años (en particular) y tienen niveles de ALAT anormales persistentes e indicios de replicación intensa del VHB (ADN-VHB > 20 000 UI/ml), independientemente del HBeAg. <i>(Recomendación sólida, evidencia de calidad moderada)</i> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Sino se dispone de análisis del ADN-VHB: puede considerarse la posibilidad de tratamiento en virtud solamente de los valores de ALAT anormales persistentes, independientemente del HBeAg. (Recomendación condicional, evidencia de baja calidad)</i>
<p>Recomendación existente para la coinfección por VHB/VIH¹</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● En las personas con coinfección por VHB/VIH, debe iniciarse el tratamiento antirretroviral si existen signos de hepatopatía crónica grave, independientemente de la cifra de linfocitos CD4; y también en caso de recuento de CD4 ≤ 500 células/mm³, con independencia del estadio de la hepatopatía. <i>(Recomendación sólida, evidencia de baja calidad)</i> <p>¹ <i>Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: Recomendaciones para un enfoque de salud pública.</i> Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2013. Estas directrices se actualizarán en el año 2015.</p>

^aDefinida como persistencia del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) durante seis meses o más. Todas las recomendaciones contenidas en estas directrices se aplican a las personas con hepatitis B crónica.

<p>A quién no tratar, pero hacer el seguimiento</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● El tratamiento antiviral no se recomienda y puede diferirse en las personas sin signos clínicos de cirrosis (o índice APRI ≤ 2 en adultos) y niveles de ALAT normales persistentes y escasa replicación del VHB (ADN-VHB $< 2\ 000$ UI/ml), independientemente del HBeAg o la edad. (<i>Recomendación sólida, evidencia de baja calidad</i>) <ul style="list-style-type: none"> ➤ Si no se dispone de análisis del ADN-VHB: el tratamiento puede diferirse en personas con HBeAg positivo menores de 30 años y niveles de ALAT normales persistentes. (<i>Recomendación condicional, evidencia de baja calidad</i>) ● La vigilancia continua es necesaria en todas las personas con hepatitis B crónica, pero especialmente en las que actualmente no satisfacen los criterios mencionados de tratamiento, con el fin de determinar si en el futuro pudiera estar indicado el tratamiento antiviral para prevenir la hepatopatía progresiva; por ejemplo: <ul style="list-style-type: none"> - Menores de 30 años sin cirrosis, con cifras de ADN-VHB $> 20\ 000$ UI/ml pero valores de ALAT normales persistentes. - Menores de 30 años sin cirrosis y con HBeAg negativo, con cifras de ADN-VHB entre $2\ 000$ y $20\ 000$ UI/ml o valores de ALAT anormales intermitentes. ➤ Si no se dispone de análisis del ADN-VHB: menores de 30 años sin cirrosis, con cifras de ALAT normales persistentes, independientemente del HBeAg.
--	---

CAPÍTULO 6: TRATAMIENTO ANTIVIRAL DE PRIMERA LÍNEA PARA LA HEPATITIS B CRÓNICA

	<ul style="list-style-type: none"> ● Para todos los adultos, adolescentes y niños mayores de 12 años con indicación de tratamiento antiviral, se recomiendan los análogos nucleosídicos o nucleotídicos (AN) con alta barrera genética a la resistencia (tenofovir o entecavir). El entecavir se recomienda para los niños de 2 a 11 años. (<i>Recomendación sólida, evidencia de calidad moderada</i>) ● Los AN con baja barrera genética a la resistencia (lamivudina, adefovir o telbivudina) pueden inducir resistencia y no se recomiendan. (<i>Recomendación sólida, evidencia de calidad moderada</i>)
<p>Recomendación existente para la coinfección por VHB/VIH¹</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Para los adultos, adolescentes y niños mayores de 3 años con coinfección por VHB/VIH, se recomienda la politerapia con una combinación en dosis fijas de tenofovir + lamivudina (o emtricitabina) + efavirenz como opción preferida para iniciar el tratamiento antirretroviral (<i>Recomendación sólida, evidencia de calidad moderada</i>) <p>¹ Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2013. Estas directrices se actualizarán en el año 2015.</p>

CAPÍTULO 7: TRATAMIENTO ANTIVIRAL DE SEGUNDA LÍNEA EN CASO DE FRACASO TERAPÉUTICO

	<ul style="list-style-type: none"> • Para las personas con resistencia confirmada o presunta (esto es, exposición previa o ausencia de respuesta primaria) a los antivirales lamivudina, entecavir, adefovir o telbivudina, se recomienda cambiar a tenofovir. <i>(Recomendación sólida, evidencia de baja calidad)</i>
--	--

CAPÍTULO 8: CUÁNDO SUSPENDER EL TRATAMIENTO

Tratamiento con AN de por vida	<p>Todas las personas con signos clínicos de cirrosis (o APRI > 2 en adultos) requieren tratamiento de por vida con análogos nucleosídicos o nucleotídicos (AN) y no deben suspender el tratamiento antiviral debido al riesgo de reactivación, que puede causar una grave hepatopatía crónica agudizada. <i>(Recomendación sólida, evidencia de baja calidad)</i></p>
Suspensión del tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • De modo excepcional, puede plantearse la suspensión del tratamiento con AN en las siguientes circunstancias: <ul style="list-style-type: none"> - personas sin signos clínicos de cirrosis (o APRI ≤ 2 en adultos); - y susceptibles de seguimiento estrecho a largo plazo por si presentaran reactivación; - y con datos de pérdida del HBeAg y seroconversión a anti-HBe (en personas que dieron inicialmente positivo a HBeAg) y tras haber completado al menos un año más de tratamiento; - y asociado a valores persistentes de ALAT normal y ADN-VHB indetectable (si se dispone de análisis del ADN-VHB). ➤ <i>Si no se dispone de análisis del ADN-VHB:</i> Puede plantearse la suspensión del tratamiento con AN en las personas con desaparición persistente del HBsAg y tras haber completado al menos un año más de tratamiento, independientemente del estado serológico previo de HBeAg. <i>(Recomendación condicional, evidencia de baja calidad)</i>
Retratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Puede haber una recaída después de interrumpir el tratamiento con AN. Se recomienda reinstaurar el tratamiento si hay signos indicativos de reactivación (positividad de HBsAg o HBeAg, elevación de los valores de ALAT, o ADN-VHB nuevamente detectable) (si se dispone de análisis del ADN-VHB). <i>(Recomendación sólida, evidencia de baja calidad)</i>

CAPÍTULO 9: SEGUIMIENTO

9.1. Seguimiento de la progresión de la enfermedad y la respuesta terapéutica en personas con hepatitis B crónica antes, durante y después del tratamiento

	<ul style="list-style-type: none"> ● Con periodicidad como mínimo anual se recomiendan: <ul style="list-style-type: none"> - Valores de ALAT (y de ASAT para el índice APRI), HBsAg, HBeAg y ADN-VHB (si se dispone de análisis del ADN-VHB). - Pruebas no invasivas (índice APRI o FibroScan) para evaluar la presencia de cirrosis, en las personas sin cirrosis al inicio. - Mientras continúe el tratamiento, supervisión periódica del cumplimiento terapéutico y en cada consulta. (<i>Recomendación sólida, evidencia de calidad moderada</i>)
Seguimiento más frecuente	<ul style="list-style-type: none"> ● En personas que aún no satisfacen los criterios de tratamiento antiviral: Puede estar indicado un seguimiento más frecuente de la progresión de la enfermedad en las personas con valores de ALAT anormales intermitentes o valores de ADN-VHB que fluctúen entre 2 000 y 20 000 UI/ml (si se dispone de análisis del ADN-VHB) y en caso de coinfección por el VIH. (<i>Recomendación condicional, evidencia de baja calidad</i>) ● En personas que siguen en tratamiento (o tras haberlo suspendido): Durante el tratamiento está indicado un seguimiento más frecuente (al menos cada tres meses durante el primer año) en: personas con enfermedad más avanzada (cirrosis compensada o descompensada); durante el primer año de tratamiento para evaluar la respuesta terapéutica y el grado de cumplimiento; en caso de dudas sobre el cumplimiento terapéutico; en las personas coinfectadas por el VIH, y tras haber suspendido el tratamiento. (<i>Recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad</i>)

9.2. Seguimiento de la toxicidad de tenofovir y entecavir

	<ul style="list-style-type: none"> ● Debe considerarse la posibilidad de medir la función renal inicial y evaluar el riesgo inicial de disfunción renal en todas las personas antes de comenzar el tratamiento antiviral. ● La función renal debe determinarse con periodicidad anual en los pacientes que reciban tratamiento prolongado con tenofovir o entecavir; en los niños debe vigilarse estrechamente el crecimiento. (<i>Recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad</i>)
--	--

9.3. Seguimiento del carcinoma hepatocelular

	<ul style="list-style-type: none"> ● Se recomienda la vigilancia habitual del carcinoma hepatocelular (CHC) mediante ecografía abdominal y determinación de la alfafetoproteína (AFP) cada seis meses en: <ul style="list-style-type: none"> - Personas con cirrosis, independientemente de la edad u otros factores de riesgo. (<i>Recomendación sólida, evidencia de baja calidad</i>) - Personas con antecedentes familiares de CHC. (<i>Recomendación sólida, evidencia de baja calidad</i>) - Mayores de 40 años (en ocasiones en menor edad según la incidencia regional de CHC) sin indicios clínicos de cirrosis (o APRI \leq 2) y con ADN-VHB > 2 000 UI/ml (si se dispone de análisis del ADN-VHB). (<i>Recomendación condicional, evidencia de baja calidad</i>)
--	--

CAPÍTULO 10: PREVENCIÓN

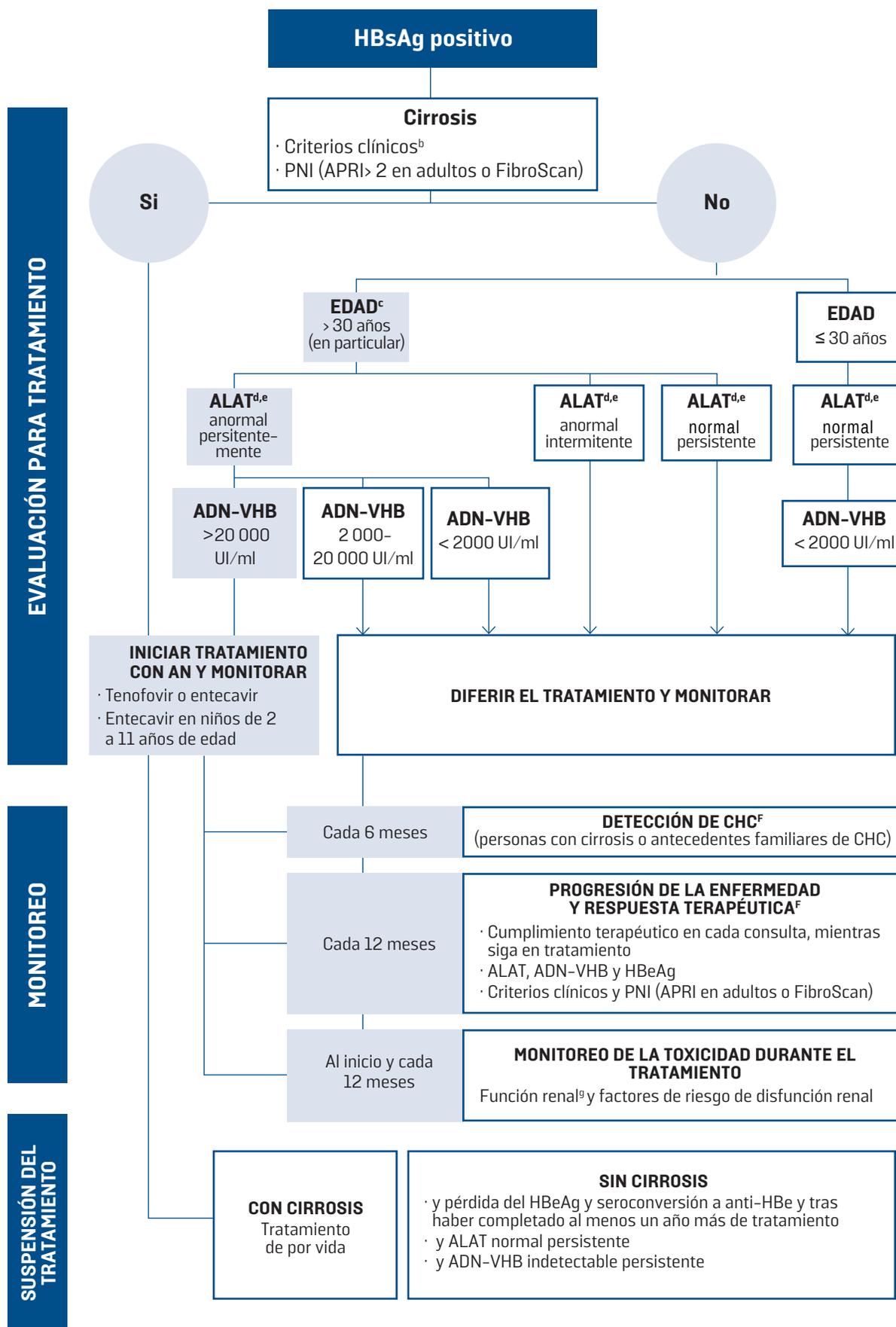
10.1. Vacunación contra la hepatitis B en recién nacidos y lactantes

Recomendaciones existentes en lactantes y recién nacidos¹	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los lactantes deben recibir su primera dosis de vacuna contra la hepatitis B lo antes posible después del parto (preferentemente en un plazo de 24 horas), seguida de dos o tres dosis. <p>¹OMS. Hepatitis B vaccines. <i>Wkly Epidemiol Rec</i> 2009; 84: 405-20.</p>
---	---

10.2. Prevención de la transmisión del VHB de la madre al hijo con antivirales

	<ul style="list-style-type: none"> • En las embarazadas infectadas únicamente por el VHB, las indicaciones del tratamiento son idénticas a las consignadas para otros adultos, y se recomienda usar tenofovir. No se hace ninguna recomendación sobre el uso habitual de antivirales para prevenir la transmisión del VHB de la madre al hijo.
Recomendaciones existentes en embarazadas y mujeres lactantes infectadas por el VIH²	<ul style="list-style-type: none"> • En las embarazadas y mujeres lactantes infectadas por el VIH (incluido primer trimestre de la gestación y mujeres en edad fértil), se recomienda como tratamiento antirretroviral de primera línea administrar una vez al día una combinación en dosis fijas de tenofovir + lamivudina (o emtricitabina) + efavirenz. Esta recomendación se aplica tanto al tratamiento de por vida como al tratamiento antirretroviral iniciado como prevención de la transmisión de la madre al hijo y suspendido posteriormente. (Recomendación sólida, evidencia de calidad baja o moderada) <p>² Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2013. Estas directrices se actualizarán en el año 2015.</p>

Algoritmo de recomendaciones de la OMS sobre tratamiento de la hepatitis B crónica^a



ADN: ácido desoxirribonucleico; ALAT: alanina-aminotransferasa; AN: análogos nucleosídicos o nucleotídicos; APRI: índice de cociente ASAT/plaquetas; ASAT: aspartato-aminotransferasa; CHC: carcinoma hepatocelular; PNI: pruebas no invasivas; VHB: virus de la hepatitis B.

^a Definida como persistencia del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) durante seis meses o más. El algoritmo no recoge todas las situaciones posibles, sino únicamente las principales categorías de tratamiento y seguimiento. Las recomendaciones específicas para entornos sin acceso a las pruebas de ADN-VHB se aportan en los capítulos correspondientes.

^b Signos clínicos de cirrosis descompensada: hipertensión portal (ascitis, hemorragia por varices esofágicas y encefalopatía hepática), coagulopatía o insuficiencia hepática (ictericia). Otros signos clínicos de hepatopatía avanzada o cirrosis pueden ser: hepatomegalia, esplenomegalia, prurito, cansancio, artralgias, eritema palmar y edema.

^c La edad de corte en > 30 años no es una cifra absoluta; algunos menores de 30 años con hepatitis B crónica pueden cumplir también los criterios para recibir tratamiento antiviral.

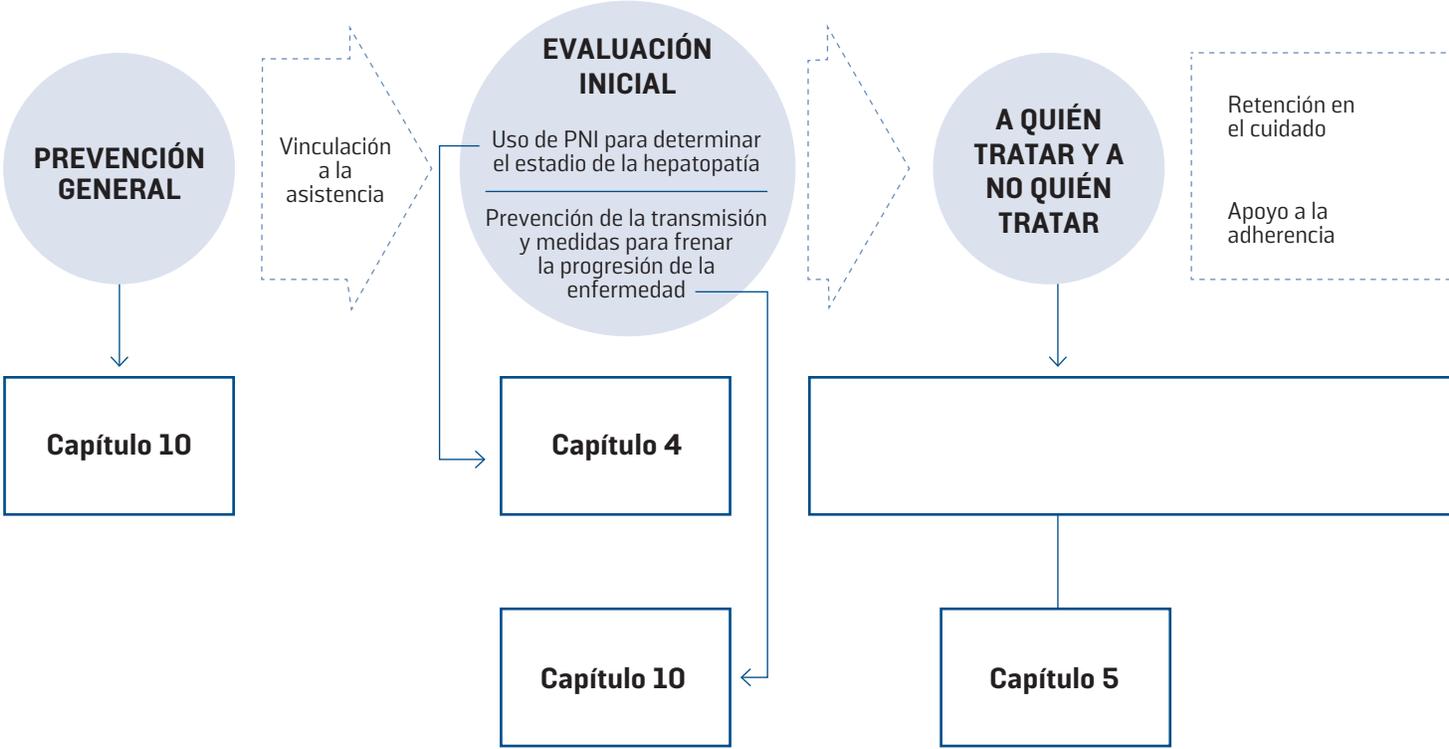
^d La concentración de ALAT fluctúa en las personas con hepatitis B crónica, por lo que es preciso hacer un seguimiento longitudinal para determinar la tendencia. Como límite superior de la normalidad (LSN) suele considerarse una concentración < 30 U/l en los hombres y 19 U/l en las mujeres, si bien en cada caso deben aplicarse los intervalos normales correspondientes al laboratorio local. Se considera que existen valores anormales o normales persistentes cuando al menos tres determinaciones de ALAT se sitúan por encima o por debajo del LSN en intervalos no especificados durante un período de 6 a 12 meses o en intervalos predefinidos durante un período de 12 meses.

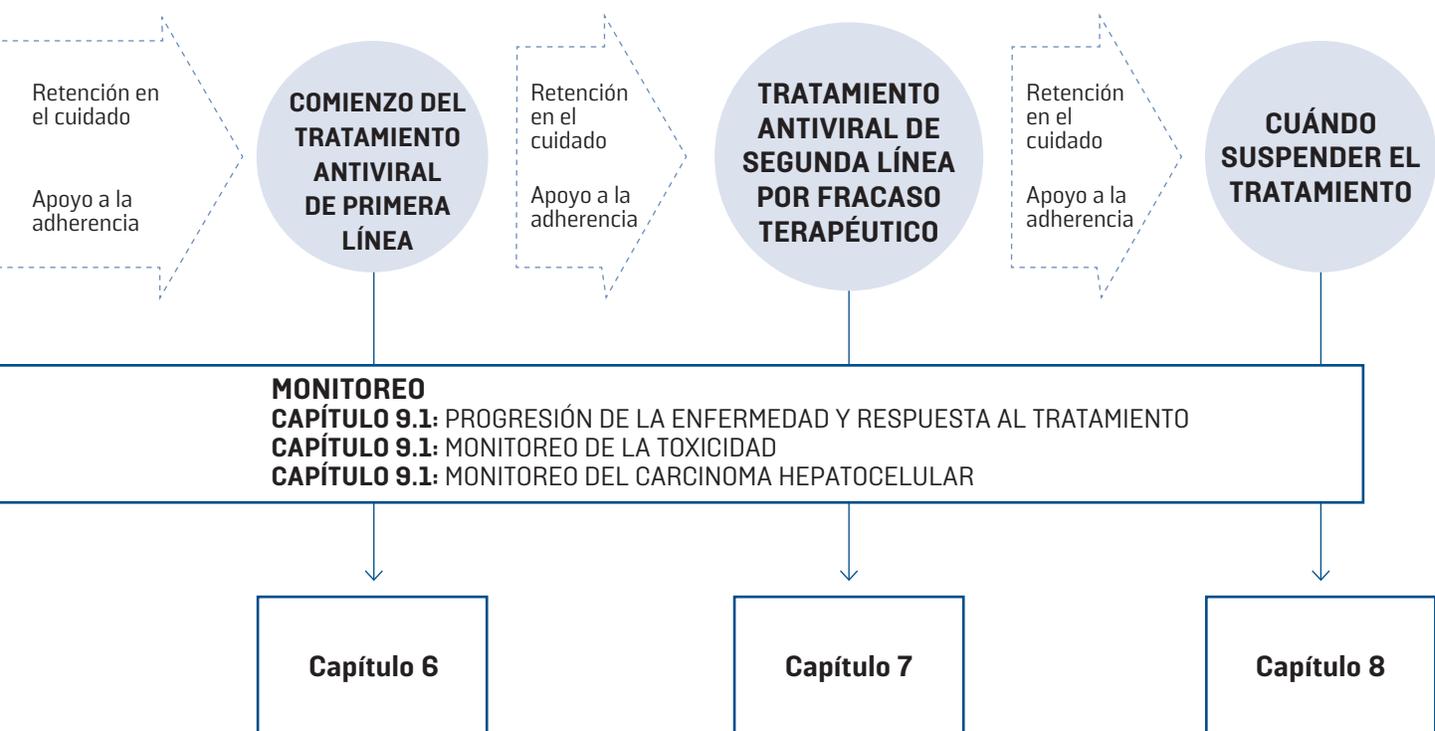
^e Si no se dispone de pruebas para medir el ADN-VHB, la conveniencia del tratamiento puede determinarse a partir de valores de ALAT anormales persistentes, pero en estos casos es preciso descartar otras causas frecuentes de elevación persistente de los valores de ALAT, como tolerancia alterada a la glucosa, dislipidemia y esteatosis hepática.

^f Todas las personas con hepatitis B crónica deben someterse a vigilancia periódica de la actividad o progresión de la enfermedad y detección del carcinoma hepatocelular, y tras suspender el tratamiento por sí presentaran indicios de reactivación. Puede estar indicado un seguimiento más frecuente en los pacientes con hepatopatía más avanzada, durante el primer año de tratamiento o en caso de dudas sobre el cumplimiento terapéutico, así como los que presenten ALAT anormal y cifras de ADN-VHB > 2 000 UI/ml y todavía no estén recibiendo tratamiento.

^g Antes de iniciar el tratamiento, deben evaluarse la función renal (concentración sérica de creatinina, filtración glomerular, tiras reactivas de proteinuria y glucosuria) y los factores de riesgo de disfunción renal (cirrosis descompensada, ClCr < 50 ml/min, hipertensión mal controlada, proteinuria, diabetes descontrolada, glomerulonefritis activa, trasplante de órganos sólidos, mayor edad, IMC < 18,5 kg/m² [o peso corporal < 50 kg], tratamiento concomitante con fármacos nefrotóxicos o un inhibidor de la proteasa [IP] potenciado para el VIH). El seguimiento debe ser más frecuente en los pacientes con mayor riesgo de disfunción renal.

Estructura de las directrices a lo largo del proceso continuo de la atención





1. INTRODUCCIÓN

1.1. Metas y objetivos

Existen directrices para el tratamiento de la infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) formuladas por organizaciones médicas nacionales e internacionales, pero atañen principalmente al tratamiento de las personas que viven en países de ingresos altos. En el 2014, la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió sus primeras directrices terapéuticas basadas en la evidencia para las personas con hepatitis C en los países de ingresos bajos y medianos (PIBM) [1]. Las presentes directrices son las primeras de la OMS sobre prevención, atención y tratamiento de la hepatitis B crónica, definida como persistencia del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) durante seis meses o más. Proporcionan un marco para desarrollar o reforzar los programas de tratamiento de la hepatitis B en los PIBM, pero son también pertinentes para algunos países de ingresos altos [2]. Aunque la mayor parte de las recomendaciones están relacionadas con el tratamiento, hay también recomendaciones para todo el proceso continuo de la atención: evaluación, seguimiento y cuidados generales. Estas recomendaciones se actualizarán y revisarán según corresponda.

Varios temas clave no han quedado incluidos en el alcance de estas directrices, pero está previsto que se contemplen en directrices futuras, así como en las directrices unificadas sobre infección crónica por VHB y VHC cuya publicación está planificada para el año 2016. Además de incorporar las recomendaciones terapéuticas actuales, estas directrices incluirán algoritmos de diagnóstico de hepatitis B y C y estrategias sobre quiénes deben someterse a las pruebas de detección; abordaje de la hepatopatía avanzada; y diagnóstico y tratamiento de las hepatitis agudas B y C. El uso de interferón (IFN) o interferón pegilado (pegIFN)^a como tratamiento antiviral no se tuvo en cuenta para estas directrices. Aunque el tratamiento con IFN tiene algunas ventajas, como su duración finita y posiblemente una mayor tasa de desaparición del HBsAg, el uso de IFN es menos factible en entornos con recursos limitados, pues debe administrarse mediante inyección, es costoso, incómodo de usar, peor tolerado y requiere estrecha vigilancia. Además, el IFN está contraindicado en los menores de 1 año y las embarazadas.

1.2. Directrices y materiales de la OMS relacionados

Estas directrices sobre el manejo clínico de la hepatitis B crónica tienen por objeto complementar las orientaciones existentes de la OMS sobre prevención primaria de la hepatitis B mediante vacunación contra la hepatitis B y mejora de la seguridad de la sangre y las inyecciones, así como las orientaciones destinadas a consumidores de drogas intravenosas (CDIV) y otros grupos vulnerables, incluidos los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las orientaciones existentes de la OMS comprenden: prevención de la infección perinatal y en la primera infancia por VHB mediante vacunación contra la hepatitis B de los lactantes [3]; tratamiento de las

^a En estas directrices, IFN y pegIFN hacen referencia a IFN- α y pegIFN- α , respectivamente.

personas coinfectadas por VHB/VIH según las directrices unificadas de tratamiento antirretroviral, que se actualizarán en el 2015 [4]; medidas preventivas, como la vacunación de rescate en poblaciones clave afectadas [5], como CDIV, hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres y profesionales del sexo, entre otras [6-8], y prevención de la infección por VHB en entornos de atención de la salud [9-11]. El uso de intervenciones destinadas a reducir el consumo de alcohol para frenar la progresión de la hepatopatía se recomienda en las recientes directrices de la OMS para el tratamiento de la hepatitis C [1]. Las nuevas recomendaciones de la OMS sobre el uso de jeringas autoinutilizables en los servicios de vacunación, y dispositivos de inyección con diseño de protección (como las jeringas sin posibilidad de reutilización y los dispositivos que evitan las heridas punzocortantes) para las inyecciones terapéuticas, se publicarán a principios del 2015.

1.3. Público destinatario

Estas directrices están dirigidas principalmente a los encargados de formular políticas en los ministerios de salud de los PIBM para ayudar a elaborar políticas y planes nacionales de prevención y tratamiento de la hepatitis B, así como directrices específicas de tratamiento en cada país. Además, es de esperar que los organismos no gubernamentales y los profesionales de la salud que organizan los servicios de detección y tratamiento de la hepatitis B se sirvan de estas directrices para definir los elementos necesarios en tales servicios. Estas directrices constituirán asimismo un recurso útil para los clínicos que atienden a las personas con hepatitis B crónica.

1.4. Principios rectores

El objetivo último de la OMS es alcanzar el grado más alto posible de salud para todas las personas. Estas directrices se han formulado teniendo en mente este principio y la Declaración Universal de Derechos Humanos de las Naciones Unidas [12]. Las personas con hepatitis viral pueden proceder de grupos vulnerables o marginados con acceso limitado a la atención de salud apropiada, y estar sujetas a estigma y discriminación. Por consiguiente, es esencial que estas directrices y las políticas derivadas de ellas incorporen los derechos humanos básicos, como el derecho a la confidencialidad y la toma fundamentada de decisiones a la hora de decidir si someterse a las pruebas de detección o recibir tratamiento para la infección por VHB.

Enfoque de salud pública

De conformidad con las orientaciones existentes de la OMS sobre el VIH, estas directrices se basan en un enfoque de salud pública para ampliar el uso de tratamiento antiviral de la infección por VHB [13]. Este enfoque de salud pública procura garantizar el mayor acceso posible a la población a servicios de alta calidad, a partir de una aproximación simplificada y estandarizada, y lograr un equilibrio entre aplicar los procedimientos asistenciales de mayor eficacia demostrada y la factibilidad a gran escala en entornos con recursos limitados.

Promoción de los derechos humanos y equidad en el acceso a la atención de la salud

El acceso a la atención de la salud es un derecho humano básico, aplicable por igual a hombres, mujeres y niños, con independencia de su sexo, raza, preferencias sexuales, situación socioeconómica o comportamientos, incluido el consumo de drogas. La promoción de los derechos humanos y la equidad en el acceso a las medidas de prevención, tratamiento, atención y apoyo frente a la hepatitis B son principios rectores centrales de estas directrices. Las personas infectadas por el VHB pueden proceder de grupos vulnerables por mala situación socioeconómica, acceso limitado a la atención de salud apropiada, o pertenencia a grupos marginados o estigmatizados como CDIV, hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres, migrantes, pueblos indígenas o presidiarios. En general, los programas de tratamiento de la hepatitis B deben garantizar que dicho tratamiento sea accesible a las personas con enfermedad más avanzada, que son quienes más lo necesitan, así como embarazadas, niños y grupos vulnerables, y que el tratamiento se proporcione en un ambiente que reduzca al mínimo el estigma y la discriminación. Siempre debe obtenerse el consentimiento fundamentado o "informado"; especialmente para la prueba del VHB, pero también para iniciar el tratamiento antiviral. Deben implantarse asimismo las garantías pertinentes para preservar la confidencialidad.

Es posible que algunos países deban afrontar retos considerables al intentar poner en práctica estas recomendaciones para la atención y el tratamiento de las personas con hepatitis B crónica, en el contexto de las limitaciones de los recursos y sistemas de salud. Un reto clave puede ser la asignación de prioridad a la necesidad de garantizar el acceso al tratamiento a los pacientes con enfermedad más avanzada. Cada país deberá planificar su propio método para conseguir que no se vean perjudicados otros programas asistenciales y terapéuticos, como los antirretrovirales para la infección por el VIH, y que el acceso ampliado sea justo y equitativo.

Prestación de servicios

La prestación de servicios de detección, atención y tratamiento de calidad a las personas con hepatitis B crónica requiere la participación de profesionales adecuadamente capacitados y establecimientos apropiados para el seguimiento periódico de los pacientes, en especial de los que estén recibiendo tratamiento. Los requisitos que debe cumplir un establecimiento para proporcionar tratamiento frente al VHB dependen del entorno, pero por lo general se requiere acceso a un laboratorio de análisis clínicos para el seguimiento de la respuesta al tratamiento y un suministro suficiente de medicación. La disponibilidad de servicios analíticos operativos sometidos a un sistema de gestión de la calidad es esencial para obtener resultados analíticos de calidad. La protección de la confidencialidad y un enfoque no coercitivo son principios fundamentales de las prácticas clínicas correctas.

Aplicación basada en el contexto local

La aplicación de las recomendaciones contenidas en estas directrices debe contemplar el contexto local, por ejemplo, en relación con los siguientes aspectos nacionales: características epidemiológicas del VHB, sistemas de salud y capacidad

de los laboratorios, sistemas de suministro de medicamentos y otros productos básicos, disponibilidad de recursos económicos, organización y capacidad del sistema de salud, y relación costo efectividad prevista de las diversas intervenciones. En el capítulo 12 se abordan las cuestiones de toma de decisiones y planificación para la elaboración de programas de tratamiento de la hepatitis, así como las consideraciones a la hora de aplicar las recomendaciones clave de interés para los directores de los programas nacionales.

2. METODOLOGÍA Y PROCESO DE FORMULACIÓN DE LAS DIRECTRICES

2.1. Proceso de formulación de directrices de la OMS

Estas directrices de la OMS se formularon siguiendo las recomendaciones para directrices ordinarias descritas en el manual de la OMS para la elaboración de directrices del año 2012 [1]. Para este proceso se siguió el sistema GRADE de valoración, desarrollo y evaluación de directrices [2-11] (cuadros 2.1 y 2.2). Se constituyó un Grupo de Elaboración de Directrices en el que debían estar representados los diversos colectivos interesados: miembros de las agrupaciones de enfermos con hepatitis crónica, grupos de promoción de la causa, investigadores, profesionales clínicos y directores de programa. Se tuvo también en cuenta la representación geográfica y el equilibrio entre sexos a la hora de seleccionar a los miembros del Grupo. Hubo un proceso inicial de planificación y definición del alcance con el fin de formular preguntas relativas a todo el continuo asistencial y terapéutico de la hepatitis B de mayor pertinencia para los PIBM, y determinar los resultados considerados de importancia para los pacientes. Estas preguntas se estructuraron en el formato PICO (población, intervención, comparación, resultados), y para cada pregunta de investigación se identificaron los correspondientes resultados de importancia para los pacientes (véanse las preguntas PICO en el apéndice 1 en línea). A continuación, se procedió a refinar y clasificar estos resultados por su importancia para la población de pacientes [3].

Se encargaron de forma externa revisiones sistemáticas y metanálisis de la bibliografía para abordar las preguntas de investigación y los resultados de importancia para los pacientes. Los criterios de inclusión y exclusión de la bibliografía (p. ej., diseño del estudio, tamaño muestral, duración del seguimiento) para las revisiones se basaron en los datos necesarios y disponibles para responder a las preguntas de investigación. Las estrategias de búsqueda y los resúmenes de datos se aportan en el apéndice 2 en línea.

La calidad de los datos se evaluó en virtud de una serie de criterios para reducirla o elevarla. Se consideraron factores que reducían la calidad de los datos como los siguientes: a) riesgo de sesgo (según la herramienta Cochrane de evaluación del riesgo de sesgo), incluido el sesgo de publicación; b) incongruencia o heterogeneidad de los datos; c) carácter indirecto (por corresponder a una población diferente de la considerada); y d) imprecisión. Por el contrario, la calidad de los datos se elevaba si no había ningún factor de reducción de la calidad y, además, cumplían cualquiera de los tres criterios siguientes: a) gran magnitud del efecto; b) relación entre dosis y respuesta; o c) factores de confusión residuales verosímiles (es decir, cuando cabe la posibilidad de que los sesgos de un estudio estén reduciendo el efecto estimado aparente de la intervención). Según la puntuación de los datos disponibles, la calidad de estos se clasificó como alta, moderada, baja o muy baja (cuadro 2.1). Los valores resumidos de calidad de la evidencia para abordar cada resultado se introdujeron en el programa informático de perfilado GRADEpro 3.6 (véase el apéndice 2 en línea).

RECUADRO 2.1 Método de valoración de la calidad de los datos y solidez de las recomendaciones según el sistema GRADE

El sistema GRADE valora por separado la calidad de los datos disponibles y la solidez de una recomendación.

La **calidad de la evidencia** se define como la confianza en que las estimaciones comunicadas del efecto sean suficientes para respaldar una recomendación dada. El sistema GRADE clasifica la calidad de los datos como alta, moderada, baja y muy baja [4-10]. La calidad de los ensayos comparativos aleatorizados se considera en principio alta, pero puede verse rebajada por distintos motivos, como riesgo de sesgo, incongruencia de los resultados entre distintos estudios, carácter indirecto de los datos, imprecisión y sesgo de publicación. La calidad de los estudios de observación se considera en principio baja, pero puede verse mejorada si la magnitud del efecto terapéutico es muy grande, si existen múltiples estudios que corroboran el mismo efecto, si los datos apuntan a una relación entre dosis y efecto o si todos los sesgos verosímiles tienden a subestimar el efecto [10]. Cuanto mayor sea la calidad de los datos, mayor será la probabilidad de hacer una recomendación sólida.

La **solidez de una recomendación** refleja en qué medida el Grupo de Elaboración de Directrices está convencido de que los efectos deseados de una recomendación pesarán más que sus posibles efectos indeseables. La solidez depende de los siguientes factores: calidad de los datos disponibles, balance entre beneficios y riesgos, valores y preferencias, empleo de recursos y factibilidad de la intervención (cuadro 2.2).

El sistema GRADE clasifica la solidez de una recomendación en dos categorías: "sólida" y "condicional" [11]. Si una recomendación es sólida, significa que el Grupo de Elaboración de Directrices está convencido de que los efectos deseados de seguir la recomendación superarán a sus efectos indeseables. En el caso de las recomendaciones condicionales, en cambio, el Grupo de Elaboración de Directrices llegó a la conclusión de que los efectos deseados de seguir la recomendación probablemente superarán a sus efectos indeseables, pero no está seguro de ello. Las implicaciones de una recomendación condicional son que, aun cuando la mayoría de las personas o entornos adoptarán la recomendación, otros no lo harán o lo harán solo en determinadas condiciones.

Entre los motivos para hacer una recomendación condicional cabe mencionar lo siguiente: ausencia de datos de alta calidad, estimación imprecisa de resultados, incertidumbre con respecto a cómo valoran los individuos los resultados, efectos beneficiosos pequeños y efectos beneficiosos que pueden no compensar los costos (incluidos los costos de poner en práctica la recomendación).

CUADRO 2.1 Categorías GRADE de calidad de la evidencia [4–10]

Calidad	Justificación
Alta	Es muy improbable que nuevas investigaciones cambien nuestro grado de confianza en la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que nuevas investigaciones afecten de forma importante a nuestro grado de confianza en el efecto.
Baja	Es probable que nuevas investigaciones aporten una estimación del efecto y probablemente cambien la estimación.
Muy baja	Toda estimación del efecto es sumamente incierta.

CUADRO 2.2 Dominios clave considerados para determinar la solidez de las recomendaciones

Dominio	Justificación
Beneficios y riesgos	Es preciso sopesar los efectos deseados (beneficios) y los efectos indeseables (riesgos). Cuanto más superen los beneficios a los riesgos, mayor será la probabilidad de establecer una recomendación sólida.
Valores y preferencias (aceptabilidad)	Si la recomendación tiene probabilidad de aceptarse ampliamente o ser muy valorada, es más probable que se establezca una recomendación sólida. Si hay motivos poderosos para creer que la medida recomendada tiene escasa probabilidad de aceptarse, es más probable que se establezca una recomendación condicional.
Costos e implicaciones financieras (uso de recursos)	Cuanto menores sean los costos (en dinero, infraestructuras, material o recursos humanos) y mayor la costoefectividad, mayor será la probabilidad de establecer una recomendación sólida.
Factibilidad	Si una intervención es realizable en un entorno donde se espera la máxima repercusión, una recomendación sólida es más probable.

En la reunión del Grupo de Elaboración de Directrices celebrada en junio del 2014, para cada una de las preguntas PICO (véase el apéndice 1 en línea) se presentaron los resultados de las revisiones sistemáticas y los perfiles de la evidencia (véase el apéndice 2 en línea), y se procedió a su examen para confirmar que había entendimiento y acuerdo en cuanto a criterios de evaluación. También se tuvieron en cuenta la disponibilidad de medicación y los costos de las pruebas diagnósticas y medicamentos, según los datos disponibles y las presentaciones de ponentes externos invitados. Acto seguido se formularon las recomendaciones con base en la calidad global de la evidencia, además de otras consideraciones, como el balance entre beneficios y riesgos, los valores y preferencias, y la implicación de recursos (cuadro 2.2). Para estas directrices, sin embargo, no se llevó a cabo ninguna encuesta formal sobre la aceptabilidad de las intervenciones propuestas entre pacientes o profesionales de la salud. Se evaluaron únicamente mediante debate entre los miembros del Grupo de Elaboración de Directrices. La solidez

de las recomendaciones se calificó como "sólida" (si el grupo estaba convencido de que los beneficios de la intervención superan a los riesgos) o "condicional" (si el grupo consideraba que los beneficios de la intervención probablemente superan a los riesgos). A continuación, el Grupo en pleno se ocupaba de formular las recomendaciones y concluir su redacción. Posteriormente se evaluaban las necesidades de ejecución y se identificaban las áreas y temas que precisaban de investigación adicional.

Las recomendaciones finales se acordaron por consenso durante una teleconferencia celebrada en julio del 2014. Después de tratar todas las observaciones y preguntas de los miembros del Grupo de Elaboración de Directrices, se preparó una primera versión del documento que se distribuyó a todos ellos. Los cambios sugeridos se incorporaron a una segunda versión, que se envió nuevamente al Grupo de Elaboración de Directrices, así como al Comité Directivo de la OMS y los expertos revisores externos. Se procedió a una última revisión de este documento para tener en cuenta sus observaciones, pero ya sin modificación de las recomendaciones ni del alcance.

2.2. Funciones

El Grupo de Elaboración de Directrices ayudó a formular las preguntas PICO (véase el apéndice 1 en línea), examinó los perfiles de datos (véase el apéndice 2 en línea), formuló y acordó la redacción de las recomendaciones, y examinó todas las versiones del documento de directrices. Los expertos revisores externos examinaron la versión inicial del documento de directrices, aportaron comentarios y sugirieron cambios de redacción.

La metodóloga de las directrices se aseguró de que el marco GRADE se aplicara adecuadamente durante todo el proceso de elaboración de las directrices. Ello incluía una revisión de las preguntas PICO, para garantizar la exhaustividad y la calidad de las revisiones sistemáticas, y la preparación de perfiles de datos y tablas de toma de decisiones. Además, la metodóloga orientó al Grupo de Elaboración de Directrices a la hora de formular la redacción y la solidez de las recomendaciones.

2.3. Gestión de los conflictos de intereses

De conformidad con la política de la OMS, todos los miembros del Grupo de Elaboración de Directrices y revisores expertos tuvieron que rellenar y presentar un formulario de la OMS de declaración de intereses (incluida participación en comisiones asesoras y de consultoría, apoyo a la investigación e inversión financiera) y, en su caso, también proporcionar un resumen de actividades e intereses de investigación. La Secretaría de la OMS examinó y evaluó posteriormente las declaraciones presentadas por cada miembro, y en la reunión de junio del 2014 presentó un resumen al Grupo de Desarrollo de Directrices (véase el apéndice 3 en línea). La Secretaría de la OMS consideró financiamiento significativo y predominante por parte de una única empresa cuyo fármaco estaba considerándose para el tratamiento de la hepatitis B (tenofovir de Gilead Sciences). La Secretaría no halló ningún caso donde hubiera circunstancias excluyentes de pertenencia a una comisión asesora, percepción de honorarios de consultoría o apoyo económico a través de subvenciones

para investigación por parte de una empresa farmacéutica. Un miembro había recibido de Gilead una subvención para investigación, pero para un proyecto de tamizaje comunitario no relacionado con el tratamiento. La Secretaría, por consiguiente, llegó a la conclusión de que no debía excluirse a ningún miembro de participar activamente en la formulación de recomendaciones durante la reunión. En cuanto al grupo de revisores externos, la Secretaría de la OMS comprobó que había habido una declaración transparente de intereses económicos, y no consideró necesario excluir a ningún revisor externo del proceso de arbitraje.

2.4. Difusión de las directrices y seguimiento de su aplicación

El lanzamiento de las directrices está previsto en marzo del 2015, con motivo de la reunión anual de la Asociación Asia-Pacífico para el Estudio del Hígado, que reúne a unos 5 000 profesionales involucrados en la atención de hepatitis. Las directrices estarán también accesibles en el sitio web de la OMS con enlaces a otras páginas relacionadas, y traducidas a los idiomas oficiales de las Naciones Unidas. El personal de la Secretaría trabajará con las personas de contacto para hepatitis en las Oficinas Regionales de la OMS con el fin de garantizar la difusión a las representaciones de la OMS y ministerios de salud en los distintos países, así como los principales centros colaboradores a nivel internacional, regional y nacional (p. ej., sociedad civil, fundaciones, donantes) y los programas nacionales. Está previsto crear otras herramientas para brindar apoyo a la aplicación en los países.

La aplicación de estas directrices se evaluará mediante el número de países que las incorporen a sus directrices nacionales de tratamiento. Este dato se supervisará a través de la encuesta bienal que constituye la base para el informe de política mundial de la OMS sobre prevención y control de las hepatitis virales. En el futuro, la repercusión de las directrices se determinará supervisando el número de personas tratadas por hepatitis B crónica. En la actualidad, sin embargo, no existe todavía ningún sistema de vigilancia capaz de recopilar esta información a nivel nacional.

3. GENERALIDADES

3.1. Características epidemiológicas y carga de enfermedad

La hepatitis B es una infección causada por el virus de la hepatitis B (VHB), un virus de ADN con envoltura que infecta el hígado y produce inflamación y necrosis hepatocelular. La infección por VHB puede ser aguda o crónica, y en cuanto a gravedad puede ir desde una infección asintomática o enfermedad leve hasta una hepatitis grave o rara vez fulminante [1]. La hepatitis B aguda suele ser una enfermedad autolimitada caracterizada por inflamación aguda y necrosis hepatocelular, con una tasa de letalidad de 0,5-1% [1]. La hepatitis B crónica^a abarca todo un espectro patológico y se define como infección persistente por el VHB (presencia del antígeno de superficie del VHB [HBsAg] detectable en la sangre o suero durante más de seis meses), con o sin replicación viral activa asociada y signos de inflamación y lesión hepatocelular [1]. La edad es un factor clave para el riesgo de infección crónica (figura 3.1). La cronificación es frecuente tras la infección aguda en los recién nacidos (90% de los recién nacidos de madres con positividad para el antígeno e del VHB [HBeAg]) y los menores de 5 años (20-60%), mientras que rara vez ocurre (< 5%) cuando la infección se adquiere en la edad adulta [2,3]. En todo el mundo, la mayoría de las personas con hepatitis B crónica se infectaron al nacer o durante la primera infancia.

El espectro patológico y la evolución natural de la hepatitis B crónica son diversos. En algunas personas, la hepatitis B crónica es inactiva y no produce hepatopatía significativa. En otras, puede causar fibrosis hepática progresiva que lleva a cirrosis con hepatopatía terminal y un riesgo notablemente mayor de carcinoma hepatocelular, independiente de la presencia de cirrosis, por lo general muchos años después de la infección inicial [4]. Los estudios longitudinales de hepatitis B crónica no tratada revelan un riesgo acumulado del 8-20% de presentar cirrosis al cabo de cinco años [2-6]. En los pacientes con cirrosis, el riesgo anual de descompensación hepática se sitúa en torno al 20% [7], y la incidencia anual de carcinoma hepatocelular relacionado con la hepatitis B es alta, entre < 1% y 5% [7]. Sin tratamiento, los pacientes con cirrosis descompensada tienen mal pronóstico, con una tasa de supervivencia del 15-40% al cabo de cinco años [5,7,8]. Diversos factores dependientes del huésped y del virus —en especial la coinfección con VIH, VHC y VHD—, junto a otros cofactores como el consumo de bebidas alcohólicas, pueden aumentar el ritmo de progresión de la enfermedad y el riesgo de padecer un carcinoma hepatocelular [2,3,5,6].

Se calcula que en todo el mundo hay 2 000 millones de personas con signos de infección pasada o presente por el VHB, de las cuales 240 millones son portadoras crónicas del HBsAg [9]. La seroprevalencia específica por edad de HBsAg varía de modo considerable entre las distintas regiones geográficas, siendo la prevalencia mayor (> 5%) en el África subsahariana, el Asia oriental, ciertas zonas de la región balcánica, las Islas del Pacífico y la Cuenca del Amazonas en América del Sur. La prevalencia, en cambio, es inferior al 2% en regiones como América Latina central, América del Norte y Europa occidental (figura 3.2) [9]. En conjunto, casi la mitad de la población mundial vive en zonas de

^a En estas directrices, usamos el término "hepatitis B crónica" para referirnos a la infección crónica por el VHB.

elevada endemividad. En el 2015 se publicarán estimaciones actualizadas de la OMS sobre la carga de la hepatitis B crónica. La infección por el VHB puede presentarse como hepatitis B con o sin antígeno e (esto es, con HBeAg positivo o negativo). La prevalencia de enfermedad sin HBeAg ha ido aumentando durante el decenio pasado como resultado del envejecimiento de la población infectada por el VHB, y representa ya la mayor parte de los casos en algunas regiones geográficas, como Europa [10].

En todo el mundo, se calcula que cada año mueren unas 650 000 personas por complicaciones de la hepatitis B crónica [11]. En total, el VHB es responsable de alrededor de un 45% de los casos de carcinoma hepatocelular y un 30% de los casos de cirrosis, con porcentajes mucho mayores en los PIBM [11,12]. El carcinoma hepatocelular es una de las tres primeras causas de muerte en los hombres, especialmente en el Asia sudoriental [13]. En Asia y en la mayor parte de las demás regiones, la incidencia de carcinoma hepatocelular y cirrosis es baja entre los menores de 35 a 40 años, pero a partir de esa edad aumenta de manera exponencial [12]. En África [13], la Alaska occidental rural y la Amazonia, en cambio, la incidencia de carcinoma hepatocelular es también alta en la población infantil y los varones jóvenes infectados [12,13]. La infección por el VHB supone además una considerable carga económica en cuanto a años de vida perdidos por hepatopatía tanto en los países de ingresos altos como en los PIBM, y es el motivo por el que se realizan entre un 5 y 10% de los trasplantes de hígado [4,5].

Muchos países del mundo administran la vacuna contra la hepatitis B con una primera dosis al nacer o en la primera infancia [15]. Durante los últimos decenios, esta estrategia ha permitido reducir eficazmente la incidencia y la prevalencia de la hepatitis B en la mayor parte de las regiones en que la enfermedad era endémica [9,12], pero ello no repercutirá de forma importante en las tasas de hepatopatía terminal o carcinoma hepatocelular hasta 20 a 40 años después de haber introducido la vacunación universal de los lactantes.

FIGURA 3.1 Resultado de la infección por VHB según la edad en el momento de la infección

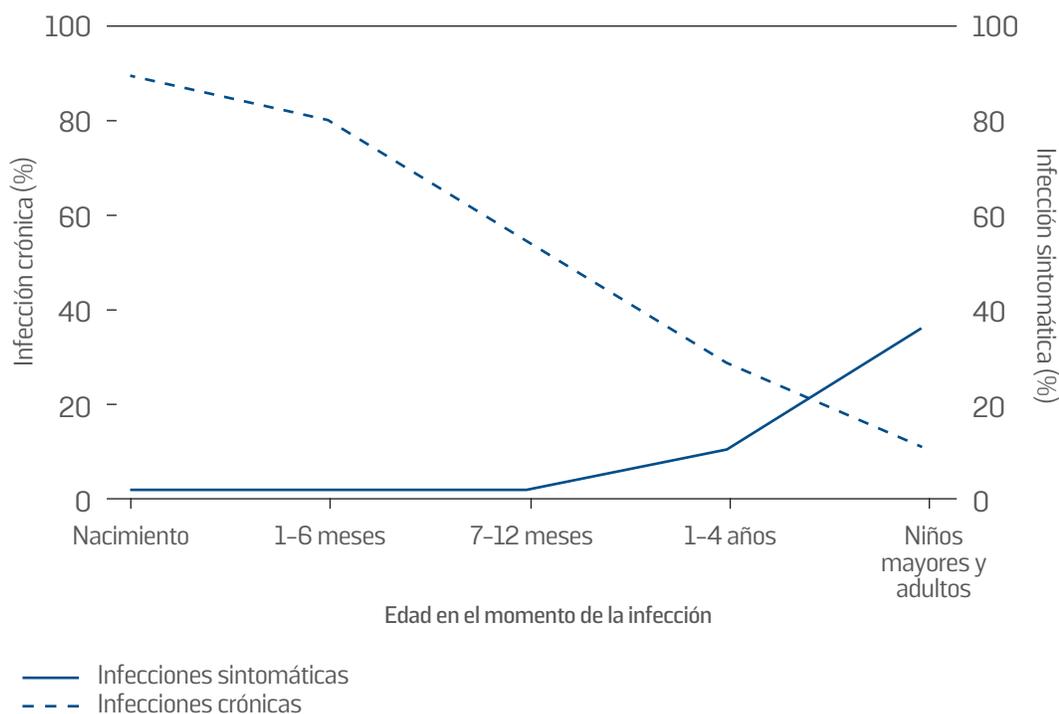
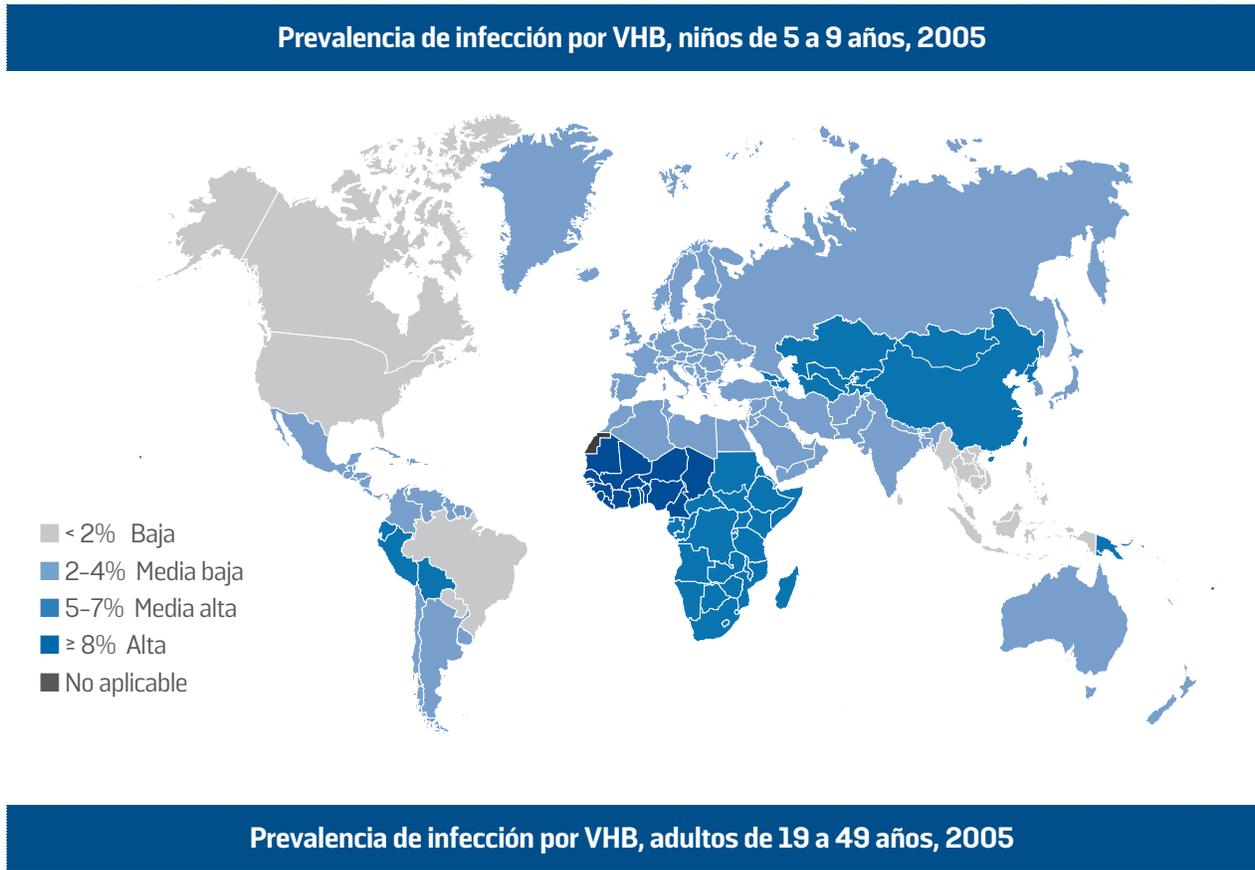


FIGURA 3.2 Distribución geográfica de la infección por VHB en todo el mundo [9]



3.2. Virología

El VHB, que pertenece a la familia de los hepadnavirus, es uno de los virus más pequeños que infectan al ser humano. Es un virus hepatótrofo que produce daño hepático mediante destrucción inmunomediada de las células hepáticas infectadas. El VHB es también un virus oncogénico reconocido que aumenta el riesgo de padecer carcinoma hepatocelular. Su genoma codifica los antígenos HBsAg y HBcAg, la polimerasa viral y la proteína HBx [16]. El virus circula en el suero sanguíneo en forma de pequeña partícula (42 nm) de doble cubierta, con un componente superficial (HBsAg) de la envoltura exterior y un *core* o componente central (HBcAg) de la nucleocápside interna. El ADN-VHB puede detectarse en el suero y se usa como indicador de la replicación viral. El HBeAg, a diferencia de los antígenos HBsAg y HBcAg, no es particulado, sino que se detecta como proteína soluble en el suero.

En todo el mundo se han identificado al menos nueve genotipos del VHB (de A a I), a partir de una diferencia superior al 8% en su secuencia genómica [16-18]. Se han descrito tasas más elevadas de carcinoma hepatocelular en las personas infectadas por los genotipos C y F (en comparación con los genotipos B o D), y en las infectadas por determinados subtipos del genotipo A encontrados en el África austral, si bien la exposición a aflatoxinas podría desempeñar un papel en el África subsahariana. El tratamiento antiviral es eficaz por igual y la vacuna contra la hepatitis B protege frente a todos los genotipos del VHB. En pacientes con hepatitis B crónica y HBeAg negativo se han identificado diversas mutaciones naturales en la región *precore* ("mutantes *precore*") que bloquean la síntesis del HBeAg [19]. El genotipo del VHB influye en la prevalencia de mutaciones *precore*, pero no está clara cuál pueda ser la importancia funcional de estas mutaciones para la hepatopatía.

3.3. Transmisión

El VHB se transmite predominantemente por exposición percutánea o mucosa a la sangre y otros líquidos orgánicos infectados (como la saliva, el flujo menstrual, el flujo vaginal y el semen), todos ellos implicados como vehículos de transmisión humana [20]. La transmisión sexual de la hepatitis B puede ocurrir, especialmente, en los hombres no vacunados que tienen relaciones sexuales con otros hombres y en personas heterosexuales con múltiples parejas sexuales o que tienen contacto sexual con profesionales del sexo. La infección en la edad adulta produce hepatitis crónica en menos de un 5% de los casos. La transmisión del virus puede obedecer también a inoculación accidental de cantidades ínfimas de sangre u otros líquidos orgánicos en el transcurso de intervenciones médicas, quirúrgicas y odontológicas; uso de maquinillas de afeitarse u otros objetos contaminados con sangre infectada; uso de jeringas y agujas mal esterilizadas; inyección intravenosa o percutánea de drogas; tatuajes; perforaciones corporales (*piercing*); y acupuntura.

La *transmisión perinatal* es la vía principal de transmisión del VHB en muchas partes del mundo, y un factor importante de mantenimiento del reservorio de la infección en algunas regiones, en particular China y el Asia sudoriental. En ausencia de profilaxis, una gran proporción de las madres virémicas, especialmente las seropositivas para HBeAg,

transmiten la infección a sus hijos en el momento del parto o poco después [21]. El riesgo de infección perinatal aumenta también si la madre padece hepatitis B aguda en el segundo o tercer trimestre del embarazo o en un plazo de dos meses desde el parto. Aunque el VHB puede infectar al feto dentro del útero, la infección intrauterina parece ser poco frecuente y por lo general asociada a hemorragia prenatal y desgarro placentario. El riesgo de padecer infección crónica es del 90% en caso de infección perinatal (hasta los 6 meses de edad), pero disminuye al 20–60% cuando la infección se produce entre los 6 meses y los 5 años de edad [21,22] (figura 3.1).

La *transmisión horizontal* —en el hogar, intrafamiliar y especialmente entre niños— también es importante. Al menos un 50% de las infecciones en niños no pueden explicarse mediante transmisión de la madre al hijo, y en muchas regiones endémicas, antes introducir la vacunación neonatal, la prevalencia de hepatitis B era máxima en los niños de 7 a 14 años [23].

3.4. Evolución natural de la hepatitis B crónica

La evolución natural de la hepatitis B crónica es dinámica y compleja, y avanza de forma no lineal atravesando varias fases reconocibles (cuadro 3.1). Los términos "inmunotolerante", "inmunoactiva", "inmunocontrol" e "inmunoescape" se han usado con frecuencia para describir estas fases, pero se admite cada vez más que tales descripciones no están plenamente respaldadas por datos inmunológicos [24]. Las distintas fases tienen duración variable, no necesariamente son secuenciales y no siempre guardan relación directa con los criterios e indicaciones del tratamiento antiviral.

CUADRO 3.1 Fases de la hepatitis B crónica

Fase	Serología HBeAg	Características	Indicación del tratamiento
1. "Inmunotolerante"	HBeAg positivo	<ul style="list-style-type: none"> • Fase observada en muchos menores y adultos jóvenes con HBeAg positivo, especialmente entre los infectados al nacer • Replicación intensa del VHB (ADN-VHB > 200 000 UI/ml) • ALAT normal persistente • Afectación histológica mínima 	Tratamiento por lo general no indicado, pero es necesario el seguimiento
2. "Inmunoactiva" (hepatitis crónica con HBeAg positivo ^a)	HBeAg positivo; posible aparición de antiHBe	<ul style="list-style-type: none"> • ALAT anormal persistente o intermitente • Replicación intensa o fluctuante del VHB (ADN-VHB > 2 000 UI/ml) • Presencia de actividad necroinflamatoria histológica • Posible seroconversión de HBeAg a antiHBe, con normalización de ALAT que lleva a la fase inactiva de "inmunocontrol" 	Tratamiento quizás indicado
3. "Inmunocontrol" (hepatitis crónica inactiva; antes llamada "portador inactivo")	HBeAg negativo; antiHBe positivo	<ul style="list-style-type: none"> • ALAT normal persistente • Replicación del VHB escasa o indetectable (ADN-VHB < 2 000 UI/ml) • Riesgo reducido de cirrosis y carcinoma hepatocelular • Posibilidad de enfermedad sin HBeAg 	Tratamiento por lo general no indicado, pero es necesario el seguimiento por reactivación y carcinoma hepatocelular
4. "Inmunoescape" (hepatitis crónica sin HBeAg)	HBeAg negativo, con o sin anti-HBe positivo	<ul style="list-style-type: none"> • HBeAg negativo y anti-HBe positivo • ALAT anormal persistente o intermitente • Replicación moderada o intensa del VHB (ADN-VHB > 20 000 UI/ml) • Riesgo de enfermedad progresiva (fibrosis o cirrosis), especialmente en los ancianos 	Tratamiento quizás indicado
5. "Reactivación" (hepatitis crónica agudizada)	HBeAg positivo o negativo	<ul style="list-style-type: none"> • Puede ocurrir de forma espontánea o desencadenada por inmunodepresión (debida a quimioterapia, tratamiento inmunodepresor, infección por VIH o trasplante), desarrollo de resistencia a los antivirales o retirada del tratamiento antiviral • ALAT anormal • Replicación moderada o intensa del VHB • Posibilidad de serorreversión de HBeAg negativo a positivo • Alto riesgo de descompensación de la cirrosis 	Tratamiento aconsejado

^aNo todas las personas pasan a la fase inactiva tras la seroconversión del HBeAg. Hasta un 20% pueden progresar directamente de la fase inmunoactiva con HBeAg a la fase de inmunoescape con anti-HBe.

ADN-VHB: ácido desoxirribonucleico del virus de la hepatitis B; **HBeAg:** antígeno e del VHB; **ALAT:** alanina-aminotransferasa; **anti-HBe:** anticuerpos contra el antígeno e del VHB.

Fases de la hepatitis B crónica [3-7]

1. La fase "inmuntolerante" se da con mayor frecuencia en menores y adultos jóvenes con HBsAg positivo infectados de forma perinatal o en la primera infancia. Normalmente persiste hasta el comienzo de la edad adulta y puede durar unos 10 a 30 años tras la infección perinatal. Habitualmente se detecta el HBeAg en el suero, las cifras de ADN-VHB son altas (por lo general > 200 000 UI/ml), y los valores de alaninaaminotransferasa (ALAT) suelen ser normales o ligeramente elevados. Hay mínima inflamación hepática, progresión nula o lenta de la fibrosis y escasa desaparición espontánea del HBeAg.
2. Suele seguir una fase "inmunoactiva" de enfermedad inflamatoria activa con HBeAg positivo. La concentración sérica de ALAT suele ser anormal o fluctuante y se acompaña de una disminución variable de las cifras de ADN-VHB. Puede haber ya síntomas de hepatitis y signos histológicos más graves y evidentes de hepatitis y fibrosis. Esta fase puede durar desde unas semanas a varios años, y en ocasiones se acompaña de seroconversión completa de HBeAg positivo a presencia de anti-HBe. La tasa de seroconversión es mayor en los pacientes con elevación de las aminotransferasas séricas y en los infectados por virus de los genotipos D, A, F y, en Asia, B.
3. La fase de *inmunocontrol*, inactiva o no replicativa (antes llamada de portador inactivo) sigue a la seroconversión completa de HBeAg positivo a presencia de anti-HBe, que ocurre cada año en aproximadamente un 10-15% de las personas con HBeAg positivo. Una vez desaparecido el HBeAg, la enfermedad puede remitir, con progresión mínima de la fibrosis, normalización de los valores séricos de ALAT y cifras bajas o indetectables de ADN-VHB (< 2 000 UI/ml). La seroconversión del HBeAg en edad temprana, antes de que haya hepatopatía importante, confiere buen pronóstico, con un riesgo sustancialmente menor de cirrosis y cáncer hepático. Sin embargo, en una proporción de casos puede reaparecer la replicación viral activa.
4. Además de la hepatitis crónica con HBeAg, pueden presentar hepatitis crónica activa sin HBeAg ("*mutante de inmunoescape*") en torno a un 5-15% de las personas con HBeAg negativo y anti-HBe positivo en estado de portador inactivo [8,25,26]. En estas personas el HBeAg es indetectable (y los anticuerpos anti-HBe detectables) porque las mutaciones en la región del promotor de core basal o precore del genoma viral dan lugar a variantes del VHB que no expresan el antígeno HBeAg. Esto representa una fase posterior de la enfermedad, por lo general en personas mayores, y de evolución variable, con valores anormales o fluctuantes de ALAT sérica y ADN-VHB, alteraciones necroinflamatorias y progresión más rápida a cirrosis (tasa anual de 8-20%).
5. La reactivación del VHB puede ocurrir de forma espontánea o desencadenada por la quimioterapia antineoplásica u otros tratamientos inmunodepresores, y puede conducir a una hepatitis crónica agudizada mortal, para evitar lo cual se instaura un tratamiento de anticipación con análogos nucleosídicos o nucleotídicos (AN). La *infección oculta por VHB* (definida como persistencia hepática de ADN-VHB en personas con HBsAg indetectable en la sangre) puede reactivarse también en caso de administración prolongada de quimioterapia o tratamiento inmunodepresor. Los

pacientes con infección oculta pueden representar asimismo un foco importante de nuevas infecciones en los servicios de hemotransfusión en los PIBM con hepatitis B endémica, donde el HBsAg se usa como único marcador de infección en los donantes. En las personas que dan negativo para HBsAg y ADN-VHB, pero positivo para antiHBc, la enfermedad puede reactivarse si se administran inmunosupresores potentes.

3.5. Diagnóstico y estadificación

Es necesaria la evaluación sistemática de toda persona con HBsAg positivo para orientar el abordaje clínico y determinar la conveniencia del tratamiento [27,28]. Esta evaluación abarca: otros marcadores serológicos de infección por VHB (HBeAg); concentración de aminotransferasas como indicador de inflamación hepática; cuantificación del ADN-VHB; y determinación del grado de fibrosis hepática mediante pruebas no invasivas como aspartato-aminotransferasa (ASAT; para calcular el índice APRI), elastografía transitoria (FibroScan) o FibroTest.

Marcadores serológicos del VHB

Una infección previa por VHB se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti-HBs y anti-HBc. La inmunidad frente a la infección por VHB tras la vacunación se caracteriza por la presencia únicamente de anti-HBs. La hepatitis B crónica se define como persistencia del HBsAg durante más de seis meses. Recientemente, se ha propuesto la determinación cuantitativa de los valores de HBsAg para diferenciar los portadores inactivos de HBsAg de las personas con enfermedad activa [29].

HBeAg. Debe determinarse también si el paciente se halla en la fase de la infección con o sin HBeAg (cuadro 3.1), aun cuando ambas requieren vigilancia de por vida, pues el estado serológico puede variar en el transcurso del tiempo. En las personas con hepatitis B crónica, la presencia de HBeAg indica habitualmente replicación activa del VHB y elevada infecciosidad. Puede producirse una mejora espontánea tras la seroconversión del HBeAg a anti-HBe, con descenso de la replicación del VHB y normalización de las cifras de ALAT, lo cual comporta buen pronóstico y no requiere tratamiento. El HBeAg puede usarse también para vigilar la respuesta al tratamiento, puesto que en las personas con HBeAg positivo la seroconversión del HBeAg a antiHBe con carga viral indetectable del ADN-VHB de forma sostenida permite contemplar la posibilidad de suspender el tratamiento. Sin embargo, esto es poco frecuente incluso en personas tratadas con AN potentes. Algunas personas con HBeAg negativo presentan replicación activa del VHB, pero dan positivo a los anticuerpos anti-HBe y no producen HBeAg debido a la presencia de variantes del VHB o mutantes *precore*.

Evaluación virológica de la infección por VHB

Las concentraciones séricas de ADN-VHB cuantificadas mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR por su sigla en inglés) en tiempo real guardan correlación con la progresión de la enfermedad [27,28,30] y se usan para diferenciar la enfermedad activa sin HBeAg de la infección crónica inactiva, así como para las decisiones sobre tratamiento y vigilancia posterior. Las determinaciones seriadas durante algunos meses o más son

preferibles, pero sigue sin haber consenso con respecto al umbral por debajo del cual las concentraciones de ADN-VHB son indicativas de enfermedad "inactiva", y el umbral por encima del cual debe iniciarse el tratamiento [28]. Las concentraciones de ADN-VHB se usan igualmente para el seguimiento óptimo de la respuesta al tratamiento antiviral; su elevación puede ser indicativa de la aparición de variantes resistentes. Existen ya normas de la OMS sobre el modo de expresar las concentraciones de ADN-VHB [31,32]. Las concentraciones séricas de ADN-VHB deben expresarse en UI/ml para garantizar su comparabilidad; los valores expresados en copias/ml pueden convertirse a UI/ml con solo dividirlos entre 5, que es la conversión aproximada empleada en los ensayos más utilizados (es decir, 10 000 copias/ml = 2 000 UI/ml; 100 000 copias/ml = 20 000 UI/ml; 1 000 000 copias/ml = 200 000 UI/ml). En un mismo paciente debe usarse siempre el mismo ensayo para evaluar la eficacia del tratamiento antiviral. La disponibilidad de pruebas del ADN-VHB sigue siendo muy escasa en los entornos con recursos limitados.

Evaluación de la gravedad de la hepatopatía

Una valoración completa incluye la evaluación clínica de las características de la cirrosis y signos de descompensación; determinación en suero de bilirrubina, albúmina, ALAT, ASAT, fosfatasa alcalina (FAIc) y tiempo de protrombina; así como hemograma completo, incluido recuento plaquetario. Otras pruebas habituales son ecografía y determinación de alfafetoproteína (AFP) para la vigilancia periódica del carcinoma hepatocelular, y endoscopia para las varices esofágicas en los pacientes con cirrosis.

Enzimas hepáticas. Las cifras de aminotransferasas pueden fluctuar con el tiempo, y las determinaciones aisladas de ALAT y ASAT no indican el estadio de la enfermedad. Por lo general, la concentración de ALAT es mayor que la de ASAT, pero conforme la enfermedad progresa a cirrosis es posible que el cociente ASAT/ALAT se invierta. Entre las pruebas de función hepática de síntesis y de hipertensión portal se cuentan la determinación en suero de albúmina, bilirrubina, recuento plaquetario y tiempo de protrombina [27,28]. Un descenso progresivo de la albúmina sérica, el aumento de la bilirrubina y la prolongación del tiempo de protrombina son signos característicos de descompensación de la cirrosis.

Biopsia hepática. La biopsia hepática se ha usado para evaluar el grado de necroinflamación y fibrosis y para ayudar a tomar la decisión de tratar. Existen diversos métodos comprobados para calificar la histología y medir la actividad (necroinflamación) por separado del estadio (fibrosis). Entre las limitaciones de la biopsia, no obstante, cabe mencionar el error de muestreo, la subjetividad al informar, sus costos elevados, los riesgos de hemorragia y neumotórax, las molestias para el paciente y la necesidad de capacitación e infraestructura en países de ingresos bajos y medianos. Las características anatomopatológicas de la hepatitis B crónica en la biopsia hepática dependen del estadio de la enfermedad, de la respuesta inmunitaria del huésped y del grado de replicación viral.

Pruebas no invasivas (véase también el capítulo 4 "Evaluación no invasiva del estadio de la hepatopatía al inicio y durante el seguimiento"). Los métodos no invasivos para evaluar el estadio de la hepatopatía están reemplazando a la biopsia hepática y están validados en adultos con hepatitis B crónica. Pueden estimarse diversos marcadores sanguíneos

y séricos de fibrosis, como los índices APRI y FIB4, o marcadores comerciales como FibroTest, o realizar una elastografía de transición (FibroScan) para descartar la fibrosis avanzada [33-35].

3.6. Tamizaje

La mayor parte de las directrices internacionales recomiendan el tamizaje del HBsAg en diversos grupos de alto riesgo; a las personas en riesgo y sin inmunidad debe ofrecérseles la vacunación contra la hepatitis B. Estos grupos de riesgo son: contactos domésticos y sexuales de las personas con hepatitis B crónica, personas infectadas por el VIH, consumidores de drogas intravenosas (CDIV), hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres, profesionales del sexo, así como otros grupos (pueblos indígenas, presidiarios y transexuales). Los donantes de sangre u órganos deben someterse también a tamizaje del HBsAg y otros microbios patógenos de transmisión hemática, en conformidad con las recomendaciones de la OMS [36] para prevenir la transmisión del VHB, especialmente en los países de ingresos bajos y medianos. En los Estados Unidos y Europa, se recomienda asimismo el tamizaje poblacional de los inmigrantes procedentes de países en los que la hepatitis B es endémica [37,38]. En los países de ingresos bajos y medianos, la orientación sobre tamizaje del HBsAg es en la actualidad limitada [39]. La OMS está elaborando unas directrices unificadas sobre hepatitis B y C, cuya publicación está prevista en el 2016, que incluirán algoritmos diagnósticos y estrategias sobre quiénes deben someterse al tamizaje de la infección por VHB y VHC.

3.7. Prevención mediante la vacunación *(véase también el apartado 10.1 "Vacunación contra la hepatitis B en lactantes y recién nacidos" y el apartado 10.2 "Prevención de la transmisión del VHB de la madre al hijo con antivirales")*

Desde hace más de dos decenios disponemos de vacunas contra el VHB obtenidas por ingeniería genética. El esquema de vacunación primaria contra la hepatitis B consta tradicionalmente de tres dosis de vacuna. La vacunación de los lactantes y, en particular, la administración de la vacuna contra la hepatitis B en las 24 primeras horas después de nacer es eficaz en un 90-95% para prevenir la infección por VHB, así como para reducir la transmisión del VHB si va seguida de al menos otras dos dosis. La OMS recomienda la vacunación universal contra la hepatitis B de todos los lactantes, y que la primera dosis se administre cuanto antes después del parto [15]. Esta estrategia ha reducido de forma espectacular la prevalencia de hepatitis B crónica entre los niños pequeños en las regiones del mundo donde se han aplicado los programas universales de vacunación en la primera infancia. Existe una proporción (5-10%) de niños vacunados con respuesta deficiente a la vacunación, que de adultos seguirán siendo sensibles a la infección por el VHB.

En los países con endemidad intermedia o baja, una carga de morbimortalidad sustancial puede deberse a la infección aguda o crónica contraída por niños mayores, adolescentes y adultos. Los grupos destinatarios para la vacunación de rescate y otras estrategias preventivas son, entre otros, los adolescentes, los contactos domésticos y sexuales

de las personas con HBsAg positivo, y las personas en riesgo de infección por el VHB, como CDIV, hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres y personas con múltiples parejas sexuales.

3.8. Tratamiento antiviral

Aunque la infección por VHB puede prevenirse mediante la vacunación, es importante tratar a las personas con hepatitis B crónica y riesgo elevado de progresión, con el fin de reducir la considerable morbilidad asociada a la hepatitis B crónica. Durante los tres últimos decenios, los resultados del tratamiento han mejorado, primero con el interferón (IFN) tradicional y luego el interferón pegilado (pegIFN), y más recientemente con el advenimiento de los análogos nucleosídicos o nucleotídicos (AN). Actualmente son siete los fármacos antivirales aprobados para el tratamiento de la hepatitis B crónica en los países de altos ingresos y eficacia demostrada para frenar la progresión de la cirrosis, reducir la incidencia de carcinoma hepatocelular y mejorar la supervivencia a largo plazo: lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina, tenofovir, emtricitabina, IFN y pegIFN (cuadro 3.2). Aun cuando todos los AN actúan sobre la polimerasa del VHB, su mecanismo de acción difiere de unos a otros; el adefovir inhibe la activación de la transcripción inversa; la lamivudina, la emtricitabina y el tenofovir inhiben la síntesis del ADN viral de hebra negativa; y el entecavir inhibe tres pasos importantes de la replicación del VHB. Además de por su mecanismo de acción, también difieren en cuanto a farmacocinética, capacidad inhibidora y perfil de resistencia [40]. Aunque los AN son inhibidores eficaces de la replicación del VHB, rara vez curan la enfermedad o consiguen hacer desaparecer el HBsAg. Por consiguiente, en la actualidad la mayor parte de los pacientes requieren tratamiento prolongado con AN (en ocasiones, de por vida).

Las ventajas del tratamiento con AN sobre el IFN son sus escasos efectos secundarios y la administración en una sola dosis diaria por vía oral. Las principales ventajas del IFN con respecto a los AN son la ausencia de resistencia y la obtención de mayores tasas de desaparición de los antígenos HBeAg y HBsAg. Entre las desventajas del IFN, sin embargo, cabe señalar una tasa de respuesta inferior al 50% de los pacientes tratados, su elevado costo, su administración en inyección y sus frecuentes efectos secundarios, que impiden su uso en muchos casos, especialmente en entornos con recursos limitados. Existen además diversas contraindicaciones relativas y absolutas del IFN, como la presencia de hiperesplenismo y cirrosis descompensada, enfermedades tiroideas, enfermedades autoinmunitarias, coronariopatía grave, enfermedad de trasplante renal, embarazo, crisis convulsivas o enfermedades psiquiátricas, uso concomitante de ciertos fármacos, retinopatía, trombocitopenia y leucopenia. El IFN tampoco puede usarse en los menores de 1 año ni en las embarazadas.

Varios organismos internacionales han formulado directrices terapéuticas para la hepatitis B crónica [39–41], pero el cronograma óptimo del tratamiento sigue siendo aún objeto de debate. En general, el tratamiento se dirige a las personas con hepatitis B crónica e inflamación hepática moderada o importante, o fibrosis y replicación viral intensa, que son los que tienen mayor riesgo de progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular. En los

casos con inflamación o fibrosis leves, los efectos beneficiosos del tratamiento son menos evidentes. Si es posible suprimir la replicación del VHB, la reducción acompañante de la inflamación hepática crónica disminuye el riesgo de cirrosis y carcinoma hepatocelular, pero generalmente es preciso mantener el tratamiento de por vida. Las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis B, como la glomerulonefritis o la poliarteritis nudosa, pueden responder también al tratamiento.

Nuevas estrategias terapéuticas. El fumarato de alafenamida de tenofovir (TAF) es un profármaco del tenofovir que puede administrarse por vía oral y facilita la llegada del nucleótido original y de su metabolito difosfato activo a las células linfáticas y los hepatocitos, lo cual permite emplear dosis menores de tenofovir y reducir al mínimo la toxicidad [42,43]. El TAF se ha evaluado en diversos ensayos clínicos recientes y en curso [44]. Existen también investigaciones en curso para desarrollar y probar nuevos fármacos que puedan "curar" la infección por VHB al eliminar todas sus formas replicativas, incluido el ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc). Entre las estrategias antivirales de carácter curativo cabe mencionar los fármacos que podrían ir dirigidos específicamente a las células infectadas y las nuevas estrategias inmunoterápicas destinadas a reforzar respuestas inmunitarias adaptativas específicas contra el VHB o a activar la inmunidad intrahepática innata. Entre las moléculas novedosas en fase de investigación se cuentan los inhibidores de la entrada, los ARN de interferencia pequeños (ARNip) y los inhibidores de la cápside [45].

Las directrices unificadas sobre atención y tratamiento de las hepatitis planificadas para el año 2016 incluirán recomendaciones para el tratamiento de la hepatopatía avanzada y descompensada en los países de ingresos bajos y medianos.

CUADRO 3.2 Fármacos antivirales activos frente a la infección por VHB (por orden de potencia y barrera genética a la resistencia)

Antiviral	Potencia frente al VHB	Barrera a la resistencia	Actividad frente al VIH	Costo
Interferones	Moderada	No procede	Moderada	Alto
Tenofovir	Alta	Alta	Alta	Bajo (alto en Hong Kong y otros países de Asia)
Entecavir	Alta	Alta	Débil	Alto
Emtricitabina	Moderada	Baja	Alta	Bajo
Telbivudina	Alta	Baja	Incierta	Alto
Lamivudina	Moderada-alta	Baja	Alta	Bajo
Adefovir	Baja	Moderada	Nula (en dosis de 10 mg)	Alto

3.9. Poblaciones especiales

Coinfección con VIH, VHD, VHC o tuberculosis (*véase también el apartado 11.1 "Coinfecciones"*)

Los virus VHB, VIH, VHC y VHD comparten vías semejantes de transmisión. En general, la infección concurrente o secuencial por estos virus suele dar lugar a hepatopatía más grave y progresiva, y a mayor incidencia de cirrosis, carcinoma hepatocelular y mortalidad.

Coinfección por VHB/VIH (véase también el apartado 11.1.1 "Coinfección por VHB/VIH")

La coinfección con el VIH repercute de forma importante en casi todos los aspectos de la evolución natural de la infección por VHB, según los datos obtenidos en cohortes occidentales. Entre sus consecuencias cabe mencionar: mayor tasa de cronicidad tras la infección aguda por VHB, mayor nivel de replicación del VHB y mayor tasa de reactivación, menor desaparición espontánea, mayor tasa de infección oculta por VHB (es decir, positividad del ADN-VHB con seronegatividad del HBsAg), progresión más rápida a cirrosis y carcinoma hepatocelular, mayor mortalidad por causa hepática y menor respuesta al tratamiento en comparación con los pacientes sin coinfección con el VIH [46-50]. En estas cohortes occidentales, la hepatopatía se ha convertido en una causa destacada de muerte en las personas infectadas por el VIH y coinfección con VHB o VHC, pues la mortalidad debida a otras afecciones relacionadas con el VIH ha descendido tras la introducción del tratamiento antirretroviral [51-54]. Aun cuando en estudios anteriores no se hallaron pruebas sólidas de un efecto significativo del VHB sobre la progresión de la infección por el VIH [55,56], en estudios longitudinales recientes con cohortes se ha observado que la coinfección con el VHB puede aumentar también la progresión a complicaciones relacionadas con el sida y la mortalidad por todas las causas [57,58].

Se calcula que entre un 5% y un 15% de los 34 millones de personas infectadas por el VIH en todo el mundo presentan coinfección crónica por el VHB [59-62], y la carga de coinfección es mayor en los PIBM, sobre todo en el Asia sudoriental y el África subsahariana. En los países con elevada prevalencia de hepatitis B (> 5%), como sucede en África y Asia, la infección por el VHB suele adquirirse de forma perinatal o en la primera infancia, y en la mayor parte de los casos precede a la infección por el VIH. En estos entornos, la prevalencia de hepatitis B crónica en las personas infectadas por el VIH es parecida a la observada en la población general. Por el contrario, en los países donde la prevalencia de la hepatitis B es baja (< 2%), como sucede en Europa, los Estados Unidos y Australia, la infección por el VHB se adquiere durante la edad adulta principalmente a través del coito, consumo de drogas inyectables o exposición nosocomial.

Coinfección por VHB/VHD (véase también el apartado 11.1.2 "Coinfección por VHB/VHD")

El virus de la hepatitis D (VHD) es un virus pequeño defectuoso de ARN que precisa del VHB para su transmisión [63,64]. Las vías de transmisión del VHD son las mismas que para el VHB, pero la transmisión vertical es rara. Se calcula que, a nivel mundial, un 5% de los portadores con HBsAg positivo (aproximadamente 15 millones de personas) presentan coinfección por el VHD, y la distribución es mundial [63,64].

Las zonas de alta prevalencia son el Mediterráneo, Oriente Medio (Estados del Golfo, Arabia Saudita y Turquía), Pakistán [65-67], Asia central y septentrional, Japón, Taiwán, Groenlandia, parte de África (principalmente el cuerno de África y el África occidental), la cuenca del Amazonas y ciertas zonas del Pacífico. La prevalencia es baja en América del Norte y la Europa septentrional, el África austral y el Asia oriental. La vacunación contra el VHB previene la coinfección aguda por el VHD, y la expansión de los programas infantiles de vacunación contra la hepatitis B ha dado lugar a una disminución en la incidencia de hepatitis D a nivel mundial. En algunos entornos, sin embargo, se ha observado un aumento [68-71], atribuido a las infecciones entre CDIV, o como resultado de la emigración desde zonas en las que la hepatitis D es endémica. En muchos países se han notificado también brotes de hepatitis D fulminante con elevada mortalidad.

La hepatitis grave o fulminante se observa con mayor frecuencia en la coinfección por VHB/VHD que en la monoinfección por VHB [64,72-74]. Se ven dos tipos principales de infección por el VHD. En la *coinfección aguda*, las personas están infectadas simultáneamente tanto por el VHB como por el VHD, lo cual produce una hepatitis de leve a grave, o incluso fulminante. La recuperación suele ser completa y la infección crónica es rara (aprox. 2%) [73]. En la *sobreinfección* puede haber sobreinfección por VHD de una persona que ya presentaba hepatitis B crónica, lo cual da lugar a una evolución más grave de la enfermedad y progresión acelerada a cirrosis en todas las edades [74,75], incluidos los niños [76,77], con aparición de complicaciones casi un decenio antes [78].

Coinfección por VHB/VHC (véase también el apartado 11.1.3 "Coinfección por VHB/VHC")

La coinfección con el VHC se encuentra generalmente en los países con hepatitis B endémica de Asia, el África subsahariana y América del Sur. En algunas poblaciones, especialmente CDIV, hasta un 25% de las personas infectadas por el VHC llegan a presentar coinfección con VHB [79-81]. Las personas coinfectadas tienen mayor riesgo de padecer carcinoma hepatocelular [82], tanto en forma más agresiva como a una edad más temprana [83,84]. El abordaje clínico de la infección por VHC se trata con detalle en las directrices de la OMS del 2014 para la detección, la atención y el tratamiento de las personas con hepatitis C [85].

Coinfección por VHB y tuberculosis (véase el apartado 11.1.4 "Coinfección por VHB y tuberculosis")

Niños y adolescentes (véase también el apartado 11.5 "Niños y adolescentes")

La hepatitis B crónica suele ser benigna y asintomática en los niños, pues habitualmente se hallan en la fase inmunotolerante. En los niños con afectación histopatológica mínima no suele considerarse indicado el tratamiento por varios motivos: riesgo inmediato de progresión relativamente bajo, escasa tasa de respuesta al tratamiento e inquietud por la toxicidad a largo plazo y el riesgo de farmacoresistencia. Sin embargo, los niños con cirrosis o enfermedad necroinflamatoria grave en curso sí pueden requerir tratamiento antiviral. Se ha evaluado la inocuidad y la eficacia del

IFN tradicional, de la lamivudina y del adefovir en los niños, con tasas de respuesta parecidas a las obtenidas en los adultos [86–89]. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE.UU. ha aprobado el tenofovir como tratamiento para el VHB en los adolescentes y niños mayores de 12 años, y el entecavir para los niños mayores de 2 años.

Otras poblaciones (véase también el apartado 11 "Consideraciones especiales en poblaciones específicas")

A saber: embarazadas (véase el apartado 11.6); consumidores de drogas intravenosas (véase el apartado 11.7); pacientes sometidos a diálisis y receptores de trasplante renal (véase el apartado 11.8); personal de salud (véase el apartado 11.9) y pueblos indígenas (véase el apartado 11.10).

4. RECOMENDACIONES: EVALUACIÓN NO INVASIVA DEL ESTADIO DE LA HEPATOPATÍA AL INICIO Y DURANTE EL SEGUIMIENTO

Recomendaciones

Se recomienda el índice APRI (cociente ASAT/plaquetas) como la prueba no invasiva preferida para evaluar la presencia de cirrosis (APRI > 2 en adultos) en entornos con recursos limitados. La elastografía de transición (p. ej., FibroScan) o FibroTest pueden ser las pruebas no invasivas preferidas en los entornos en que estén disponibles y el costo no constituya una limitación importante. (*Recomendación condicional, evidencia de baja calidad*)^a

^aRecomendación formulada a partir de la hipótesis de que la biopsia hepática no es una opción factible.

4.1. Antecedentes

El espectro de hepatopatía en las personas con hepatitis B crónica abarca desde la fibrosis mínima a la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. La cirrosis compensada puede progresar con el tiempo a una cirrosis descompensada, que se asocia a complicaciones potencialmente mortales como ascitis y peritonitis bacteriana espontánea, varices esofágicas (con posibilidad de hemorragia), encefalopatía hepática, septicemia e insuficiencia renal. Los cirróticos, incluidos los que presentan descompensación clínica, requieren tratamiento antiviral prioritario para prevenir que la enfermedad siga progresando. El diagnóstico de cirrosis descompensada se basa en signos clínicos obvios, pero en el caso de la cirrosis compensada no siempre es así. La identificación de las personas con cirrosis o hepatitis B crónica avanzada que precisan de tratamiento se basa por lo general en una evaluación combinada de signos clínicos (como hepatomegalia y esplenomegalia), concentración y cociente de aminotransferasas, y otras pruebas pertinentes, como albuminemia, recuento plaquetario, carga viral de ADN-VHB, grado de fibrosis o necroinflamación en la biopsia hepática o pruebas no invasivas, e imagenología hepática.

Biopsia hepática. La biopsia hepática está considerada como el método de referencia para determinar el estadio de la hepatopatía y el grado de fibrosis, pero su uso no está muy extendido en los entornos con recursos limitados debido a su elevado costo, agresividad, molestias para los pacientes, riesgo de complicaciones, error de muestreo y necesidad de interpretación anatomopatológica por parte de un experto. Existen diversos sistemas de estadificación por biopsia hepática, de los cuales los más utilizados son la escala METAVIR (cuadro 4.1), y los índices de Knodell e Ishak [1].

CUADRO 4.1 Escala METAVIR para evaluar biopsias hepáticas

Estadio METAVIR	F0	F1	F2	F3	F4
Definición	Ausencia de fibrosis	Fibrosis portal sin septos	Fibrosis portal con algunos septos	Fibrosis con numerosos septos, sin cirrosis	Cirrosis

Pruebas no invasivas. Existen diversas pruebas no invasivas de fibrosis, basadas en determinaciones sanguíneas o séricas (APRI, FIB-4 y un análisis comercial, FibroTest) o en técnicas ecográficas (elastografía de transición [p. ej., FibroScan]) (cuadro 4.2), que se usan cada vez más para evaluar y estadificar la fibrosis hepática y reducen la necesidad de biopsia hepática en las personas con una causa demostrada de hepatopatía. El uso de pruebas no invasivas exactas y validadas en los entornos con recursos limitados puede ayudar a la óptima selección de las personas con hepatitis B crónica que requieren tratamiento antiviral

Los análisis de sangre como los índices APRI y FIB 4 se basan en marcadores indirectos de fibrosis como la ALAT, la ASAT y la cifra de plaquetas (figura 4.1), que están más fácilmente disponibles en los PIBM, tienen menor costo, no requieren de conocimientos especializados para su interpretación y pueden realizarse de forma ambulatoria. Otras pruebas séricas como FibroTest están patentadas y deben realizarse en laboratorios que cumplan con ciertas normas de calidad, por lo que son más costosas y menos disponibles. No todas estas pruebas permiten evaluar todos los estadios de fibrosis o cirrosis. El índice APRI, por ejemplo, está validado para el diagnóstico tanto de fibrosis significativa como de cirrosis, mientras que el índice FIB-4 no está validado para el diagnóstico de cirrosis. Estos marcadores de fibrosis tienen elevada especificidad, pero escasa sensibilidad para fibrosis significativa y cirrosis con sus intervalos específicos de corte; por consiguiente, dejan sin diagnosticar a muchas personas con fibrosis avanzada y cirrosis.

Más recientemente, se han desarrollado nuevas técnicas que permiten medir la rigidez hepática mediante ultrasonidos. De ellas, la más ampliamente evaluada es la elastografía de transición con FibroScan (Echosens, París) (figura 4.2). No es invasiva, tarda menos de 10 minutos, puede realizarse de forma ambulatoria o en el entorno comunitario, y es muy fácil capacitar al personal de salud para usarla. Los factores que limitan el uso de la elastografía de transición son el elevado costo del equipo, la necesidad de mantenimiento tanto preventivo como corrector (recalibración y revisiones periódicas) y de operadores capacitados, y la ausencia de valores de corte ampliamente validados para los distintos estadios específicos de la fibrosis. Otras técnicas elastográficas son las imágenes bidimensionales de radiación acústica por impulso de fuerza (ARFI) y la elastografía con ondas transversales. Ambas se basan en un principio parecido al de la elastografía de transición, y se han incorporado a los modernos ecógrafos. Requieren de los operadores, no obstante, más capacitación y pericia que FibroScan.

CUADRO 4.2 Pruebas no invasivas seleccionadas para evaluar el grado de fibrosis hepática

Prueba	Componentes	Estadios de fibrosis evaluados	Requisitos	Costo
APRI	ASAT, plaquetas	≥ F2, F4 (cirrosis)	Hematología básica y bioquímica clínica	+
FIB-4	Edad, ASAT, ALAT, plaquetas	≥ F3	Hematología básica y bioquímica clínica	+
FibroTest	GGT, haptoglobina, bilirrubina, apolipoproteína A1, macroglobulina α2	≥ F2, ≥ F3, F4 (cirrosis)	Determinaciones especializadas. Solo en laboratorios designados. Análisis comercial	++
FibroScan	Elastografía de transición	≥ F2, ≥ F3, F4 (cirrosis)	Equipo específico	+++

ALAT: alanina-aminotransferasa; APRI: índice de cociente ASAT/plaquetas; ASAT: aspartato-aminotransferasa; GGT: γ-glutamil-transferasa.

FIGURA 4.1 Fórmulas para calcular los índices APRI y 4-FIB

$$\text{APRI} = * (\text{ASAT/LSN}) \times 100 / \text{plaquetas } (10^9/\text{l})$$

$$\text{FIB-4} = (\text{edad [años]} \times \text{ASAT [UI/l]}) / (\text{plaquetas } [10^9/\text{l}] \times \text{ALAT [UI/l]}^{1/2})$$

Para APRI, LSN corresponde al límite superior de los valores normales de ASAT en el laboratorio donde se haya llevado a cabo el análisis. Por ejemplo, en un paciente con ASAT de 82 UI/l (con LSN del laboratorio de 40 UI/l) y recuento de plaquetas de $90 \times 10^9/\text{l}$, el índice APRI sería: $(82/40) \times 100/90 = 2,28$. Este valor es > 2 e indica presencia de cirrosis.

Calculadoras en línea: APRI: <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri>; FIB-4: <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>

FIGURA 4.2 Realización de una elastografía de transición (FibroScan)



Fuente: <http://www.myliverexam.com/en/lexamen-fibroscan.html>

4.2. Resumen de los datos disponibles

Pregunta: La finalidad de la revisión de los datos (véase el apéndice 2 en línea: SR4) era comparar la exactitud y el desempeño de distintas pruebas no invasivas (APRI, FIB-4, FibroTest y elastografía de transición [p. ej., FibroScan]) para diagnosticar cirrosis y fibrosis hepática importante en pacientes con hepatitis B crónica, en comparación con la biopsia hepática como método de referencia. Se consideraron como parámetros de resultados: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de las distintas pruebas, usando valores de corte definidos para la detección de cirrosis (estadio F4) y fibrosis significativa (estadio \geq F2) según la escala METAVIR. Dado que la presencia de cirrosis se consideró criterio prioritario para instaurar el tratamiento antiviral, el principal criterio de valoración para la revisión fue el diagnóstico de cirrosis (F4).

Valores de corte para la detección de cirrosis y fibrosis significativa

Se obtuvieron para las distintas pruebas no invasivas (y en el caso de APRI y FIB-4 se validaron también) los valores óptimos de corte en correlación con estadios específicos de fibrosis hepática. Para los índices APRI y FIB 4 se usan dos valores de corte para diagnosticar estadios específicos de fibrosis, pues el uso de un único valor de corte daría lugar a sensibilidad y especificidad subóptimas. Se usa un valor superior de corte, de elevada especificidad (esto es, menos resultados positivos falsos) para diagnosticar a personas con fibrosis a partir de un estadio determinado (p. ej., \geq F2), y un valor inferior de corte, con elevada sensibilidad (esto es, menos resultados negativos falsos) para descartar la presencia de un estadio concreto de fibrosis. Habrá personas cuyo resultado analítico quede dentro del intervalo indeterminado (es decir, por encima del valor de corte inferior, pero por debajo del valor de corte superior) y necesiten reanálisis y nueva evaluación. La elastografía de transición (FibroScan) admite una gama de valores entre 0 y 75 kPa, y aunque no existen valores de corte establecidos de modo uniforme y validados para los distintos estadios de fibrosis, se usa un único valor de

corte. En el cuadro 4.3 se recogen los valores de corte establecidos para APRI (superior e inferior), FIB-4, FibroTest y un intervalo con los valores de corte más usados en elastografía de transición (FibroScan) para el diagnóstico de cirrosis (F4) y de fibrosis significativa (\geq F2).

CUADRO 4.3 Valores límite de pruebas no invasivas para la detección de fibrosis significativa y cirrosis

	APRI (valor inferior de corte)	APRI (valor superior de corte)	FIB-4	Fibrotest	Elastografía de transición (FibroScan) ^a
Cirrosis (METAVIR F4)	1,0	2,0	–	0,32-0,48	>11-14 kPa
Fibrosis significativa (METAVIR \geq F2)	0,5	1,5	1,45 (inferior) 3,25 (superior)	0,58-0,75	>7-8,5 kPa

kPa: kilopascal

^a Con FibroScan no hay valores de corte exactos validados para los distintos estadios de fibrosis. En este cuadro se presenta un intervalo de los valores de corte más usados para los estadios F4 y \geq F2 de fibrosis en la hepatitis B crónica. Puede usarse un valor medio de 12,5 kPa para diagnosticar cirrosis y como orientación sobre la conveniencia de instaurar el tratamiento, después de tener en cuenta las limitaciones clave.

Se efectuaron metanálisis por separado para evaluar el desempeño diagnóstico de los valores de corte inferior y superior de diferentes pruebas no invasivas (APRI, FIB-4, FibroTest y FibroScan) y para cada estadio METAVIR (de F2 a F4). Se disponía de datos correspondientes a 79 estudios [2-80]: 38 del Asia sudoriental, 2 del África subsahariana y el resto de diversos países y regiones geográficas (véase el apéndice 2 en línea: SR4). Hubo dos estudios en personas coinfectadas por VHB/VIH [44,80] y uno en niños [61], pero ninguno en adolescentes ni embarazadas. En conjunto, la calidad de los datos disponibles se consideró baja, debido al sesgo de ausencia de valores de corte indicadores predeterminados y al sesgo de selección de la población de los estudios.

Exactitud y desempeño diagnósticos de las pruebas no invasivas

En el cuadro 4.4 se presentan de forma resumida los datos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para la detección de cirrosis (estadio F4) y fibrosis significativa (estadio \geq F2) correspondientes a APRI, FibroTest y elastografía de transición (FibroScan). En el apéndice 2 en línea, SR4, se aportan más datos correspondientes a todas las pruebas no invasivas, incluido el índice FIB-4 (no usado para diagnosticar el estadio F4) y FibroTest. Para el diagnóstico de la cirrosis (F4), la sensibilidad de FibroScan (86%) es parecida a la de FibroTest (88%), pero significativamente mayor que la de los valores de corte de APRI (superior: 65%; inferior: 35%). En cuanto a especificidad, la de FibroScan (87%) fue parecida a la del valor superior de corte de APRI (89%), pero significativamente mayor que la de FibroTest (73%).

Se evaluaron asimismo el VPP, el VPN y el número de positivos verdaderos, positivos falsos, negativos verdaderos y negativos falsos de las distintas pruebas no invasivas para el diagnóstico de cirrosis (F4) (cuadros 4.4 y 4.5). Para este análisis se seleccionaron únicamente APRI y FibroScan, puesto que FIB-4 no se usa para diagnosticar la cirrosis y FibroTest es menos exacto que FibroScan en el diagnóstico de cirrosis. La prevalencia de cirrosis y fibrosis en la población evaluada es un importante factor determinante del valor predictivo de estas pruebas en la práctica. La mediana de prevalencia (amplitud intercuartílica) de los estadios F2-F4 de fibrosis en los estudios incluidos fue de un 17% para el estadio F4 (12-25%) y $\geq 49\%$ para F2 (34-62%), pero basado en una población muy seleccionada sometida a biopsia hepática por diversas indicaciones clínicas y de laboratorio. Es de esperar que la prevalencia real en un entorno clínico o comunitario sea menor. En el cuadro 4.5 se ofrece el número positivos verdaderos, positivos falsos, negativos verdaderos y negativos falsos con APRI (valores de corte inferior, superior o combinado) y FibroScan para la detección de cirrosis (F4) en 1 000 personas, suponiendo una prevalencia del 10%.

El VPP fue bajo ($< 50\%$) para todas las pruebas no invasivas, pero FibroScan tuvo mayor VPP (42%) que APRI con valor superior de corte (26%) o con valor inferior de corte (22%) (cuadro 4.4). Aunque el índice APRI con el valor inferior de corte tiene una sensibilidad mucho mayor que con el valor superior de corte, también da lugar a muchos más resultados positivos falsos (225 de cada 1 000 personas analizadas, frente a 99 por 1 000 con el valor superior de corte) (cuadro 4.5). En conjunto, no son de esperar diferencias significativas en cuanto a número de positivos falsos y negativos falsos entre FibroScan y APRI con valores de corte combinados.

Otros estadios de fibrosis

Para el diagnóstico de estadios de fibrosis $\geq F2$, los datos resumidos de sensibilidad fueron del 78%, 68% y 76% con APRI (valor inferior de corte), FibroTest y elastografía de transición (FibroScan), respectivamente, mientras que los datos resumidos de especificidad fueron del 92%, 92% y 82% con APRI (valor superior de corte), FibroTest y FibroScan, respectivamente. No se apreciaron diferencias significativas entre la exactitud de FibroScan y FibroTest para el diagnóstico de los estadios $\geq F2$ y $\geq F3$. Para el diagnóstico de los estadios $\geq F2$, el índice APRI tuvo una sensibilidad parecida con el valor inferior de corte, mientras que su especificidad con el valor superior de corte fue significativamente mejor que la de FibroScan.

En términos generales, tampoco hubo diferencias en cuanto a exactitud diagnóstica entre las pruebas no invasivas evaluadas en relación con la etnicidad (Asia sudoriental frente a otros grupos étnicos), si bien hubo tan solo un estudio realizado en el África subsahariana y ninguno en América Latina.

CUADRO 4.4 Datos resumidos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de APRI, FibroTest y elastografía de transición (FibroScan) para la detección de cirrosis (F4) y fibrosis significativa (\geq F2)

		APRI (valor inferior de corte)	APRI (valor superior de corte)	FibroTest	Elastografía de transición (FibroScan)
Cirrosis (METAVIR F4)	Sensibilidad (%) (IC 95%)	65 (55-73)	35 (22-49)	88 (78-94)	86 (81-90)
	Especificidad (%) (IC 95%)	75 (70-80)	89 (81-94)	73 (66-79)	87 (83-90)
	Valor predictivo positivo (%) (IC 95%)	22 (18-28)	26 (19-34)	27 (22-32)	42 (35-49)
	Valor predictivo negativo (%) (IC 95%)	95 (93-97)	92 (91-94)	98 (97-99)	98 (97-99)
Fibrosis significativa (METAVIR \geq F2)	Sensibilidad (%) (IC 95%)	78 (71-84)	36 (28-45)	68 (59-76)	76 (71-80)
	Especificidad (%) (IC 95%)	60 (50-69)	92 (90-95)	84 (75-90)	82 (75-87)
	Valor predictivo positivo (%) (IC 95%)	57 (52-61)	75 (68-81)	74 (69-78)	74 (69-78)
	Valor predictivo negativo (%) (IC 95%)	80 (76-84)	68 (65-72)	80 (76-83)	84 (80-87)

IC: intervalo de confianza.

Valores predictivos positivos y negativos calculados a partir de una prevalencia del 10% para el estadio F4 y del 49% para los estadios \geq F2.

CUADRO 4.5 Número de resultados positivos verdaderos, positivos falsos, negativos falsos, negativos verdaderos e indeterminados con APRI (valores de corte inferior, superior o combinado) y elastografía de transición (FibroScan) para la detección de cirrosis (F4) en 1 000 personas, suponiendo una prevalencia del 10%

	APRI (valor inferior de corte) ≤ 1 y >1	APRI (valor superior de corte) ≤ 2 y >2	APRI (valor de corte combinado) >2 y ≤ 1	Elastografía de transición (FibroScan)
Positivo verdadero	65	35	35	86
Positivo falso	225	99	99	117
Negativo falso	35	65	35	14
Negativo verdadero	675	801	675	783
Indeterminado	n.p.	n.p.	156	n.p.

4.3. Justificación de las recomendaciones

Balance de beneficios y riesgos

El Grupo de Elaboración de Directrices recomienda el uso de pruebas no invasivas para ayudar a determinar el estadio de la hepatopatía y el diagnóstico de cirrosis, con el fin de instaurar tratamiento antiviral prioritario en los pacientes con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Se evita así la biopsia hepática, que es un procedimiento costoso e invasivo que implica molestias para el paciente, comporta un pequeño riesgo de hemorragia grave y requiere interpretación anatomopatológica por parte de un especialista para una estadificación exacta. A partir de los datos contemplados en la revisión sistemática, el Grupo de Elaboración de Directrices considera que la elastografía de transición (FibroScan) (donde los recursos lo permitan) y el índice APRI son las pruebas más útiles para evaluar la cirrosis en los países de ingresos bajos y medianos. La recomendación, sin embargo, se consideró condicional porque el VPP de la detección de cirrosis fue bajo con todas las pruebas no invasivas, y en especial con el índice APRI (que únicamente detecta un tercio de los casos de cirrosis), y la evaluación de su uso ha sido muy escasa en el África subsahariana. El índice FIB-4 no se tuvo en cuenta ni se recomendó por tratarse de una prueba desarrollada y validada para detectar los estadios de fibrosis \geq F3, y no la cirrosis. FibroTest es una prueba comercial y menos exacta que la elastografía de transición (FibroScan) en el diagnóstico de cirrosis. Tampoco se tuvo en cuenta la ecografía ordinaria por cuanto solo permite detectar la cirrosis avanzada, de modo que su uso daría lugar a un número inadmisiblemente elevado de resultados negativos falsos.

Entre los riesgos de las pruebas no invasivas se cuentan las decisiones terapéuticas basadas en resultados falsos, tanto positivos como negativos, del índice APRI. Un positivo falso puede dar lugar a que un paciente reciba tratamiento de forma innecesaria o prematura, con la consiguiente incomodidad del tratamiento a largo plazo, posibilidad de aparición de resistencia a la medicación así como un pequeño riesgo de toxicidad medicamentosa. Por el contrario, un resultado negativo falso implica que una persona con cirrosis pase inadvertida por las pruebas no invasivas y, por consiguiente, no reciba un tratamiento antiviral inmediato que podría prevenir la progresión a descompensación o disminuir el riesgo de padecer un carcinoma hepatocelular.

El índice APRI se basa en dos marcadores indirectos de la fibrosis (ASAT y cifra de plaquetas) de fácil disponibilidad en los entornos con recursos limitados. Se consideró óptima la combinación de dos valores de corte de APRI: uno superior con elevada especificidad (o, lo que es lo mismo, menos resultados positivos falsos) y otro inferior con elevada sensibilidad (o, lo que es lo mismo, menos resultados negativos falsos). Sin embargo, el Grupo de Elaboración de Directrices recomienda usar un único valor superior de corte > 2 para identificar a los adultos con cirrosis (F4) y necesidad de tratamiento antiviral, frente a ≤ 2 , sin cirrosis; ello fue así por diversos motivos:

1. Aun cuando en los adultos un índice APRI > 2 detecta solamente un tercio de los casos con cirrosis, se usó este valor superior de corte > 2 , porque el valor inferior de corte daría lugar a un número inadmisiblemente alto de resultados positivos falsos (en torno a una cuarta parte de las personas analizadas).
2. Es probable, además, que los adultos con cirrosis no detectada mediante APRI > 2 puedan

identificarse como aptos para recibir tratamiento antiviral debido a otros criterios de selección, como valores de ALAT anormales persistentes^a o signos de replicación activa del VHB (ADN-VHB > 20 000 UI/ml) (véase también el capítulo 5 "Hepatitis B crónica: a quién tratar y a quién no").

3. En los entornos con recursos limitados es más sencillo y más factible usar un único valor de corte.

En estas directrices se recomiendan los signos clínicos de cirrosis o un índice APRI > 2 como criterios clave para priorizar la instauración del tratamiento antiviral en adultos en los entornos con recursos limitados. Por el contrario, el tratamiento puede diferirse en las personas sin signos clínicos de cirrosis (o índice APRI ≤ 2), con concentración normal persistente de ALAT y bajo nivel de replicación del VHB (ADN-VHB < 2 000 UI/m), y susceptibles de reevaluación en revisiones posteriores. Entre los pacientes con índice APRI ≤ 2, los habrá que cumplan otros criterios de tratamiento, como ALAT anormal persistente o valores elevados de ADN-VHB. Los adultos con valores indeterminados de APRI (entre 1 y 2, según valor combinado de corte) deben someterse a reanálisis y nueva evaluación con periodicidad anual o bienal.

Advertencias en el uso de pruebas no invasivas. En conjunto, el Grupo de Elaboración de Directrices consideró que los beneficios de las pruebas no invasivas sobrepasan a sus riesgos. Entre sus beneficios se incluyen el posible aumento de la disponibilidad del tratamiento como resultado del acceso a las pruebas no invasivas, y un menor riesgo de eventos adversos en comparación con la biopsia hepática.

No obstante, se señalaron también varias advertencias importantes en relación con el uso de las pruebas no invasivas. En general, el VPP de todas las pruebas no invasivas fue bajo para el diagnóstico de cirrosis, especialmente en el caso del índice APRI, de modo que muchos casos de cirrosis podrían pasar inadvertidos si se usan solo pruebas no invasivas. Es importante, por consiguiente, que las pruebas no invasivas se contemplen junto a criterios clínicos y de laboratorio (ALAT, ADN-VHB) para determinar la necesidad del tratamiento. En segundo lugar, los resultados de las pruebas no invasivas pueden verse afectados por enfermedades intercurrentes que pueden aumentar o disminuir falsamente los resultados. Por ejemplo, el consumo abundante de bebidas alcohólicas (que eleva la ASAT por hepatitis alcohólica), enfermedades como la malaria o la infección por VIH (que disminuyen la cifra de plaquetas) y el consumo de drogas y hierbas medicinales tradicionales pueden dar lugar a resultados falsamente altos del índice APRI. Las hepatitis agudas o reanudadas, la insuficiencia cardíaca congestiva o una comida reciente pueden dar lugar a mediciones elevadas de la rigidez hepática en la elastografía [81]. No se ha evaluado por completo la repercusión de las distintas enfermedades concomitantes sobre la exactitud diagnóstica del índice APRI, y más concretamente tampoco se han evaluado las pruebas no invasivas, en especial el índice APRI, en el África subsahariana ni en los niños.

Entre las limitaciones de la elastografía de transición (FibroScan) cabe mencionar las siguientes: usa un único valor de corte y por consiguiente los valores comunicados de sensibilidad y especificidad pueden haberse sobrestimado en los distintos estadios de fibrosis; no se han determinado de modo uniforme ni validado los valores de corte específicos para los distintos estadios de fibrosis; su exactitud es menor en los obesos, en presencia de necroinflamación moderada o grave, insuficiencia cardíaca derecha e ingesta de

^aLa concentración de ALAT fluctúa en las personas con hepatitis B crónica, por lo que es preciso hacer un seguimiento longitudinal para determinar la tendencia. Como límite superior de la normalidad (LSN) suele considerarse una concentración < 30 U/l en los hombres y 19 U/l en las mujeres, si bien en cada caso deben aplicarse los intervalos normales correspondientes al laboratorio local. Se considera que existen valores anormales o normales persistentes cuando al menos tres determinaciones de ALAT se sitúan por encima o por debajo del LSN en intervalos no especificados durante un período de 6 a 12 meses o en intervalos predefinidos durante un período de 12 meses.

alimentos. La prueba no es factible en presencia de ascitis y está contraindicada en las embarazadas. Hay pocos datos sobre su uso en los niños, y se requieren sondas especiales.

Aunque los datos sobre la coinfección por VHB/VIH son escasos, es poco probable que el desempeño diagnóstico de las pruebas no invasivas sea significativamente distinto en las personas coinfectadas que en las infectadas únicamente por el VHB.

Valores y preferencias

El Grupo de Elaboración de Directrices considera que el índice APRI es aceptable desde la perspectiva del paciente, pues requiere solo flebotomía, está sistemáticamente disponible y puede llevarlo a cabo personal sin capacitación específica. De forma parecida, la elastografía de transición (FibroScan) no es invasiva, tarda menos de 10 minutos, puede efectuarse en entornos ambulatorios o comunitarios y es muy fácil capacitar al personal de salud para usarla. Los factores que limitan el uso de la elastografía de transición son el elevado costo del equipo, la necesidad de mantenimiento tanto preventivo como corrector (recalibración y revisiones periódicas) y de operadores capacitados, y la ausencia de valores de corte ampliamente validados para los distintos estadios específicos de la fibrosis.

Uso de recursos

El menor costo de las pruebas basadas en análisis de sangre en comparación con la elastografía de transición fue un factor clave a la hora de recomendar el índice APRI como prueba no invasiva preferida. Los análisis de sangre necesarios para calcular el índice APRI están disponibles de forma habitual en la mayor parte de los establecimientos de salud, incluso en los países de ingresos bajos y medianos, y son baratos (inferior a pocos dólares cada uno). Los resultados de APRI con un valor superior de corte > 2 en los adultos para el diagnóstico de cirrosis son también relativamente sencillos de interpretar. Las consideraciones económicas fueron motivo de preocupación en el caso de FibroTest. Se trata de una prueba patentada que es costosa (aproximadamente US\$ 73/prueba) y debe realizarse en un laboratorio certificado o tras procesamiento de las muestras en un laboratorio centralizado en Francia.

A diferencia del índice APRI, el costo de adquirir, operar y mantener (requiere recalibración y revisiones periódicas) un elastógrafo de transición de tipo FibroScan es elevado; el aparato cuesta US\$ 50 000 (o US\$ 34 000 en el caso del elastógrafo portátil), y su mantenimiento, US\$ 8 500 cada año. Sin embargo, los costos de bienes consumibles son mínimos con FibroScan, y el costo por exploración podría ser inferior a US\$ 10 en determinados entornos. FibroScan requiere también un operador capacitado, y para interpretar los resultados es preciso entender las indicaciones y las limitaciones del método, sobre todo dada la ausencia de valores de corte validados para los distintos estadios de fibrosis. No obstante, el proceso de capacitación es relativamente sencillo y la variabilidad de la prueba es baja, tanto dentro de un mismo observador como entre distintos observadores [81]. FibroScan requiere en los niños una sonda especialmente diseñada, y otra sonda diferente específica para las personas con un índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m². Por estos motivos, se consideró que tanto la elastografía de transición como FibroTest serían menos factibles en la mayor parte de los países de ingresos bajos y medianos.

Lagunas pendientes de investigación

- Llevar a cabo evaluaciones comparativas de las pruebas no invasivas en entornos de elevada prevalencia y recursos limitados; esto es, el uso de APRI, FIB-4, elastografía de transición y otras técnicas elastográficas (p. ej., ARFI) para diferenciar las personas con cirrosis y fibrosis avanzada (que requieren tratamiento) de las que presentan enfermedad mínima (y no requieren tratamiento).
- Evaluar el desempeño de las pruebas no invasivas, especialmente en poblaciones del África subsahariana y América Latina, y en otras poblaciones insuficientemente investigadas, como las personas con coinfección por VHB/VIH, coinfección por VHB/VHD, embarazadas, niños y adolescentes, y personas con esteatosis hepática no alcohólica. Llevar a cabo estudios sobre la relación costoefectividad de las pruebas no invasivas en los países de ingresos bajos y medianos.
- Evaluar la repercusión de la hepatitis reagudizada y otros factores sobre la exactitud y el desempeño diagnósticos del índice APRI.
- Determinar y validar los valores de corte del índice FIB4 para el diagnóstico de cirrosis y fibrosis avanzada.

5. RECOMENDACIONES: HEPATITIS B CRÓNICA: A QUIÉN TRATAR Y A QUIÉN NO

Recomendaciones

A quién tratar

- De forma prioritaria, es preciso tratar a todos los adultos, adolescentes y niños con hepatitis B crónica^a y signos clínicos de cirrosis compensada o descompensada^b (o cirrosis según índice APRI > 2 en adultos), con independencia de los valores de ALAT, HBeAg o ADN-VHB. (*Recomendación sólida, evidencia de calidad moderada*)
- Tratamiento recomendado para los adultos con hepatitis B crónica^a que no tienen signos clínicos de cirrosis (o índice APRI ≤ 2 en adultos), pero son mayores de 30 años^c (en particular) y tienen niveles de ALAT anormales persistentes^{d,e}, e indicios de replicación intensa del VHB (ADN-VHB > 20 000 UI/ml), con independencia del HBeAg. (*Recomendación sólida, evidencia de calidad moderada*)
 - *Si no se dispone de análisis del ADN-VHB:* puede considerarse la posibilidad de tratamiento en virtud solamente de los valores de ALAT anormales persistentes, con independencia del HBeAg. (*Recomendación condicional, evidencia de baja calidad*)

Recomendación existente para la coinfección por VHB/VIH^f

- En las personas con coinfección por VHB/VIH, debe iniciarse el tratamiento antirretroviral si existen signos de hepatopatía crónica grave,^b con independencia de la cifra de linfocitos CD4; y también en caso de recuento de CD4 ≤ 500 células/mm³, con independencia del estadio de la hepatopatía. (*Recomendación sólida, evidencia de baja calidad*)

^f Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2013. Estas directrices se actualizarán en el año 2015.

A quién no tratar, sino seguir vigilando

- El tratamiento antiviral no se recomienda y puede diferirse en las personas sin signos clínicos de cirrosis^b (o índice APRI ≤ 2 en adultos) y niveles de ALAT normales persistentes^{d,e} y escasa replicación del VHB (ADN-VHB < 2 000 UI/ml^f), con independencia del HBeAg o la edad. (*Recomendación sólida, evidencia de baja calidad*)
 - *Si no se dispone de análisis del ADN-VHB:* el tratamiento puede diferirse en personas con HBeAg positivo menores de 30 años y niveles de ALAT normales persistentes. (*Recomendación condicional, evidencia de baja calidad*)
- La vigilancia continua es necesaria en todas las personas con hepatitis B crónica, pero especialmente en las que actualmente no satisfacen los criterios mencionados de tratamiento, con el fin de determinar si en el futuro pudiera estar indicado el tratamiento antiviral para prevenir la hepatopatía progresiva; por ejemplo:
 - Menores de 30 años sin cirrosis, con cifras de ADN-VHB > 20 000 UI/ml^e pero valores de ALAT normales persistentes.

– Menores de 30 años sin cirrosis y con HBeAg negativo, con cifras de ADN-VHB entre 2 000 y 20 000 UI/ml o valores de ALAT anormales intermitentes^{d,e}.

► Si no se dispone de análisis del ADN-VHB: menores de 30 años sin cirrosis, con valores de ALAT normales persistentes, con independencia del HBeAg.

^aDefinida como persistencia del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) durante seis meses o más.

^bSignos clínicos de cirrosis descompensada: hipertensión portal (ascitis, hemorragia por varices esofágicas y encefalopatía hepática), coagulopatía o insuficiencia hepática (ictericia). Otros signos clínicos de hepatopatía avanzada o cirrosis pueden ser: hepatomegalia, esplenomegalia, prurito, cansancio, artralgias, eritema palmar y edema.

^cLa edad de corte en > 30 años no es absoluta; algunos menores de 30 años con hepatitis B crónica pueden satisfacer también los criterios para recibir tratamiento antiviral.

^dLa concentración de ALAT fluctúa en las personas con hepatitis B crónica, por lo que es preciso hacer un seguimiento longitudinal para determinar la tendencia. Como límite superior de la normalidad (LSN) suele considerarse una concentración < 30 U/l en los hombres y 19 U/l en las mujeres (con base en la mayor sensibilidad observada en la hepatitis C para la afectación histológica del hígado), si bien en cada caso deben aplicarse los intervalos normales correspondientes al laboratorio local [1]. Se considera que existen valores anormales o normales persistentes cuando al menos tres determinaciones de ALAT se sitúan por encima o por debajo del LSN en intervalos no especificados durante un período de 6 a 12 meses o en intervalos predefinidos durante un período de 12 meses.

^eSi no se dispone de pruebas para medir el ADN-VHB, es preciso descartar otras causas frecuentes de elevación persistente de los valores de ALAT, como tolerancia alterada a la glucosa, dislipidemia y esteatosis hepática.

^fLa OMS ha definido una norma internacional para expresar las concentraciones de ADN-VHB. Las concentraciones séricas de ADN-VHB deben expresarse en UI/ml para garantizar su comparabilidad; en un mismo paciente debe usarse siempre el mismo ensayo para evaluar la eficacia del tratamiento antiviral. En estas directrices, todos los valores de ADN-VHB se expresan en UI/ml; los valores expresados en copias/ml pueden convertirse a UI/ml dividiéndolos entre 5: 10 000 copias/ml = 2 000 UI/ml; 100 000 copias/ml = 20 000 UI/ml; 1 000 000 copias/ml = 200 000 UI/ml).

En ocasiones, las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis B, como la glomerulonefritis o la vasculitis, pueden ser indicaciones para el tratamiento.

RECUADRO 5.1 Puntos clave en la evaluación inicial de las personas con hepatitis B crónica antes del tratamiento

Evaluación del estadio de la hepatopatía, mediante: anamnesis, exploración física (incluida exploración de hepatomegalia y esplenomegalia), determinación de ALAT, ASAT, FAlc y bilirrubina total, y hemograma completo (incluido recuento de plaquetas y leucocitos). La ALAT y el recuento plaquetario permiten calcular el índice APRI de estadificación de la hepatopatía. La función de síntesis hepática se evalúa con la albúmina sérica y el tiempo de protrombina o el cociente internacional normalizado (CIN). Debe preguntarse también a los pacientes si presentan síntomas de tipo hepático^a, aun cuando se admite que incluso la enfermedad avanzada puede ser asintomática.

Evaluación del nivel de replicación viral, mediante cuantificación del ADN-VHB sérico (*si se dispone de pruebas de ADN-VHB*) y determinación del estado serológico de HBeAg y anti-HBe.

Evaluación de la comorbilidad, para determinar si el paciente presenta otras enfermedades concomitantes, como coinfección con VIH, VHC o VHD, tolerancia alterada a la glucosa, dislipidemia, esteatosis grasa no alcohólica, hepatopatía alcohólica, sobrecarga de hierro o daños inducidos por drogas o toxinas. Todas las personas con cirrosis deben someterse a tamizaje del carcinoma hepatocelular. Deben evaluarse asimismo los antecedentes familiares de carcinoma hepatocelular y los antecedentes farmacológicos.

Medidas preventivas: tamizaje del HBsAg con vacunación contra la hepatitis B de los familiares y contactos sexuales no inmunes, y otras medidas generales para reducir la transmisión del VHB (*véase también el apartado 10.3 "Prevención de la transmisión del VHB y medidas para reducir la progresión de la enfermedad en personas con hepatitis B crónica"*).

Consejos sobre el modo de vida: evaluación del consumo de alcohol y asesoramiento sobre el modo de vida; por ejemplo, consejos sobre reducción del consumo de alcohol (paquete ASSIST de la OMS [3]), alimentación y ejercicio físico. Posibilidad de vacunación contra la hepatitis A (*véase también el apartado 10.3 "Prevención de la transmisión del VHB y medidas para reducir la progresión de la enfermedad en las personas con hepatitis B crónica"*).

Preparación para comenzar el tratamiento: asesoramiento a los pacientes sobre las indicaciones del tratamiento, incluidos sus probables efectos beneficiosos y efectos secundarios; la necesidad y voluntad de comprometerse a un tratamiento prolongado, y al seguimiento durante y después del tratamiento; la importancia de cumplir estrictamente el tratamiento prescrito para conseguir que sea eficaz y reducir el riesgo de resistencia a la medicación (y explicando también que la suspensión brusca del tratamiento podría desencadenar una insuficiencia hepática aguda), y las implicaciones económicas.

Medición de la función renal inicial^b y evaluación del riesgo inicial de disfunción renal^c: deben tenerse en cuenta en todas las personas antes de iniciar el tratamiento antiviral (*véase también el apartado 9.2 "Vigilancia de la toxicidad de tenofovir y entecavir"*).

^aSignos clínicos de cirrosis descompensada: hipertensión portal (ascitis, hemorragia por varices esofágicas y encefalopatía hepática), coagulopatía o insuficiencia hepática (ictericia). Otros signos clínicos de hepatopatía avanzada o cirrosis pueden ser: hepatomegalia, esplenomegalia, prurito, cansancio, artralgias, eritema palmar y edema.

^bIncluye: concentración sérica de creatinina y cálculo de la filtración glomerular estimada (FGe) mediante la fórmula de Cockcroft-Gault o la fórmula MDRD; calculadora en línea: <http://nephron.COM/cgi-cuba de almacenamiento/CGSI.cgi>. Para los niños, puede usarse la fórmula de Schwartz u otra parecida: <http://nephron.com/bedsidepedsnc.cgi>.

Cockcroft-Gault: $FGe = (140 - \text{edad}) \times (\text{peso [kg]}) \times 0,85 \text{ (si mujer)} / (72 \times Cr [\text{mg}\%])$

MDRD: $FGe = 175 \times Cr \text{ sérica} - 1,154 \times \text{edad} - 0,203 \times 1,212 \text{ (si raza negra)} \times 0,742 \text{ (si mujer)}$

La estimación de la FG obtenida con estas fórmulas puede subestimar el grado de disfunción renal si la masa muscular es inferior a lo normal para la edad y sexo, como es frecuente en las personas infectadas por el VIH [1].

^cLos factores asociados a mayor riesgo de disfunción renal son: cirrosis descompensada, $Cr < 50 \text{ ml/min}$, mayor edad, índice de masa corporal (IMC) $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ (o peso corporal $< 50 \text{ kg}$), hipertensión arterial mal controlada, proteinuria, diabetes descontrolada, glomerulonefritis activa, tratamiento concomitante con fármacos nefrotóxicos o un inhibidor de la proteasa [IP] potenciado para el VIH, y trasplante de órganos sólidos.

5.1. Antecedentes

La evolución natural de la hepatitis B crónica es dinámica y compleja, y avanza de forma no lineal atravesando varias fases reconocibles, de duración variable y no necesariamente secuenciales (véase también el apartado 3.4 "Evolución natural de la hepatitis B crónica" y el cuadro 3.1). El espectro patológico de la hepatitis B crónica es diverso. En algunas personas es inactiva y no produce hepatopatía significativa; en otras (aproximadamente 10–30%), puede causar fibrosis hepática progresiva que lleva a cirrosis con hepatopatía terminal y un riesgo notablemente mayor de carcinoma hepatocelular, por lo general muchos años después de la infección inicial. Conocer bien la evolución natural y las fases de la hepatitis B crónica es importante para fundamentar las decisiones sobre quién requiere tratamiento antiviral y cuándo puede diferirse el tratamiento.

El objetivo del tratamiento es prevenir los desenlaces adversos de la hepatitis B crónica. La decisión de iniciar el tratamiento antiviral suele basarse en una evaluación combinada del estadio de la hepatopatía (a partir de los signos clínicos, histología hepática [si se dispone de ella] y, cada vez más, análisis de sangre o pruebas elastográficas no invasivas), junto con los valores séricos de ALAT y ADN-VHB. La decisión de tratar suele estar clara en los casos con hepatopatía avanzada o potencialmente mortal, como insuficiencia hepática aguda, cirrosis compensada o descompensada e insuficiencia hepática crónica agudizada. En las personas que todavía no presentan cirrosis, la decisión se basa también en los valores de ALAT y ADN-VHB. Sin embargo, no todas las personas tienen valores elevados de ALAT y ADN-VHB. Por ejemplo, durante la fase inmunotolerante de la enfermedad hay cifras altas de ADN-VHB, pero valores bajos o normales de ALAT, y escasa inflamación hepática o progresión de la fibrosis. Más adelante, durante la fase inmunoactiva, las cifras de ADN-VHB son bajas, pero los valores de ALAT se elevan, con un riesgo mucho mayor de progresión de la fibrosis. Es importante dirigir el tratamiento antiviral a las fases activas de la hepatitis B crónica, cuando el riesgo de progresión de la enfermedad (fibrosis) es mayor, y a la inversa, identificar a las personas con fibrosis mínima y bajo riesgo de progresión de la hepatitis B crónica, que no precisarán de tratamiento antiviral. En los estudios prospectivos se han identificado diversos factores predictivos de progresión de la hepatopatía relacionada con el VHB (incluido el riesgo de padecer cirrosis y carcinoma hepatocelular, y la probabilidad de reagudización de la hepatitis B crónica): edad, sexo, concentración sérica de ALAT, factores virales (p. ej., replicación en curso del VHB medida por la concentración sérica de ADN-VHB, genotipo del VHB y variantes del promotor de los genes *core* y *precore* del VHB) y antecedentes familiares de carcinoma hepatocelular; así como cofactores como el consumo de bebidas alcohólicas, la coinfección por VIH y la diabetes.

5.2. Resumen de los datos disponibles

Pregunta: La finalidad de revisar los datos era doble: a) determinar qué factores o pruebas permiten identificar mejor en las personas con HBsAg positivo las que tienen mayor riesgo de progresión y las que tienen un riesgo muy bajo de progresión; y b) determinar qué factores o pruebas permiten identificar mejor qué personas obtendrán

mayor y menor beneficio del tratamiento, en entornos con y sin acceso a las pruebas de ADN-VHB. Como posibles factores pronósticos iniciales y de estratificación se consideraron los siguientes: edad (> 40 o > 30 años frente a < 40 o < 30 años); con cirrosis (compensada o descompensada) o fibrosis (estadios METAVIR F1-F3) frente a sin cirrosis ni fibrosis; concentración de ALAT (> 2 × LSN o > 5 × LSN o > LSN frente a normal); y concentración de ADN-VHB (cualquier valor positivo o > 2 000 UI/ml o > 20 000 UI/ml frente a indetectable). Los parámetros clave de valoración fueron: mortalidad y morbilidad (fibrosis, cirrosis, hepatopatía terminal, carcinoma hepatocelular) relacionadas con el hígado y progresión de la hepatopatía (véase el apéndice 2 en línea: SRs5a y 5b).

Identificación de las personas con mayor y con menor riesgo de progresión

Examinamos un exhaustivo conjunto de datos, incluida revisión sistemática (véase el apéndice 2 en línea: SR5a) que incorporaba los datos de una revisión sistemática anterior [4] y 22 estudios de observación (cuatro estudios prospectivos de cohortes con diseño poblacional de gran tamaño [5-14], once estudios prospectivos de cohortes [15-25] y siete estudios retrospectivos de cohortes [26-32]). De los 22 estudios primarios incluidos, la mayor parte se realizaron en Asia [6-9,11,17-19,22,24,32-37], cuatro en Europa [23,26,28,29], dos en América del Norte [5,14] y uno en Oriente Medio [21]. Las poblaciones analizadas en estos estudios abarcan pacientes con HBeAg, sin HBeAg y con coinfección por el VIH (véase el apéndice 2 en línea: SRs5a y 5b). Otra revisión sistemática (véase el apéndice 2 en línea: SR5b) de estudios de observación [17,18,20-23,35,39-43] permitió identificar umbrales de ADN-VHB, ALAT y edad predictivos de la reactivación de la hepatitis en personas con hepatitis B crónica en distintas fases: tanto con HBeAg (fases inmunotolerante e inmunoactivo) como sin HBeAg (fase de inmunoescape).

Estudios poblacionales y cohorte REVEAL

El Grupo de Elaboración de Directrices consideró que los datos obtenidos en cuatro estudios prospectivos de cohortes con diseño poblacional de gran tamaño realizados en Taiwán, China, Corea y Alaska [5-7,37] proporcionan la evidencia de mayor calidad en cuanto a factores predictivos de progresión [5-7,10,12,14]. Más concretamente, la cohorte REVEAL de VHB (un estudio prospectivo de observación de gran tamaño con 23 820 participantes de 30 a 65 años incorporados al estudio entre 1991 y 1992 en siete municipios de Taiwán) aporta el conjunto más exhaustivo de datos de alta calidad sobre los resultados de importancia para el paciente (carcinoma hepatocelular, cirrosis hepática y defunciones por causa hepática) y su asociación con los factores de sexo, edad, valores y umbrales de ADN-VHB y ALAT, estado serológico de HBeAg, antecedentes familiares, así como las combinaciones de estas variables [8-10,12,13,15].

Carcinoma hepatocelular. La cohorte REVEAL aporta pruebas sólidas de un aumento significativo del riesgo de carcinoma hepatocelular asociado a los siguientes factores: sexo masculino, edad > 40 años, cifra inicial de ADN-VHB > 10 000 copias/ml (es decir, > 2 000 UI/ml), ALAT inicial > 45 U/l, HBeAg positivo y antecedentes familiares de carcinoma hepatocelular, así como las combinaciones de estos factores (cuadro 5.1).

Se observó igualmente un aumento coherente y lineal de la incidencia de carcinoma hepatocelular con cifras iniciales de ADN-VHB > 10 000 copias/ml (> 2 000 UI/ml) en las personas sin HBeAg, con independencia de la presencia de cirrosis o de que los valores de ALAT fueran normales o anormales [8,12]. Cinco de los otros once estudios prospectivos de cohortes proporcionaron datos complementarios sobre los resultados de importancia para el paciente [16,21,23-25] y revelaron un riesgo sistemáticamente mayor de morbilidad hepática con el sexo masculino, mayor edad y valores elevados de ADN-VHB y ALAT.

Cirrosis y fibrosis avanzada. Las cifras de ADN-VHB que no superan las 20 000 UI/ml (es decir, 100 000 copias/ml) en personas con valores séricos de ALAT normales persistentes se asociaron a una reducida probabilidad de fibrosis avanzada en los estudios poblacionales prospectivos realizados en Alaska [5,14] y Europa [44]. Por el contrario, una cifra de ADN-VHB > 200 000 UI/ml (es decir, 1 000 000 copias/ml) se asoció de forma significativa a hepatopatía histológicamente más avanzada, en comparación con ADN-VHB < 2 000 UI/ml. Los umbrales de 2 000-20 000 y 20 000-200 000 UI/ml no se asociaron de forma significativa a fibrosis intensa [44]. En un estudio de cohortes realizado en Taiwán [24] se observó asimismo que los valores de ALAT normales persistentes se asociaban a buen pronóstico a largo plazo; y a la inversa, los valores de ALAT anormales por encima del doble del LSN durante el seguimiento se asociaban a mayor riesgo de cirrosis.

La revisión sistemática (véase el apéndice 2 en línea: SR5b) de las personas con hepatitis B crónica en diferentes fases puso de manifiesto lo siguiente. *En las personas con HBeAg positivo*^a: la edad > 40 años y los valores de ALAT > 5 × LSN (en comparación con < 2 × LSN) fueron factores predictivos significativos independientes de reactivación futura (en los pacientes que habían experimentado seroconversión de HBeAg positivo presencia de anti-HBe) en un estudio [17]. En los portadores inactivos con HBeAg negativo^b [18,20-23,25]: las cifras de ADN-VHB por encima de un umbral de 4 200 a 20 000 UI/ml fueron factores predictivos significativos independientes de hepatitis activa futura; y una cifra de ADN-VHB > 20 000 UI/ml fue predictiva de fibrosis actual en personas con HBeAg negativo en fase de inmunoescape^c [23,38-40]. Los datos sobre umbrales de ALAT y edad fueron conflictivos o incongruentes.

^aFase de intensa replicación del virus observada en la etapa incipiente en personas infectadas al nacer o durante la primera infancia.

^bFase de escasa replicación del virus caracterizada por negatividad del HBeAg, positividad de los anticuerpos anti-HBe, ALAT normal y concentraciones de ADN-VHB < 2 000 UI/ml.

^cEnfermedad sin HBeAg, pero con anticuerpos anti-HBe positivos, niveles variables de replicación del VHB y daño hepático.

CUADRO 5.1 Cohorte REVEAL: incidencia de carcinoma hepatocelular al cabo de 11,4 años según valores de ADN-VHB, HBeAg y ALAT al inicio del estudio [8]

Características de los participantes	Tasa de incidencia de carcinoma hepatocelular (* 100 000 años-persona)	RR ajustado (IC 95%)
Sexo		
Femenino	178	Referencia
Masculino	530	3,0 (2,0-4,5)
Edad (años)		
30-39	111	Referencia
40-49	399	3,6 (2,0-6,4)
50-59	566	5,1 (2,0-8,9)
> 60	901	8,3 (4,6-15,0)
Cifra inicial de ADN-VHB (copias/ml)^a		
< 300	108	Referencia ^b
300-9 999	111	n.e.
10 000-99 999	297	2,7 (1,3-5,6)
100 000-999 999	962	8,9 (4,6-17,5)
> 1 000 000	1 152	10,7 (5,7-20,1)
Concentración inicial de ALAT (U/l)		
< 45	337	Referencia
> 45	1 342	4,1 (2,8-6,0)
Estado serológico de HBeAg		
HBeAg negativo	264	Referencia
HBeAg positivo	1 130	4,3 (3,2-5,9)

ALAT: alanina-aminotransferasa; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

^a1 UI/ml = 5,3 copias/ml; 2 000 UI/ml = 10 000 copias/ml; 20 000 UI/ml = 100 000 copias/ml; 200 000 UI/ml = 1 000 000 copias/ml.

^bIncidencia porcentual acumulada de carcinoma hepatocelular al cabo de 11,4 años, por cifra de ADN-VHB: < 300 copias/ml (indetectable), 1,3%; 300-9 999 copias/ml, 1,37%; 10 000-99 999 copias/ml, 3,57%; 100 000-999 999 copias/ml, 12,17%; > 1 000 000 copias/ml, 14,89%.

En conjunto, los datos obtenidos en estudios poblacionales se consideraron de calidad moderada o alta para los resultados de mortalidad y carcinoma hepatocelular, y de calidad baja para cirrosis o fibrosis hepática (principalmente debido a la imprecisión como resultado de un pequeño número de eventos y al uso de criterios clínicos o elastográficos solo, sin biopsia hepática, de elevada especificidad y escasa sensibilidad para la detección de cirrosis). La calidad de los datos obtenidos en otros estudios osciló entre baja y moderada. Existen advertencias sobre la generalización de los datos. No había datos de cohortes en el África subsahariana ni América Latina, y es posible que los datos del estudio REVEAL no sean aplicables a los pacientes con infección por VHB contraída en la edad adulta, los menores de 30 años o mayores de 65 años y los infectados por genotipos del VHB que no sean B o C. No hubo tampoco ningún estudio en embarazadas, niños ni adolescentes con hepatitis B crónica.

Coinfección por VHB/VIH

Existen pocos datos de resultados en personas coinfectadas por VHB/VIH, correspondientes a un único estudio retrospectivo de cohortes [45] en el que la mayor parte de los pacientes estaban recibiendo tratamiento antirretroviral. El recuento inicial de linfocitos CD4+ < 200 células/mm³, los valores elevados de ALAT al inicio o durante el seguimiento y el tiempo acumulado con ARNVIH detectable se asociaron a mayor riesgo de hepatopatía avanzada. Los datos se consideraron de baja calidad, principalmente debido al diseño retrospectivo del estudio.

Efectos beneficiosos del tratamiento en las personas con hepatopatía avanzada

Otra revisión sistemática (*véase el apéndice 2 en línea: SR5c*) se basó en cuatro estudios en los que se investigó la repercusión del tratamiento en personas con hepatopatía avanzada (cirrosis compensada o descompensada y diferentes grados de fibrosis) [46-49]. El tratamiento continuo con lamivudina se asoció a una reducción del 55% en la incidencia de descompensación hepática y el riesgo de carcinoma hepatocelular [46]. En un estudio de observación con cohortes, el riesgo de todos los resultados clínicos considerados (carcinoma hepatocelular, mortalidad por causa hepática y mortalidad por todas las causas) fue un 50-70% menor en los pacientes tratados con entecavir que en una cohorte histórica de cirróticos no tratados [48]. En la prolongación sin enmascaramiento de un ensayo con tenofovir, se observó un notable aumento desde el inicio del estudio hasta el año 5 tanto en la proporción de casos con necroinflamación nula o leve (del 8% al 80%) como con fibrosis nula o leve (del 39% al 63%) entre los pacientes con biopsia hepática al inicio del estudio y al cabo de 5 años [47]. En conjunto, existen datos de calidad moderada o baja en respaldo de un efecto beneficioso del tratamiento antiviral en las personas con cirrosis compensada o descompensada.

5.3. Justificación de las recomendaciones

Balance de beneficios y riesgos

El Grupo de Elaboración de Directrices evaluó en su conjunto los beneficios y riesgos de iniciar el tratamiento antiviral en diferentes estadios de hepatopatía por hepatitis B, sopesando los posibles efectos beneficiosos sobre los resultados clínicos con la obligación de cumplir un tratamiento prolongado con AN y los riesgos de resistencia a la medicación y toxicidad. El Grupo de Elaboración de Directrices considera prioritario iniciar de forma urgente el tratamiento antiviral en los pacientes con hepatopatía potencialmente mortal (cirrosis descompensada) y cirrosis compensada, identificados con criterios clínicos o mediante pruebas no invasivas (índice APRI con un único valor superior de corte > 2 para el diagnóstico de cirrosis en adultos), con independencia de los valores de ALAT o de ADN-VHB. Esta recomendación se basa en varios motivos:

1. Estas personas tienen un riesgo mucho mayor de presentar complicaciones potencialmente mortales de la hepatopatía (muerte, insuficiencia hepática aguda, exacerbaciones o recrudescimientos [esto es, repunte de ALAT con ictericia, coagulopatía o ambas], reactivación y carcinoma hepatocelular) que las personas sin cirrosis, y deben recibir tratamiento para prevenir nuevas complicaciones clínicas y estabilizar la enfermedad, aunque las cifras de ADN-VHB sean bajas o indetectables.
2. Existen indicios de que el tratamiento antiviral puede reducir a la mitad la progresión de la enfermedad (descompensación hepática, carcinoma hepatocelular o muerte por causa hepática), y también puede conducir a regresión de la fibrosis y la cirrosis a largo plazo. Por consiguiente, dirigir el tratamiento a las personas con cirrosis constituye también un uso eficaz de los recursos.
3. El tratamiento con AN puede administrarse de forma segura incluso a las personas con cirrosis descompensada.
4. En los entornos en los que el trasplante hepático es una opción, la supresión del ADN-VHB reduce también el riesgo de recurrencia de la hepatitis B tras el trasplante de hígado.

Selección de los umbrales de ADN-VHB, ALAT y edad. En las personas que no han progresado a cirrosis (índice APRI \leq 2 en adultos), el Grupo de Elaboración de Directrices recomienda dirigir el tratamiento a quienes tienen un alto riesgo de progresión de la enfermedad por presentar valores de ALAT anormales persistentes y cifras de ADN-VHB > 20 000 UI/ml, especialmente los mayores de 30 años, con independencia del HBeAg. Los umbrales recomendados se derivaron de los datos congruentes obtenidos en estudios poblaciones de cohortes de gran tamaño, según los cuales los mayores de 30 años con valores de ALAT anormales persistentes^a y signos de replicación activa del VHB (cifras de ADN-VHB > 20 000 UI/ml) presentan mayor riesgo de carcinoma hepatocelular y cirrosis hepática. No obstante, el Grupo de Elaboración de Directrices admitió la incertidumbre existente en cuanto a los umbrales específicos por edad, ADN-VHB y concentración sérica de ALAT para identificar fibrosis significativa o necroinflamación. El nivel de ALAT considerado anormal o normal varía también según los valores de referencia de cada laboratorio local, pero los valores de corte para considerar anormal una concentración sérica de ALAT se redujeron (< 30 U/L en hombres y < 19 U/L en mujeres), con base en los estudios en los que se observó que personas con hepatitis B crónica y fibrosis e inflamación en la biopsia hepática tenían valores de ALAT dentro del intervalo normal [1]. Los datos para la edad como

^aLa concentración de ALAT fluctúa en las personas con hepatitis B crónica, por lo que es preciso hacer un seguimiento longitudinal para determinar la tendencia. Como límite superior de la normalidad (LSN) suele considerarse una concentración < 30 U/l en los hombres y 19 U/l en las mujeres, si bien en cada caso deben aplicarse los intervalos normales correspondientes al laboratorio local. Se considera que existen valores anormales o normales persistentes cuando al menos tres determinaciones de ALAT se sitúan por encima o por debajo del LSN en intervalos no especificados durante un período de 6 a 12 meses o en intervalos predefinidos durante un período de 12 meses.

factor predictivo de progresión de la enfermedad fueron también poco congruentes. Se determinó un umbral de > 30 años teniendo en cuenta que la mayor parte de los datos publicados (que respaldan un umbral de edad mayor, de > 40 años) se obtuvieron en poblaciones de Asia y Europa, y que existe un riesgo de carcinoma hepatocelular en edad más joven en el África subsahariana, donde constituye una carga significativa de la hepatitis B crónica. El umbral de edad en los 30 años no es categórico, y algunos menores de 30 años con hepatitis B crónica satisfacen los criterios de tratamiento antiviral con valores de ALAT anormales persistentes y ADN-VHB > 20 000 UI/ml. En ocasiones, las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis B, como la glomerulonefritis o la vasculitis, pueden constituir una indicación para el tratamiento.

No se recomienda el tratamiento en personas con hepatopatía o fibrosis mínimas, con bajo riesgo de progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular en virtud de valores de ALAT normales persistentes y escasa replicación del VHB (ADNVIH < 2 000 UI/ml), e índice APRI ≤ 2, por cuanto los riesgos del tratamiento prolongado con antivirales superan a los beneficios esperados. En estas personas es importante la vigilancia a largo plazo, que se comenta con más detalle en el apartado 9.1.

Entornos donde no se dispone de la prueba de ADN-VHB. El Grupo de Elaboración de Directrices reconoce que es difícil identificar la cirrosis o fibrosis moderada en las personas sin signos clínicos evidentes de hepatopatía crónica y sus complicaciones. El limitadísimo acceso a la cuantificación del ADN-VHB o al diagnóstico de la fibrosis en los países de ingresos bajos y medianos (PIBM) implica que la decisión de comenzar el tratamiento debe basarse exclusivamente en los signos clínicos, el uso de pruebas no invasivas y los valores séricos de ALAT. En estos entornos, las decisiones terapéuticas serán imprecisas y pueden dar lugar a iniciar el tratamiento con retraso en personas con hepatopatía avanzada, con un posible empeoramiento de la enfermedad, o a iniciarlo demasiado pronto en otros casos. Se admite que las pruebas no invasivas (como APRI y la elastografía de transición) tienen un VPP bajo para el diagnóstico de cirrosis e identifican menos del 50% de los casos con cirrosis. El Grupo de Elaboración de Directrices reconoce que, en los entornos donde la prueba de ADN-VHB no esté disponible, hacen falta criterios sencillos para decidir a quién a tratar y a quién no en ausencia de signos de cirrosis (según criterios clínicos o índice APRI > 2 en adultos).

En conjunto, fue muy escasa la base de evidencia disponible para guiar las recomendaciones en ausencia de cuantificación del ADN-VHB, y por consiguiente se emitieron dos recomendaciones condicionales basadas principalmente en la opinión de los expertos. La primera, que el tratamiento debe iniciarse en las personas con valores de ALAT anormales persistentes (con independencia del HBeAg), siempre que se descarten otras causas frecuentes de ALAT anormal persistente, como tolerancia alterada a la glucosa, dislipidemia y esteatosis hepática. Por el contrario, no se recomienda el tratamiento en los menores de 30 años con HBeAg negativo, sin cirrosis y valores de ALAT normales persistentes. Se admite que existen otras categorías de personas con hepatitis B crónica que no satisfacen ni los criterios para iniciar el tratamiento ni los criterios para no iniciarlo, y que requerirán también observación y seguimientos continuos. No se han emitido recomendaciones específicas en cuanto a indicaciones del tratamiento en los niños, ni se ha evaluado tampoco el índice APRI en los niños.

Estas recomendaciones concuerdan con la orientación existente sobre tratamiento de las personas coinfectadas por VHB/VIH en las directrices unificadas de la OMS del 2013 sobre tratamiento antirretroviral [50]: proporcionar tratamiento antirretroviral a todas las personas con signos de hepatopatía grave, con independencia del recuento de linfocitos CD4; e iniciar el tratamiento antirretroviral en todos los pacientes con recuento CD4 < 500 células/mm³, con independencia del estadio de la hepatopatía. Estas directrices se actualizarán en el año 2015.

Valores y preferencias

El tratamiento antiviral puede administrarse de forma segura a las personas con cirrosis o estadios avanzados de hepatopatía, es eficaz y por lo general inocuo. La evaluación inicial de la función renal en las personas tratadas con antivirales (tenofovir o entecavir), y su posterior seguimiento por si apareciera disfunción renal, se comentan en el apartado 9.2.

Consideraciones sobre recursos

Dirigir el tratamiento antiviral a las personas con cirrosis o elevado riesgo de padecer cirrosis representa el uso más costo-efectivo de los recursos. La evaluación debe incluir una valoración del estadio de la hepatopatía basada en pruebas no invasivas como APRI, y del grado de necroinflamación hepática mediante las enzimas hepáticas y cuantificación del ADN-VHB, así como la presencia de coinfección con VHD, VHC o VIH. La capacidad de evaluar todos estos factores predictivos de progresión de la enfermedad, y especialmente las cifras de ADN-VHB, está muy limitada en los PIBM. Las determinaciones habitualmente disponibles en los entornos con recursos limitados son la ASAT y el recuento plaquetario (para calcular el índice APRI). El estado serológico de HBeAg y las cifras de ADN-VHB están mucho menos disponibles. Se admite también que las pruebas no invasivas, como el índice APRI y la elastografía de transición, tienen un VPP bajo para identificar a las personas con cirrosis y no miden cambios necroinflamatorios importantes.

En general, los costos anuales del tratamiento con tenofovir genérico son relativamente bajos, si bien los precios pueden variar mucho de unos PIBM a otros (*véase el capítulo 12 "Consideraciones sobre aplicación para los programas nacionales"*). El tratamiento prolongado con tenofovir (o entecavir) requiere también infraestructura clínica y de laboratorio para supervisar la respuesta al tratamiento con ayuda de los valores de ALAT y, donde sea posible, ADN-VHB, así como la nefrotoxicidad. El acceso a las pruebas de ADN-VHB es actualmente muy escaso en la mayor parte de los PIBM, y constituye un impedimento importante al manejo eficaz de la hepatitis B crónica en estos entornos. (*Véase también el apartado 9.1 "Vigilancia antes, durante y después del tratamiento" y el apartado 9.2 "Vigilancia de la toxicidad de tenofovir y entecavir"*)

Lagunas pendientes de investigación

- Llevar a cabo estudios longitudinales de cohortes especialmente en el África subsahariana, pero también en poblaciones insuficientemente investigadas, como menores, adultos jóvenes y embarazadas con hepatitis B crónica, para determinar los criterios pronósticos y las indicaciones para iniciar o diferir el tratamiento.
- Llevar a cabo estudios longitudinales para evaluar diferentes valores de corte de ALAT anormal en una amplia gama de entornos y poblaciones, así como para determinar la importancia pronóstica de los valores de ALAT normales persistentes pese a cifras altas de ADN-VHB en personas con hepatitis B crónica en el África subsahariana y Asia.
- Llevar a cabo ensayos comparativos para evaluar el beneficio absoluto y relativo del tratamiento antiviral en personas con distintos valores iniciales de ADN-VHB en estudios de cohortes con seguimiento a largo plazo.
- Evaluar los resultados a largo plazo (morbilidad y mortalidad) en personas coinfectadas por VHB/VIH, y la repercusión de iniciar el tratamiento antirretroviral con diferentes cifras de linfocitos CD4.

6. RECOMENDACIONES: TRATAMIENTO ANTIVIRAL DE PRIMERA LÍNEA PARA LA HEPATITIS B CRÓNICA

Recomendaciones

Recomendaciones

- Para todos los adultos, adolescentes y niños mayores de 12 años con tratamiento antiviral indicado, se recomiendan los análogos nucleosídicos o nucleotídicos (AN) con alta barrera genética a la resistencia (tenofovir o entecavir). El entecavir se recomienda para los niños de 2 a 11 años. (*Recomendación sólida, evidencia de calidad moderada*)
- Los AN con baja barrera genética a la resistencia (lamivudina, adefovir o telbivudina) pueden inducir resistencia y no se recomiendan. (*Recomendación sólida, evidencia de calidad moderada*)

Recomendación existente para la coinfección por VHB/VIH¹

- Para los adultos, adolescentes y niños mayores de 3 años con coinfección por VHB/VIH, se recomienda la politerapia con una combinación en dosis fijas de tenofovir + lamivudina (o emtricitabina) + efavirenz como opción preferida para iniciar el tratamiento antirretroviral (*Recomendación sólida, evidencia de calidad moderada*)

¹ Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2013. Estas directrices se actualizarán en el año 2015.

RECUADRO 6.1 Puntos clave en el asesoramiento y la preparación del paciente antes de iniciar el tratamiento

Véase también el capítulo 5, recuadro 5.1 "Puntos clave en la evaluación inicial de las personas con hepatitis B crónica antes del tratamiento".

Preparación para comenzar el tratamiento: asesoramiento a los pacientes sobre las indicaciones del tratamiento, incluidos sus probables efectos beneficiosos y efectos secundarios; la necesidad y voluntad de comprometerse a un tratamiento prolongado, y al seguimiento durante y después del tratamiento; la importancia de cumplir estrictamente el tratamiento prescrito para conseguir que sea eficaz y reducir el riesgo de resistencia a la medicación, y las implicaciones económicas.

Nota: La genotipificación del VHB y las pruebas de resistencia no son necesarias para guiar el tratamiento cuando se administran AN con barrera alta a la resistencia.

Medición de la función renal inicial^a y evaluación del riesgo inicial de disfunción renal^b: deben tenerse en cuenta en todas las personas antes de iniciar el tratamiento antiviral (*véase también el apartado 9.2 "Vigilancia de la toxicidad de tenofovir y entecavir"*).

^aIncluye: concentración sérica de creatinina y cálculo de la filtración glomerular estimada (FGe) mediante la fórmula de Cockcroft-Gault o la fórmula MDRD; calculadora en línea: <http://nephron.COM/cgi-cuba.de/almacenamiento/CGSI.cgi>. Para los niños, puede usarse la fórmula de Schwartz u otra parecida: <http://nephron.com/bedsidepedsnic.cgi>.

Cockcroft-Gault: $FGe = (140 - \text{edad}) \times (\text{peso [kg]}) \times 0,85 \text{ (si mujer)} / (72 \times Cr \text{ [mg\%]})$

MDRD: $FGe = 175 \times Cr \text{ sérica} - 1,154 \times \text{edad} - 0,203 \times 1,212 \text{ (si raza negra)} \times 0,742 \text{ (si mujer)}$

La estimación de la FG obtenida con estas fórmulas puede subestimar el grado de disfunción renal si la masa muscular es inferior a lo normal para la edad y sexo, como es frecuente en las personas infectadas por el VIH [1].

^bLos factores asociados a mayor riesgo de disfunción renal son: cirrosis descompensada, $ClCr < 50 \text{ ml/min}$, mayor edad, índice de masa corporal (IMC) $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ (o peso corporal $< 50 \text{ kg}$), hipertensión arterial mal controlada, proteinuria, diabetes descontrolada, glomerulonefritis activa, tratamiento concomitante con fármacos nefrotóxicos o un inhibidor de la proteasa [IP] potenciado para el VIH, y trasplante de órganos sólidos.

6.1. Antecedentes

Durante los tres últimos decenios, los resultados del tratamiento de la hepatitis B crónica han mejorado, primero con el IFN- α y ahora con los AN [2] (véase el apartado 3.8 "Tratamiento antiviral" y el cuadro 3.2). Actualmente son siete los fármacos antivirales aprobados y ampliamente autorizados para el tratamiento de la hepatitis B crónica: seis AN (lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina, tenofovir, emtricitabina) y el IFN (tradicional y dos formulaciones de pegIFN). Aun cuando todos los AN actúan sobre la polimerasa del VHB, su mecanismo de acción difiere de unos a otros, como también su farmacocinética, capacidad inhibitoria y perfil de resistencia. El uso generalizado de AN con barrera genética baja a la resistencia, como la lamivudina, ha dado lugar a tasas elevadas de resistencia entre los pacientes tratados por hepatitis B crónica.

La meta del tratamiento antiviral de la hepatitis B crónica es reducir (o anular) los cambios necroinflamatorios y la fibrosis hepática que conducen a la hepatopatía progresiva, cirrosis, cirrosis descompensada e insuficiencia hepática, carcinoma hepatocelular y la muerte. Sin embargo, todavía son pocos los datos obtenidos en ensayos clínicos sobre el efecto del tratamiento antiviral en estos resultados clínicos. Por consiguiente, se usan medidas indirectas de los resultados terapéuticos a largo plazo para evaluar su eficacia: *medidas bioquímicas* (normalización de la ALAT sérica como medida indirecta de resolución de la necroinflamación en el hígado) y *marcadores virológicos* (reducción del ADN-VHB a niveles indetectables por PCR, desaparición del HBeAg, seroconversión a anti-HBe o, más raramente, desaparición del HBsAg y seroconversión a anti-HBs).

Aunque los AN son inhibidores potentes de la replicación del ADN-VHB, no son curativos, puesto que el tratamiento antiviral no elimina el ADNccc nuclear, que es la plantilla para la transcripción del ARN viral. Por consiguiente, en la actualidad la mayor parte de las personas precisan de tratamiento con AN a largo plazo (en ocasiones, de por vida). Aun cuando el tratamiento con IFN tiene algunas ventajas, como su duración finita y posiblemente una mayor tasa de desaparición del HBsAg, el uso de IFN es menos factible en entornos con recursos limitados, pues debe administrarse mediante inyección, es costoso, incómodo de usar, peor tolerado y requiere estrecha vigilancia. Para estas directrices, pues, no se tuvo en cuenta el IFN como opción terapéutica. Además, el IFN está contraindicado en los menores de 1 año y en las embarazadas.

6.2. Resumen de los datos disponibles

Pregunta: La finalidad de la revisión de los datos (véase el apéndice 2 en línea: SRs6a, 6b, 6c y 6d) era evaluar la eficacia práctica del tratamiento con AN potentes de barrera alta a la resistencia (tenofovir, entecavir), frente a los AN de menor barrera a la resistencia (lamivudina, telbivudina y adefovir), en adultos con hepatitis B crónica y HBeAg positivo o HBeAg negativo que no hubieran recibido anteriormente AN. Se consideraron como parámetros clave de resultados la tasa de normalización de la ALAT, los niveles indetectables sostenidos de ADN-VHB, la seroconversión del HBeAg a anti-HBe, la desaparición del HBsAg, la reversión del estadio de fibrosis, la reducción de la mortalidad y efectos adversos importantes, y la aparición de resistencia a los

antivirales. El IFN y el pegIFN no se tuvieron en cuenta para estas directrices por ser su uso menos factible en los entornos con recursos limitados. Además, el IFN está contraindicado en las personas con cirrosis descompensada, embarazo, enfermedades tiroideas, enfermedades psiquiátricas, tratamiento inmunodepresor concomitante por enfermedades coexistentes, y en los menores de 1 año.

Revisiones sistemáticas y metanálisis en red

La revisión de los datos abarcó siete revisiones sistemáticas (véase el apéndice 2 en línea: SRs6a y 6c) basadas en 47 ensayos y 21 estudios de cohortes, y otros dos ensayos aleatorizados, en los que se comparaba: entecavir frente a adefovir [3]; entecavir frente a lamivudina [4]; entecavir frente a lamivudina + adefovir [5], y tenofovir frente a adefovir [6]. Hubo además dos revisiones sistemáticas de ensayos en pacientes con cirrosis descompensada: entecavir frente a lamivudina [7] o frente a lamivudina + adefovir [8], así como 12 estudios de eficacia y seguridad a largo plazo del entecavir o del tenofovir [9–19]. Y por último, una revisión sistemática de 23 estudios con tenofovir en personas coinfectadas por VHB/VIH [20] y un ensayo publicado realizado en niños y adolescentes [21].

Dado que el tenofovir y el entecavir no se han comparado directamente en ningún ensayo comparativo aleatorizado, se llevó a cabo también un metanálisis en red (apéndice 2 en línea: SR6b) para poder comparar directamente, obtener una estimación de la eficacia relativa y jerarquizar los distintos antivirales, a partir de otra revisión sistemática de todos los ensayos clínicos y otros datos pertinentes (comparaciones tanto indirectas como directas de tratamientos en monoterapia y en politerapia) [6,22–54] considerados en el desarrollo de las directrices para la hepatitis B crónica del Instituto Nacional de Excelencia Clínica (NICE) del Reino Unido [55].

Ensayos comparativos con entecavir y tenofovir (entecavir frente a adefovir, a lamivudina, o a lamivudina + adefovir; tenofovir frente a adefovir). Una revisión sistemática de la eficacia teórica del entecavir en comparación con el adefovir [3], y del entecavir en comparación con la lamivudina [4] puso de manifiesto que entre los tratados con entecavir fue mayor el porcentaje de pacientes con cifras indetectables de ADN-VHB, mejora de la histología hepática (datos de calidad moderada) y normalización de la concentración sérica de ALAT (datos de baja calidad) al cabo de 48 y 72 semanas de seguimiento. En otra revisión sistemática [5] en la que se comparó el entecavir frente a la biterapia lamivudina + adefovir no se apreciaron diferencias en esos parámetros al cabo de 96 semanas, pero la probabilidad de desaparición del HBeAg y seroconversión a anti-HBe fue mayor con entecavir (RR = 2,83; IC 95%: 1,27–6,33). En un ensayo en pacientes con HBeAg positivo [6] se apreció un efecto significativo del tenofovir (en comparación con adefovir) en cuanto a inhibición del ADN-VHB (< 400 copias/ml) (RR = 5,71; IC 95%: 3,35–9,73 [73,8% frente a 12,8%]) y normalización de los valores de ALAT (RR = 1,25; IC 95%: 1,01–1,55) al cabo de 48 semanas. En la fase de seguimiento no enmascarado de este ensayo, y en los pacientes con biopsia al inicio del estudio y a los 5 años, se observó regresión de la fibrosis en un 51% de los casos, y un 76% de los pacientes con cirrosis al inicio del estudio no presentaban ya cirrosis al cabo de 5 años.

Metanálisis en red. Se incluyeron en el metanálisis en red (véase el apéndice 2 en línea: SR6c) 21 ensayos aleatorizados de comparación pareada en los que participaron 5 073 personas con HBeAg positivo que no habían recibido previamente AN y 16 ensayos en los que participaron 2 604 personas con HBeAg negativo que tampoco habían recibido previamente AN. A partir de los datos disponibles en ensayos comparativos aleatorizados, el metanálisis reveló que los pacientes que recibieron tenofovir en monoterapia tenían mayor probabilidad de alcanzar cifras indetectables de ADN-VHB al cabo de 1 año de tratamiento. Este resultado se observó tanto en el grupo con HBeAg positivo (94,1%; IC 95%: 74,7-98,9%) como con HBeAg negativo (97,6%; IC 95%: 56,7-99,9%). Entre los pacientes tratados con entecavir, la probabilidad fue del 64,5% (IC 95%: 49,1-80,5%) en el grupo con HBeAg positivo y del 91,9% (IC 95%: 87,3-95,1%) en el grupo con HBeAg negativo. Con todos los demás tratamientos antivirales, la probabilidad de alcanzar dicho resultado fue muy baja. La calidad de los datos directos se consideró desde alta hasta muy baja, según la lista de verificación de la Unidad Técnica del Instituto NICE para evaluar metanálisis en red.

Repercusión en la cirrosis descompensada (véase el apéndice 2 en línea: SR6c). La eficacia real del entecavir se ha demostrado también en adultos con cirrosis descompensada que no habían recibido tratamiento previo con AN, a partir de una revisión sistemática de 13 ensayos con entecavir frente a lamivudina [7] y siete ensayos con entecavir frente a lamivudina + adefovir [8]. En ambas revisiones, el entecavir mejoró de forma significativa la puntuación de hepatopatía avanzada [7,8], así como otros resultados, como ADN-VHB indetectable, seroconversión de HBeAg a anti-HBe y resistencia a la medicación (RR = 0,10; IC 95%: 0,04-0,24), en comparación con la lamivudina [7], pero no en comparación con la biterapia lamivudina + adefovir [8]. No se apreció ninguna diferencia demostrable en cuanto a mortalidad. La calidad de los datos correspondientes a estos estudios se consideró baja o moderada. Se esperan datos para el tenofovir.

Eficacia real a largo plazo del entecavir y el tenofovir. La evaluación de la eficacia real a largo plazo (al cabo de 3 o 5 años) del entecavir y el tenofovir en adultos que no hubieran recibido tratamiento previo con AN se basó en siete estudios con entecavir [10-15,56,57] y cinco con tenofovir [9,16,-20], que incluían datos de tres estudios de seguimiento a largo plazo de la fase de ampliación sin enmascaramiento de un ensayo [6] comparativo entre tenofovir y adefovir [18,19]. Al cabo de 3 y 5 años de tratamiento con entecavir o tenofovir, se registraron bajas tasas acumuladas de mortalidad (entecavir: 3% y 3,8%; tenofovir: 0,7% y 1,4%, respectivamente), carcinoma hepatocelular (entecavir: 3,9% y 6,6%; tenofovir: 1,4% y 2,4%, respectivamente) y resistencia genotípica al entecavir a los 5 años de tratamiento (0,8-1,2%) [11,13,15]. Los resultados obtenidos en tres estudios prospectivos con tenofovir fueron parecidos, pero la mayoría de los participantes en estos estudios no tenían cirrosis. Según los datos de seguimiento a largo plazo; el riesgo de todos los resultados clínicos (carcinoma hepatocelular, mortalidad por causa hepática y mortalidad por cualquier causa) fue menor en los pacientes tratados con entecavir que en los que no recibieron tratamiento, pero especialmente en el caso de los

pacientes con cirrosis [57,58]. La calidad de los datos para todos los resultados se consideró en general baja.

Otras poblaciones

Tenofovir en personas coinfectadas por VHB/VIH. Una revisión sistemática de 23 estudios prospectivos y retrospectivos con tenofovir (entre ellos, seis ensayos comparativos aleatorizados) en personas con coinfección por VHB/VIH [20] puso de manifiesto un aumento de la proporción de supresión del ADN-VHB con el transcurso del tiempo (1 año, 57,4% [IC 95%: 53,0-61,7%]; 3 años, 85,6% [IC 95%: 79,2-90,7%]), mayor en el subgrupo sin HBeAg que en el subgrupo con HBeAg [20]. Esta revisión se complementó también con las revisiones existentes realizadas para las directrices unificadas de la OMS del 2013 sobre tratamiento antirretroviral [59], apartado 7.2 "Con qué tratamiento antirretroviral comenzar", según las cuales con la politerapia tenofovir + lamivudina (o emtricitabina) + efavirenz en administración única diaria se obtuvo mejor respuesta virológica y terapéutica que con otras cinco pautas administradas en una o dos dosis al día.

Estudios en niños y adolescentes. Disponemos de un pequeño conjunto de datos procedentes de dos ensayos. El primero de ellos es un ensayo de tenofovir aleatorizado y comparativo con placebo en adolescentes, que presentaron respuesta virológica alta (89%) y normalización de la ALAT sérica al cabo de 72 semanas de tratamiento, sin que se observara resistencia [21]. Otro ensayo de entecavir comparativo con placebo en niños (ensayo A1463189) está todavía en curso, pero según los datos presentados para la solicitud de comercialización de nuevo medicamento presentada ante la FDA estadounidense, el entecavir es superior al placebo para reducir las cifras de ADN-VHB a < 50 UI/ml, inducir la seroconversión de HBeAg a anti-HBe (24% frente a 2%) y normalizar la concentración sérica de ALAT (67% frente a 27%) en la semana 48.

6.3. Justificación de las recomendaciones

Balance de beneficios y riesgos para el uso de tenofovir o entecavir

La meta del tratamiento antiviral para la hepatitis B crónica es reducir la morbilidad y la mortalidad por hepatopatía progresiva. El Grupo de Elaboración de Directrices recomienda enfáticamente el uso de fármacos antiviral con barrera genética alta a la resistencia (tenofovir o entecavir) como tratamiento preferente de primera línea para evitar los efectos nocivos de la farmacoresistencia (cuadro 6.1a), por varios motivos:

1. Tanto el tenofovir como el entecavir son inhibidores potentes de la replicación del VHB, y según los datos obtenidos en las revisiones sistemáticas y el metanálisis en red, son los antivirales más eficaces para lograr cifras indetectables de ADN-VHB y normalización de la ALAT en las personas con hepatitis B crónica (o coinfección por VHB/VIH) y HBeAg positivo o negativo sin tratamiento previo con AN, en comparación con la lamivudina o el adefovir.

2. Se ha documentado también una mejora histológica de la fibrosis hepática. Aunque estos resultados a corto plazo todavía no se han traducido en diferencias de mortalidad en los ensayos clínicos, el Grupo de Elaboración de Directrices considera que una supresión eficaz y sostenida de la replicación del VHB puede contemplarse como criterio principal de valoración y marcador indirecto de la respuesta al tratamiento (*véase el capítulo 8 "Cuándo suspender el tratamiento"*). Además, aun cuando la seroconversión a anti-HBe (en personas con seropositividad anterior para HBeAg) es minoritaria (10-15% anual) y la desaparición del HBsAg es poco frecuente incluso con los inhibidores potentes de la replicación del VHB, la supresión prolongada del ADN-VHB puede frenar la progresión de la enfermedad, si bien la magnitud de este efecto sigue siendo incierta. Los AN pueden mejorar también los resultados clínicos en los pacientes con hepatopatía descompensada.
3. Estos fármacos tienen una barrera alta a la resistencia, con tasas observadas muy bajas de resistencia en el seguimiento a largo plazo (a los 5 años), en contraposición a las elevadas tasas observadas con la lamivudina y otros antivirales con barrera baja a la resistencia. Sin embargo, la resistencia al entecavir es frecuente en los pacientes con resistencia a la lamivudina.
4. El principal motivo de preocupación con el tratamiento prolongado con AN es la selección de mutaciones resistentes, especialmente con la lamivudina, el adefovir y la telbivudina, AN con barrera genética baja a la resistencia. La acumulación de varias mutaciones reduce la eficacia del fármaco y lleva a resistencia cruzada, lo cual limita las futuras opciones terapéuticas. La lamivudina da lugar a la tasa más elevada de mutaciones resistentes, de hasta un 70-80%, con una incidencia anual aproximada del 20% [44,60,61]. En caso de monoterapia secuencial (es decir, el uso secuencial de lamivudina, adefovir y entecavir) puede aparecer hepatitis B multiresistente. Con el tenofovir todavía no se han descrito claramente sustituciones de aminoácidos en la ADN-polimerasa del VHB que se asocien a resistencia, y los casos de progresión se han atribuido a incumplimiento terapéutico. Como resultado de ello, son muy bajas las tasas de resistencia comunicadas con el uso de tenofovir y entecavir. Sin embargo, la resistencia al entecavir es frecuente entre los pacientes con resistencia a la lamivudina, lo cual limitará su uso en los países asiáticos, donde la lamivudina se ha utilizado de forma generalizada.
5. La comodidad de administración (una sola vez al día por vía oral), la escasa incidencia de efectos colaterales y los requisitos mínimos de vigilancia de la toxicidad del tenofovir y el entecavir favorecen su aceptabilidad en los países de ingresos bajos y medianos (*véase también el apartado 9.2 "Vigilancia de la toxicidad de tenofovir y entecavir"*). Las pruebas de resistencia al VHB no son necesarias para guiar el tratamiento cuando se usan AN con barrera alta a la resistencia.
6. Tanto el tenofovir como el entecavir han demostrado ser eficaces en los niños, si bien el tratamiento antiviral estará indicado solamente en una pequeña proporción de la población infantil. El tenofovir está autorizado para su uso en los niños mayores de 12 años, y el entecavir en los niños mayores de 2 años (*véase el cuadro 6.1.b*).
7. El tenofovir ofrece también buenas posibilidades de armonizar el tratamiento en distintas poblaciones, puesto que la combinación tenofovir + lamivudina (o emtricitabina) es la biterapia de base con inhibidores

nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI) preferida para las personas coinfectadas por VIH/VHB, y puede usarse también en pacientes tuberculosos y embarazadas.

En caso de coinfección por VHB/VIH (véase también el apartado 11.1.1 "Coinfección por VHB/VIH"): En las directrices unificadas de la OMS del 2013 sobre tratamiento antirretroviral [59], la triterapia simplificada con tenofovir + lamivudina (o emtricitabina) + efavirenz fue la pauta recomendada como tratamiento preferente en todos los adultos infectados por el VIH, incluidas las embarazadas y los adultos con tuberculosis o coinfección por el VHB, por los siguientes motivos:

- Mejor respuesta virológica en comparación con otras pautas administradas una o dos veces al día.
- No hay mayor riesgo de defectos congénitos con el efavirenz en comparación con otros antirretrovirales usados durante el primer trimestre del embarazo.
- Posibilidad de administración en una sola pastilla diaria como combinación medicamentosa en dosis fijas.
- Buenas posibilidades de armonizar el tratamiento en distintas poblaciones, puesto que la combinación tenofovir + lamivudina (o emtricitabina) es la biterapia de base con INTI preferida para las personas coinfectadas por VIH y VHB, y puede usarse también en pacientes tuberculosos y embarazadas. El efavirenz es el inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (INNTI) preferido en caso de coinfección por VHB/VIH, pues tiene menos riesgo de hepatotoxicidad que la nevirapina.

Balance de beneficios y riesgos de los AN en comparación con el IFN

Las principales ventajas de los AN sobre el IFN (que no se tuvo en cuenta para estas directrices) son la comodidad de la dosificación (en dosis única diaria por vía oral), la tolerancia y la asequibilidad. Sus desventajas, que requieren tratamiento de por vida en la mayor parte de los casos, lo cual se asocia a elevados costos acumulativos (*véase también el capítulo 12 "Consideraciones sobre aplicación para los programas nacionales"*) y el riesgo de resistencia.

El Grupo de Elaboración de Directrices admite que pueden existir circunstancias muy concretas en las que pueda plantearse la posibilidad de usar IFN; por ejemplo, cuando la carga viral de ADN-VHB y la genotipificación del VHB estén disponibles, el IFN esté disponible y sea asequible, o en presencia de coinfección con VHD, pues brinda la oportunidad de un tratamiento corto y finito. Sin embargo, para ello es preciso tener en cuenta las diversas contraindicaciones absolutas y relativas del IFN: cirrosis descompensada e hipersplenismo, enfermedades tiroideas, enfermedades autoinmunitarias, coronariopatía grave, enfermedad de trasplante renal, embarazo, crisis convulsivas y enfermedades psiquiátricas, tratamiento concomitante con ciertos medicamentos, retinopatía, trombocitopenia o leucopenia. El IFN tampoco puede administrarse a los menores de 1 año.

Valores y preferencias

El perfil de efectos colaterales, la comodidad (administración en dosis única diaria por vía oral) y los requisitos mínimos de vigilancia de la toxicidad del tenofovir y el entecavir favorecen su aceptabilidad generalizada por parte de los pacientes y profesionales de la salud en la mayor parte de los países, y especialmente en los países de ingresos bajos y medianos. La necesidad de tratamiento prolongado (con frecuencia de por vida)

en la mayoría de las personas (véase el capítulo 8 "Cuándo suspender el tratamiento", y el apartado 9.2, "Vigilancia de la toxicidad de tenofovir y entecavir") representa un reto para el cumplimiento terapéutico a largo plazo por parte de los pacientes y para la vigilancia mantenida por parte de los prestadores de atención de salud, sobre todo en ausencia de un beneficio claro en cuanto a resultados clínicos y supervivencia. Sin embargo, el tenofovir suprime eficazmente la replicación del VHB hasta valores de ADN-VHB < 15 UI/ml en la mayor parte de las personas con o sin HBeAg, incluidas las que tienen elevada carga viral de ADN-VHB, lo cual reduce al mínimo la necesidad de seguimiento regular de las cifras de ADN-VHB en entornos con recursos limitados.

Consideraciones sobre recursos

En general, el tenofovir genérico está ampliamente disponible a bajo costo en muchos países de ingresos bajos y medianos, principalmente en el marco de los programas nacionales de tratamiento antirretroviral, si bien el costo anual por persona puede oscilar entre US\$ 50 y 350, e incluso US\$ 500 en algunas partes de Asia. En la actualidad los costos del entecavir son mayores, pero con posibilidad de fabricarse a un costo mucho menor, pues está libre de patente y su dosis diaria es baja (véase el capítulo 12 "Consideraciones sobre aplicación para los programas nacionales"). El costo mayor del tenofovir y el entecavir en muchos entornos es el motivo de que sigan utilizándose ampliamente otros fármacos, como la lamivudina, pese a los costos añadidos que entraña la aparición de resistencia. El Grupo de Elaboración de Directrices ha expresado también su inquietud ante el escaso acceso al tenofovir que tienen las personas sin coinfección por el VIH fuera de los programas de tratamiento antirretroviral en muchos países. El tenofovir tiene posibilidades de estar más ampliamente disponible y asequible en los países de ingresos bajos y medianos mediante el acceso a precios reducidos a través de diversos mecanismos, como los convenios de licencia negociados con el Banco de Patentes de Medicamentos para su uso frente al VIH (pero disponibles también frente al VHB).

En las personas que reciben AN potentes con barrera alta a la resistencia, pocos efectos colaterales y administración en un solo comprimido diario, los requisitos de supervisión e intervención por parte de los cuidadores pueden reducirse al mínimo. Sin embargo, cuantificar la carga viral de ADN-VHB es costoso (entre US\$ 100 y 400) e, incluso en los países donde las pruebas de ADN-VHB no son habituales, no existe certeza sobre los requisitos mínimos de seguimiento de la respuesta al tratamiento y la nefrotoxicidad.

CUADRO 6.1.a Fármacos recomendados para el tratamiento de la hepatitis B crónica en los adultos, con sus dosis (véase también el cuadro 9.1 "Dosis recomendadas en los adultos con insuficiencia renal")

Fármaco	Dosis
Tenofovir	300 mg ^a una vez al día
Tenofovir + emtricitabina	Tenofovir: 245 mg; emtricitabina: 200 mg
Entecavir (adultos con hepatopatía compensada sin tratamiento previo con lamivudina)	0,5 mg una vez al día
Entecavir (adultos con hepatopatía descompensada)	1 mg una vez al día

^a300 mg de fumarato de disoproxilo de tenofovir (TDF) equivalen a 245 mg de disoproxilo de tenofovir o 136 mg de tenofovir.

El fumarato de alafenamida de tenofovir (TAF) es un profármaco oral del tenofovir con menor toxicidad renal y ósea que el tenofovir.

CUADRO 6.1.b Fármacos recomendadas para el tratamiento de la hepatitis B crónica en los niños, con sus dosis (véase también el cuadro 9.1 "Dosis recomendadas en los adultos con insuficiencia renal")

Fármaco	Dosis	
Tenofovir (en niños mayores de 12 años y con peso \geq 35 kg)	300 mg una vez al día	
Entecavir (en niños mayores de 2 años y con peso \geq 10 kg; la solución oral debe administrarse a los niños con peso corporal hasta 30 kg)	Dosis única diaria recomendada de solución oral (ml)	
	Peso corporal (kg)	Sin tratamiento previo ^a
	10 a 11	3
	> 11 a 14	4
	>14 a 17	5
	>17 a 20	6
	>20 a 23	7
	>23 a 26	8
	>26 a 30	9
>30	10	

^aLos niños con peso corporal > 30 kg deben recibir 10 ml (0,5 mg) de solución oral o un comprimido de 0,5 mg una vez al día.

CUADRO 6.2 Otros fármacos usados para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos, con sus dosis

Fármaco	Dosis
Telbivudina	600 mg una vez al día
Lamivudina	300 mg una vez al día
Adefovir	10 mg una vez al día
Interferón pegilado α -2a ^a	180 μ g una vez por semana ^b
Interferón pegilado α -2b ^a	0,5 o 1,0 μ g/kg por semana

^aExisten diversas contraindicaciones relativas y absolutas del IFN: cirrosis descompensada e hipersplenismo, enfermedades tiroideas, enfermedades autoinmunitarias, coronariopatía grave, enfermedad de trasplante renal, embarazo, crisis convulsivas y enfermedades psiquiátricas, tratamiento concomitante con ciertos medicamentos, retinopatía, trombocitopenia o leucopenia. El IFN tampoco puede usarse administrarse a menores de 1 año.

^bQue ser reducen a 135 μ g si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min.

RECUADRO 6.2 Evaluación antes de iniciar el tratamiento antiviral

Para que el tratamiento antiviral tenga éxito es crucial una meticulosa evaluación y asesoramiento del paciente. En el recuadro 5.1 del capítulo 5, se resumen los puntos clave de asesoramiento y preparación antes de iniciar el tratamiento antiviral; a saber: evaluación del estadio de la hepatopatía; nivel de replicación viral; presencia de enfermedades concomitantes; medidas preventivas para reducir la transmisión del VHB a otras personas; asesoramiento sobre el modo de vida; asesoramiento específico y preparación para iniciar el tratamiento; evaluación de los factores de riesgo de disfunción renal y determinación de la función renal inicial.

RECUADRO 6.3 Vigilancia del cumplimiento terapéutico

Una vigilancia objetiva del cumplimiento terapéutico es esencial para un eficaz tratamiento a largo plazo de la hepatitis B crónica. Cada consulta es una oportunidad para evaluar y favorecer el cumplimiento terapéutico, que puede requerir una combinación de enfoques, según el contexto local.

Autonotificación. Preguntar a los pacientes o a sus cuidadores cuántas dosis de medicación se han saltado en un número dado de días en el pasado, o desde la última consulta, puede ayudar a calcular de modo aproximado el grado de incumplimiento. Sin embargo, aunque este método se usa mucho, las personas pueden no recordar con exactitud las dosis perdidas, o no desear comunicarlas. El asesoramiento periódico sobre la importancia de recordar o documentar las dosis de medicamentos antivirales, así como crear un ambiente en el consultorio que favorezca la comunicación sincera en caso de incumplimiento, es fundamental para un seguimiento eficaz y rutinario del cumplimiento terapéutico.

Seguimiento de la carga viral. Aunque el acceso a la supervisión de la carga viral de ADN-VHB es el modo óptimo de diagnosticar y confirmar el fracaso terapéutico, este se debe con frecuencia a lapsos en el cumplimiento del tratamiento antiviral u otros factores (como desabastecimiento farmacéutico o problemas de absorción gastrointestinal). El seguimiento de la carga viral brinda a los prestadores de asistencia médica una oportunidad para vigilar el incumplimiento en tiempo real, y por consiguiente debe complementarse con otros enfoques.

Registros de renovación de la farmacia. Los registros de renovación en la farmacia suministran información sobre la fecha en que los pacientes en tratamiento antiviral adquirieron sus medicamentos. Si una persona acude a la farmacia con periodicidad irregular, puede ser un signo indicativo de incumplimiento; no obstante, en muchos entornos corrientes de atención de salud, las personas suelen recoger su medicación cuando reciben atención, con independencia del grado de cumplimiento terapéutico. Los prestadores de atención de salud, por consiguiente, pueden sobrestimar el cumplimiento si se basan únicamente en los registros de renovación de la farmacia, que deben combinarse con otros elementos.

Los pacientes en tratamiento prolongado con tenofovir y entecavir deben estar sujetos a vigilancia continua de la respuesta al tratamiento y de la nefrotoxicidad. Véase el apartado 9.2 "Vigilancia de la toxicidad de tenofovir y entecavir".

Lagunas pendientes de investigación

- Evaluar la repercusión del tratamiento antiviral sobre la morbilidad y la mortalidad de la hepatitis B crónica, tanto por causa hepática como por cualquier causa, y especialmente en los países de ingresos bajos y medianos.
- Llevar a cabo estudios de tratamiento y costo-efectividad sobre el uso de tenofovir y entecavir en personas con hepatitis B crónica, especialmente en el África subsahariana y en niños con tratamiento antiviral indicado.
- Elaborar y evaluar estrategias antivirales curativas para lograr la eliminación persistente ("curación") de la infección por el VHB, que haga posible retirar el tratamiento. Por ejemplo, con fármacos dirigidos directamente a las células infectadas o mediante novedosas estrategias inmunoterápicas destinadas a reforzar respuestas inmunitarias adaptativas específicas frente al VHB o a activar la inmunidad intrahepática innata.

7. RECOMENDACIONES: TRATAMIENTO ANTIVIRAL DE SEGUNDA LÍNEA EN CASO DE FRACASO TERAPÉUTICO

Recomendaciones

- Para las personas con resistencia confirmada o presunta (esto es, exposición previa o ausencia de respuesta primaria) a los antivirales^{a,b,c} lamivudina, entecavir, adefovir^d o telbivudina, se recomienda cambiar a tenofovir^e. (*Recomendación sólida, evidencia de baja calidad*)

^aFracaso terapéutico: Puede ser primario o secundario.

Si es posible determinar el ADN-VHB: El fracaso terapéutico primario se define como la incapacidad de un antiviral para reducir la concentración de ADN-VHB (UI/ml) ≥ 1 en escala logarítmica en un plazo de tres meses desde el comienzo del tratamiento. El fracaso terapéutico secundario se define como un rebote de la concentración de ADN-VHB (UI/ml) ≥ 1 en escala logarítmica con respecto al valor mínimo registrado en una persona que respondió inicialmente al tratamiento antiviral (disminución de la concentración sérica de ADN-VHB [UI/ml] ≥ 1 en escala logarítmica).

Si no es posible determinar el ADN-VHB: Cabe sospechar fracaso terapéutico y resistencia al tratamiento en los siguientes casos: toma de fármacos antivirales con baja barrera a la resistencia junto a escaso cumplimiento terapéutico documentado o presunto, datos analíticos de laboratorio como elevación de las aminotransferasas séricas o indicios de hepatopatía progresiva. *Nota:* la elevación de la ALAT tiende a ocurrir tarde y es un marcador relativamente poco predictivo de resistencia. El fracaso terapéutico puede confirmarse mediante secuenciación de la ADN-polimerasa del VHB e identificación de marcadores genéticos específicos de la resistencia a los antivirales.

^bEl cumplimiento terapéutico debe reforzarse en todas las personas con resistencia confirmada o presunta a los antivirales. Véase también: capítulo 6, recuadro 6.3 "Vigilancia del cumplimiento terapéutico".

^cAlgunos países y prestadores de atención de salud pueden plantearse la posibilidad de pasar de los antivirales existentes con barrera baja al tenofovir antes de que haya indicios de fracaso terapéutico, pero en estas directrices no se ha emitido ninguna recomendación formal en ese sentido.

^dEn caso de resistencia al adefovir, puede considerarse el cambio a tenofovir o entecavir.

^eHasta la fecha, no se ha descrito ningún caso de resistencia al tenofovir. Si no se observa respuesta primaria, debe reforzarse y vigilarse el cumplimiento terapéutico. En la actualidad, pues, no existe ninguna indicación para cambiar a otra pauta farmacológica.

7.1. Antecedentes

Uno de los principales motivos de preocupación por el tratamiento prolongado con AN es la selección de mutaciones resistentes. El VHB tiene una elevada tasa de replicación, que genera hasta 10^{10-12} mutaciones diarias. Se observa mayor tasa de resistencia en las personas con cifras iniciales altas de ADN-VHB, mayor duración del tratamiento y disminución más lenta de los valores de ADN-VHB con el tratamiento [1,2]. Varias mutaciones de farmacoresistencia en la polimerasa del VHB reducen la eficacia de varios AN, lo cual da lugar a resistencia cruzada a varios fármacos, que limita las opciones terapéuticas futuras. Esto entraña un riesgo especial en las personas que reciben tratamiento secuencial con distintos AN de barrera baja a la resistencia

(lamivudina, adefovir y telbivudina) en monoterapia [38]. Una vez desarrolladas las mutaciones resistentes, quedan archivadas dentro de la población de virus y se seleccionan rápidamente cuando se reintroduce el mismo antiviral u otro con reactividad cruzada. La aparición de resistencia a los antivirales suele producir un aumento de las cifras de ADN-VHB o rebote viral tras una respuesta inicial durante el tratamiento, que probablemente irá seguido de una recaída bioquímica con elevación de los valores de ALAT y, en algunos casos, exacerbación de la hepatitis y progresión a descompensación hepática [6]. En general, el tratamiento de estas personas previamente tratadas con lamivudina, adefovir o telbivudina se basa en la eficacia demostrada *in vitro* e *in vivo* por los potentes AN tenofovir y entecavir, y el conocimiento de los perfiles de resistencia cruzada entre los distintos AN [1,7,8].

De los seis AN autorizados (lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina, tenofovir, emtricitabina), la lamivudina es el que tiene una tasa más elevada de farmacoresistencia; el entecavir tiene tasas muy bajas de resistencia (excepto en personas previamente expuestas a lamivudina y adefovir), y en la actualidad no se ha descrito aún ninguna resistencia al tenofovir. El uso generalizado en algunos países de la lamivudina en personas con hepatitis B crónica y cifras altas de ADN-VHB ha dado lugar a una elevada carga de hepatitis B resistente a la lamivudina. La resistencia a la lamivudina reviste especial importancia en la región de Asia-Pacífico, donde la prevalencia de la infección por el VHB es alta, la infección se adquiere principalmente en forma perinatal o durante la primera infancia, y tanto la lamivudina como el adefovir se han utilizado ampliamente sin acceso a pautas adecuadas de segunda línea [1,2,9-15].

7.2. Resumen de los datos disponibles

Pregunta: La finalidad de la revisión de datos era evaluar la pauta terapéutica más eficaz en caso de fracaso terapéutico por resistencia en las personas que hubieran recibido previamente antivirales de barrera baja (lamivudina, telbivudina o adefovir) en monoterapia (véase el apéndice 2 en línea: SR5, 6b y 6d). Las intervenciones analizadas fueron: cambio a tratamiento con antivirales de barrera alta a la resistencia (tenofovir o entecavir) en comparación con la adición de otro antiviral (tratamiento combinado) o seguir con las pautas de barrera baja a la resistencia (lamivudina, telbivudina o adefovir). Como parámetros clave de resultados se consideraron las tasas de normalización de la ALAT, ADN-VHB indetectable, seroconversión del HBeAg, desaparición del HBsAg, reversión del estadio de fibrosis, mortalidad, efectos adversos intensos y resistencia a los antivirales.

Revisión sistemática y metanálisis en red

La revisión sistemática (véase el apéndice 2 en línea: SR7) se basó en los datos de una revisión sistemática existente [16], que abarcaba cinco ensayos comparativos aleatorizados y tres estudios no aleatorizados en China y Corea del Sur, junto con varios ensayos aleatorizados en pacientes con resistencia o respuesta parcial a la lamivudina [17-23]. En los estudios incluidos se compararon los efectos del entecavir con el mantenimiento de la lamivudina, o biterapia con lamivudina + adefovir, o biterapia con lamivudina + adefovir frente a mantenimiento de lamivudina + adefovir.

El cambio a entecavir (en comparación con el mantenimiento de la lamivudina) mejoró significativamente los resultados virológicos y bioquímicos al cabo de 96 semanas [17-20]. Sin embargo, se observaron elevadas tasas de resistencia al entecavir al cabo de 5 años. La calidad de los datos correspondientes a estos resultados se consideró moderada debido a su imprecisión. En la revisión sistemática para comparar el entecavir con la biterapia lamivudina + adefovir no se apreciaron diferencias para ninguno de los parámetros evaluados (ADN-VHB indetectable, normalización de ALAT y seroconversión a anti-HBe) al cabo de 48 semanas [16]. La calidad de los datos correspondientes a estos resultados se consideró baja o muy baja.

Metanálisis en red. Dado que el tenofovir y el entecavir no se han comparado directamente en ningún ensayo comparativo aleatorizado, se emprendió un metanálisis en red (véase el apéndice 2 en línea: SR6b) con el fin de permitir una comparación directa y estimación de la eficacia relativa y jerarquización de los distintos tratamientos antivirales, a partir de otra revisión sistemática de todos los datos pertinentes de ensayos comparativos aleatorizados (comparaciones tanto indirectas como directas de tratamientos en monoterapia, politerapia y administración secuencial) [18,24-32] usados para elaborar las directrices del Instituto NICE sobre hepatitis B crónica [33]. Los tratamientos evaluados fueron: cambio a un AN de barrera alta a la resistencia, mantenimiento del tratamiento o adición de nuevos fármacos al tratamiento; y se evaluaron los siguientes antivirales: tenofovir, entecavir, adefovir, lamivudina, telbivudina y emtricitabina (en combinación con tenofovir).

Para el parámetro de ADN-VHB indetectable (< 300 copias/ml [equivalente a 60 UI/ml]) se incluyeron siete ensayos aleatorizados de comparaciones pareadas basadas en 919 personas con HBeAg positivo y resistentes a la lamivudina; para el resultado de seroconversión a anti-HBe, seis estudios en los que participaron 771 personas [33]. De todos los tratamientos evaluados, el tenofovir y en segundo lugar la biterapia con entecavir + adefovir fueron los que mayor probabilidad tuvieron de lograr ADN-VHB indetectable (66,2% y 33,8%, respectivamente) y seroconversión del HBeAg (39,8% y 31,2%, respectivamente) al cabo de 1 año de tratamiento. Después de un año de tratamiento con tenofovir, es de esperar que el 89% (IC 95%: 51,8-98,2%) de los pacientes con resistencia a la lamivudina alcancen cifras indetectables de ADN-VHB, y un 17,6% (IC 95%: 1,4-74,9%), seroconversión del HBeAg. No se llevó a cabo ningún metanálisis en red en personas con resistencia a la lamivudina y HBeAg negativo. La calidad de los datos directos (comparaciones pareadas) se consideró entre moderada y muy baja.

7.3. Justificación de las recomendaciones

Balance de beneficios y riesgos

El Grupo de Elaboración de Directrices reconoce que, en algunos países, el uso generalizado de la lamivudina y otros AN de barrera baja como tratamiento de primera línea para la hepatitis B crónica ha dado lugar a una elevada carga de hepatitis B crónica resistente. En términos generales, el Grupo de

Elaboración de Directrices respalda el principio de tratar la hepatitis B crónica resistente con el fármaco más potente y que no comparta resistencia cruzada.

Por consiguiente, el Grupo de Elaboración de Directrices recomienda cambiar a monoterapia con tenofovir como el tratamiento antiviral más eficaz para los pacientes con resistencia confirmada o presunta a la lamivudina, por los siguientes motivos:

1. Pese a la ausencia de datos directos procedentes de ensayos comparativos aleatorizados sobre evaluación del tenofovir en personas con hepatitis B resistente, el metanálisis en red puso de manifiesto que, de todos los antivirales considerados, el tenofovir es el que se asocia a mayor probabilidad al cabo de 1 año de alcanzar cifras bajas o indetectables de ADN-VHB en los pacientes con hepatitis B resistente a la lamivudina. El Grupo de Elaboración de Directrices considera que la misma estrategia de cambio a tenofovir debe aplicarse también en los pacientes sin HBeAg, aun cuando para este grupo no existe ningún metanálisis en red. Es de esperar que ello tenga un efecto beneficioso sobre la progresión de la enfermedad y reduzca además la posible transmisión de la resistencia.
2. Mantener el tratamiento con un antiviral ineficaz tiene consecuencias nocivas, y la replicación sostenida del VHB aumenta el riesgo de que la enfermedad progrese a cirrosis, hepatopatía terminal o carcinoma hepatocelular.
3. Se espera que el uso de tenofovir, que no comparte resistencia cruzada, evite la selección de mutaciones compensadoras y la aparición de farmacoresistencia, con reservorios de mutantes resistentes del VHB. Existen indicios clínicos y moleculares de que la resistencia a la lamivudina (L180M + M204V/I) confiere resistencia cruzada a la telbivudina y el entecavir, pero no al tenofovir. Además, aunque el fracaso terapéutico y la aparición de resistencia ocurre rara vez en personas sin tratamiento previo con entecavir, la resistencia al entecavir es más frecuente en las personas con resistencia a la lamivudina. Por consiguiente, el Grupo de Elaboración de Directrices recomienda no usar el entecavir como tratamiento de rescate en las personas con resistencia conocida o presunta a la lamivudina [34].
4. La ausencia de respuesta primaria (definida como disminución de las cifras de ADN-VHB < 1 en escala logarítmica al cabo de 3 meses de tratamiento, en entornos donde las pruebas de ADN-VHB estén disponibles) es rara en los pacientes que inician y cumplen bien el tratamiento con entecavir o tenofovir, pero sí puede ocurrir en los tratados con lamivudina, adefovir o telbivudina. En los pacientes con hepatitis B crónica resistente a la lamivudina, el tratamiento secuencial con adefovir, telbivudina o entecavir puede dar lugar a la selección de hepatitis B multirresistente, y debe evitarse.
5. En las personas que han desarrollado resistencia a la lamivudina, el adefovir, la telbivudina o el entecavir, el cambio a monoterapia con tenofovir simplifica el manejo clínico y la adquisición de medicamentos.
6. La revisión sistemática aportó pocos datos en respaldo de una ventaja de añadir AN, o de que el tratamiento combinado con AN aporte beneficio alguno en caso de resistencia a lamivudina.

7. El tenofovir tiene posibilidades de estar más ampliamente disponible y asequible en los PIBM mediante el acceso a precios reducidos a través de diversos mecanismos, como los convenios de licencia negociados con el Banco de Patentes de Medicamentos para su uso frente al VIH (pero disponibles también frente al VHB)
8. El Grupo de Elaboración de Directrices reconoce también que el motivo más frecuente de recaída virológica es el incumplimiento terapéutico, por lo que debe ofrecerse asesoramiento periódico sobre la importancia de seguir correctamente el tratamiento, especialmente en las personas con signos de recaída virológica.

El Grupo reconoce asimismo que la estrategia más eficaz para reducir al mínimo la carga futura de resistencia a la lamivudina es hacer un uso más amplio de los AN de barrera alta en la primera línea de tratamiento. El Grupo de Elaboración de Directrices considera que algunos países y prestadores de atención de salud pueden plantearse la posibilidad de pasar de los antivirales existentes con barrera baja al tenofovir antes de que haya indicios de fracaso terapéutico, pero no ha emitido ninguna recomendación formal en ese sentido.

Consideraciones sobre recursos

Costos de la medicación: véase el capítulo 6 "Tratamiento antiviral de primera línea para la hepatitis B crónica", subapartado "Consideraciones sobre recursos".

Diagnóstico de fracaso terapéutico. La cuantificación del ADN-VHB y las pruebas de resistencia son fundamentales para confirmar el fracaso terapéutico y la resistencia genotípica del VHB, pero el acceso a ellas es limitadísimo en los países de ingresos bajos y medianos. En estos entornos, determinar la aparición de resistencia se basa en gran parte en la presunción clínica y, en algunos casos, por elevación de las aminotransferasas séricas. Sin embargo, la elevación de la ALAT tiende a ocurrir tarde y se ha demostrado que es un marcador relativamente poco predictivo de resistencia [35]. En los países donde las pruebas de resistencia no están disponibles, pasar a administrar tenofovir no implicaría costos añadidos, aunque esto puede no ser aplicable en Asia.

RECUADRO 7.1 Diagnóstico de fracaso terapéutico

Una vigilancia objetiva del cumplimiento terapéutico es esencial para un eficaz tratamiento a largo plazo de la hepatitis B crónica. Cada consulta es una oportunidad para evaluar y favorecer el cumplimiento terapéutico, que puede requerir una combinación de enfoques, según el contexto local.

El **cumplimiento terapéutico** debe reforzarse en todas las personas con resistencia confirmada o presunta a los antivirales. Véase también el capítulo 6, recuadro 6.3 "Vigilancia del cumplimiento terapéutico".

Definición de fracaso terapéutico

Si es posible determinar el ADN-VHB: El fracaso terapéutico primario se define como la incapacidad de un antiviral para reducir la concentración de ADN-VHB (UI/ml) ≥ 1 en escala logarítmica en un plazo de tres meses desde el comienzo del tratamiento. El fracaso terapéutico secundario se define como un rebote de la concentración de ADN-VHB (UI/ml) ≥ 1 en escala logarítmica con respecto al valor mínimo registrado en una persona que respondió inicialmente al tratamiento antiviral (disminución de la concentración sérica de ADN-VHB [UI/ml] ≥ 1 en escala logarítmica).

Si no es posible determinar el ADN-VHB: Cabe sospechar fracaso terapéutico y resistencia al tratamiento en los siguientes casos: toma de fármacos antivirales con baja barrera a la resistencia junto a escaso cumplimiento terapéutico documentado o presunto, datos analíticos de laboratorio como elevación de las aminotransferasas séricas o indicios de hepatopatía progresiva.

Nota: la elevación de la ALAT tiende a ocurrir tarde y es un marcador relativamente poco predictivo de resistencia.

El fracaso terapéutico puede confirmarse mediante secuenciación de la ADNpolimerasa del VHB e identificación de marcadores genéticos específicos de la resistencia a los antivirales.

Lagunas pendientes de investigación

- Evaluar mejor la utilidad y el valor predictivo del seguimiento de los valores de ALAT y otros marcadores para identificar la aparición de resistencia genotípica o fenotípica.
- Evaluar la repercusión del tratamiento con AN de barrera genética alta a la resistencia en las personas con fracaso terapéutico, así como sobre otros parámetros importantes de resultados, como la mejoría histológica, el desarrollo de resistencia a otros fármacos y los eventos adversos.

8. RECOMENDACIONES: CUÁNDO SUSPENDER EL TRATAMIENTO

Véase también el capítulo 9 "Vigilancia" y el capítulo 6, recuadro 6.3 "Vigilancia del cumplimiento terapéutico"

Recomendaciones

Tratamiento con AN de por vida

- Todas las personas con signos clínicos de **cirrosis**^a (o APRI > 2 en adultos) requieren tratamiento de por vida con análogos nucleosídicos o nucleotídicos (AN) y no deben suspender el tratamiento antiviral debido al riesgo de reactivación, que puede causar una grave hepatopatía crónica agudizada. (*Recomendación sólida, evidencia de baja calidad*)

Suspensión del tratamiento

- De modo excepcional, puede plantearse la suspensión del tratamiento con AN en las siguientes circunstancias:
 - personas sin signos clínicos de cirrosis^a (o APRI ≤ 2 en adultos);
 - y susceptibles de seguimiento estrecho a largo plazo por si presentaran reactivación;
 - y con evidencia de pérdida de HBeAg y seroconversión a anti-HBe (en personas que dieron inicialmente HBeAg positivo) y tras haber completado al menos un año más de tratamiento;
 - y asociado a valores persistentes de ALAT normal^b y ADN-VHB indetectable (*si se dispone de análisis del ADN-VHB*).
- Si no se dispone de análisis del ADN-VHB: Puede plantearse la suspensión del tratamiento con AN en las personas con desaparición persistente del HBsAg y tras haber completado al menos un año más de tratamiento, con independencia del estado serológico previo de HBeAg. (*Recomendación condicional, evidencia de baja calidad*)

Retratamiento

- Tras suspender el tratamiento con AN puede presentarse una recaída. Se recomienda reinstaurar el tratamiento si hay signos indicativos de reactivación (positivización de HBsAg o HBeAg, elevación de los valores de ALAT, o ADN-VHB nuevamente detectable) (*si se dispone de análisis del ADN-VHB^c*). (*Recomendación sólida, evidencia de baja calidad*)

^aSignos clínicos de cirrosis descompensada: hipertensión portal (ascitis, hemorragia por varices esofágicas y encefalopatía hepática), coagulopatía o insuficiencia hepática (ictericia). Otros signos clínicos de hepatopatía avanzada o cirrosis pueden ser: hepatomegalia, esplenomegalia, prurito, cansancio, artralgias, eritema palmar y edema.

^bLa concentración de ALAT fluctúa en las personas con hepatitis B crónica, por lo que es preciso hacer un seguimiento longitudinal para determinar la tendencia. Como límite superior de la normalidad (LSN) suele considerarse una concentración < 30 U/l en los hombres y 19 U/l en las mujeres (con base en la mayor sensibilidad observada en la hepatitis C para la afectación histológica del hígado), si bien en cada caso deben aplicarse los intervalos normales correspondientes al laboratorio local [1]. Se considera que existen valores anormales o normales persistentes cuando al menos tres determinaciones de ALAT se sitúan por encima o por debajo del LSN en intervalos no especificados durante un período de 6 a 12 meses o en intervalos predefinidos durante un período de 12 meses.

^cVéase el apartado 9.1 "Vigilancia antes, durante y después del tratamiento". Aunque los datos son limitados, la ALAT y el ADN-VHB pueden medirse mensualmente durante los tres primeros meses, luego cada tres meses durante el primer año para detectar exacerbaciones importantes.

8.1. Antecedentes

Las metas principales del tratamiento antiviral en la hepatitis B crónica son mejorar la supervivencia y la calidad de vida al prevenir la progresión a hepatopatía grave (cirrosis descompensada e insuficiencia hepática), carcinoma hepatocelular y muerte. Esto puede lograrse suprimiendo el ADN-VHB hasta niveles indetectables. La desaparición del HBsAg, seroconversión a anti-HBs o ambas están consideradas como la meta óptima del tratamiento antiviral y marcador de respuesta terapéutica sostenida tanto en las personas con HBeAg positivo como con HBeAg negativo, pero se alcanza solo en una minoría de las personas con HBeAg (10–15% al cabo de 5 años) y rara vez en las personas sin HBeAg. La seroconversión a antiHBe en las personas con HBeAg positivo puede considerarse también como un posible criterio para la suspensión del tratamiento, pero nuevamente es poco frecuente incluso con los AN potentes.

Aunque los AN son inhibidores potentes de la replicación del ADN-VHB, no son curativos, puesto que el tratamiento antiviral no elimina la plantilla replicativa de ADNccc en el núcleo o genoma viral integrado. Por consiguiente, y aun cuando un tratamiento finito con AN tiene ventajas considerables tanto para los pacientes como para los encargados de formular políticas, particularmente en los PIBM, generalmente hace falta un tratamiento supresor de mantenimiento a largo plazo. Una duración finita del tratamiento puede ser posible en algunas personas con HBeAg que alcanzan la seroconversión a anti-HBe y carga viral indetectable sostenida de ADN-VHB. Sin embargo, en los entornos con recursos limitados y acceso limitado a los análisis de ADN-VHB sigue estando poco claro cuánto tiempo debe prolongarse el tratamiento y cuándo y en qué condiciones puede suspenderse el tratamiento con AN.

8.2. Resumen de los datos disponibles

Pregunta: La finalidad de la revisión de los datos disponibles era evaluar qué criterios seguir para suspender el tratamiento (*véase el apéndice 2 en línea: SRs8a y 8b*). En la revisión se examinaron los datos sobre perdurabilidad de la respuesta terapéutica tras retirar el tratamiento antiviral tanto en personas con HBeAg positivo como con HBeAg negativo, y los factores predictivos de una respuesta duradera. Los parámetros de resultados considerados fueron: seroconversión del HBeAg, desaparición del HBsAg, valores indetectables de ADN-VHB, morbilidad hepática (fibrosis, cirrosis, hepatopatía terminal, carcinoma hepatocelular), progresión de la hepatopatía, reversión del estadio de fibrosis y mortalidad, efectos adversos intensos y resistencia a los antivirales

No hubo ninguna revisión sistemática ni ensayos aleatorizados en los que se comparara directamente la duración de diferentes tratamientos antivirales (esto es, suspensión del tratamiento en momentos definidos frente a continuación del tratamiento). En la búsqueda se identificaron, en cambio, 26 estudios prospectivos y retrospectivos de observación y un ensayo comparativo aleatorizado con información sobre tasas de recaída tras retirar diferentes antivirales —lamivudina [2–19], adefovir [20–22], entecavir [23,24] y múltiples antivirales distintos [25–28]— al cabo de un tratamiento de variable duración y respuesta. La heterogeneidad y variabilidad en cuanto a duración

del tratamiento, seguimiento posterior, criterios para suspender el tratamiento y evaluación de la recaída impide el análisis agrupado de los resultados.

En general, la respuesta virológica no fue duradera, y la tasa de recaída (con diferentes definiciones) al cabo de 1 año de haber retirado el tratamiento osciló entre un 40% y un 95% [2-20,25-27] si la duración del tratamiento consolidado era inferior a 1 año. Tras suspender el tratamiento con lamivudina, la tasa de recaída aumentó con la duración del seguimiento (1 año: 16-66%; 3 años: 26-52%; 5 años: 30-56%), y pareció estabilizarse desde los 12 a 24 meses en adelante. En otro estudio de suspensión del tratamiento tras la seroconversión del HBeAg, el 90% de los pacientes presentaron viremia recurrente, y un 38%, repunte de ALAT en comparación con los que siguieron recibiendo tratamiento [28]. Además, la tasa de recaída parece ser elevada, a juzgar por los pocos estudios en que se ha investigado la tasa de recaída tras retirar el tratamiento con AN de barrera alta a la resistencia (tres estudios con entecavir, pero ninguno con tenofovir). Solo un 3% de los pacientes sin HBeAg que presentaron respuesta virológica al tratamiento con entecavir durante aproximadamente 1 año seguían presentando respuesta sostenida (ADN-VHB < 300 copias/ml) 6 meses después de haber retirado el tratamiento [24]. En otro estudio prospectivo, la tasa de recaída al cabo de 1 año (elevación de ADN-VHB y ALAT) fue de un 53% y un 29%, respectivamente [23]. La mayor parte de las recaídas ocurrieron más de 6 meses después de haber suspendido el tratamiento.

Los factores independientes asociados a una mayor probabilidad de recaída tras retirar el tratamiento fueron: presencia de cirrosis, mayor edad, menor duración del tratamiento con AN y cifras de ADN-VHB más altas antes de iniciar el tratamiento [29-32]. La calidad general de los datos sobre tasas de recaída y factores de riesgo tras suspender el tratamiento antiviral en estos estudios se consideró muy baja.

8.3. Justificación de las recomendaciones

Balance de beneficios y riesgos

El Grupo de Elaboración de Directrices consideró en su conjunto los beneficios y riesgos de suspender el tratamiento antiviral. Las ventajas de suspender el tratamiento con AN son la duración finita del tratamiento, con mejor cumplimiento terapéutico y retención asistencial, la reducción de costos, y disminución al mínimo de la toxicidad renal y ósea. Las desventajas son el riesgo de que la infección suprimida se reactive tras retirar el tratamiento, con un empeoramiento imprevisible de la enfermedad y la posible aparición de hepatitis fulminante e insuficiencia hepática crónica agudizada, y el riesgo de que un tratamiento intermitente favorezca la aparición de resistencia. Las personas que abandonan el tratamiento, además, requieren un estrecho seguimiento a largo plazo para poder detectar rápidamente una posible recaída. El Grupo de Elaboración de Directrices señaló que los datos para fundamentar las reglas de suspensión del tratamiento son limitados. (Véase también el apartado 9.1 "Vigilancia antes, durante y después del tratamiento".)

El Grupo de Elaboración de Directrices recomienda enfáticamente que las personas con cirrosis no deben suspender nunca el tratamiento antiviral. Tienen un alto riesgo de reactivación y también, debido a su reserva hepática mucho menor, de descompensación hepática potencialmente mortal tras una exacerbación. En este grupo de población, el Grupo de Elaboración de Directrices considera que los riesgos de suspender el tratamiento (y los beneficios de mantener el tratamiento) superan a las ventajas del tratamiento finito. Las personas coinfectadas por VHB/VIH que hayan iniciado ya el tratamiento deben mantener también el tratamiento supresor del VHB a largo plazo.

El Grupo de Elaboración de Directrices consideró si existía algún criterio o subgrupo de pacientes en los que el tratamiento pudiera suspenderse de modo excepcional; en particular, las personas con positividad para HBeAg que alcanzan la seroconversión del HBeAg o la desaparición del HBsAg, que son las metas óptimas del tratamiento y marcadores indirectos de respuesta virológica sostenida. En conjunto, los datos disponibles indican que incluso el tratamiento con AN potentes (entecavir o tenofovir) conduce con poca frecuencia a la seroconversión del HBeAg y la desaparición del HBsAg en las personas con HBeAg, y más raramente aún a la desaparición del HBsAg o seroconversión a anti-HBs en las personas sin HBeAg. Además, la recaída ocurre en una proporción considerable tras retirar el tratamiento, incluso con AN potentes y tras la seroconversión del HBeAg. Tampoco existen indicios claros de que las tasas de recaída tras retirar el tratamiento sean menores con el tenofovir que con el entecavir.

Dado el escaso acceso a las pruebas de cuantificación del ADN-VHB, así como al seguimiento serológico periódico de los antígenos HBsAg y HBeAg en los entornos con recursos limitados, el Grupo de Elaboración de Directrices considera que en la mayor parte de los casos será necesario el tratamiento antiviral supresor a largo plazo, y recomienda un enfoque muy conservador de la suspensión del tratamiento: solo en una pequeña proporción, cuidadosamente seleccionada, de personas con o sin HBeAg y sin cirrosis. La retirada del tratamiento puede plantearse de modo excepcional en las personas con signos de desaparición sostenida del HBsAg, o en personas con HBeAg que presentan seroconversión a anti-HBe después de al menos 1 año de consolidación del tratamiento, y tienen cifras indetectables de ADN-VHB (si el análisis está disponible) y valores normales de ALAT. Otro requisito es que estas personas deben someterse a estrecha supervisión de la ALAT sérica y, preferentemente, de las cifras de ADN-VHB inmediatamente después de suspender el tratamiento y hasta un año después, debido al elevado riesgo inicial de recaída (definida como una elevación de las cifras de ADN-VHB y las concentraciones séricas de ALAT, o serorreversión a positividad del HBeAg) y necesidad de reinstaurar el tratamiento por enfermedad activa. El Grupo de Elaboración de Directrices reconoce que la replicación descontrolada del VHB podría ser perjudicial para los pacientes, y la suspensión del tratamiento constituir una mala alternativa al tratamiento ininterrumpido. En el apartado 9.1 se presentan de forma resumida las recomendaciones y la justificación de una frecuencia mínima de la vigilancia tras suspender el tratamiento. Aunque los datos disponibles son limitados, la ALAT y el ADN-VHB podrían medirse con periodicidad mensual durante los tres primeros meses, y luego cada tres meses durante el primer año para evitar exacerbaciones importantes.

Valores y preferencias

El tratamiento finito es preferible al tratamiento indefinido o prolongado para los pacientes, el personal de salud y los encargados de formular políticas a nivel nacional. Sin embargo, el éxito inicial del tratamiento puede echarse a perder en caso de reactivación de la enfermedad y recaída tras suspender el tratamiento. Dado el acceso más limitado a la supervisión posterior en los PIBM, tanto los pacientes como los cuidadores requieren una respuesta duradera en ausencia de tratamiento para reducir al mínimo el riesgo de progresión ulterior tras retirar el tratamiento. Los pacientes que suspenden el tratamiento (además de los que lo mantienen) tras la seroconversión del HBeAg o la supresión del ADN-VHB, pero siguen dando positivo para el HBsAg, requieren seguimiento continuo a largo plazo y estrecha supervisión. (Véase el apartado 9.1 "Vigilancia antes, durante y después del tratamiento".)

Consideraciones sobre recursos

Para poder vigilar en todas las personas la reaparición de replicación del VHB tras suspender el tratamiento, hacen falta análisis de cuantificación del ADN-VHB, que son relativamente costosos y no están disponibles en la mayor parte de los países de ingresos bajos y medianos. Los datos en respaldo de la vigilancia basada exclusivamente en las enzimas hepáticas, que es menos costosa, son limitados, de modo que esta no puede recomendarse en la actualidad para la recaída de la enfermedad. Las pruebas de resistencia del VHB no son necesarias para guiar el tratamiento cuando se administran AN con barrera alta a la resistencia.

El tratamiento prolongado con tenofovir o entecavir implica también repercusiones económicas. Aunque el tenofovir genérico está ampliamente disponible a bajo costo en muchos PIBM, principalmente en el marco de los programas nacionales de tratamiento antirretroviral, su costo anual por persona puede oscilar entre US\$ 50 y 350, e incluso US\$ 500 en algunas partes de Asia. En la actualidad los costos del entecavir son mayores, pero con posibilidad de fabricarse a un costo mucho menor, pues está libre de patente y su dosis diaria es baja. (Véase el capítulo 12 "Consideraciones sobre aplicación para los programas nacionales".)

Lagunas pendientes de investigación

- Llevar a cabo ensayos comparativos aleatorizados con diferentes estrategias de mantenimiento o suspensión del tratamiento con tenofovir y entecavir tras seroconversión del HBeAg, con el fin de fundamentar las reglas de suspensión del tratamiento y los requisitos de seguimiento posterior. Entre ellos debe haber también estudios en adolescentes y niños.
- Llevar a cabo estudios longitudinales para identificar los subgrupos de personas con y sin HBeAg de bajo (y alto) riesgo de enfermedad activa por reactivación, serorreversión o conversión a anti-HBe tras el tratamiento con tenofovir o entecavir, con el fin de poder identificar mejor los pacientes candidatos a suspender antes el tratamiento con AN.
- Evaluar análisis más baratos y de diagnóstico inmediato (en el lugar de atención) para cuantificar el ADN-VHB y el HBsAg como posibles marcadores para determinar la reglas de suspensión del tratamiento y vigilancia ante las recaídas.

9. RECOMENDACIONES: SEGUIMIENTO DE PACIENTES

9.1 Vigilancia de la progresión de la enfermedad y la respuesta terapéutica en personas con hepatitis B crónica antes, durante y después del tratamiento

9.2 Vigilancia de la toxicidad de tenofovir y entecavir

9.3 Vigilancia del carcinoma hepatocelular

9.1. Vigilancia de la progresión de la enfermedad y la respuesta terapéutica en personas con hepatitis B crónica antes, durante y después del tratamiento

Recomendaciones

- Con periodicidad como mínimo anual se recomiendan:
 - Valores de ALAT (y de ASAT para el índice APRI), HBsAg^a, HBeAg^b y ADN-VHB (*si se dispone de análisis del ADN-VHB*).
 - Pruebas no invasivas (índice APRI o FibroScan) para evaluar la presencia de cirrosis, en las personas sin cirrosis al inicio.
 - Mientras continúe el tratamiento, supervisión periódica del cumplimiento terapéutico y en cada consulta^c. (*Recomendación sólida, evidencia de calidad moderada*)

Vigilancia más frecuente

- **En personas que aún no satisfacen los criterios de tratamiento antiviral:** Puede estar indicada una vigilancia más frecuente de la progresión de la enfermedad en las personas con valores de ALAT anormales intermitentes^d o valores de ADN-VHB que fluctúen entre 2 000 y 20 000 UI/ml^e (*si se dispone de análisis del ADN-VHB*) y en caso de coinfección por el VIH^f. (*Recomendación condicional, evidencia de baja calidad*)
- **En personas que siguen en tratamiento (o tras haberlo suspendido):** Durante el tratamiento está indicada una vigilancia más frecuente (al menos cada tres meses durante el primer año) en: personas con enfermedad más avanzada (cirrosis compensada o descompensada^g); durante el primer año de tratamiento para evaluar la respuesta terapéutica y el grado de cumplimiento; en caso de dudas sobre el cumplimiento terapéutico; en las personas coinfectadas por el VIH, y tras haber suspendido el tratamiento. (*Recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad*)

^aDurante el tratamiento, debe supervisarse la desaparición del HBsAg (aunque solo rara vez ocurre), y la serorreversión a positividad del HBsAg tras retirar el tratamiento.

^bEl seguimiento de HBeAg y anti-HBe se aplica principalmente a las personas con seropositividad inicial del HBeAg. No obstante, puede presentarse serorreversión en los pacientes que alcanzaron la seroconversión del HBeAg con HBeAg negativo y anti-HBe positivo.

^cVéase el capítulo 6, recuadro 6.3 "Vigilancia del cumplimiento terapéutico".

^dLa concentración de ALAT fluctúa en las personas con hepatitis B crónica, por lo que es preciso hacer un seguimiento longitudinal para determinar la tendencia. Como límite superior de la normalidad (LSN) suele considerarse una concentración < 30 U/l en los hombres y 19 U/l en las mujeres, si bien en cada caso deben aplicarse los intervalos normales correspondientes al laboratorio local [1]. Se considera que existen valores anormales o normales persistentes cuando al menos tres determinaciones de ALAT se sitúan por encima o por debajo del LSN en intervalos no especificados durante un período de 6 a 12 meses o en intervalos predefinidos durante un período de 12 meses.

^eVéase el capítulo 5 "Hepatitis B crónica: a quién tratar y a quién no".

^f"Monitorización de la respuesta al TAR y diagnóstico del fracaso del tratamiento" (apartado 7.3). En: Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2013. Estas directrices se actualizarán en el año 2015.

^gSignos clínicos de cirrosis descompensada: hipertensión portal (ascitis, hemorragia por varices esofágicas y encefalopatía hepática), coagulopatía o insuficiencia hepática (ictericia). Otros signos clínicos de hepatopatía avanzada o cirrosis pueden ser: hepatomegalia, esplenomegalia, prurito, cansancio, artralgias, eritema palmar y edema.

RECUADRO 9.1 Metas del seguimiento del paciente

En las personas que aún no satisfacen los criterios de tratamiento antiviral: El objetivo del seguimiento es identificar un cambio en la situación clínica (es decir, aparición de signos clínicos de cirrosis) o índice APRI > 2 en los adultos, aparición de carcinoma hepatocelular o elevación de los valores de ALAT o de ADN-VHB, que pueden ser indicativos de progresión a enfermedad activa que requiera tratamiento.

En las personas que siguen en tratamiento (o tras haberlo suspendido): El objetivo del seguimiento durante y después del tratamiento es evaluar la eficacia real de la respuesta al tratamiento, el cumplimiento terapéutico, los efectos adversos del tratamiento, la progresión a hepatopatía o carcinoma hepatocelular, la posibilidad de suspender el tratamiento, e identificar rápidamente una posible reactivación tras retirar el tratamiento.

(Véase también el capítulo 6, recuadro 6.3 "Vigilancia del cumplimiento terapéutico".)

9.1.1. Antecedentes

La hepatitis B crónica es una enfermedad dinámica, y las personas que la padecen deben someterse antes, durante y después del tratamiento antiviral a seguimiento y vigilancia de la progresión de la enfermedad y aparición de carcinoma hepatocelular, respuesta al tratamiento y toxicidad. Antes del tratamiento, la meta del seguimiento es identificar los patrones cambiantes y la progresión de la enfermedad, y decidir cuándo iniciar el tratamiento. Ello puede evaluarse mediante seguimiento longitudinal de la ALAT y, donde estén disponibles, el HBeAg y las cifras de ADN-VHB. Unos valores séricos de ALAT fluctuantes o persistentemente anormales y cifras de ADN-VHB > 20 000 UI/ml pueden ser indicativos de enfermedad progresiva y necesidad de instaurar el tratamiento. Puede ocurrir también lo contrario: mejora espontánea con disminución de la replicación del VHB, normalización de los valores de ALAT y seroconversión de HBeAg positivo a anti-HBe, que confiere buen pronóstico y no requiere tratamiento. De manera análoga, las personas con enfermedad inactiva, que tienen HBeAg negativo, valores normales de ALAT y cifras bajas de ADN-VHB (antiguamente llamados "portadores inactivos de HBsAg"), requieren supervisión periódica de los valores de ADN-VHB y ALAT para confirmar que siguen siendo portadores inactivos o para determinar el momento adecuado del tratamiento, cualquier posible elevación de los valores de ALAT o ADN-VHB, o indicios de progresión a cirrosis. El seguimiento continuo durante el tratamiento y después de retirarlo es necesario para evaluar la eficacia real de la respuesta al tratamiento, el cumplimiento terapéutico y los posibles efectos adversos, así como para determinar el posible momento de suspender el tratamiento e identificar rápidamente una reactivación tras la retirada del tratamiento [2]. Las personas con hepatitis B crónica requieren también vigilancia del carcinoma hepatocelular (véase el apartado 9.3 "Vigilancia del carcinoma hepatocelular").

No están bien definidos el cronograma ni la frecuencia óptimos de seguimiento de los marcadores serológicos (HBeAg y anti-HBe, ALAT sérica y ADN-VHB) para determinar las modificaciones en los patrones de la enfermedad antes del tratamiento y evaluar la

respuesta al tratamiento, pues los datos disponibles son limitados [2]. Los análisis que deben usarse y la frecuencia de análisis dependen del perfil serológico de cada paciente (HBeAg positivo o negativo) y de las cifras de ADN-VHB.

9.1.2. Resumen de los datos disponibles

Pregunta: La finalidad de la revisión de datos era determinar el cronograma y frecuencia óptimos para supervisar la progresión de la enfermedad en las personas que todavía no reciben tratamiento antiviral; para supervisar la respuesta terapéutica en las personas que ya están recibiendo tratamiento, y para detectar una recaída tras retirar el tratamiento (*véase el apéndice 2 en línea: SRs5a y 9a*). No se ha identificado ningún estudio en el que se comparen directamente distintas estrategias y frecuencias de seguimiento para evaluar la progresión de la enfermedad o la respuesta al tratamiento. Por consiguiente, el resumen de datos disponibles se basó en los datos indirectos procedentes de estudios de cohortes en los que se examinó la progresión de la enfermedad y diversos factores predictivos de reactivación futura en personas que todavía no recibían tratamiento, o las diferentes fases de la hepatitis B crónica [3,4]. Además, en cuatro revisiones sistemáticas [58], dos ensayos clínicos [9,10] y tres estudios retrospectivos de observación [11-13] se evaluaron resultados en diferentes puntos temporales antes de o durante el tratamiento antiviral. En el capítulo 5 "Hepatitis B crónica: a quién tratar y a quién no" se aporta una revisión completa de los factores pronósticos iniciales para diversos parámetros clave relacionados con el hígado.

Seguimiento antes del tratamiento (véase el apéndice 2 en línea: SR5a y el apartado 5.2 "Resumen de los datos disponibles", subapartado "Identificación de las personas con mayor y con menor riesgo de progresión")

Los valores séricos de ALAT normales persistentes y las cifras de ADN-VHB que no superan nunca las 20 000 UI/ml se asocian a niveles menores de fibrosis y necroinflamación hepática en cohortes poblacionales prospectivas de gran tamaño [14-16], mientras que un umbral de ADN-VHB de 200 000 UI/ml se ha asociado estadísticamente a fibrosis histológicamente significativa en comparación con un nivel < 2000 UI/ml. Los umbrales de 2 000-20 000 y 20 000-200 000 UI/ml no se asociaron significativamente a fibrosis intensa. En un estudio de cohortes realizado en Taiwán se ha observado que, en personas sin HBeAg, la ALAT normal persistente se asocia a buen pronóstico a largo plazo, mientras que los valores de ALAT $\geq 2 \times$ LSN durante el seguimiento se asocian a mayor riesgo de cirrosis [17].

Portadores inactivos (HBeAg negativo y ALAT normal). Los estudios sobre seguimiento de los valores de ALAT para predecir futuros repuntes o elevaciones de la ALAT [18] parecen indicar que un período mínimo de vigilancia durante 3 meses permitirá identificar cerca de un 90% de los casos con repunte, pero estos datos no tuvieron en cuenta a los pacientes perdidos de vista. Menos de un 3% de los pacientes con cifras de ADN-VHB de 2 000 UI/ml presentaron valores elevados de ALAT al cabo de 6 meses o 1 año. Los estudios de observación aportaron muy escasos datos sobre la frecuencia

de seguimiento para la reactivación, de modo que los datos se consideraron como de calidad baja o muy baja tanto por su carácter indirecto (ningún estudio investigó directamente diferentes frecuencias de seguimiento) como por su imprecisión debida a pocos eventos o riesgo de sesgo.

Seguimiento durante el tratamiento (véase el apéndice 2 en línea: SR9a)

En cuatro revisiones sistemáticas [5-8], dos ensayos clínicos [9,10] y tres estudios retrospectivos de observación [11-13] se evaluaron resultados en diferentes puntos temporales durante el tratamiento antiviral. Según estos datos, la mayoría de las personas con HBeAg (alrededor de un 80%; y también un 50-70% de las personas sin HBeAg) habían alcanzado una respuesta al tratamiento (cifras indetectables de ADN-VHB y valores normalizados de ALAT) con los AN potentes (entecavir o tenofovir) en la semana 48 de tratamiento [58], incluidos pacientes con cirrosis descompensada [8]. Cabe señalar, no obstante, que estos datos se basan en esquemas de vigilancia en ensayos de fase III, por lo que es posible que no reflejen la práctica clínica ni la factibilidad en los países de ingresos bajos y medianos.

9.1.3 Justificación de las recomendaciones

Balance de beneficios y riesgos

Vigilancia antes del tratamiento. En las personas que aún no satisfacen los criterios para el tratamiento antiviral de conformidad con las presentes directrices^a (véase el capítulo 5 "Hepatitis B crónica: a quién tratar y a quién no"), el objetivo de la vigilancia periódica es permitir una evaluación continua de la estabilidad de la enfermedad o identificar la progresión a enfermedad activa que requiera tratamiento. En ausencia de vigilancia, puede producirse una progresión no detectada a hepatopatía terminal y complicaciones asociadas que quizá hubieran podido prevenirse con la detección temprana de la enfermedad progresiva y un tratamiento antiviral a tiempo. El Grupo de Elaboración de Directrices reconoce que la base de evidencia para guiar la frecuencia óptima de vigilancia de las alteraciones en el patrón de la enfermedad es limitada. La frecuencia de seguimiento debe ser la adecuada para el estadio de la enfermedad (y su ritmo de progresión), y lo suficientemente frecuente como para detectar los indicios de progresión significativa y cualquier repunte transitorio de la ALAT que requiera tratamiento, y evitar perder de vista a los pacientes, pero sin dar lugar a sobreinterpretación de las fluctuaciones de la ALAT sérica, especialmente cuando no se dispone de cuantificación simultánea del ADN-VHB, que pueden ser ascendentes o descendentes. El seguimiento del HBeAg es útil por varios motivos: indica replicación activa del VHB e infecciosidad elevada, y puede mejorar de forma espontánea en caso de seroconversión de HBeAg positivo a anti-HBe, con disminución de la replicación del VHB y normalización de los valores de ALAT, lo cual confiere buen pronóstico y no requiere tratamiento.

Por consiguiente, el Grupo de Elaboración de Directrices recomienda supervisar con periodicidad como mínimo anual los valores de HBeAg, ALAT sérica y ADN-VHB para determinar cualquier anomalía persistente en los valores de ALAT o de ADN-VHB (según los umbrales de elevación de ADN-VHB y ALAT para riesgo posterior de progresión de la enfermedad), así como progresión a cirrosis según signos clínicos

^a Véase el capítulo 5 "Hepatitis B crónica: a quién tratar y a quién no". El tratamiento antiviral no se recomienda y puede diferirse en las personas sin signos clínicos de cirrosis (o índice APRI ≤ 2 en adultos) y niveles de ALAT normales persistentes y escasa replicación del VHB (ADN-VHB $< 2\ 000$ UI/ml), con independencia del HBeAg o la edad. (Recomendación firme, evidencia de baja calidad)

Si no se dispone de análisis del ADN-VHB: el tratamiento puede diferirse en personas con HBeAg positivo menores de 30 años y niveles de ALAT normales persistentes. (Recomendación condicional, evidencia de baja calidad)

o pruebas no invasivas (APRI > 2 en adultos), que constituiría una indicación para el tratamiento antiviral (véase el capítulo 5 "Hepatitis B crónica: a quién tratar y a quién no"). Pueden efectuarse también pruebas no invasivas de repetición para evaluar cambios progresivos en los índices APRI y FibroScan indicativos de posible progresión a cirrosis, que es una indicación del tratamiento, con independencia de los valores de ADN-VHB o ALAT.

De modo condicional, por lo limitado de los datos disponibles, se recomienda la vigilancia más frecuente en los pacientes que tienen ya valores elevados fluctuantes de ALAT o de ADN-VHB (entre 2 000 y 20 000 UI/ml), pues tienen mayor riesgo de progresión a hepatitis activa y requieren tratamiento. La vigilancia de las personas coinfectadas por VHB/VIH debe hacerse cada 6 a 12 meses, en conformidad con las pautas de tratamiento antirretroviral de la OMS [19], que se actualizarán en el 2015.

Seguimiento durante el tratamiento y después de suspenderlo. Se requiere seguimiento durante el tratamiento para valorar el cumplimiento terapéutico, evaluar si la supresión viral es sostenida (donde se disponga de análisis del ADN-VHB), determinar si hay indicios de progresión de la hepatopatía, indicaciones para suspender el tratamiento o necesidad de reinstaurarlo. Los datos obtenidos en múltiples ensayos clínicos ponen de manifiesto que los AN potentes con barrera alta a la resistencia (esto es, tenofovir y entecavir) inhiben la replicación del VHB hasta niveles bajos o indetectables de ADN-VHB en la mayoría de las personas al cabo de 2448 semanas de tratamiento, con bajas tasas de resistencia (pero con escaso éxito en cuanto a criterios duraderos, en particular la desaparición del HBeAg en las personas con HBeAg positivo o la desaparición del HBsAg). Aun cuando la frecuencia mínima y óptima para vigilar la respuesta terapéutica durante el tratamiento no se ha evaluado directamente en ensayos clínicos, estos datos parecen indicar que, si es posible confirmar un adecuado cumplimiento terapéutico, la vigilancia puede ser relativamente infrecuente. Por consiguiente, el Grupo de Elaboración de Directrices recomienda supervisar con periodicidad como mínimo anual los valores de ALAT, HBeAg (para seroconversión a anti-HBe) y ADN-VHB (donde el análisis esté disponible), así como las pruebas no invasivas (p. ej., APRI) para evaluar la progresión a cirrosis. La genotipificación del VHB y las pruebas de resistencia no son necesarias para guiar el tratamiento.

De modo condicional, por lo limitado de los datos disponibles, se recomienda la vigilancia más frecuente y estrecha en los siguientes grupos: pacientes con enfermedad más avanzada (cirrosis compensada o descompensada) porque el riesgo de carcinoma hepatocelular se reduce pero no se elimina con el tratamiento, y su riesgo mayor de eventos adversos; durante el primer año de tratamiento para evaluar la respuesta terapéutica; cuando existan dudas sobre el cumplimiento terapéutico; y después de suspender el tratamiento. El Grupo de Elaboración de Directrices señala que si la supervisión se lleva a cabo con frecuencia demasiado baja, existe el riesgo de perder de vista al paciente, interrupción del tratamiento o, en algunas personas, prolongación innecesaria de tratamiento. La supervisión del cumplimiento terapéutico reviste especial importancia en los entornos con recursos limitados, donde no es posible medir las cifras de ADN-VHB durante el tratamiento (véase el capítulo 6, recuadro 6.3 "Vigilancia del cumplimiento terapéutico"). En el apartado 9.2 se presentan de forma resumida las estrategias para supervisar los efectos colaterales durante el tratamiento.

Tras suspender el tratamiento es necesaria la vigilancia a largo plazo (véase el capítulo 8 "Cuándo suspender el tratamiento"). Aun cuando los datos disponibles son muy limitados, la ALAT y el ADN-VHB podrían

medirse con periodicidad mensual durante los tres primeros meses, y luego cada tres meses durante el primer año para detectar exacerbaciones importantes. Se recomienda reinstaurar el tratamiento si hay signos congruentes de reactivación (seropositivización de HBsAg o HBeAg, elevación de ALAT, o ADN-VHB nuevamente detectable).

Consideraciones sobre recursos

La supervisión periódica de ALAT y ADN-VHB tiene implicaciones económicas. Donde hay acceso limitado a los análisis de ADN-VHB, como sucede en los PIBM (especialmente en las zonas rurales), la vigilancia precisa, como mínimo, de los valores séricos de ALAT para determinar el riesgo de progresión. Sin embargo, para interpretar el estadio de la enfermedad y sus exacerbaciones en personas con o sin HBeAg hace falta disponer no solo de determinaciones séricas de ALAT, sino también de la cuantificación concomitante de las concentraciones de ADN-VHB. Pueden usarse también las pruebas no invasivas (como APRI) para evaluar de modo continuo el estadio de la hepatopatía y los indicios de progresión, pero siempre en combinación con los criterios clínicos y otros criterios de laboratorio (valores de ALAT y ADN-VHB) para identificar a las personas que deben recibir tratamiento, puesto que su VPP para identificar la presencia de cirrosis es bajo. Otra ventaja de integrar la vigilancia rutinaria del carcinoma hepatocelular con la vigilancia rutinaria de la progresión de la enfermedad es que ello aumenta las oportunidades de detectar la aparición de cirrosis e iniciar el tratamiento antiviral para prevenir la progresión a carcinoma hepatocelular o insuficiencia hepática (véase el apartado 9.3 "Vigilancia del carcinoma hepatocelular").

Existe la posibilidad de que la atención comunitaria y los consultorios atendidos por enfermeras se hagan cargo de las personas con enfermedad inactiva y las personas con enfermedad estable en tratamiento, de modo que la atención especializada quede reservada para las personas con enfermedad avanzada, cirrosis, progresión incierta o indicaciones dudosas de tratamiento. Hará falta capacitación añadida del personal de salud para interpretar los resultados de laboratorio si la atención y el seguimiento corren a cargo de personal no médico.

9.2. Vigilancia de la toxicidad de tenofovir y entecavir

Recomendaciones

- Debe considerarse la posibilidad de medir la función renal inicial^a y evaluar el riesgo inicial de disfunción renal^b en todas las personas antes de comenzar el tratamiento antiviral.
- La función renal debe determinarse con periodicidad anual en los pacientes que reciban tratamiento prolongado con tenofovir o entecavir; en los niños debe vigilarse estrechamente el crecimiento. *(Recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad)*

^aIncluye: concentración sérica de creatinina y cálculo de la filtración glomerular estimada (FGe) mediante la fórmula de Cockcroft-Gault o la fórmula MDRD; calculadora en línea: <http://nephron.COM/cgi-cuba> de almacenamiento/CGSI.cgi. Para los niños, puede usarse la fórmula de Schwartz u otra parecida: <http://nephron.com/bedsidepedsnic.cgi>.

Cockcroft-Gault: $FGe = (140 - edad) \times (\text{peso [kg]}) \times 0,85 \text{ (si mujer)} / (72 \times Cr \text{ [mg\%]})$

MDRD: $FGe = 1,75 \times Cr \text{ sérica} - 1,154 \times edad - 0,203 \times 1,212 \text{ (si raza negra)} \times 0,742 \text{ (si mujer)}$

La estimación de la FG obtenida con estas fórmulas puede subestimar el grado de disfunción renal si la masa muscular es inferior a lo normal para la edad y sexo, como es frecuente en las personas infectadas por el VIH [1].

^bLos factores asociados a mayor riesgo de disfunción renal son: cirrosis descompensada, ClCr < 50 ml/min, edad avanzada, índice de masa corporal (IMC) < 18,5 kg/m² (o peso corporal < 50 kg), hipertensión arterial mal controlada, proteinuria, diabetes descontrolada, glomerulonefritis activa, tratamiento concomitante con fármacos nefrotóxicos o un inhibidor de la proteasa [IP] potenciado para el VIH, y trasplante de órganos sólidos.

RECUADRO 9.2 Evaluación y seguimiento de la función renal

1. En la *situación inicial*, debe considerarse la posibilidad de evitar el tenofovir y usar en su lugar entecavir, o de reducir la dosis de tenofovir (según se indica en el cuadro 9.1), si la filtración glomerular estimada (FGe) es < 50 ml/min, o en pacientes con factores de riesgo de disfunción renal, como diabetes crónica, hipertensión descontrolada y osteopenia u osteoporosis importante. El uso de tenofovir no se recomienda en los niños de 2 a 12 años, ni en cualquier menor con insuficiencia renal.
2. Debe evitarse el uso del tenofovir en caso de tratamiento concomitante o reciente con adefovir u otros fármacos nefrotóxicos (p. ej., aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, vancomicina, cidofovir), debido al riesgo aumentado de reacciones adversas renales.
3. Durante el *tratamiento*, debe considerarse la posibilidad de ajustar el intervalo de administración del tenofovir o interrumpir el tratamiento (según se indica en el cuadro 9.1) y vigilar estrechamente la función renal si el aclaramiento de creatinina (ClCr) desciende por debajo de 50 ml/min, o en caso de disminución progresiva de la función renal en ausencia de otra causa identificada.
4. En caso de suspender el tratamiento, debe vigilarse estrechamente la función hepática, pues se han descrito exacerbaciones intensas de la hepatitis tras retirar el tratamiento, y es posible que sea necesario reinstaurar el tratamiento antiviral.
5. La *vigilancia durante el tratamiento con AN* puede incluir: tiras reactivas de orina para proteinuria y glucosuria (en ausencia de diabetes o cuando la glucemia esté bien controlada), creatinina sérica, disminución de la FGe, fosfato sérico, cociente proteína/creatinina en orina (o excreción fraccionada de fosfato, si está disponible), así como el crecimiento en los menores tratados con tenofovir. Para los pacientes con normofunción renal, la vigilancia mínima podría constar, en la medida de lo posible, de análisis anual con tiras reactivas de orina y determinación de la creatinina para calcular la FGe.
6. La *frecuencia de la vigilancia* durante el tratamiento con AN depende de la presencia de factores de riesgo de disfunción renal: debe ser más frecuente en las personas con mayor riesgo.
 - a) *Personas con alto riesgo de toxicidad renal*: cada 6 meses, a menos que haya indicios de empeoramiento; la vigilancia renal debe ser más estrecha si el ClCr es < 50 ml/min.
 - b) *Personas con bajo riesgo de toxicidad renal*: ausencia de vigilancia rutinaria de la función renal o vigilancia con periodicidad cada 12 meses, a menos que haya indicios de empeoramiento.
7. Si se detecta densidad mineral ósea baja, o se sospecha por una fractura, debe solicitarse la consulta pertinente.

CUADRO 9.1 Dosis recomendadas en los adultos con insuficiencia renal

Fármaco	Reducción recomendada de la dosis o intervalo de administración			
	CICr (ml/min) ^a			
	≥ 50	30-49	10-29	< 10, hemodiálisis o DPCA
Tenofovir^{b,c}	Un comprimido de 300 mg cada 24 h (7,5 medidas de polvo cada 24 h)	Un comprimido de 300 mg cada 48 h (o 160 mg [3 medidas] de polvo cada 24 h)	Un comprimido de 300 mg cada 72 h (o 60 mg [1,5 medidas] de polvo cada 24 h)	Cada 7 días o un comprimido de 300 mg tras completar aprox. cada 12 h de diálisis (o 20 mg [½ medida] de polvo tras completar aprox. cada 12 h de diálisis)
Entecavir	0,5 mg una vez al día ^d	0,25 mg una vez al día o 0,5 mg cada 48 h	0,15 mg una vez al día o 0,5 mg cada 72 h	0,05 mg una vez al día o 0,5 mg cada 7 días
Entecavir (hepatopatía descompensada)	1 mg una vez al día	0,5 mg una vez al día o 1 mg cada 48 h	0,3 mg una vez al día o 1 mg cada 72 h	0,1 mg una vez al día o 1 mg cada 7 días

aprox.: aproximadamente; CICr: aclaramiento de creatinina; DPCA: diálisis peritoneal continua ambulatoria.

^aCalculado mediante peso corporal magro.

^b300 mg de fumarato de disoproxilo de tenofovir (TDF) equivalen a 245 mg de disoproxilo de tenofovir o 136 mg de tenofovir.

^cEl tenofovir se fabrica también en gránulos orales (33 mg/g en paquetes de 60 g), más fáciles de tragar; la dosis es la misma que para los comprimidos.

^dPara las dosis inferiores a 0,5 mg se recomienda la solución oral. No se recomienda el entecavir en los pacientes con resistencia a lamivudina.

9.2.1. Antecedentes

El tenofovir se elimina principalmente por los riñones y tiene un perfil de efectos colaterales caracterizado por disfunción de las células de los túbulos proximales renales. En cuanto a gravedad, puede ir desde la disfunción tubular renal leve y la hipofosfatemia con disminución subclínica de la función renal hasta el síndrome de Fanconi clásico y el deterioro de la filtración glomerular [14]. Se han descrito asimismo pequeñas disminuciones de la densidad mineral ósea con osteopenia u osteoporosis durante las fases iniciales de tratamiento [58] y, más rara vez, acidosis láctica o hepatomegalia importante con esteatosis, que puede ser mortal. Los factores de riesgo conocidos de la aparición de nefrotoxicidad inducida por tenofovir son: disfunción renal subyacente, cifra baja de linfocitos CD4 y bajo peso corporal [9 11]. No se conocen por entero los mecanismos subyacentes de la toxicidad renal, pero sí se sabe que ocurre disfunción tubular. La variabilidad genética en el gen *MRP7* puede influir en el transporte tubular renal del tenofovir y contribuir a la aparición de toxicidad [12]. Aunque la disfunción tubular es reversible en la mayor parte de los casos tras retirar el tenofovir, se han descrito casos de disfunción renal persistente [13]. También el entecavir se elimina principalmente por los riñones, pero la disfunción tubular proximal es menos frecuente. Además de los efectos del tratamiento antiviral, también la infección por el VHB puede afectar a la función renal [14,15].

9.2.2. Resumen de los datos disponibles

Pregunta: La finalidad de la revisión de datos (*véase el apéndice 2 en línea: SR9b*) era evaluar el tipo y frecuencia óptimos para la vigilancia de la toxicidad en los adultos, adolescentes y niños en tratamiento con tenofovir o entecavir por hepatitis B crónica. En una búsqueda bibliográfica inicial no se identificó ningún ensayo ni otros estudios en los que se hubieran comparado directamente los resultados de diferentes estrategias de vigilancia de la toxicidad, por lo que la revisión se centró en los efectos adversos renales a largo plazo relacionados con el tenofovir y el entecavir en pacientes con o sin tratamiento previo con AN. Se incluyeron en la revisión ocho estudios en adultos que habían recibido tratamiento con tenofovir (dos de ellos en pacientes coinfectados por VHB/VIH) y cuatro estudios en adultos que habían recibido entecavir [9,16 22,24,26 32]. No se identificó ningún estudio en menores de edad. Puesto que todos los datos proceden de estudios de observación no comparativos, la calidad de los datos se consideró muy baja.

En ningún estudio se han comparado estrategias de vigilancia en los pacientes tratados con tenofovir, como vigilancia habitual de la toxicidad frente a ausencia de vigilancia o vigilancia dirigida solo en caso de necesidad clínica percibida. En el ensayo clínico DART ("Desarrollo del tratamiento antirretroviral en África") con adultos infectados por el VIH se comparó la vigilancia de laboratorio con la vigilancia clínica, y se puso de manifiesto que los pacientes tratados con tenofovir tenían mayor riesgo de reducción de la FGe, pero no de insuficiencia renal, al cabo de una mediana de seguimiento de 5 años (datos de baja calidad) [23].

Varios estudios prospectivos aportan datos sobre función renal al cabo de entre 2 y 5 años de tratamiento con tenofovir [16 19,24]. En términos generales, se observó un porcentaje mayor (8,9%) de pacientes con aumento de la creatinina sérica (generalmente

definido como $> 0,5$ mg/dl) durante el primer año de tratamiento, que fue menor conforme aumentaba el tiempo de seguimiento: 0,8% en el segundo año y 0% a los tres años. Al cabo de 5 años de seguimiento, un 1% o menos de los pacientes tenían concentraciones séricas de creatinina por encima de los valores iniciales o disminución del ClCr o del fosfato sérico [19]. En los pacientes con hepatopatía descompensada, un 9% de los tratados con tenofovir durante 48 semanas tenían aumento de las concentraciones séricas de creatinina, pero en muy pocos casos hubo que retirar el tratamiento [20]. En los estudios de eficacia real a largo plazo (35 años) con entecavir fueron pocos los resultados adversos notificados [25-31]. En un ensayo comparativo aleatorizado, un 1,6% de los pacientes tratados con entecavir en monoterapia presentaron elevación de la creatinina sérica a lo largo de 96 semanas [32].

Coinfección por VHB/VIH. La incidencia de disfunción renal relacionada con el tenofovir en personas infectadas por el VIH es también baja a corto y mediano plazo [9-11,14,22]. Ello es así pese a la elevada carga de enfermedad renal crónica (hasta un 25% de los pacientes que comienzan el tratamiento antirretroviral presentan disminución de la FGe), incluida la nefropatía asociada al VIH [33]. Los estudios prospectivos de cohortes con 5 años de seguimiento revelan que en torno a un 3% de los pacientes presentan elevación de la concentración sérica de creatinina, con reducción moderada de la función renal (variación de la FGe: $-9,8$ ml/min/1,73 m² al cabo de 4,5 años) y de la densidad mineral ósea; no obstante, aún no se ha determinado cuál pueda ser la trascendencia clínica de estos efectos colaterales, especialmente con el tratamiento prolongado [9,20].

Los factores de riesgo independientes significativamente asociados al descenso de la FG en los pacientes infectados únicamente por el VHB o coinfectados por VHB/VIH son: mayor edad, origen no africano, menor FGe inicial, duración del tratamiento con tenofovir y cifra de ADN-VHB $> 2\ 000$ UI/ml [8-10].

Niños y adolescentes. En los menores de edad se ha descrito disminución de la densidad mineral ósea relacionada con el tenofovir, pero no está claro en qué medida podría repercutir en los patrones de crecimiento futuro o en el riesgo de fracturas óseas. En un ensayo comparativo aleatorizado con tenofovir en adolescentes (de 12 a < 18 años), ningún paciente satisfizo el criterio de toxicidad de disminución del 6% en la densidad mineral ósea de la columna vertebral en la semana 72 [34]. Hay incertidumbre sobre el mejor modo de medir y supervisar la toxicidad ósea relacionada con el tenofovir en los menores de edad. La absorciometría dual de rayos X no es factible en la mayor parte de los entornos, y no detectaría la osteomalacia, pero se recomienda supervisar atentamente el crecimiento mientras los menores de edad estén recibiendo tratamiento con tenofovir. El perfil de toxicidad del entecavir en los menores fue coherente con el observado en los adultos, sin que se hayan descrito eventos adversos renales al cabo de 48 semanas en un ensayo con entecavir en curso incluido en una solicitud presentada ante la FDA estadounidense (ensayo A1463289).

Análisis para vigilar la nefrotoxicidad. Existen datos limitados sobre cuál pueda ser la prueba analítica óptima para supervisar la toxicidad renal relacionada con el tenofovir. Los datos parecen indicar que algunas personas pueden tener valores normales de creatinina sérica y

deterioro de la función renal, de manera que la dependencia excesiva de los valores absolutos de creatinina sérica puede llevar a administrar el tenofovir en personas con enfermedad renal preexistente. Se ha descrito asimismo una elevada frecuencia de glucosuria en personas sin diabetes que se sometieron a biopsia por nefrotoxicidad asociada al tenofovir, con cifras elevadas de creatinina sérica en comparación con los pacientes tratados con tenofovir y FG normal, lo cual apunta a la posibilidad de que las tiras reactivas de glucosuria constituyan una prueba costo-efectiva de detección para el daño renal grave inducido por tenofovir [35].

9.2.3. Justificación de las recomendaciones

Balance de beneficios y riesgos

Aunque el tenofovir se asocia a un riesgo de nefrotoxicidad, hipofosfatemia, disminución de la densidad mineral ósea y osteopenia, la revisión de los datos disponibles puso de manifiesto un bajo riesgo de estos efectos adversos (entre 0,3% y 2% en el caso de la nefrotoxicidad) para el tratamiento prolongado con tenofovir o entecavir, incluso en las personas infectadas por el VIH, pero especialmente en ausencia de factores de riesgo. El Grupo de Elaboración de Directrices emitió sendas recomendaciones condicionales, a partir de datos limitados, para la evaluación inicial de la función renal y la clasificación del riesgo inicial de disfunción renal en las personas infectadas únicamente por el VHB, así como para la supervisión anual de la función renal y la supervisión del crecimiento en los menores de edad.

Evaluación inicial. La evaluación inicial de la función renal y la clasificación del riesgo inicial de disfunción renal permiten ajustar la dosis de tenofovir o usar en su lugar entecavir en caso de disminución de la FGe, así como enfocar mejor el seguimiento a los pacientes con mayor riesgo de insuficiencia renal (esto es, con cirrosis descompensada, enfermedad renal subyacente [CICr < 50 ml/min], IMC bajo y mayor edad). Los datos sobre toxicidad renal comparativa entre el entecavir y el tenofovir no se han contemplado con detalle, pero el entecavir se considera como la opción preferida en las personas con FGe < 50 ml/min. El fumarato de alafenamida de tenofovir (TAF) es un profármaco oral del tenofovir que puede tener menos toxicidad renal y ósea. Cabe señalar que en las directrices unificadas de la OMS del 2013 sobre antirretrovirales [36] no se considera la determinación inicial de la creatinina como requisito para iniciar el tratamiento antirretroviral con la pauta preferida basada en tenofovir en las personas infectadas por el VIH. Estas pautas se actualizarán en el 2015.

Seguimiento. La incidencia de progresión de la disfunción renal de moderada a grave fue baja entre los pacientes tratados con tenofovir, y hay escasos datos comparativos sobre los efectos beneficiosos y la relación costo efectividad de la vigilancia habitual frente a ausencia de vigilancia o vigilancia esporádica en las personas con hepatitis B. Sin embargo, el Grupo de Elaboración de Directrices considera que el seguimiento de la función renal para detectar variaciones de la FGe tras iniciar el tratamiento con tenofovir es importante para prevenir la aparición o la progresión de insuficiencia renal; sobre todo en los países de ingresos bajos y medianos, donde hay acceso limitado a la diálisis en caso de progresión a nefropatía terminal. En las personas con bajo riesgo de nefrotoxicidad, se recomienda vigilar periódicamente la función renal cada 12 meses. Un seguimiento más frecuente (aproximadamente cada 6 meses) se recomienda para las personas con deterioro de la FGe al inicio (< 50 ml/min), otros

grupos de alto riesgo de nefrotoxicidad (mayor edad, enfermedad renal subyacente, diabetes crónica, hipertensión descontrolada, tratamiento concomitante con IP potenciados o fármacos nefrotóxicos) y los pacientes con indicios de empeoramiento de la función renal durante el tratamiento. La mayor parte de los casos de disfunción tubular son reversibles, de modo que el riesgo de insuficiencia renal puede reducirse también ajustando adecuadamente la dosis según vaya evolucionando la función renal.

Análisis. El Grupo de Elaboración de Directrices reconoce que existen datos limitados sobre qué pruebas analíticas usar para vigilar la función renal, especialmente en los entornos con recursos limitados. La nefrotoxicidad del tenofovir suele ir dirigida a los túbulos, pero las pruebas de función glomerular no miden bien la disfunción tubular y actualmente no hay ninguna otra prueba sencilla para detectar la toxicidad sobre los túbulos renales. Además, algunas personas pueden tener valores normales de creatinina sérica y deterioro de la función renal, de manera que la dependencia excesiva de los valores absolutos de creatinina sérica puede llevar a administrar el tenofovir en personas con enfermedad renal preexistente. La vigilancia puede hacerse con muy diversas pruebas, como la creatinina sérica y, donde esté disponible, la FGe (calculada con la fórmula MDRD), el fosfato sérico y las tiras reactivas de proteinuria y glucosuria. En los niños y adolescentes tratados con tenofovir debe vigilarse también el crecimiento.

Consideraciones sobre recursos

La determinación y el seguimiento a largo plazo de las concentraciones séricas de creatinina y fosfato y de la densidad mineral ósea elevan los costos asistenciales y de tratamiento. El acceso a los análisis de creatinina puede estar limitado en algunos entornos, y las tiras reactivas de orina constituyen una alternativa más sencilla y barata en los países de ingresos bajos y medianos. Existen además retos en cuanto a la provisión de la infraestructura adecuada de laboratorio y los recursos humanos necesarios para un tratamiento y seguimiento de por vida (*véase el capítulo 12 "Consideraciones sobre aplicación para los programas nacionales"*).

Lagunas pendientes de investigación

- Evaluar la repercusión y la relación costo efectividad relativas del tamizaje y seguimiento sistemáticos de laboratorio de la función renal en todas las personas en tratamiento prolongado con tenofovir o entecavir, o solo en las poblaciones de alto riesgo, como los pacientes con hipertensión arterial, diabetes o tratamiento concomitante con IP potenciados.
- Desarrollar y evaluar (incluido estudios de costo-efectividad) herramientas simplificadas de seguimiento, como una combinación de FGe (a partir de la creatinina sérica) y tira reactiva de orina, para identificar las personas con mayor riesgo de toxicidad relacionada con el tenofovir.
- Determinar la seguridad, eficacia y toxicidad a largo plazo de la alafenamida de tenofovir en comparación con el fumarato de disoproxilo de tenofovir en poblaciones infectadas únicamente por el VHB o coinfectadas por VHB/VIH.

9.3. Vigilancia del carcinoma hepatocelular

Recomendaciones

- Se recomienda la vigilancia habitual del carcinoma hepatocelular (CHC) mediante ecografía abdominal y determinación de la alfafetoproteína (AFP) cada seis meses en:
 - Personas con cirrosis, con independencia de la edad u otros factores de riesgo. (*Recomendación sólida, evidencia de baja calidad*)
 - Personas con antecedentes familiares de CHC. (*Recomendación sólida, evidencia de baja calidad*)
 - Mayores de 40 años (en ocasiones, menor edad según la incidencia regional de CHC^a) sin indicios clínicos de cirrosis (o APRI \leq 2) y con ADN-VHB $>$ 2 000 UI/ml (*si se dispone de análisis del ADN-VHB*). (*Recomendación condicional, evidencia de baja calidad*)

^aEl proyecto GLOBOCAN del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC) (<http://globocan.iarc.fr/ia/World/atlas.html>) proporciona estimaciones contemporáneas de la incidencia, mortalidad y prevalencia a nivel nacional de los principales tipos de cáncer, incluido el carcinoma hepatocelular, para 184 países del mundo. Las estimaciones de GLOBOCAN corresponden al año 2012, se ofrecen por separado para cada sexo, y proporcionan los datos de prevalencia al cabo de 1, 3 y 5 años solamente para la población adulta (edad \geq 15 años).

9.3.1. Antecedentes

La infección crónica por VHB se asocia a mayor riesgo de muerte por cirrosis y cáncer hepático, con unas 650 000 defunciones anuales por CHC [1]. En los entornos con recursos limitados y elevada carga de VHB, el diagnóstico de la infección por el VHB se establece con frecuencia únicamente cuando el paciente acude ya con el CHC. Aunque la mayoría de estos pacientes (80–90%) tienen cirrosis en el momento del diagnóstico del CHC, en ocasiones pueden presentarse sin cirrosis, sobre todo si se trata de un CHC debido al VHB. Otro reto importante del CHC estriba en que es rápidamente progresivo y puede ser asintomático hasta que se manifiesta clínicamente en un estadio avanzado. Las opciones terapéuticas del CHC avanzado son limitadas, y su supervivencia global, extremadamente reducida. El pronóstico del CHC se ve afectado por el tamaño y número de los tumores, y la función hepática subyacente, y mejora si el tratamiento puede iniciarse en una etapa incipiente de la enfermedad, cuando el tumor es pequeño. Es necesaria la vigilancia, por lo tanto, para detectar el CHC en una fase incipiente (tamaño del tumor $<$ 3 cm de diámetro) y aumentar las probabilidades de tratamiento eficaz. Los programas eficaces de vigilancia requieren un medio de instaurar tal tratamiento de los CHC pequeños en los países de ingresos bajos y medianos, teniendo presente que el acceso al trasplante o resección hepáticos sigue siendo limitado, incluso en los entornos de ingresos altos. Entre estos tratamientos cabe mencionar la inyección de alcohol y la ablación de pequeños tumores por radiofrecuencia. Entre los métodos actuales de vigilancia se cuentan la ecografía y la determinación de AFP, pero no hay consenso sobre cuál pueda ser la mejor estrategia o frecuencia para la vigilancia del CHC en las personas con hepatitis B crónica; los datos existentes, no obstante, parecen indicar que la vigilancia semestral permite detectar el CHC en un estadio más temprano y mejora la supervivencia.

9.3.2. Resumen de los datos disponibles

Pregunta: La finalidad de la revisión de datos (*véase el apéndice 2 en línea: SR9c*) era identificar la estrategia de vigilancia más eficaz en los pacientes con hepatitis B crónica para detectar de forma temprana los CHC de pequeño tamaño. Las intervenciones consideradas incluían los siguientes métodos o combinaciones de métodos en diferentes intervalos de seguimiento: ecografía abdominal y AFP sérica, en comparación con ausencia de intervención o solo una de esas intervenciones de tamizaje. Los resultados considerados fueron: mortalidad específica por CHC o por todas las causas; diagnóstico del CHC; tamaño y estadio del CHC detectado (< 3 o ≥ 3 cm de diámetro); y relación costoefectividad. Se incluyeron únicamente estudios en los que al menos un 50% de los pacientes participantes satisficieran la definición de hepatitis B crónica.

Se incluyeron en la revisión ocho estudios: cinco estudios clínicos (dos ensayos comparativos aleatorizados realizados en China [2,3], pero comunicados en diferentes publicaciones [2,47]; dos en Corea [8,9]; y uno en el Canadá [10]) y tres evaluaciones económicas (una en los Estados Unidos [11], otra en Colombia [12] y otra en el Reino Unido [13]), con una revisión Cochrane efectuada en el 2012 [14]. En cada uno de los estudios clínicos se investigó una comparación distinta de métodos de tamizaje: AFP semestral frente a ninguna intervención [3]; ecografía y AFP semestrales frente a AFP semestral [10]; ecografía y AFP semestrales frente a ninguna intervención [2]; o ecografía y AFP cada menos de 6 meses frente a ecografía y AFP cada más de 6 meses [8]. En conjunto, hubo pocos estudios para cada comparación, y ninguno en el que participaran menores, embarazadas o personas coinfectadas por VHB/VIH. La mayoría de los participantes en los estudios incluidos eran de sexo masculino. La calidad general de los datos se consideró baja o muy baja.

Estrategias de tamizaje del CHC. En conjunto, los datos revelaron para la ecografía y AFP semestrales una repercusión sobre la mortalidad específica por CHC en comparación con la ausencia de intervención (razón de posibilidades [OR] = 0,57; IC 95%: 0,37-0,89) y para la ecografía y AFP cada menos de 6 meses frente a cada más de 6 meses (OR = 0,63; IC 95%: 0,40-0,98), pero no para la AFP semestral sola frente a ausencia de intervención. Además, la supervivencia a los 5 años fue mayor con tamizaje semestral que sin intervención (31,4% frente a 23,3%; $p = 0,026$). Aun cuando no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en el número de nuevos casos de CHC detectados, la detección del CHC se hizo significativamente antes en cuanto a estadio y tamaño menor de la lesión (< 3 o < 5 cm de diámetro) con ecografía y AFP semestrales (OR = 11,2; IC 95%: 6,73-18,72) o cada más de 6 meses (OR = 2,13; IC 95%: 1,42-3,18), así como con AFP semestral sola, en comparación con la ausencia de intervención. En un estudio de observación se observó también que el tamizaje con AFP semestral fue eficaz para detectar la mayor parte de los CHC en estadio resecable y prolongó de forma significativa la tasa de supervivencia [15] frente a la ausencia de intervención. En una revisión sistemática [16] publicada después de haber completado esta revisión se identificaron otros dos estudios de observación pertinentes [17,18]: uno de comparación del tamizaje con ecografía y AFP frente a la ausencia de tamizaje [17] y otro de comparación entre tamizaje con ecografía y ausencia de tamizaje [18].

En ambos se observó una ventaja de supervivencia global con el tamizaje, compatible con los resultados obtenidos en la revisión principal. De los tres estudios de evaluación económica [11-13], en dos se llegó a la conclusión de que el tamizaje semestral con AFP y ecografía es la estrategia más costo-efectiva [12,13]. El tercer estudio, realizado en zonas rurales de Alaska, dio como resultado que restringir la ecografía a las personas con valores elevados de AFP es menos costoso y más costoefectivo que el tamizaje con ecografía semestral en todas las personas [11].

¿Quién debe someterse a tamizaje del CHC? Los datos clave sobre factores de riesgo (o combinaciones de factores) específicos del CHC (véase el capítulo 5 "Hepatitis B crónica: a quién tratar y a quién no", cuadro 5.1) se obtuvieron de la cohorte poblacional de gran tamaño con VHB del estudio REVEAL en Taiwán [19-23], además de otros estudios prospectivos [24-28] y estudios retrospectivos de cohortes [29-31], estudios en pacientes coinfectados por VHB/VIH [32] y una revisión sistemática [33]. Estas cohortes longitudinales revelan que los principales factores de riesgo para la aparición de CHC son: presencia de cirrosis, positividad del HBeAg, cifras elevadas persistentes de ADN-VHB, antecedentes familiares de CHC, edad > 40 años (como marcador indirecto de duración de la infección y grado de daño hepático acumulado), valores de ALAT > 45 U/l y coinfección con VIH y VHC. En la cohorte REVEAL, y en comparación con el subgrupo de edad < 40 años, el riesgo relativo (RR) de CHC fue de 3,6 (2,0-6,4) en el subgrupo de 40-49 años, 5,1 (2,0-8,9) en el subgrupo de 50-59 años y 8,3 (4,6-15,0) entre los mayores de 60 años; para la positividad del HBeAg, el RR fue de 4,3 (3,2-5,9) (véase el capítulo 5 cuadro 5.1) [22]. Además, hay un aumento uniforme y lineal de la incidencia de CHC con las cifras iniciales de ADN-VHB > 10 000 copias/ml (2 000 UI/ml), con independencia de la presencia de cirrosis. Los pacientes con antecedentes familiares tienen el triple de riesgo de CHC, mayor aún entre quienes además presentaban HBeAg positivo (HR = 45,52; IC 95%: 22,9-90,6) (cuadro 9.1) [22]. Otros factores asociados a mayor riesgo de CHC son: etnicidad (mayor riesgo de CHC en las personas de ascendencia africana o asiática), duración de la infección (mayor riesgo con infección neonatal, perinatal o en la niñez), genotipo C y mutantes del promotor core del VHB, y pacientes con antecedentes de tabaquismo, elevado consumo de alcohol y diabetes.

Se han desarrollado calculadoras de riesgo que proporcionan una fórmula fácil de usar para predecir el riesgo de CHC a partir de modelos [34-36] que contemplan factores como edad, sexo, valores de albúmina, bilirrubina y ALAT, estado serológico de HBeAg, cifras de ADN-VHB y presencia de cirrosis. Estos modelos se derivaron en gran parte de los datos obtenidos en cohortes longitudinales de pacientes asiáticos, y no se han validado ampliamente en otros grupos étnicos. Los datos se consideran de calidad alta o moderada (debido a imprecisión o limitaciones en la evaluación de los resultados). Los datos disponibles en pacientes coinfectados por VHB/VIH son más limitados, pero una cifra baja de linfocitos CD4+ y un tiempo acumulado más largo con cifras detectables de ARNVIH se han asociado a mayor riesgo de padecer un CHC.

CUADRO 9.4 Incidencia acumulada de carcinoma hepatocelular según antecedentes familiares, cifras iniciales de ADN-VHB y estado serológico de HBeAg [22]

	Incidencia acumulada (%)	HR ajustada (IC 95%)
SIN antecedentes familiares	7,5	Referencia
Antecedentes familiares de CHC	15,8	2,46 (1,63-3,72)
SIN antecedentes familiares ADN-VHB < 10 000 copias/ml	2,5	Referencia
HBeAg positivo Antecedentes familiares de CHC	40	45,52 (22,86-90,63)
HBeAg positivo SIN antecedentes familiares	19,1	13,91 (9,31-20,77)
HBeAg negativo Antecedentes familiares de CHC ADN-VHB > 10 000 copias/ml	17,6	9,90 (4,52-21,37)
HBeAg negativo SIN antecedentes familiares ADN-VHB > 10 000 copias/ml	10,3	4,43 (3,02-6,50)
HBeAg negativo Antecedentes familiares de CHC ADN-VHB < 10 000 copias/ml	5,4	n.e.

Todos los datos corresponden a personas con hepatitis B crónica y HBsAg positivo.

CHC: carcinoma hepatocelular; HR: razón de riesgos instantáneos (*hazard ratio*); IC: intervalo de confianza.

9.3.3. Justificación de las recomendaciones

Balance de beneficios y riesgos

Estrategias de tamizaje. En conjunto, los datos obtenidos en los ensayos comparativos aleatorizados y las evaluaciones económicas son favorables a la combinación de ecografía y AFP con periodicidad semestral aproximada, en comparación con la ausencia de vigilancia, para detectar el CHC en estado incipiente y mejorar la supervivencia global gracias a la instauración más temprana de tratamientos potencialmente eficaces. El Grupo de Elaboración de Directrices considera igualmente que los efectos beneficiosos generales del tamizaje en personas de alto riesgo con hepatitis B crónica superan a los riesgos. Las personas afectadas padecen el CHC hacia la mitad o final de la edad adulta, y la mortalidad por CHC consume recursos sanitarios y capacidad de producción en los PIBM donde la infección por el VHB es prevalente. El CHC suele ser asintomático hasta que se manifiesta clínicamente (normalmente cuando es ya grande, > 10 cm de tamaño), y el pronóstico es pésimo en los pacientes con tumores sintomáticos en estadio avanzado y disfunción hepática subyacente. Otra ventaja de integrar la vigilancia habitual del CHC con la vigilancia habitual de la progresión de la hepatitis B crónica es que

brinda una oportunidad añadida de detectar la aparición de cirrosis e iniciar el tratamiento antiviral para prevenir la progresión a CHC o insuficiencia hepática (véase el apartado 9.1 "Vigilancia antes, durante y después del tratamiento"). No obstante, el Grupo de Elaboración de Directrices reconoce que la vigilancia únicamente será eficaz para mejorar la supervivencia si los PIBM también hacen planes sobre cómo tratar los CHC de pequeño tamaño mediante, por ejemplo, ablación, inyección de alcohol, quimioembolización o resección, así como el uso del tratamiento antiviral y cómo abordar las complicaciones de la hepatopatía avanzada. En la actualidad es muy escaso el acceso a tales intervenciones en esos entornos. El tratamiento antiviral reduce el riesgo de CHC (37) y tiene efectos beneficiosos incluso en las personas con CHC, como una reducción del riesgo de recurrencia tras el tratamiento del CHC, menor necroinflamación y reducción del riesgo de descompensación hepática.

Entre los riesgos del tamizaje cabe mencionar: resultado positivo falso de AFP y detección ecográfica de pequeñas lesiones no tumorales, como nódulos regenerativos en hígados cirróticos, que pueden no progresar a CHC, y dan lugar a intervenciones innecesarias y costosas, así como la incomodidad de acudir a las consultas de tamizaje. La duración del intervalo entre pruebas de tamizaje exige también una cierta solución de compromiso: si el intervalo es demasiado largo, podría retrasar la detección del CHC, especialmente en las personas sin cirrosis; si, por el contrario, la vigilancia del CHC se realiza con demasiada frecuencia, ello supone un aumento del costo asociado por diagnóstico.

¿Quién debe someterse al tamizaje? Los datos obtenidos en estudios longitudinales indican que los principales factores de riesgo de CHC (asociados a un riesgo aproximadamente del cuádruple) son la presencia de cirrosis, la positividad del HBeAg y los antecedentes familiares de CHC. La mayoría de las personas (80–90%) presentan también cirrosis en el momento del diagnóstico de un CHC, por lo que el Grupo de Elaboración de Directrices recomienda considerar a los pacientes con cirrosis y a los pacientes con antecedentes familiares de CHC como grupos principales de alto riesgo a los que dirigir el tamizaje. Aunque la edad > 40 años se ha asociado a mayor riesgo de CHC en poblaciones asiáticas, el Grupo de Elaboración de Directrices considera que la edad óptima para comenzar la vigilancia del CHC no puede determinarse aún con certeza, pues la incidencia de CHC varía con la edad de una región a otra, siendo la media de edad menor en los africanos que en los asiáticos (véase GLOBOCAN CIIC, <http://globocan.iarc.fr/ia/World/atlas.html>). Por consiguiente, no se recomienda ningún umbral específico de edad para el tamizaje.

Uso de recursos y consideraciones sobre aplicación

Para que la vigilancia mejore de forma eficaz la supervivencia, es preciso que haya un medio de tratar los CHC de pequeño tamaño. Ello incluye el acceso a conocimientos teóricos y prácticos sobre ablación, quimioembolización o resección (y trasplante), así como el tratamiento de la hepatopatía avanzada y la provisión de tratamiento antiviral para prevenir la aparición de un CHC o la recurrencia tumoral tras la resección. La vigilancia del CHC debe integrarse en la vigilancia existente de la progresión de la hepatitis B crónica, de la respuesta al tratamiento y de la toxicidad en los pacientes en tratamiento antiviral. Habrá necesidad, además, de capacitación añadida en el uso y la interpretación experta de las imágenes ecográficas para la detección de CHC pequeños.

Lagunas pendientes de investigación

- Determinar los factores de riesgo (incluida la edad) y sus umbrales para el CHC y la evolución natural en poblaciones africanas, mediante estudios longitudinales de cohortes realizados en el África subsahariana.
- Llevar a cabo nuevos ensayos comparativos aleatorizados con comparación directa entre distintas estrategias de vigilancia del CHC, especialmente en el África subsahariana.
- Evaluar las estrategias terapéuticas de bajo costo, como la inyección de alcohol para los CHC de pequeño tamaño, en los países de ingresos bajos y medianos.
- Evaluar la repercusión del tratamiento con AN sobre la supervivencia sin tumor tras la resección o la ablación de los CHC pequeños.

10. RECOMENDACIONES EXISTENTES DE LA OMS: PREVENCIÓN

10.1. Vacunación contra la hepatitis B en lactantes y recién nacidos

Recomendaciones

Recomendaciones existentes en lactantes y recién nacidos¹

- Todos los lactantes deben recibir su primera dosis de vacuna contra la hepatitis B lo antes posible después del parto (preferentemente en un plazo de 24 horas^a), seguida de dos o tres dosis.

¹ OMS. Hepatitis B vaccines. Wkly Epidemiol Rec 2009; 84: 405-20.

^aEn los países con endemicidad alta de la enfermedad y donde el VHB se transmite principalmente de la madre al bebé al nacer o de niño a niño durante la primera infancia, reviste especial importancia proporcionar la primera dosis al nacer; pero incluso en los países con endemicidad intermedia o baja una proporción considerable de las infecciones crónicas se adquieren mediante transmisión temprana.

Vacunación primaria contra la hepatitis B (fuente: *Posición existente de la OMS sobre la vacuna contra la hepatitis B [2009]*) [1]

La serie de vacunación primaria contra la hepatitis B consta tradicionalmente de tres dosis: una dosis monovalente al nacer seguida de dos dosis de vacuna monovalente o combinada). No obstante, pueden administrarse cuatro dosis por razones programáticas (p. ej., una dosis monovalente al nacer seguida de tres dosis de vacuna monovalente o combinada), según el esquema de los programas nacionales de vacunación ordinaria. Para los niños mayores y adultos se aplica la serie primaria de tres dosis con los intervalos adecuados.

En los países con endemicidad alta de la enfermedad y donde el VHB se transmite principalmente de la madre al bebé al nacer o de niño a niño durante la primera infancia, es fundamental aplicar la primera dosis al nacer. En los entornos donde una elevada proporción de las madres con HBsAg tienen también HBeAg, la exclusión de la dosis natal del esquema de vacunación contra la hepatitis B puede dar lugar a que una gran proporción (hasta del 90%) de los hijos nacidos de ellas presenten ya infección crónica por el VHB antes de recibir la primera dosis vacunal programada a las 48 semanas de edad. La dosis natal debe ir seguida de dos o tres dosis más para completar la serie primaria. En la mayoría de los casos, una de las dos opciones siguientes se considera adecuada: a) esquema de tres dosis de vacuna contra la hepatitis B, con administración de la primera dosis (monovalente) al nacer, y la segunda y tercera dosis (vacuna monovalente o combinada) de forma simultánea con la primera y tercera dosis de la vacuna DTP (difteria, tétanos y tos ferina); o b) esquema de cuatro dosis, con la primera dosis (monovalente) al nacer seguida de tres

dosis (vacuna monovalente o combinada), generalmente de forma simultánea con otras vacunas ordinarias del lactante. Las vacunas combinadas que incluyen el VHB se usan ampliamente en el Programa Ampliado de Inmunización y los programas de vacunación nacionales, pero para la dosis administrada al nacer únicamente puede usarse la vacuna monovalente contra el VHB.

RECUADRO 10.1 Medidas programáticas para mejorar la implantación de la dosis natal de vacuna contra la hepatitis B (en un plazo de 24 horas tras el parto) [2,3]

1. Aumento del número de bebés que nacen en establecimientos de salud o con asistencia de personal de salud capacitado, para mejorar la cobertura de la dosis natal.
2. Coordinación entre los servicios de vacunación y los servicios de salud materna, de modo que la vacuna esté disponible en el lugar del parto o inmediatamente después.
3. Ampliación de los sistemas de gestión de vacunas y servicios de extensión innovadores para proporcionar la vacuna en los partos domiciliarios, de manera que la vacuna contra la hepatitis B esté disponible en los entornos donde nacen los bebés.
4. Desarrollo de una nueva vacuna termoestable contra la hepatitis B capaz de resistir el calor y la congelación.
5. Labores de promoción de la salud dirigidas a los padres, y capacitación de los prestadores de atención de salud para aumentar la concientización acerca de la importancia de administrar la vacuna contra la hepatitis B en un plazo de 24 horas tras el parto.
6. Disponibilidad de la vacuna monovalente contra la hepatitis B (esto es, no combinada con otras vacunas infantiles), para que pueda administrarse sola como primera dosis al nacer.
7. Inclusión de la aplicación de la vacuna contra la hepatitis B en las 24 horas siguientes al parto como indicador de desempeño en todos los programas de vacunación; los sistemas de información y vigilancia deben reforzarse para mejorar la calidad de los datos sobre la dosis natal.

Inmunización pasiva contra la hepatitis B con IgHB. La administración de inmunoglobulina contra la hepatitis B (IgHB) como profilaxis tras la exposición confiere inmunidad temporal. La profilaxis con IgHB, unida a la vacunación contra la hepatitis B, puede aportar un beneficio añadido en los recién nacidos de madres con HBsAg, sobre todo si tienen también HBeAg. En los recién nacidos a término de madres con HBsAg pero sin HBeAg, es posible que la protección contra la infección perinatal lograda con la vacunación contra la hepatitis B natal (en un plazo de 24 horas tras el parto) no mejore significativamente con la adición de IgHB.

Estrategias de vacunación de rescate contra la hepatitis B (fuente: Posición existente de la OMS sobre la vacuna contra la hepatitis B [2009]) [1]

En los países con endemicidad intermedia o baja, puede haber una considerable carga de morbilidad de infección aguda y crónica por el VHB contraída por niños

mayores, adolescentes y adultos, muchos de los cuales es posible que nacieran antes de la vacunación universal. En estos países, la implantación de la vacunación sistemática en los lactantes generará una amplia inmunidad poblacional contra la infección por el VHB que, con el tiempo, evite la transmisión entre todos los grupos de edad. No obstante, pueden ser necesarios programas de vacunación de rescate de duración limitada, dirigidos a personas de mayor edad no vacunadas, para acelerar el desarrollo de inmunidad poblacional y disminuir más rápidamente la incidencia de hepatitis B aguda.

Entre los grupos destinatarios de la vacunación de rescate cabe mencionar determinadas cohortes específicas por edad (p. ej., adolescentes) y las personas con factores de riesgo de contraer la infección por el VHB. Poner en marcha un sistema de vigilancia de la hepatitis B aguda y llevar a cabo estudios de seroprevalencia del HBsAg para la hepatitis B crónica pueden ayudar a determinar los grupos con mayor riesgo de contraer la infección (p. ej., personal de salud, viajeros a zonas donde la infección por el VHB es prevalente, consumidores de drogas intravenosas, hombres que tiene relaciones sexuales con otros hombres y personas con múltiples parejas sexuales). La vacunación y otras labores de prevención pueden ir especialmente dirigidas a estos grupos.

10.2. Prevención de la transmisión del VHB de la madre al hijo con antivirales

Véase también el capítulo 5 "Hepatitis B crónica: a quién tratar y a quién no", el capítulo 6 "Tratamiento antivirales de primera línea para la hepatitis B crónica" y el 11 "Consideraciones especiales en poblaciones específicas".

Tratamiento antiviral

- En las embarazadas infectadas únicamente por el VHB, las indicaciones del tratamiento son idénticas a las consignadas para otros adultos,^a y se recomienda usar tenofovir.^b No se hace ninguna recomendación sobre el uso habitual de antivirales para prevenir la transmisión de la madre al hijo del VHB.

Recomendaciones existentes en embarazadas y mujeres lactantes infectadas por el VIH²

- En las embarazadas y mujeres lactantes infectadas por el VIH (incluido primer trimestre de la gestación y mujeres en edad fértil), se recomienda como tratamiento antirretroviral de primera línea administrar una vez al día una combinación en dosis fijas de tenofovir + lamivudina (o emtricitabina) + efavirenz. Esta recomendación se aplica tanto al tratamiento de por vida como al tratamiento antirretroviral iniciado como prevención de la transmisión de la madre al hijo y posteriormente suspendido. (*Recomendación sólida, evidencia de calidad baja o moderada*)

² Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2013. Estas directrices se actualizarán en el año 2015.

^aVéase también: capítulo 5 "Hepatitis B crónica: a quién tratar y a quién no".

^bVéase también: capítulo 6 "Tratamiento antiviral de primera línea para la hepatitis B crónica".

10.2.1. Antecedentes

En las zonas de alta endemicidad, el VHB se transmite con mayor frecuencia de madre a hijo al nacer (por exposición a la sangre y secreciones maternas en el momento del parto) o de niño a niño en la primera infancia [5]. En las zonas de endemicidad baja, la transmisión perinatal o en la primera infancia del VHB puede ser responsable de en torno a una tercera parte de las infecciones crónicas [6]. La transmisión en la infancia se asocia también a un riesgo mayor (durante toda la vida) de infección crónica [7]. Es importante, por consiguiente, identificar y utilizar las intervenciones más eficaces para prevenir la transmisión de la madre al hijo del VHB. La práctica actualmente recomendada para reducir la transmisión perinatal de la madre al hijo y la transmisión horizontal se basa en administrar la vacuna contra la hepatitis B, en algunos países con administración simultánea de IgHB, si bien las prácticas de tamizaje y la profilaxis resultante que reciben los lactantes varían de un país a otro [8] (*véase también el apartado 10.1 "Vacunación contra la hepatitis B en lactantes y recién nacidos"*). La vacunación contra la hepatitis B se considera segura y eficaz, y previene la transmisión en un 80-95% de los casos [9,10]. La transmisión intrauterina es relativamente rara y no constituye la vía principal de transmisión del VHB de la madre al hijo, pero puede ocurrir en caso de permeabilidad placentaria intrauterina como resultado de una amenaza de parto prematuro [11]. Algunos bebés nacidos de madres con HBsAg contraen la hepatitis B pese a recibir la vacuna contra la hepatitis B o profilaxis con IgHB. Las estimaciones del riesgo de transmisión pese a la vacunación contra la hepatitis B y la profilaxis con IgHB varían, pero guardan relación con los niveles maternos de viremia. Las concentraciones maternas muy altas de ADN-VHB, normalmente observadas en mujeres con HBeAg positivo, se asocian a un riesgo de transmisión $\geq 10\%$, pese a la profilaxis con vacuna o IgHB [11-14].

En las embarazadas infectadas por el VIH, el riesgo de transmisión del VIH de la madre al hijo puede reducirse considerablemente durante el embarazo, parto y lactancia hasta apenas un 12% mediante tratamiento antirretroviral iniciado durante el embarazo [15]. Las pautas recomendadas por la OMS que contienen tenofovir son también sumamente eficaces contra la infección por el VHB. Un pequeño conjunto de datos, pero creciente, parece indicar que el tratamiento materno con AN en el tercer trimestre del embarazo, unido a la vacunación y profilaxis con IgHB para el bebé, puede reducir también la transmisión del VHB al bebé. Esto podría ayudar a abordar el cumplimiento imperfecto del calendario de vacunación neonatal, y particularmente la administración de la primera dosis, natal, de la vacuna (con o sin IgHB) en los recién nacidos de madres con viremia elevada. Sin embargo, aunque varios países, especialmente en Asia, han adoptado una política de tratar a las embarazadas hipervirémicas con lamivudina, telbivudina o tenofovir, no está clara la eficacia del tratamiento materno coadyuvante con antivirales en el tercer trimestre del embarazo. Este tipo de tratamiento sería de duración limitada con el fin de reducir el riesgo de infección del bebé. Si una mujer requiere tratamiento por su propia situación clínica, en ese caso el tratamiento debe mantenerse durante todo el embarazo. De entre los fármacos activos contra el VIH y el VHB, la lamivudina es el más ampliamente estudiado; hay también un conjunto considerable de datos en mujeres que han recibido tenofovir como parte de un tratamiento antirretroviral.

10.2.2. Resumen de los datos disponibles

Pregunta: La finalidad de la revisión de datos (véase el apéndice 2 en línea: SR10) era evaluar los datos clínicos y económicos sobre eficacia real del tratamiento antiviral durante el tercer trimestre del embarazo (definido como semanas 27-40 de gestación) para reducir la transmisión del VHB de la madre al hijo, e identificar los tratamientos más eficaces (tenofovir, lamivudina, telbivudina, emtricitabina + tenofovir, tenofovir + emtricitabina, entecavir, adefovir), comparados entre sí (en monoterapia o politerapia), con el placebo o con ausencia de intervención (con o sin administración de la vacuna al nacer). Los parámetros clave considerados fueron: transmisión del HBsAg; seropositividad para HBsAg y HBeAg en recién nacidos y lactantes (0-9 meses y 9-15 meses); positividad del ADN-VHB; anomalías congénitas; eventos adversos (en la madre o en el bebé); resistencia a los antivirales; y relación costo-efectividad.

Se identificaron 35 estudios [12,16-54]: 12 ensayos comparativos aleatorizados, 19 estudios de observación y dos revisiones sistemáticas [53,54], en los cuales se evaluó la telbivudina o la lamivudina frente a ningún tratamiento, además de cuatro evaluaciones económicas [47-50]. No había ningún estudio específico para personas coinfectadas con el VIH. La mayor parte de los estudios incluían la administración tanto de vacuna contra la hepatitis B como de IgHB a los lactantes.

En conjunto, los resultados parecen indicar que el tratamiento materno con lamivudina o con telbivudina durante el tercer trimestre del embarazo puede ser clínicamente eficaz y costo-efectivo para reducir la transmisión vertical del VHB en comparación con el placebo o la ausencia de tratamiento. Sin embargo, hubo únicamente un parámetro, positividad del ADN-VHB en el recién nacido (una medida de transmisión de la madre al hijo menos fiable que la seropositividad del HBsAg), para el que la puntuación de calidad GRADE a partir del análisis de los ensayos aleatorizados con lamivudina se consideró alta en respaldo de esta conclusión, con una ventaja estadísticamente significativa a favor del tratamiento con lamivudina frente al placebo o ausencia de intervención (OR = 0,25; IC 95%: 0,16-0,37). Los datos derivados de otros estudios no aleatorizados respaldaron también el mismo resultado (OR = 0,03; IC 95%: 0,00-0,46), pero con una puntuación GRADE moderada. Resultados parecidos, también estadísticamente significativos, se observaron con la telbivudina frente a placebo o ausencia de intervención en siete estudios no aleatorizados. Otros parámetros asociados a diferencias estadísticamente significativas favorables a la lamivudina y la telbivudina, pero con puntuaciones GRADE baja, fueron: positividad del ADN en el lactante, y positividad del HBsAg en el recién nacido y el lactante. Desde la revisión, se ha publicado otro ensayo de gran tamaño en el que se apreció una reducción de la transmisión del VHB y de la seropositividad del HBsAg en los bebés nacidos de madres con HBsAg tratadas con telbivudina o lamivudina: 2,2% (IC 95%: 0,6-3,8%), frente a 7,6% (IC 95%: 4,9-10,3%) en el grupo sin tratamiento en la semana 52 [55].

Relación costo-efectividad. En cuatro evaluaciones económicas (tres de los Estados Unidos y una de Taiwán) se ha comparado la lamivudina frente a ausencia

de tratamiento antiviral, IgHB y otros dos tratamientos antivirales [47-50]. Todas las evaluaciones pusieron de manifiesto que la combinación de profilaxis materna y neonatal no supone un ahorro de costos ni es costo-efectiva en comparación con la profilaxis neonatal sola para prevenir la transmisión vertical del VHB.

Seguridad en el embarazo. Uno de los posibles motivos de preocupación acerca de la seguridad de los antivirales, incluido el tenofovir, son los resultados adversos del nacimiento. En una revisión sistemática [56] se ha evaluado la toxicidad de la exposición fetal al tenofovir en el embarazo. Una revisión de los datos del Registro de Embarazos con Antirretrovirales indica que la prevalencia global de defectos congénitos tras exposición al tenofovir en el primer trimestre del embarazo es del 2,4% en 1 612 nacidos vivos, lo cual no difiere de la tasa de prevalencia general en los Estados Unidos [57]. En un pequeño número de estudios no se han observado diferencias en cuanto a crecimiento fetal entre los bebés expuestos y no expuestos al tenofovir [58,59]. El tenofovir pasa en pequeña cantidad a la leche materna, lo cual limita su posible toxicidad para los lactantes criados al pecho.

10.2.3. Justificación de las conclusiones

Balance de beneficios y riesgos

El Grupo de Elaboración de Directrices reconoce que la estrategia más importante para prevenir la transmisión del VHB de la madre al hijo es aplicar la primera dosis de la vacuna contra la hepatitis B cuanto antes después del nacimiento, preferentemente en un plazo de 24 horas, en conformidad con las recomendaciones existentes del Grupo SAGE de la OMS [1]. La vacunación contra la hepatitis B se considera segura y eficaz, y previene la transmisión en un 80-95% de los casos [1]. Las estrategias nacionales para prevenir la transmisión perinatal deben incluir proporcionar la vacuna contra la hepatitis B al nacer y garantizar una elevada cobertura de la dosis natal mediante una combinación de atención maternoinfantil reforzada en el parto con profesionales de la salud capacitados presentes para administrar la vacuna y extensión innovadora para proporcionar la vacuna a los bebés nacidos en el hogar (véase también el recuadro 10.1). Además, disponer en todos los países de la vacuna monovalente contra la hepatitis B (no combinada con otras vacunas) es crucial para la estrategia de administrar la primera dosis al nacer. La profilaxis con IgHB junto a la vacunación contra la hepatitis B puede aportar un beneficio añadido a los recién nacidos de madres con HBsAg, sobre todo si tienen también HBeAg, pero puede no ser factible en la mayor parte de los entornos, por cuestiones de suministro, seguridad y costo.

El Grupo de Elaboración de Directrices reconoce asimismo que parte de los bebés cuyas madres tienen concentraciones muy altas de ADN-VHB contraen la hepatitis B pese a recibir la vacuna contra la hepatitis B, profilaxis con IgHB o ambas, y tuvo en cuenta los datos disponibles en la actualidad sobre el beneficio añadido del tratamiento antiviral. El Grupo de Elaboración de Directrices no ha emitido una recomendación formal como resultado de la evidencia actualmente escasa y de baja calidad con tres ensayos en curso (y uno completado pero aún no publicado) que se conocerán en el 2015-2016, la escasa evaluación de posibles riesgos del uso de antivirales en el embarazo y la falta de consenso en cuanto a implicaciones programáticas de una política de uso más generalizado de los antivirales en el embarazo, dado el

limitadísimo acceso a las determinaciones de carga viral del VHB. En conjunto, son escasos los datos comparativos entre los distintos antivirales, y únicamente se han identificado datos apropiados para tres antivirales: lamivudina, telbivudina y tenofovir. La revisión puso de manifiesto que el tratamiento materno con lamivudina o telbivudina durante el tercer trimestre del embarazo puede ser clínicamente eficaz y costo-efectivo para ayudar a reducir aún más la transmisión vertical del VHB en comparación con el placebo o la ausencia de tratamiento, además de la vacuna contra la hepatitis B y la profilaxis con IgHB para el recién nacido. No obstante, para la lamivudina hubo un único parámetro, positividad del ADN-VHB en el recién nacido, con puntuación de calidad GRADE alta, y todos los resultados sobre eficacia relativa de la telbivudina con respecto a la lamivudina se consideraron de baja calidad. Además, aunque el tenofovir se considera el antiviral preferente debido a su elevada potencia, mayor barrera a la resistencia y datos de inocuidad en el embarazo (menor riesgo teratogénico), los datos de eficacia se limitan a un solo estudio de observación y la calidad de los datos se considera muy baja. Hay estudios en curso cuya publicación está prevista para el año 2015.

Hace falta evaluar mejor los diversos riesgos del uso de antivirales en el embarazo. Entre ellos, el riesgo de resistencia del VIH y el VHB si se usan fármacos menos potentes (como la lamivudina, la telbivudina o el adefovir) en las madres con elevada carga viral de ADN-VHB, especialmente si la duración del tratamiento es insuficiente para reducir la viremia a niveles bajos, así como el riesgo de toxicidad para el bebé, también a través de la lactancia materna. El HBsAg puede detectarse en la leche materna. No se han descrito diferencias en cuanto a tasa de infección por el VHB entre los bebés alimentados con lactancia materna y con lactancia artificial [60], y la lactancia materna no está contraindicada en las madres infectadas por el VHB. Sin embargo, es poco lo que sabemos con respecto a los efectos que tiene sobre el bebé la exposición a AN durante la lactancia [61,62]. Hay también un riesgo de exacerbación o repunte puerperal en la madre tras retirar el tratamiento antiviral. La cirrosis es relativamente infrecuente en las embarazadas más jóvenes con buena función hepática, pero existe un pequeño aumento del riesgo de repunte de la ALAT sérica durante el embarazo y el puerperio. Los casos mortales son por suerte raros [63,64]. El Grupo de Elaboración de Directrices llegó a la conclusión de que la principal indicación para tratar a las madres durante todo el embarazo es la necesidad de tratamiento de la hepatitis B crónica en la madre (véase el capítulo 5 "Hepatitis B crónica: a quién a tratar y a quién no"). En cuanto a las mujeres que ya estaban recibiendo tratamiento y se quedan embarazadas, puede no ser necesario retirar el tratamiento.

Lagunas pendientes de investigación

- Llevar a cabo ensayos aleatorizados de alta calidad en embarazadas, de comparación directa, para determinar la eficacia relativa de diferentes pautas antivirales en combinación con IgHB para reducir la transmisión del VHB de la madre al hijo y el umbral óptimo de ADN-VHB para el tratamiento antiviral.
- Determinar el riesgo de exacerbación o repunte puerperal en la madre tras retirar el tratamiento antiviral, así como la duración óptima que debe mantenerse el tratamiento después del parto (4 o 12 semanas).
- Determinar la seguridad de la exposición a diferentes AN durante el embarazo y la lactancia mediante programas complementarios de vigilancia, especialmente en los países de ingresos bajos y medianos.

10.3. Prevención de la transmisión del VHB y medidas para reducir la progresión de la enfermedad en personas con hepatitis B crónica

RECUADRO 10.2 Prevención de la transmisión del VHB y medidas para reducir la progresión de la enfermedad en personas con hepatitis B crónica

Véase también el capítulo 5, recuadro 5.1 "Puntos clave en la evaluación inicial de las personas con hepatitis B crónica antes del tratamiento"

Las personas con hepatitis B crónica deben recibir orientación sobre los cofactores con mayor probabilidad de acelerar la progresión de la enfermedad (p. ej., bebidas alcohólicas), el riesgo y las modalidades de transmisión a otros, y la necesidad de seguimiento a largo plazo.

1. Medidas generales para reducir la transmisión del VHB

Las personas con HBsAg positivo deben: adoptar el uso correcto y sistemático de preservativos durante el coito si la pareja no es inmune al VHB ni está vacunada; no compartir maquinillas de afeitar, cepillos de dientes ni otros artículos de higiene personal; no donar sangre, órganos ni esperma; y seguir las precauciones ordinarias generales con heridas abiertas o hemorragias.

2. Vacunación contra la hepatitis B de los contactos domésticos y sexuales (*fuentes: Posición existente de la OMS sobre la vacuna contra la hepatitis B [2009]*) [1]

Los parientes domésticos y parejas sexuales de personas con hepatitis B crónica tienen mayor riesgo de infección por el VHB y deben vacunarse si son seronegativos para HBsAg, anti-HBs y anti-HBc IgG. El esquema de vacunación depende del tipo de vacuna, edad de aplicación, necesidad de inmunización rápida y falta de respuesta anterior a la vacuna contra la hepatitis B. Existen también vacunas combinadas contra la hepatitis A y B. Aunque en torno a un 10% de los adultos sanos no desarrollan respuesta anti-HBs (≥ 10 mUI/ml) a la vacunación primaria, ninguna directriz recomienda la determinación posvacunal de anti-HBs. No obstante, en algunos grupos, como el personal de salud y los contactos sexuales de personas con HBsAg, se aconseja la determinación posvacunal de anti-HBs, y administrar a quienes no hayan respondido una nueva tanda de vacunación de tres dosis (con 1 mes de separación). Se consiguen así niveles protectores de anticuerpos en un 44100% de las personas vacunadas. Para quienes no desarrollen niveles protectores de anticuerpos anti-HBs uno o dos meses después de la revacunación, puede considerarse la posibilidad de repetir la vacunación (0, 1 y 2 meses, y refuerzo a los 6 meses) con el doble de la dosis habitual de la vacuna [1].

3. Reducción del consumo de alcohol para frenar la progresión de la enfermedad (*fuentes: Pautas existentes de la OMS sobre atención y tratamiento de las personas infectadas por el VHC [2014]*) [65]

El consumo significativo de alcohol (> 20 g/d en mujeres y > 30 g/d en hombres) puede acelerar la progresión de la cirrosis relacionada con el VHB y el VHC. En las directrices de la OMS del 2014 sobre detección, atención y tratamiento de las personas infectadas por el VHC [65] se recomienda hacer una breve evaluación del consumo de alcohol en todas las personas infectadas por el VHC, y ofrecer a continuación una intervención conductual destinada a reducirlo en las personas cuyo consumo sea moderado o alto. Esta recomendación se basó en una revisión sistemática de personas con hepatitis C, pero incluía también estudios en pacientes con hepatitis B crónica. Por consiguiente, se considera que un enfoque parecido podría aplicarse a la hepatitis B crónica.

El paquete ASSIST (prueba de detección de consumo de alcohol, tabaco u otras sustancias) de la OMS se considera un instrumento apropiado para diseñar intervenciones de detección y reducción del consumo de alcohol, porque está basado en la evidencia, propone un abordaje normalizado y va dirigido al nivel de atención primaria de salud [66]. El paquete ASSIST incluye herramientas para llevar a cabo una evaluación del nivel de consumo de alcohol y otras drogas, así como instrucciones sobre cómo llevar a cabo una intervención breve de orientación.

10.4. Prevención de la transmisión del VHB y VHC en entornos de atención de salud (fuente: Pautas existentes de la OMS [67–69])

CUADRO 10.1 Recomendaciones de la OMS sobre prevención de la infección por el VHB en entornos de atención de salud^a

Recomendaciones

Higiene de las manos: incluida preparación quirúrgica, lavado de las manos y uso de guantes

Manipulación y eliminación segura de objetos punzocortantes y residuos

Limpieza segura del material

Análisis de la sangre donada

Mejora del acceso a sangre segura

Capacitación del personal de salud

^aOrientación general complementaria sobre profilaxis tras la exposición al VHB por pinchazo accidental con agujas, contacto sexual o exposición mucosa o percutánea (mordedura):

- Las heridas deben lavarse con agua y jabón; las mucosas, enjuagarse con agua.
- La persona fuente de infección debe someterse a detección de HBsAg y anticuerpos contra VIH y VHC.
- En la persona expuesta debe determinarse HBsAg, anti-HBs y anti-HBc IgG para evaluar si está infectada y es inmune o no al VHB.
- Si la fuente de infección es una persona con estado serológico de HBsAg positivo o desconocido, se administra IgHB (0,06 ml/kg o 500 UI) por vía intramuscular y se comienza con la vacunación activa (0, 1 y 2 meses) si la persona expuesta no es inmune. La IgHB y la vacuna deben inyectarse en distinto sitio. La IgHB se repite al cabo de un mes si el contacto es positivo para HBeAg, tiene cifras altas de ADN-VHB o se desconoce esta información. Si la persona expuesta no respondió en su momento a la vacunación contra la hepatitis B, deben administrarse dos dosis de IgHB con un mes de separación.
- Deben medirse los valores de anti-HBs al cabo de uno o dos meses después de la vacunación.

Seguridad de las inyecciones en entornos de atención de salud

Las prácticas de inyección en todo el mundo, y especialmente en los PIBM, incluyen múltiples prácticas peligrosas evitables que en último término abocan a la transmisión en gran escala de virus hematógenos entre pacientes, personal de salud y la comunidad en general. Entre estas prácticas peligrosas pueden mencionarse, entre otras, las siguientes prácticas prevalentes de alto riesgo:

1. Reutilización de material de inyección para administrar inyecciones a más de una persona; por ejemplo, reintroducción de material de inyección en viales para dosis múltiples, reutilización del cuerpo de la jeringa (o de la jeringa entera), limpieza informal y otras prácticas.
2. Pinchazos accidentales entre el personal de salud, que ocurren al poner una inyección o después de la inyección, al volver a poner la capucha en una aguja contaminada, o al manipular objetos punzocortantes infectados antes y después de su eliminación.
3. Uso excesivo de inyecciones en padecimientos para los que existen formulaciones orales recomendadas como tratamiento de primera línea.

4. Gestión insegura de residuos punzocortantes, que pone en riesgo al personal de salud, al personal de gestión de residuos y a la comunidad en general. Son prácticas peligrosas de gestión de residuos punzocortantes las siguientes: incineración incompleta, desecho en fosas o vertederos abiertos, abandono de material usado de inyección en la lavandería del hospital y otras prácticas que no garantizan la eliminación segura de los residuos punzocortantes infectados.

En las nuevas directrices de la OMS (2015) se formulan recomendaciones sobre el uso de jeringas con diseño de protección para las inyecciones terapéuticas intramusculares, intradérmicas y subcutáneas en entornos de atención de salud (www.who.int/injection_safety/en). Esta orientación ayudará a prevenir la reutilización de jeringas en los pacientes y a reducir entre el personal de salud la tasa de pinchazos accidentales relacionados con procedimientos de inyección. Estas directrices vienen a complementar las recomendaciones existentes de la OMS sobre mejores prácticas y el juego de herramientas para inyecciones y procedimientos afines, publicados por la OMS en el 2010 [69], donde se señala la importancia de contar con un suministro suficiente de jeringas de calidad garantizada y los correspondientes recipientes de seguridad.

10.5. Prevención de la transmisión del VHB y VHC en los consumidores de drogas intravenosas *(fuente: Pautas existentes de la OMS [66,70,71])*

La transmisión del VHB por intercambio del material de inyección contaminado entre consumidores de drogas intravenosas (CDIV) es una vía importante de transmisión del VHB y el VHC en algunos países. Por lo tanto, reducir este riesgo de transmisión es un componente esencial de la atención. La orientación existente de la OMS recomienda un conjunto integral de intervenciones de reducción de riesgos, que comprende nueve actividades específicamente dirigidas a los CDIV [70] (véanse cuadros 10.2 y 10.3). Las pruebas de detección de enfermedades concomitantes en los CDIV son cruciales para fundamentar los planes de tratamiento (interacciones farmacológicas, hepatotoxicidad potencial, etc.).

En el cuadro 10.4 se resumen las recomendaciones de la OMS para prevenir la transmisión sexual del VHB.

CUADRO 10.2 Conjunto integral OMS/UNODC/ONUSIDA de intervenciones para la prevención, tratamiento y atención de la infección por el VIH en los consumidores de drogas intravenosas [70]

Recomendaciones

1. Programas de distribución de agujas y jeringas
2. Tratamiento con sustitutivos opiáceos y otros tratamientos de las drogodependencias
3. Orientación y pruebas de detección del VIH
4. Tratamiento antirretrovirales
5. Prevención y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual
6. Programas de promoción de los preservativos para los CDIV y sus parejas sexuales
7. Actividades informativas, educativas y de comunicación dirigidas a los CDIV y sus parejas sexuales
8. Vacunación, diagnóstico y tratamiento de las hepatitis virales
9. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis.

CUADRO 10.3 Recomendaciones de la OMS para la prevención de la infección por VHB y VHC en consumidores de drogas intravenosas [71]

Recomendaciones

- Ofrecer un esquema rápido de vacunación contra la hepatitis B a los CDIV.
- Ofrecer a los CDIV incentivos para aumentar la captación y completar el esquema de vacunación contra la hepatitis B.
- Implantar programas de distribución de agujas y jeringas estériles que proporcionen a los CDIV jeringas con espacio muerto reducido.
- Ofrecer a los CDIV intervenciones en las relaciones con los compañeros para reducir la incidencia de hepatitis viral.
- Ofrecer a los CDIV tratamiento con sustitutivos para tratar la dependencia de los opiáceos; reducir los comportamientos de riesgo y la transmisión del VHC ligados al consumo de drogas intravenosas; y mejorar el cumplimiento terapéutico.
- Integrar el tratamiento de la drogodependencia a opiáceos con los servicios médicos para la hepatitis.

CUADRO 10.4 Recomendaciones de la OMS sobre prevención de la transmisión sexual del VHB [72,73]

Recomendaciones

- Promoción de uso correcto y sistemático de preservativos
- Tamizaje sistemático de los profesionales del sexo en entornos de prevalencia alta
- Estrategias de vacunación de rescate contra la hepatitis B dirigidas a los profesionales del sexo en entornos donde no haya plena cobertura de inmunización infantil
- Acción integrada para eliminar la discriminación y la violencia por razón de sexo, y para aumentar el acceso de las personas vulnerables a los servicios médicos y sociales.

11. CONSIDERACIONES ESPECIALES EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Véase también el capítulo 5 "Hepatitis B crónica: a quién a tratar y a quién no" y el capítulo 6 "Tratamiento antiviral de primera línea para la hepatitis B crónica"

Un enfoque integral del manejo abarca medidas para prevenir la transmisión del VHB a otros; detección de VIH, VHC y VHD; suministro de vacunas contra la hepatitis B; y atención general y tratamiento. El manejo ha de atender también a las necesidades añadidas de las poblaciones especiales con hepatitis B crónica, como: personas coinfectadas con VIH, VHC o VHD; pacientes con hepatopatía descompensada o avanzada, y con manifestaciones extrahepáticas; pacientes con hepatitis B aguda; niños y adolescentes; embarazadas; y CDIV. En este capítulo presentamos de forma resumida las consideraciones clave para la atención y el tratamiento de estas poblaciones en relación con la puesta en práctica de las recomendaciones expuestas en los capítulos 4 a 10.

11.1. Coinfecciones

El VHB, el VIH, el VHC y el VHD comparten vías parecidas de transmisión. La infección concurrente por estos virus suele dar lugar a una hepatopatía más grave y progresiva, y a mayor incidencia de cirrosis, carcinoma hepatocelular y mortalidad. Las personas coinfectadas, por consiguiente, tienen mayor probabilidad de necesitar tratamiento. En general, debe identificarse el virus dominante causante de la hepatopatía y dirigir hacia él el tratamiento inicial. Por ejemplo, si es dominante el VHC, debe administrarse primero un tratamiento enfocado a lograr la eliminación y curación del VHC, seguido de pruebas para determinar si está justificado un tratamiento para la hepatitis B según los valores de ALAT y ADN-VHB.

11.1.1. Coinfección por VHB/VIH

Véase también el apartado 3.9 "Poblaciones especiales"; el apartado 5.2 "Resumen de los datos disponibles", subapartado "Coinfección por VHB/VIH"; el apartado 6.2 "Resumen de los datos disponibles", subapartado "Otras poblaciones"; el apartado 9.2.2: "Resumen de los datos disponibles"; y el apartado 10.2 "Prevención de la transmisión del VHB de la madre al hijo con antivirales"

Se ha demostrado que la coinfección con VIH repercute profundamente en casi todos los aspectos de la evolución natural de la infección por el VHB: progresión más rápida a cirrosis y carcinoma hepatocelular, mayor mortalidad por causas hepáticas, y menor respuesta al tratamiento en comparación con las personas sin coinfección por el VIH [17]. Otros retos de la coinfección son la resistencia cruzada entre los

fármacos contra el VIH y contra el VHB [8,9] y un aumento del daño hepático, ya sea por hepatotoxicidad directa [10,11] o por hepatitis de reconstitución inmunitaria relacionada con el tratamiento antirretroviral, con elevación de la ALAT e incluso hepatitis fulminante si el tratamiento antirretroviral no cubre adecuadamente tanto la infección por el VIH como por el VHB [12-14].

Detección del VHB y vacunación contra la hepatitis B (véase también el apartado 10.1, subapartado "Estrategias de vacunación de rescate contra la hepatitis B"). El riesgo de infección por VHB puede ser mayor en los adultos infectados por el VIH, por lo que todas las personas recién diagnosticadas de VIH deben someterse a pruebas de detección de HBsAg y antiHB, para identificar a quienes tengan hepatitis B crónica y vacunar a quienes no sean inmunes (es decir, no tengan marcadores de infección resuelta por el VHB: HBsAg y anti-HBs positivos). La respuesta a la vacuna contra la hepatitis B es menor en las personas infectadas por el VIH o con cifra baja de linfocitos CD4, y en un metanálisis se ha comprobado que un esquema con cuatro dosis dobles (40 µg) de la vacuna proporciona mayor título de anticuerpos anti-HBs protectores que el esquema ordinario con tres dosis de 20 µg [15]. En el 2015 se publicarán nuevas recomendaciones de la OMS sobre estrategias de detección de la hepatitis B y C, y recomendaciones actualizadas del Grupo SAGE sobre vacunación contra el VHB.

Cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral en las personas coinfectadas por VHB/VIH. En las directrices de la OMS del 2013 sobre antirretrovirales [16] se recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral en todo adulto infectado por el VIH con cifra de linfocitos CD4 inferior a 500 células/mm³, con independencia del estadio de la hepatopatía; en todas las embarazadas y mujeres lactantes, con independencia de la cifra de linfocitos CD4; y en todos los menores de 5 años, con independencia de la cifra de linfocitos CD4. En las personas con signos de hepatopatía crónica grave, que tienen mayor riesgo de progresión y mortalidad por causa hepática, se recomienda iniciar el tratamiento antirretroviral con independencia de la cifra de linfocitos CD4. Iniciar el tratamiento antirretroviral en los pacientes con cirrosis puede mejorar la supervivencia global, por lo que se recomienda enfáticamente.

Los datos disponibles o el perfil beneficio-riesgo son insuficientes para respaldar la recomendación de iniciar el tratamiento antirretroviral en todas las personas coinfectadas por VIH/VHB con cifra de leucocitos CD4 > 500 células/mm³ o con independencia de la cifra de linfocitos CD4 o estadio clínico de la OMS. Por consiguiente, en los pacientes sin indicios de hepatopatía crónica grave, el inicio del tratamiento antirretroviral debe guiarse por los mismos principios y recomendaciones que para los demás adultos (esto es, tratamiento antirretroviral cuando la cifra de linfocitos CD4 sea inferior a 500 células/mm³). El tratamiento doble contra el VIH y el VHB ha simplificado las recomendaciones al ampliar el uso de tenofovir con emtricitabina o lamivudina en las personas coinfectadas por VHB/VIH, con independencia de las consideraciones inmunológicas, virológicas o histopatológicas.

Otras consideraciones. Un aumento de los valores de ALAT en las personas coinfectadas con VIH puede deberse a infecciones oportunistas relacionadas con el

VIH, hepatotoxicidad de los fármacos antirretrovirales o antituberculosos, consumo de bebidas alcohólicas, eliminación del VHB, reconstitución inmunitaria, aparición de farmacoresistencia, reactivación tras retirar el tratamiento o sobreinfección por VHD, VHA, VHC o incluso VHE en las regiones endémicas. Con la hepatopatía avanzada puede aumentar la concentración de efavirenz, con el consiguiente aumento del riesgo de toxicidad sobre el sistema nervioso central. Además, ciertos antirretrovirales como el tipranavir y la nevirapina tienen mayor riesgo de hepatotoxicidad y deben evitarse en las personas con hepatopatía avanzada.

CUADRO 11.1 Resumen de las recomendaciones existentes sobre cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral en los adultos y adolescentes, incluidas las personas con coinfección por VHB/VIH [16]

Recomendaciones

- De forma prioritaria, el tratamiento antirretroviral debe iniciarse en toda persona con infección clínica por VIH grave o avanzada (estadio clínico 3 o 4 de la OMS) o con una cifra de linfocitos CD4 \leq 350 células/mm³ (*recomendación sólida, evidencia de calidad moderada*).
- El tratamiento antirretroviral debe iniciarse en toda persona con VIH y cifra de linfocitos CD4 \leq 500 células/mm³, con independencia del estadio clínico de la OMS (*recomendación sólida, evidencia de calidad moderada*).^a
- El tratamiento antirretroviral debe iniciarse en toda persona con VIH, con independencia del estadio clínico de la OMS y de la cifra de linfocitos CD4, en las siguientes situaciones:
 - Personas con VIH y tuberculosis activa (*recomendación sólida, evidencia de baja calidad*).
 - Personas coinfectadas por VIH/VHB con signos de hepatopatía crónica grave^a (*recomendación sólida, evidencia de baja calidad*).
 - Miembro con VIH en parejas sexuales serodiscordantes, para reducir la transmisión del VIH al miembro no infectado (*recomendación sólida, evidencia de alta calidad*).
 - Embarazadas y mujeres lactantes con VIH^b.
- Todos los menores de 5 años infectados por el VIH, con independencia de la cifra de linfocitos CD4 o estadio clínico de la OMS:
 - Lactantes diagnosticados en el primer año de vida (*recomendación sólida, evidencia de calidad moderada*).
 - Niños de 1 a < 5 años infectados por el VIH (*recomendación condicional, datos de muy baja calidad*); enfermedad sintomática grave o avanzada (estadio clínico 3 o 4 de la OMS), con independencia de la edad y la cifra de linfocitos CD4 (*recomendación sólida, evidencia de calidad moderada*).

^a El término "hepatopatía crónica grave" incluye la cirrosis y la hepatopatía terminal, y se clasifica en compensada y descompensada. La cirrosis descompensada se define por la aparición de complicaciones clínicamente observables de hipertensión portal (ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, hemorragia por varices hemorrágicas y encefalopatía hepática), septicemia o insuficiencia hepática (ictericia).

^b Todas las embarazadas y mujeres lactantes infectadas por el VIH deben iniciar un pauta antirretroviral triple, que debe mantenerse al menos mientras dure el riesgo de transmisión de la madre al hijo. Las mujeres que satisfacen los criterios de tratamiento deben mantener el tratamiento antirretroviral de por vida (*recomendación firme, evidencia de calidad moderada*).

Por razones programáticas y operativas, especialmente en caso de epidemia generalizada, todas las embarazadas y mujeres lactantes infectadas por el VIH deben iniciar un tratamiento antirretroviral de por vida (*recomendación condicional, evidencia de baja calidad*).

En algunos países puede plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento antirretroviral cuando haya cesado el período de riesgo de transmisión de la madre al hijo en las mujeres que no satisfagan los requisitos de tratamiento antirretroviral para su propia salud (*recomendación condicional, evidencia de baja calidad*).

Elección de la pauta antirretroviral. En el 2013, la OMS actualizó sus recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral en adultos, adolescentes, embarazadas y niños [16], incluidos los coinfectados por VIH/VHB. En estas directrices, que se actualizarán en el 2015, se recomienda que las personas coinfectadas por VIH/VHB reciban tratamiento simultáneo tanto para la infección por el VIH como para la infección por el VHB, con antirretrovirales que sean activos contra ambos virus para reducir el riesgo de resistencia. Una pauta basada en el tenofovir es el tratamiento recomendado, que debe incluir tenofovir + lamivudina o tenofovir + emtricitabina (suponiendo que no haya ninguna contraindicación para el tenofovir), junto a efavirenz como tercer fármaco, para prevenir la selección de mutantes resistentes del VIH. El tenofovir se fabrica en coformulación con lamivudina o emtricitabina y efavirenz. Con esta estrategia terapéutica se han obtenido en pacientes con HBeAg positivo tasas elevadas de supresión del ADN-VHB (90%), desaparición del HBeAg (46%) y desaparición del HBsAg (12%) al cabo de 5 años de tratamiento, sin indicios de resistencia, y una disminución de la progresión a cirrosis [17], sin diferencias significativas en cuanto a respuesta entre los pacientes con y sin coinfección por el VIH [18]. Hasta la fecha no se ha descrito resistencia viral al tenofovir *in vivo*, aunque sí se han identificado cepas resistentes *in vitro*. Aun cuando el riesgo de cirrosis es insignificante en las personas coinfectadas por VHB/VIH en tratamiento prolongado con tenofovir + emtricitabina o lamivudina, el riesgo de carcinoma hepatocelular persiste, pero es bajo.

La función renal (y posiblemente también la función ósea) debe vigilarse al menos anualmente debido a los efectos del tratamiento sobre el metabolismo renal y óseo (véase el apartado 9.2 "Vigilancia de la toxicidad de tenofovir y entecavir" y el cuadro 9.1 "Dosis recomendadas en los adultos con insuficiencia renal"). En caso de toxicidad renal asociada al tenofovir, la dosis de tenofovir debe ajustarse en función del aclaramiento renal. En caso de contraindicación absoluta del tenofovir, existen pocos datos sobre cuál pueda ser el mejor tratamiento alternativo. El entecavir puede ser una opción, como parte de una politerapia antirretroviral activa (y no en monoterapia debido a su débil actividad antiviral frente al VIH), en las personas en las que el tenofovir esté contraindicado y nunca antes hayan estado expuestas a la lamivudina (o no tengan resistencia a la lamivudina asociada a la polimerasa del VHB).

El tratamiento de la infección por VIH sin inclusión del tenofovir en la pauta puede causar recrudescimiento de la hepatitis B por reconstitución inmunitaria asociada al tratamiento antirretroviral. De manera análoga, la suspensión del tratamiento, sobre todo de la lamivudina, se ha asociado a reactivación del VHB, repunte de la ALAT y, en casos raros, descompensación hepática. Si fuera necesario cambiar los antirretrovirales por resistencia del VIH o toxicidad, en ese caso el tenofovir y la lamivudina o tenofovir + emtricitabina deben seguir administrándose junto con los nuevos antirretrovirales [16].

Niños. Entre los retos añadidos de manejo en los niños coinfectados por VHB/VIH cabe mencionar la elección de la pauta antirretroviral en los niños que deben

iniciar un tratamiento antirretroviral para su infección por el VIH, pero no requieren tratamiento para su infección por el VHB. En los menores de 12 años no se puede usar el tenofovir, y usar una pauta sin lamivudina representaría un desafío logístico. En estos niños se aconseja recurrir a una pauta antirretroviral ordinaria (que puede incluir la lamivudina), con posterior modificación a una pauta basada en el tenofovir cuando el niño cumpla los 12 años.

CUADRO 11.2 Resumen de pautas antirretrovirales de primera línea recomendadas para los adultos, adolescentes, embarazadas y mujeres lactantes, y niños, incluidas las personas con coinfección por VHB/VIH [16]

Tratamiento antirretroviral de primera línea	Pautas preferidas de primera línea	Pautas alternativas de primera línea ^{a,b}
Adultos y adolescentes (incluidas embarazadas, mujeres lactantes y adultos con coinfección tuberculosa y coinfección por VHB)	TDF + 3TC (o FTC) + EFV como combinación en dosis fijas (<i>recomendación sólida, evidencia de calidad moderada</i>)	AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (o FTC) + NVP (<i>recomendación sólida, evidencia de calidad moderada</i>)
Niños ≥ 3 años	ABC + 3TC + EFV	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (o FTC) + EFV TDF + 3TC (o FTC) + NVP
Niños < 3 años	ABC (o AZT) + 3TC + LPV/r	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + NVP

ABC: abacavir; ATV: atazanavir; AZT: zidovudina; DRV: darunavir; d4T: estavudina; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabina; LPV: lopinavir; NVP: neviraparina; r: ritonavir; 3TC: lamivudina; TDF: tenofovir.

^aEn circunstancias especiales puede usarse ABC o inhibidores de la proteasa potenciados (ATV/r, DRV/r, LPV/r).

^bLos países deben abandonar el uso de la d4T en las pautas de primera línea debido a su toxicidad metabólica bien reconocida (recomendación firme, evidencia de calidad moderada). Para adultos, la d4T como terapéutica de primera línea debe abandonarse y restringirse a casos especiales en los que no puedan usarse otros antirretrovirales, y solo durante el tiempo más corto posible, con estrecha vigilancia. Para los niños, la d4T debe quedar restringida a las situaciones de toxicidad presunta o confirmada de la AZT e imposibilidad de acceso a ABC o TDF. La duración del tratamiento con d4T debe limitarse al tiempo más corto posible.

11.1.2. Coinfección por VHB/VHD (véase también el apartado 3.9 "Poblaciones especiales")

Hay dos tipos principales de infección por el VHD. La *coinfección aguda* (personas infectadas simultáneamente por ambos virus, VHB y VHD) puede causar una hepatitis de leve a grave, e incluso fulminante [19,20], pero la recuperación suele ser completa y es raro que aparezca hepatitis D crónica [21]. La *sobreinfección* por VHD (en una persona con infección crónica por el VHB), en cambio, acelera en todos los grupos de edad la evolución de la enfermedad crónica, que aparece en un 70-90% de las personas con sobreinfección por VHD [22-25]. La coinfección activa o la infección crónica por VHD se diagnostican mediante títulos elevados de anticuerpos anti-VHD IgG e IgM, y se confirman mediante detección de ARN-VHD en el suero [26,27]. Sin

embargo, las pruebas diagnósticas para el VHD no son de amplia disponibilidad, y además ha habido escasa normalización de los análisis de ARN-VHD [26,28], que pueden usarse también para supervisar la respuesta al tratamiento antiviral. La prevención y control del VHD requiere prevención de la infección por el VHB mediante vacunación contra la hepatitis B [29]; no hay ninguna protección frente al VHD para las personas ya infectadas por el VHB.

Existen pocos datos para fundamentar una orientación definitiva sobre el manejo de las personas con infección por el VHD. La replicación persistente del VHD es el factor predictivo más importante de mortalidad y necesidad de tratamiento antiviral. El pegIFN es el único fármaco eficaz contra el VHD [29-33]; los AN tienen efecto escaso o nulo sobre la replicación del VHD [33,34]. La duración óptima del tratamiento no está bien definida, ni tampoco cuánto tiempo deben permanecer los pacientes sin ARN-VHD tras finalizar el tratamiento para lograr una respuesta virológica sostenida; es posible que sea necesario mantener el tratamiento más de un año. La tasa global de respuesta virológica sostenida sigue siendo baja, incluso en los niños [31,32], y la mayoría de los pacientes recaen tras retirar el tratamiento [33]. Hacen falta nuevos medicamentos y estrategias terapéuticas; con algunos fármacos novedosos, como los inhibidores de la prenilación y los inhibidores de la entrada del VHB, se han obtenido resultados iniciales prometedores.

11.1.3. Coinfección por VHB/VHC (véase también el apartado 3.9 "Poblaciones especiales")

En las personas infectadas por el VHB, la coinfección con VHC acelera la progresión de la hepatopatía y aumenta el riesgo de carcinoma hepatocelular [35-37]. Los valores de ADN-VHB suelen ser bajos o indetectables, y puesto que el VHC es responsable de la actividad de la hepatitis crónica en la mayor parte de las personas, en general deben recibir tratamiento inicial para la infección por el VHC. Si no se dispone de acceso a las determinaciones de carga viral de VHC y VHB, puede ser difícil determinar cuál de los dos virus es responsable de los valores anormales de aminotransferasas, y puede ser necesario tratar ambas infecciones. Las pautas óptimas son inciertas, y hacen falta más estudios de tratamiento en personas coinfectadas. El pegIFN y la ribavirina pueden ser eficaces [38-41], pero en la actualidad el tratamiento de la hepatitis B y C se basa en gran parte en los antivirales de acción directa, y sigue las directrices actuales de la OMS [42]. El seguimiento del ADN-VHB se considera necesario porque existe riesgo de reactivación del VHB durante el tratamiento o tras haber eliminado el VHC, que puede tratarse con AN [37].

11.1.4. Coinfección por VHB y tuberculosis (véase también el apartado 3.9 "Poblaciones especiales")

Los grupos con mayor riesgo de infección por el VHB tienen también riesgo de contraer la tuberculosis, en buena medida porque viven en las regiones del mundo donde ambas infecciones son endémicas. Esta circunstancia puede plantear un

reto particular para el manejo clínico y merece vigilancia clínica extra [43]. Los CDIV y los presos tienen un riesgo elevado de contraer VHB y VHC, y también de coinfección tuberculosa [43,44]. Se recomienda que los pacientes infectados por el VIH se sometan un algoritmo de tamizaje de cuatro síntomas para descartar la tuberculosis activa. En ausencia de tos, adelgazamiento, fiebre y sudores nocturnos, la tuberculosis activa puede descartarse con seguridad. De presentar alguno de esos síntomas, se recomiendan otras pruebas de tuberculosis y otras enfermedades [45-47]. El daño hepático inducido por fármacos con elevación de aminotransferasas es entre tres y seis veces mayor en las personas coinfectadas con VHB, VHC o VIH que están recibiendo tratamiento antituberculoso, debido a la hepatotoxicidad de la isoniazida, la rifampicina y la pirazinamida [48].

11.2. Hepatopatía avanzada y cirrosis descompensada

En el 2016 está previsto que aparezcan las directrices unificadas sobre hepatitis, que incluirán recomendaciones sobre el manejo más detallado de las complicaciones de la hepatopatía avanzada, como ascitis, peritonitis bacteriana, hemorragia digestiva alta por varices esofágicas y encefalopatía hepática (véase el capítulo 6 "Tratamiento antiviral de primera línea para la hepatitis B crónica" y el capítulo 7 "Tratamiento antiviral de segunda línea en caso de fracaso terapéutico"). Las personas mayores en particular pueden presentar cirrosis, complicaciones de la hepatopatía crónica y carcinoma hepatocelular. La insuficiencia hepática y el carcinoma hepatocelular se ven rara vez antes de que hayan transcurrido veinte años desde la infección. La cirrosis compensada puede evolucionar con el transcurso del tiempo a cirrosis descompensada, con sus manifestaciones asociadas de adelgazamiento, debilidad, emaciación, edema, coluria e ictericia, ascitis, hepatomegalia, peritonitis bacteriana espontánea, vórices esofágicas o encefalopatía, y más adelante también a insuficiencia hepática, insuficiencia renal y septicemia, todas las cuales son potencialmente mortales. Conforme la enfermedad progresa y aparece cirrosis, los resultados analíticos se van tornando cada vez más anormales. Suele haber aumento del cociente ASAT/ALAT; disminución de la cifra de plaquetas (signo indicativo de posible hipertensión portal); aumento de FALc y GGT, descenso de la albúmina sérica y la prolongación del tiempo de protrombina con empeoramiento de la función hepatocelular. La hiperbilirrubinemia con disminución de la albúmina y prolongación del tiempo de protrombina son signos de mal pronóstico en la hepatitis B crónica, y se asocian a mayor riesgo de muerte por causa hepática. Las exacerbaciones asociadas a una disminución de la replicación viral o a una reactivación de la replicación viral y la recurrencia de la enfermedad pueden ser graves y potencialmente mortales. De hecho, el patrón de reactivación recurrente con múltiples remisiones y recurrencias es una forma particularmente grave de hepatitis B crónica, que con frecuencia progresa a cirrosis y en último término a insuficiencia hepática.

La exploración clínica y seguimiento periódicos (cada 6-12 meses) de la bilirrubina sérica, albúmina, cociente internacional normalizado (CIN) y ecografía hepática antes y durante el tratamiento son parte esencial de la atención continua a las personas

con cirrosis relacionada con el VHB, para detectar su posible progresión, incluida descompensación y signos de carcinoma hepatocelular. En todas las personas con cirrosis descompensada debe considerarse la posibilidad de instaurar tratamiento antiviral urgente con tenofovir o entecavir, aunque las cifras de ADN-VHB sean bajas o indetectables, con el fin de mejorar los resultados clínicos y prevenir los episodios de recrudescimiento o reactivación (*véase el capítulo 6 "Tratamiento antiviral de primera línea para la hepatitis B crónica" y el capítulo 7 "Tratamiento antiviral de segunda línea en caso de fracaso terapéutico"*). La supresión del ADN-VHB disminuye asimismo el riesgo de recurrencia de hepatitis B tras el trasplante de hígado. En las personas inestables con deterioro progresivo de la función renal, el entecavir puede administrarse en la dosis recomendada de 1 mg/d, con vigilancia de la acidosis láctica. El tratamiento con AN debe mantenerse por lo general indefinidamente en las personas con cirrosis. El riesgo de padecer carcinoma hepatocelular es alto en estos pacientes, incluso con un tratamiento eficaz con AN, por lo que la vigilancia del carcinoma hepatocelular a largo plazo es obligatoria. El tratamiento con IFN suele estar contraindicado debido a sus importantes efectos adversos de infecciones bacterianas graves y posible exacerbación de la hepatopatía incluso con dosis bajas. El manejo de las personas con complicaciones de cirrosis y hepatopatía avanzada (como la evaluación y tratamiento de las varices esofágicas, la profilaxis de la hemorragia por varices y la profilaxis de la peritonitis bacteriana espontánea) requiere también atención por parte de personal adecuadamente capacitado.

11.3. Manifestaciones extrahepáticas

Las personas con HBsAg, manifestaciones extrahepáticas relacionadas con el VHB (manifestaciones cutáneas, poliarteritis nudosa y glomerulonefritis) y replicación activa del VHB pueden responder al tratamiento antiviral con AN. Faltan ensayos comparativos de tratamiento antiviral, y la eficacia descrita en casos publicados es variable. La lamivudina ha sido el antiviral más utilizado, pero se espera que entecavir y tenofovir tengan mayor eficacia en este grupo. El pegIFN puede empeorar algunas manifestaciones extrahepáticas inmunomediadas, por lo que se aconseja evitarlo.

11.4. Hepatitis B aguda

La hepatitis B aguda sintomática sin complicaciones no precisa de tratamiento antiviral, puesto que más de un 95% de los adultos inmunocompetentes eliminan de forma espontánea la infección por el VHB [49]. Las personas con hepatitis fulminante o hepatitis aguda grave pueden beneficiarse del tratamiento con AN como entecavir o tenofovir, para mejorar su supervivencia y reducir el riesgo de hepatitis B recurrente [50-52]. No se ha determinado la duración óptima del tratamiento antiviral, pero generalmente se aconseja mantenerlo hasta al menos 3 meses después de la seroconversión a anti-HBs o al menos 12 después de la seroconversión a anti-HBe sin desaparición del HBsAg.

11.5. Niños y adolescentes (*véase también el apartado 3.9 "Poblaciones especiales"*)

La hepatitis B crónica suele ser benigna y asintomática en los niños, que están por lo general en la fase inmunotolerante. Además, la tasa de respuesta curativa al tratamiento es baja tanto con los AN (que requieren tratamiento prolongado) como con IFN, y existen inquietudes por la seguridad a largo plazo y el riesgo de resistencia. Por estas razones, suele optarse por un enfoque terapéutico conservador, a menos que haya otros criterios para aconsejar el tratamiento, como cirrosis o signos de enfermedad necroinflamatoria activa importante en la biopsia hepática. Aunque la mayoría de los niños no precisan tratamiento antiviral, sigue siendo importante identificar pronto y vigilar a los niños en riesgo de progresión de la hepatopatía, mediante histología hepática y antecedentes familiares de carcinoma hepatocelular. El uso de pruebas no invasivas y la identificación de los valores de corte adecuados todavía no se han definido en los menores de edad. Solamente se ha evaluado la seguridad y eficacia del IFN convencional, la lamivudina y el adefovir, pero los menores responden por lo general de forma parecida a los adultos [53–56]. El IFN está contraindicado en los menores de 1 año. La FDA ha autorizado el uso del tenofovir en los adolescentes y niños mayores de 12 años para el tratamiento de la infección por el VHB (y en los niños mayores de 3 años para el tratamiento de la infección por el VIH). En marzo del 2014, la FDA autorizó el entecavir para los niños mayores de 2 años con hepatitis B crónica. Por consiguiente, las opciones terapéuticas para los menores de 12 años, y especialmente los menores de 2 años, siguen siendo limitadas. Hay estudios en curso con AN para tratar de definir mejor las estrategias terapéuticas.

11.6. Embarazadas (*véase también el capítulo 5 "Hepatitis B crónica: a quién a tratar y a quién no", el capítulo 6 "Tratamiento antiviral de primera línea para la hepatitis B crónica" y el apartado 10.2 "Prevención de la transmisión del VHB de la madre al hijo con antivirales"*)

Las indicaciones para el tratamiento en los adultos con hepatitis B crónica se aplican igualmente a las embarazadas. Según los datos de seguridad del Registro de Antirretrovirales en el Embarazo, obtenidos en embarazadas infectadas por el VIH que recibieron tenofovir, lamivudina o emtricitabina [16], el tenofovir es el antiviral preferido, porque genera menos resistencias y tiene más datos de seguridad en las embarazadas infectadas por el VHB. La seguridad del entecavir en el embarazo se desconoce, y el tratamiento con IFN está contraindicado.

Para prevenir la transmisión del VHB de la madre al hijo, la estrategia más importante es aplicar la primera dosis de la vacuna contra la hepatitis B lo antes posible después del parto, preferentemente en un plazo de 24 horas, seguida de al menos dos dosis posteriores en el momento adecuado, de conformidad con la recomendación existente del Grupo SAGE de la OMS [57]. El Grupo de Elaboración de Directrices no ha emitido ninguna recomendación formal sobre el uso de tratamiento antiviral para prevenir la transmisión de la madre al hijo, pues los ensayos clave todavía están en

marcha y no hay consenso sobre las implicaciones programáticas de una política de uso más generalizado de los antivirales en el embarazo. Si una embarazada permanece sin tratamiento, o el tratamiento contra el VHB se retira durante el embarazo o poco después del parto por cualquier motivo, es necesario proceder a una vigilancia estrecha, pues hay riesgo de recrudescimiento hepático, especialmente después del parto.

11.7. Consumidores de drogas intravenosas (CDIV) (Véase también el apartado 10.5 "Prevención de la transmisión del VHB y VHC en los consumidores de drogas intravenosas")

El consumo de drogas inyectables es prevalente en muchos países de todo el mundo, tanto de ingresos bajos y medianos como altos. Los CDIV tienen mayor riesgo de infección aguda y crónica por el VHB (además de infección por VIH y VHC) y de enfermedad hepática, así como de morbilidad y mortalidad por cualquier causa, por lo que requieren atención especial. En la atención a los CDIV, deben seguirse los principios fundamentales de respeto y no discriminación, así como proporcionar apoyo complementario al cumplimiento terapéutico y de tipo psicológico según sea necesario.

11.8. Pacientes sometidos a diálisis y receptores de trasplante renal (véase el cuadro 9.1 "Dosis recomendadas en los adultos con insuficiencia renal")

El VHB es prevalente en las personas con nefropatía terminal, incluidos los receptores de trasplante renal, que deben someterse a tamizaje del VHB, y en caso de seronegatividad recibir vacunación. Todos los AN (lamivudina, tenofovir y entecavir) requieren ajuste de la dosis y deben usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia renal o receptores de trasplante renal. La función renal debe supervisarse durante el tratamiento antiviral. Un deterioro inesperado de la función renal durante el tratamiento antiviral puede obligar a cambiar el tratamiento o ajustar nuevamente la dosis. El tratamiento con IFN no se recomienda en los receptores de trasplante renal debido al riesgo de rechazo del injerto. Todas las personas con HBsAg positivo que reciban un trasplante renal deben recibir tratamiento profiláctico con AN para prevenir la reactivación del VHB.

11.9. Personal de salud (Véase también el apartado 10.4 "Prevención de la transmisión del VHB y VHC en entornos de atención de salud")

Los profesionales de la salud necesitan consideración especial en cuanto a tamizaje del VHB y vacunación contra la hepatitis B; sin embargo, esto no se aplica ampliamente en los países de ingresos bajos y medianos. En toda persona con HBsAg positivo y que lleve a cabo intervenciones expuestas a la infección por el VHB (como cirujanos, ginecólogos, enfermeras, flebotomistas, cuidadores personales, dentistas), debe considerarse la posibilidad de instaurar el tratamiento antiviral para reducir la transmisión directa interpersonal. De conformidad con las recomendaciones de la

OMS del 2013 sobre antirretrovirales [16], deben recibir un antiviral potente con barrera alta a la resistencia (es decir, entecavir o tenofovir) para reducir las cifras de ADN-VHB idealmente a valores indetectables, o al menos a $< 2\,000$ UI/ml, antes de retomar las intervenciones expuestas al VHB. La profilaxis de postexposición debe considerarse en caso de pinchazo accidental u otras exposiciones laborales.

11.10. Pueblos indígenas

Los pueblos indígenas constituyen un grupo de población especial integrado por personas nativas de una región, pero que mantienen características sociales, culturales, económicas y políticas diferenciadas de las de las sociedades dominantes en las que viven. Distribuidos por todo el mundo desde el Ártico hasta el Pacífico sur, son los descendientes –según una definición común– de quienes habitaban un país o una región geográfica en el momento en que otras personas de diferentes culturas u orígenes étnicos llegaron allí. Son también un grupo con alta prevalencia de infección por el VHB en muchas partes del mundo. Se incluyen en este grupo diversos pueblos del Ártico y las Américas, así como los maoríes y pueblos aborígenes de Nueva Zelandia y Australia [58–61]. Con frecuencia, estas poblaciones también están o se sienten excluidas de los servicios de atención de salud y, dado que en ocasiones viven en comunidades remotas alejadas de hospitales y consultorios bien equipados, tienen acceso limitado a la atención médica. Las necesidades de estas comunidades deben tenerse en cuenta a la hora de planificar los programas de tratamiento de la hepatitis en cada país, e implantar las recomendaciones de prevención, atención y tratamiento.

12. CONSIDERACIONES SOBRE APLICACIÓN PARA LOS PROGRAMAS NACIONALES

12.1. Introducción

La aplicación eficaz de las recomendaciones contenidas en estas directrices y la implantación de programas asequibles de detección, tratamiento y atención en los sectores público y privado para las personas con infección crónica por VHB (y VHC) en los países de ingresos bajos y medianos (PIBM) dependen de un proceso bien planificado de adaptación e integración en las pertinentes estrategias y directrices regionales y nacionales. Existen diversas consideraciones clave para las partes interesadas y los encargados de la toma de decisiones a nivel nacional, y en este capítulo proporcionamos un marco de evaluación para que los planificadores a nivel nacional puedan identificar qué insumos y sistemas están actualmente disponibles y qué áreas requieren inversión adicional. Los seis elementos fundamentales de un sistema de salud identificados por la OMS proporcionan una base útil [1]. Muchos de estos mismos desafíos se han abordado ya en los programas de tuberculosis y de tratamiento antirretroviral, y es probable que enfoques parecidos sean también aplicables a los programas contra las hepatitis.

12.2. Principios clave

Los principios clave para mejorar la eficacia real y la sostenibilidad de los programas contra las hepatitis son:

1. Considerar las respuestas nacionales de atención y tratamiento de la hepatitis dentro de los contextos más amplios de salud y desarrollo, lo cual incluye reforzar los vínculos con otros programas tanto de salud como de otro tipo [2].
2. Garantizar que los derechos humanos y los principios éticos de justicia, equidad y urgencia guíen la formulación de las políticas nacionales de tratamiento, de modo que se contemplen las barreras de acceso a los servicios de diagnóstico, prevención y tratamiento, especialmente en determinados segmentos de la población.
3. Definir las necesidades programáticas a partir de un proceso consultivo de carácter amplio, transparente e incluyente.
4. Asegurar los recursos económicos necesarios y el respaldo político requerido para llevar a la práctica estas recomendaciones.

12.3. Consideraciones clave para respaldar la planificación y la toma de decisiones a nivel de país

Las decisiones sobre cómo adaptar y aplicar estas directrices a nivel de país deben basarse en una evaluación cuidadosa de la situación epidemiológica del país, costos estimados, recursos humanos e infraestructura requerida, y cómo abordarlos. Además, debe tenerse en cuenta el acceso asequible para los pacientes, apoyado

mediante financiamiento público del gobierno nacional, planes de seguro u otras fuentes, y los servicios o infraestructuras existentes para la atención y el tratamiento de la infección por el VHB. Las decisiones con respecto a la adaptación nacional de estas directrices deben tomarse también mediante un proceso transparente, abierto y fundamentado, con amplia participación de las partes interesadas para garantizar que los programas nacionales sean eficaces, aceptables y equitativos, y aborden las necesidades de la comunidad. Se admite que, en la actualidad, muchos países de ingresos bajos, especialmente en el África subsahariana, carecen de acceso a la infraestructura básica, a los medios de diagnóstico y a los medicamentos necesarios para poner en práctica la atención y el tratamiento de las hepatitis crónicas B y C. En la lista de verificación del recuadro 12.1 se enumeran los aspectos clave del sistema de salud para ayudar a planificar y calcular los recursos necesarios para aplicar las recomendaciones de manejo de la infección por el VHB.

Los componentes programáticos clave para la prestación de servicios de atención y tratamiento de la hepatitis B crónica son: suficiente infraestructura de consultorios, recursos humanos (médicos, enfermeras, personas capacitadas para proporcionar análisis y orientación), sistema de remisiones, servicios de laboratorio y diagnóstico, suministro fiable de medicamentos, vigilancia y evaluación, y participación de la sociedad civil.

Infraestructura, prestación de servicios y recursos humanos

Debe considerarse en primer lugar el entorno, la infraestructura y las implicaciones operativas de proporcionar tratamiento antiviral prolongado a todos los adultos, adolescentes y niños con hepatitis B crónica que cumplan los criterios especificados. Los países deben garantizar la implantación de sistemas que permitan asignar prioridad a los pacientes con hepatopatía más avanzada. Para ello puede ser adecuado un enfoque por etapas, con una primera fase de aprendizaje antes de pasar a la fase de diagnóstico y tratamiento a escala completa. Se recomienda encarecidamente construir e integrar el programa con otros programas de salud o servicios diagnósticos y terapéuticos existentes, como los ya implantados para la tuberculosis y la infección por el VIH, o para poblaciones de difícil acceso como los CDIV, con el fin tanto de mejorar el acceso al tratamiento como de optimizar los recursos.

El modelo de los entornos con ingresos altos, de atención especializada de la hepatitis con un elevado cociente médicos/pacientes y disponibilidad de seguimiento analítico del ADN-VHB, no es actualmente factible en los PIBM. Los planes de prestación de servicios deben adaptarse en consecuencia, incluida la adopción de una estrategia simplificada de salud pública que permita la expansión eficaz de la atención y el tratamiento a las personas infectadas por tuberculosis y VIH en muchos PIBM.

Muchos profesionales de la salud tienen capacitación y experiencia limitadas en cuanto a evaluación de las hepatopatías crónicas y tratamiento antiviral de la hepatitis B crónica. Es necesario implantar un sistema normalizado nacional de capacitación, tutoría y supervisión para todos los profesionales de la salud involucrados en la atención de la hepatitis B, de tal modo que los centros puedan asumir con éxito la responsabilidad de

proporcionar tratamiento antiviral de por vida para la hepatitis B crónica. Y para optimizar los resultados del tratamiento a largo plazo hacen falta también estrategias de vigilancia, de apoyo del cumplimiento terapéutico, de retención, y de reimplicación en la atención de salud para los pacientes perdidos de vista.

Servicios de laboratorio y diagnóstico

Las recomendaciones contenidas en estas directrices requieren de acceso ampliado a los servicios de laboratorio y diagnóstico. Se necesita la siguiente infraestructura de laboratorio y capacidad diagnóstica: *a)* capacitación del personal en análisis clínicos y buenas prácticas de laboratorio para manipular muestras clínicas y residuos biológicos peligrosos; *b)* implantación de políticas nacionales sobre el uso de dispositivos de diagnóstico *in vitro* con licencia para todas las pruebas de laboratorio; y *c)* participación en programas de garantía de la calidad y comparación entre laboratorios para asegurar que los servicios analíticos sean exactos y confiables, con acreditación nacional, incluso aunque se usen pruebas analíticas internas debido a la limitación de recursos.

Análisis disponibles. Además del análisis de HBsAg, los laboratorios deben tener capacidad para determinar HBeAg y anticuerpos anti-HBe. La cuantificación del ADN-VHB es importante para decidir cuándo iniciar el tratamiento antiviral y para el seguimiento de las personas en tratamiento antiviral. No obstante, es posible que en los PIBM no se disponga ampliamente de las pruebas de carga viral de ADN-VHB (ni de las pruebas de resistencia a los antivirales). Puede facilitarse el acceso a ellas usando las mismas plataformas ampliamente utilizadas ya para el seguimiento de la carga viral de VIH y mediante el acceso a pruebas de diagnóstico en el lugar de atención para cuantificar el ADN-VHB. En los entornos donde se disponga de análisis de carga viral de ADN-VHB, los resultados deben expresarse de forma normalizada en UI/ml (1 UI/ml \approx 5,3 copias/ml).

Estadificación de la hepatopatía. La capacidad de determinar con exactitud los valores de ASAT y ALAT y la cifra de plaquetas es esencial para calcular el índice APRI, que es la prueba no invasiva recomendada en los PIBM para identificar a los individuos con mayor riesgo de progresión de la hepatopatía crónica, que son quienes se beneficiarán en mayor medida del tratamiento antiviral. Son análisis fáciles de realizar y de interpretar. Los valores de ASAT y ALAT permiten calcular además el FIB4, otra prueba no invasiva. En los entornos sin limitaciones de costo y recursos, la prueba no invasiva recomendada es la elastografía de transición (FibroScan), pero necesita mantenimiento y recalibración periódicos del equipo y operadores capacitados.

Para vigilar la posible nefrotoxicidad del tenofovir o el entecavir, los laboratorios deben ser capaces de determinar los valores de creatinina sérica y calcular la FG. Las tiras reactivas de proteinuria y glucosuria pueden usarse como pruebas en el lugar de atención, y la determinación del fosfato sérico y las pruebas imaginológicas de densidad mineral ósea son otras posibilidades de vigilancia en los entornos sin limitaciones de costo. Para facilitar la detección temprana del carcinoma hepatocelular en los pacientes con hepatitis B crónica, debe disponerse también de determinación de la alfafetoproteína en combinación con ecografía.

Suministro de medicamentos y cuestiones de farmacia

Se necesitan sistemas sólidos de adquisición y suministro para asegurar que los diversos niveles del sistema de salud dispongan continuamente de equipos diagnóstico, medicamentos (tenofovir o entecavir) y otros productos básicos. Puede recurrirse a la adquisición compartida o conjunta para obtener costos menores mediante economía de escala, y una minuciosa previsión de la demanda es fundamental para reducir al mínimo el despilfarro. La OMS y las organizaciones colaboradoras han desarrollado diversas herramientas para ayudar a cuantificar y gestionar el suministro de antirretrovirales, que pueden adaptarse también al uso de antivirales para la hepatitis B crónica. A la hora de planificar la descentralización, deben promoverse los sistemas integrados de distribución, aprovechando lo que ya existe y reforzando la capacidad donde sea necesario. Durante la planificación debe prestarse también atención a la necesidad de disponer de farmacias y almacenes de medicamentos adecuados.

Determinación de costos y planificación

Una barrera fundamental para el tratamiento del VHB en los entornos con recursos limitados es el costo de los medicamentos (incluidos impuestos y cargos de importación), así como los costos de los establecimientos de diagnóstico y seguimiento, y de personal. Aunque el tenofovir genérico en combinación con otros antirretrovirales (para el VIH) goza en la actualidad de amplia disponibilidad y asequibilidad como tratamiento de primera línea en las personas coinfectadas por VHB/VIH a través de los programas nacionales de tratamiento antirretrovirales, no hay en el momento presente ningún programa internacional de adquisición en el sector público para los paciente infectados solamente por el VHB. Existen varios productos genéricos basados en tenofovir y lamivudina aprobados a través del programa de precalificación de garantía de la calidad de la OMS. El costo del tenofovir genérico de por sí puede oscilar ampliamente entre alrededor de US\$ 50 y 350 (hasta US\$ 500 en algunas partes de Asia) por año de tratamiento, y el de la lamivudina genérica ronda los US\$ 25 por año. El entecavir está ya libre de patente, pero su disponibilidad y costos varían mucho (por lo general su costo es mayor que el del tenofovir), desde US\$ 30 a 70 por mes en la India hasta US\$ 450 por mes en Sudáfrica. Sin embargo, con su baja dosis diaria de 0,5 mg y una materia prima de bajo costo, el entecavir tiene posibilidades de fabricarse a un costo mucho menor, con la consiguiente reducción de los costos de tratamiento. El costo mayor del tenofovir y el entecavir en muchos entornos es el motivo de que sigan utilizándose ampliamente otros fármacos, como la lamivudina, pese a los costos añadidos que entraña la aparición de resistencia. El tenofovir tiene posibilidades de estar más ampliamente disponible y asequible en los países de ingresos bajos y medianos mediante el acceso a precios reducidos a través de diversos mecanismos, como los convenios de licencia negociados con el Banco de Patentes de Medicamentos para su uso frente al VIH (pero disponibles también frente al VHB).

La prueba de ADN-VHB también sigue siendo costosa (US\$ 100–400 por determinación) y, por consiguiente, inaccesible para los entornos con recursos limitados. Hay una necesidad fundamental de que estos métodos diagnósticos y medicamentos estén disponibles a precios más asequibles en los PIBM mediante estrategias de adquisición compartida y negociación de precios por parte de los gobiernos nacionales.

RECUADRO 12.1 Aplicación: lista de verificación de cuestiones clave en el sistema de salud

1. Comunicación, liderazgo y promoción

- ¿Quién será responsable de formular o actualizar las directrices o protocolos nacionales para el tratamiento y seguimiento de los pacientes, y los materiales para la capacitación del personal de salud?
- ¿Cómo se comunicarán las recomendaciones?: 1) a los centros de atención de salud (tanto públicos, como sin fines de lucro y privados); 2) al personal de salud; y 3) a otras partes interesadas, como las personas con hepatitis B crónica
- ¿Quién asumirá la responsabilidad general de promover la causa ante partes interesadas como los líderes políticos, el personal de salud y los medios de comunicación?

2. Dotación de personal y recursos humanos

- ¿Cuánto personal de salud adicional se necesita para aplicar las recomendaciones? ¿Qué personal de salud (médicos, funcionarios de salud, enfermeras, parteras, agentes sanitarios de la comunidad y auxiliares de laboratorio) se necesitan y cómo pueden reclutarse?
- ¿Cómo puede aprovecharse la rotación y distribución de tareas para optimizar los recursos humanos disponibles y ampliar la prestación de servicios?
- ¿Qué necesidades hay de capacitación, mejora de capacidades y desarrollo de habilidades, y para quién? ¿Cómo se ofrecerá y cómo se pagará?
- ¿Qué estrategias se implantarán para vigilar y apoyar el cumplimiento con el tratamiento de por vida y retener a los pacientes, así como para reincorporar a quienes se pierda de vista?

3. Medicamentos y suministros

- ¿Qué sistemas se requieren para proyectar las necesidades de tratamiento y obtener los fármacos recomendados (tenofovir o entecavir) y otros productos básicos al mejor precio posible?
- ¿Se ha elaborado un plan de transición para retirar gradualmente los fármacos subóptimos (como lamivudina, telbivudina y adefovir) e introducir en su lugar tenofovir y entecavir?
- ¿Hace falta reforzar los sistemas de gestión de suministros para administrar la mayor demanda de productos diagnósticos y medicamentos?
- ¿Hay implantado un proceso reglamentario para autorizar y registrar estos medicamentos y productos diagnósticos en el momento oportuno? ¿Quién es responsable de gestionar esto?
- ¿Hay implantados sistemas plenamente funcionales de control de la calidad en los laboratorios que incluyan evaluación externa?
- ¿Permiten las leyes nacionales adquirir e importar todos los productos básicos necesarios? ¿Hay problemas con las patentes?

4. Organización del sistema

- ¿Son suficientes los sistemas de vinculación y remisión entre los servicios de diagnósticos y de tratamiento?
- ¿Deben integrarse o descentralizarse los servicios para brindar apoyo a la aplicación de las recomendaciones?
- ¿Se han elaborado planes de acceso al tratamiento en consulta con los gerentes de otros programas (antirretrovirales, tuberculosis, salud maternoinfantil y drogodependencias)?
- ¿Qué estrategias se implantarán a nivel de políticas y prestación de servicios para conseguir que se aborden las posibles disparidades en el acceso a la atención y el tratamiento?
- ¿Qué sistemas se implantarán para conseguir que a las personas más enfermas se les asigne la prioridad adecuada?
- ¿Qué intervenciones se ejecutarán para promover y reforzar el cumplimiento terapéutico y la retención en el sistema de salud?

RECUADRO 12.1 Aplicación: lista de verificación de cuestiones clave en el sistema de salud (continuación)

5. Infraestructura

- ¿Qué infraestructura adicional (p. ej., espacio de consultorio, laboratorios, farmacias, zonas de administración y equipamiento) se necesita para brindar apoyo? ¿Está ya disponible de los programas existentes de antirretrovirales u otros programas de salud, o requiere nueva inversión?
- ¿Qué infraestructura adicional de transporte (p. ej., vehículos) se necesita?
- ¿Qué infraestructura adicional de comunicación se necesita, incluida la comunicación entre establecimientos de salud, personal de salud, laboratorios y pacientes?
- ¿Qué programas y herramientas de capacitación se necesitan para brindar apoyo a los programas de tratamiento del VHB?

6. Costos

- ¿Cuál es la inversión anual total estimada para poner en práctica las nuevas recomendaciones?
- ¿Cuál es el costo unitario de los siguientes insumos?:
 - fármacos antivirales
 - vacunación neonatal e infantil contra el VHB
 - pruebas de hepatitis, estadificación y orientación
 - atención general de la hepatitis, incluido el manejo de la hepatopatía avanzada
 - seguimiento clínico y de laboratorio
 - capacitación, tutoría, garantía de la calidad y seguimiento
 - servicios a nivel de la comunidad

7. Financiamiento

- ¿De dónde provendrán los fondos (p. ej., presupuesto del gobierno, seguridad social o seguro de enfermedad, gasto directo o fundaciones privadas)?
- ¿Qué se hará para movilizar otros recursos necesarios para satisfacer las necesidades estimadas de inversión?
- ¿Qué posible ahorro de costos cabe lograr mediante economías de escala o sinergias con otras intervenciones y programas?

8. Seguimiento y evaluación

- ¿Qué indicadores se necesitan a nivel de establecimiento y de programa para supervisar adecuadamente la cobertura y evaluar la repercusión del tratamiento antiviral y otras intervenciones? ¿Qué requisitos hay en cuanto a recursos humanos, equipamiento e infraestructura?
- Los sistemas de seguimiento y evaluación, ¿admiten interoperabilidad (entre los niveles local y nacional) para evitar duplicidades y garantizar la coherencia?
- ¿Qué sistemas de control de la calidad, garantía de la calidad y mejora de la calidad hay implantados para optimizar la prestación de servicios?

9. Plan de ejecución

- ¿Tiene el plan metas u objetivos con plazos concretos?
- ¿Contiene el plan resultados específicos?
- ¿Identifica claramente el plan las funciones y responsabilidades de las diversas partes involucradas en el proceso de expansión del tratamiento (como gobierno a nivel central, provincial y locales, organizaciones no gubernamentales, asociados técnicos, comunidades y personas con hepatitis B crónica)?

REFERENCIAS

CAPÍTULO 1

1. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2014.
2. OMS, Programa Mundial contra la Hepatitis. Prevention and control of viral hepatitis infection: interim strategy for global action 2012-2014. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013.
3. OMS. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84: 40520.
4. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2013.
5. Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2012.
6. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2014.
7. Prevención y tratamiento del VIH y otras infecciones de transmisión sexual entre las personas trabajadoras del sexo en países de ingresos bajos y medios: Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2012.
8. Prevención y tratamiento de la infección por el VIH y otras infecciones de transmisión sexual entre hombres que tienen sexo con hombres y personas transgénero. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2011.
9. WHO guidelines on hand hygiene in health care. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2009.
10. Universal access to safe blood transfusion. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2008.
11. WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2010.
12. La Declaración Universal de los Derechos Humanos. Ginebra: Naciones Unidas, 1948.
13. Gilks CF, Crowley S, Ekpin R, Gove S, Perriens J, Souteyrand Y, et al. The WHO public health approach to antiretroviral treatment against HIV in resource-limited settings. *Lancet* 2006; 368: 50510.

CAPÍTULO 2

1. WHO Handbook for guidelines development. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2012.
2. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 38394.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 395400.
4. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 4016.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 40715.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 127782.

7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, AlonsoCoello P, Rind D, et al. GRADE guidelines. 6. Rating the quality of evidence—imprecision (random error). *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 128393.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines. 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 1294302.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines. 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 130310.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, AlonsoCoello P, et al. GRADE guidelines. 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 131116.
11. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, FalckYtter Y, et al. GRADE guidelines. 15. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 71925.

CAPÍTULO 3

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97107.
2. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 2004; 24 (supl 1): 1721.
3. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45: 105675.
4. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 50739.
5. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 111829.
6. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 4758.
7. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S3550.
8. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Hepatitis B e antigenegative chronic hepatitis B: natural history and treatment. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 13041.
9. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30: 221219.
10. Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, Trepo C, Samuel D, GanneCarrie N, et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol* 2006; 45: 35560.
11. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095128.
12. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 132939.
13. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 52938.
14. Kew MC, Kramvis A, Yu MC, Arakawa K, Hodgkinson J. Increased hepatocarcinogenic potential of hepatitis B virus genotype A in Bantuspeaking subsaharan Africans. *J Med Virol* 2005; 75: 51321.
15. OMS. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84: 40520.
16. Do EC, Ghany MG. Hepatitis B virology for clinicians. *Med Clin North Am* 2010; 14: 397408.
17. McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2009; 3: 33442.

18. Kim BK, Revill PA, Ahn SH. HBV genotypes: relevance to natural history, pathogenesis and treatment of chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2011; 16: 116986.
19. Alexopoulou A, Karayiannis P. HBeAg negative variants and their role in the natural history of chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 764452.
20. Mast EE, Alter MJ, Margolis HS. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: a global perspective. *Vaccine* 1999; 17: 17303.
21. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; 2: 1099102.
22. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985; 151: 599603.
23. Szmuness W. Recent advances in the study of the epidemiology of hepatitis B. *Am J Pathol* 1975; 81: 62950.
24. Bertoletti A, Kennedy PT. The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept. *Cell Mol Immunol* 2014; doi: 10.1038/cmi.2014.79 [avance en línea de la edición impresa].
25. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigenegative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 34: 61724.
26. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol* 2002; 36: 26370.
27. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 49(supl 5): S4555.
28. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 6612.
29. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010; 139: 48390.
30. Chen CJ, Iloeje UH, Yang HI. Longterm outcomes in hepatitis B: the REVEALHBV study. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 797816, viii.
31. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A, et al. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang* 2001; 80: 6371.
32. Shyamala V, Cottrell J, Arcangel P, Madriaga D, Linnen J, Phelps B, et al. Detection and quantitation of HBV DNA in the WHO International Standard for HIV1 RNA (NIBSC code: 97/656). *J Virol Methods* 2004; 118: 6972.
33. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012; 142: 1293302.e4.
34. Park SH, Kim CH, Kim DJ, Suk KT, Cheong JY, Cho SW, et al. Usefulness of multiple biomarkers for the prediction of significant fibrosis in chronic hepatitis B. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 3615.
35. Zhang YG, Wang BE, Wang TL, Ou XJ. Assessment of hepatic fibrosis by transient elastography in patients with chronic hepatitis B. *Pathol Int* 2010; 60: 28490.
36. Blood donor selection: guidelines on assessing donor suitability for blood donation. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2012.
37. Screening for hepatitis during the domestic medical examination for newly arrived refugees. Atlanta: Centres for Disease Control and Prevention, 2014.
38. Hepatitis B and C: ways to promote and offer testing to people at increased risk of infection. Londres: National Institute for Health and Care Excellence, 2012.
39. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. AsianPacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008; 2: 26383.

40. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167185.
41. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. AASLD Practice Guideline update. *Hepatology* 2009; 50: 130.
42. Bam RA, Birkus G, Babusis D, Cihlar T, Yant SR. Metabolism and antiretroviral activity of tenofovir alafenamide in CD4(+) Tcells and macrophages from demographically diverse donors. *Antivir Ther* 2014; 19: 66977.
43. Bam RA, Yant SR, Cihlar T. Tenofovir alafenamide is not a substrate for renal organic anion transporters (OATs) and does not exhibit OATdependent cytotoxicity. *Antivir Ther* 2014; 19: 68792.
44. Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 67: 528.
45. Kapoor R, Kottlil S. Strategies to eliminate HBV infection. *Future Virol* 2014; 9: 56585.
46. Colin JF, CazalsHatem D, Lorient MA, MartinotPeignoux M, Pham BN, Auperin A, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999; 29: 130610.
47. Konopnicki D, Mocroft A, De Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005; 19: 593601.
48. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, Donato F, Zaltron S, Putzolu V, et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24: 21117.
49. Hawkins C, Christian B, Ye J, Nagu T, Aris E, Chalamilla G, et al. Prevalence of hepatitis B coinfection and response to antiretroviral therapy among HIV-infected patients in Tanzania. *AIDS* 2013; 27: 91927.
50. Wandeler G, Gsponer T, Bihl F, Bernasconi E, Cavassini M, Kovari H, et al. Hepatitis B virus infection is associated with impaired immunological recovery during antiretroviral therapy in the Swiss HIV cohort study. *J Infect Dis* 2013; 208: 14548.
51. Weber R, Sabin CA, FriisMoller N, Reiss P, ElSadr WM, Kirk O, et al. Liverrelated deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 163241.
52. SalmonCeron D, Lewden C, Morlat P, Bevilacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol* 2005; 42: 799805.
53. Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet* 2011; 377: 1198209.
54. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Phair J, Visscher B, Muñoz A, et al. HIV1, hepatitis B virus, and risk of liverrelated mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002; 360: 19216.
55. Scharschmidt BF, Held MJ, Hollander HH, Read AE, Lavine JE, Veereman G, et al. Hepatitis B in patients with HIV infection: relationship to AIDS and patient survival. *Ann Intern Med* 1992; 117: 8378.
56. Sinicco A, Raiteri R, Sciandra M, Bertone C, Lingua A, Salassa B, et al. Coinfection and superinfection of hepatitis B virus in patients infected with human immunodeficiency virus: no evidence of faster progression to AIDS. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 11115.
57. Chun HM, Roediger MP, Hullsiek KH, Thio CL, Agan BK, Bradley WP, et al. Hepatitis B virus coinfection negatively impacts HIV outcomes in HIV seroconverters. *J Infect Dis* 2012; 205: 18593.
58. Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E, Moschidis Z, Sypsa V, Zavitsanos X, et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 176371.
59. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol* 2006; 44 (supl 1): S69.

60. Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B coinfection in Asia and Africa. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 4029.
61. Modi AA, Feld JJ. Viral hepatitis and HIV in Africa. *AIDS Rev* 2007; 9: 2539.
62. Easterbrook P, Sands A, Harmanci H. Challenges and priorities in the management of HIV/HBV and HIV/HCV coinfection in resourcelimited settings. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 14757.
63. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/antidelta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977; 18: 9971003.
64. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011; 378: 7385.
65. Mumtaz K, Hamid SS, Adil S, Afaq A, Islam M, Abid S, et al. Epidemiology and clinical pattern of hepatitis delta virus infection in Pakistan. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 15037.
66. Zaidi G, Idrees M, Malik FA, Amin I, Shahid M, Younas S, et al. Prevalence of hepatitis delta virus infection among hepatitis B virus surface antigen positive patients circulating in the largest province of Pakistan. *Virology* 2010; 7: 283.
67. Khan AU, Waqar M, Akram M, Zaib M, Wasim M, Ahmad S, et al. True prevalence of twin HDV/HBV infection in Pakistan: a molecular approach. *Virology* 2011; 8: 420.
68. Wedemeyer H, Heidrich B, Manns MP. Hepatitis D virus infection—not a vanishing disease in Europe! *Hepatology* 2007; 45: 13312; réplica de los autores 23.
69. Gaeta GB, Stroffolini T, Smedile A, Niro G, Mele A. Hepatitis delta in Europe: vanishing or refreshing? *Hepatology* 2007; 46: 13123.
70. Cross TJ, Rizzi P, Horner M, Jolly A, Hussain MJ, Smith HM, et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. *J Med Virol* 2008; 80: 27782.
71. Torres JR. Hepatitis B and hepatitis delta virus infection in South America. *Gut* 1996; 38 (supl 2): S4855.
72. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2010; 17: 74956.
73. Caredda F, Antinori S, Pastecchia C, Coppin P, Palla M, Ponzetto A, et al. Incidence of hepatitis delta virus infection in acute HBsAg-negative hepatitis. *J Infect Dis* 1989; 159: 9779.
74. Smedile A, Farci P, Verme G, Caredda F, Cargnel A, Caporaso N, et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* 1982; 2: 9457.
75. Farci P, Smedile A, Lavarini C, Piantino P, Crivelli O, Caporaso N, et al. Delta hepatitis in inapparent carriers of hepatitis B surface antigen. A disease simulating acute hepatitis B progressive to chronicity. *Gastroenterology* 1983; 85: 66973.
76. Bortolotti F, Di Marco V, Vajro P, Crivellaro C, Zancan L, Nebbia G, et al. Longterm evolution of chronic delta hepatitis in children. *J Pediatr* 1993; 122: 7368.
77. Farci P, Barbera C, Navone C, Bortolotti F, Vajro P, Caporaso N, et al. Infection with the delta agent in children. *Gut* 1985; 26: 47.
78. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut* 2000; 46: 4206.
79. Pontisso P, Ruvoletto MG, Fattovich G, Chemello L, Gallorini A, Ruol A, et al. Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis virus infections. *Gastroenterology* 1993; 105: 152933.
80. Liu CJ, Liou JM, Chen DS, Chen PJ. Natural course and treatment of dual hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. *J Formos Med Assoc* 2005; 104: 78391.
81. Potthoff A, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment of HBV/HCV coinfection. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 91928.

82. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A metaanalysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998; 75: 34754.
83. Benvegna L, Noventa F, Bernardinello E, Pontisso P, Gatta A, Alberti A. Evidence for an association between the aetiology of cirrhosis and pattern of hepatocellular carcinoma development. *Gut* 2001; 48: 1105.
84. Kew MC, Yu MC, Kedda MA, Coppin A, Sarkin A, Hodgkinson J. The relative roles of hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma in southern African blacks. *Gastroenterology* 1997; 112: 1847.
85. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2014.
86. Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology* 2010; 52: 2192205.
87. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008; 47: 186371.
88. Jonas MM, Little NR, Gardner SD, International Pediatric Lamivudine Investigator G. Longterm lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat* 2008; 15: 207.
89. Sokal EM, Kelly D, Wirth S, Mizerski J, Dhawan A, Frederick D. The pharmacokinetics and safety of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 5127.

CAPÍTULO 4

1. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2007; 47: 598607.
2. Basar O, Yimaz B, Ekiz F, Ginis Z, Altinbas A, Aktas B, et al. Noninvasive tests in prediction of liver fibrosis in chronic hepatitis B and comparison with postantiviral treatment results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 1528.
3. Cardoso AC, CarvalhoFilho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuily N, Ripault MP, et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012; 32: 61221.
4. Castera L, Bernard PH, Le Bail B, Foucher J, Trimoulet P, Merrouche W, et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and followup of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 45565.
5. Ceylan B, Mete B, Fincanci M, Aslan T, Akkoyunlu Y, Ozgunes N, et al. A new model using platelet indices to predict liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection. *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125: 45360.
6. Chan HLY, Wong GLH, Choi PCL, Chan AWH, Chim AML, Yiu KKL, et al. Alanine aminotransferasebased algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009; 16: 3644.
7. Chen B, Ye B, Zhang J, Ying L, Chen Y. RDW to platelet ratio: a novel noninvasive index for predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B. *PLoS One* 2013; 8 (7).
8. Chen J, Liu C, Chen H, Liu Q, Yang B, Ou Q. Study on noninvasive laboratory tests for fibrosis in chronic HBV infection and their evaluation. *J Clin Lab Anal* 2013; 27: 511.
9. Chen YP, Liang XE, Dai L, Zhang Q, Peng J, Zhu YF, et al. Improving transient elastography performance for detecting hepatitis B cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 616.
10. Chen YP, Liang XE, Zhang Q, Peng J, Zhu YF, Wen WQ, et al. Larger biopsies evaluation of transient elastography for detecting advanced fibrosis in patients with compensated chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 121926.
11. Cho HJ, Seo YS, Lee KG, Hyun JJ, An H, Keum B, et al. Serum aminotransferase levels instead of etiology affects the accuracy of transient elastography in chronic viral hepatitis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 492500.
12. Chrysanthos NV, Papatheodoridis GV, Savvas S, Kafiri G, Petraki K, Manesis EK, et al. Aspartate aminotransferase

- to platelet ratio index for fibrosis evaluation in chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 38996.
13. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* 2010; 53: 101321.
 14. Dogan U, Akin M. ASTplatelet ratio index may be a useful marker in the exclusion of cirrhosis in patients with CHB. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 915.
 15. Erdogan S, Dogan HO, Sezer S, Uysal S, Ozhamam E, Kayacetin S, et al. The diagnostic value of noninvasive tests for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2013; 73: 3008.
 16. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Donato MF, Ronchi G, Conte D, et al. Etiologyrelated determinants of liver stiffness values in chronic viral hepatitis B or C. *J Hepatol* 2011; 54: 6218.
 17. Fung J, Lai CL, Cheng C, Wu R, Wong DKH, Yuen MF. Mildtomoderate elevation of alanine aminotransferase increases liver stiffness measurement by transient elastography in patients with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 4926.
 18. Gaia S, Carezzi S, Barilli AL, Bugianesi E, Smedile A, Brunello F, et al. Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 2011; 54:6471.
 19. GanneCarrie N, Ziol M, De Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006; 44: 15117.
 20. Goyal R, Mallick SR, Mahanta M, Kedia S, Shalimar, Dhingra R, et al. Fibroscan can avoid liver biopsy in Indian patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 173845.
 21. Gui HI, Gao CF, Wang H, Liu XE, Xie Q, Dewaele S, et al. Altered serum Nglycomics in chronic hepatitis B patients. *Liver Int* 2010; 30: 25967.
 22. Gumusay O, Ozenirler S, Atak A, Sonmez C, Ozkan S, Tuncel AF, et al. Diagnostic potential of serum direct markers and noninvasive fibrosis models in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2013; 43: 22837.
 23. Güzelbulut F, Sezikli M, AkkanÇetinkaya Z, Yaşar B, Özkara S, KurdaşÖvünç AO. ASTplatelet ratio index in the prediction of significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 3538.
 24. Hongbo L, Xiaohui L, Hong K, Wei W, Yong Z. Assessing routine and serum markers of liver fibrosis in CHB patients using parallel and serial interpretation. *Clin Biochem* 2007; 40: 5626.
 25. Jia JD, Hou JL, Ding HG, Chen JM, Xie Q, Wang YM, et al. Liver stiffness measured by transient elastography can predict liver fibrosis in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2010; 4: 22.
 26. Kim BK, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK, et al. Validation of FIB4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virusinfected patients. *Liver Int* 2010; 30: 54653.
 27. Kim BK, Kim HS, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Chon CY, et al. Prospective validation of ELF test in comparison with Fibroscan and FibroTest to predict liver fibrosis in Asian subjects with chronic hepatitis B. *PLoS One* 2012; 7: e41964.
 28. Kim BK, Kim SA, Park YN, Cheong JY, Kim HS, Park JY, et al. Noninvasive models to predict liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2007; 27: 96976.
 29. Kim BK, Kim SU, Kim HS, Park JY, Ahn SH, Chon CY, et al. Prospective validation of Fibrotest in comparison with liver stiffness for predicting liver fibrosis in Asian subjects with chronic hepatitis B. *PLoS One* 2012; 7 (4).
 30. Kim DY, Kim SU, Ahn SH, Park JY, Lee JM, Park YN, et al. Usefulness of FibroScan for detection of early compensated liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 175863.
 31. Kim SU, Ahn SH, Park JY, Kang W, Kim DY, Park YN, et al. Liver stiffness measurement in combination with noninvasive markers for the improved diagnosis of Bviral liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 26771.
 32. Kongtawelert P, Chanmee T, Pothacharoen P, Wisedopa N, Kranokpiruk P, Poovorawan K, et al. Diagnostic accuracy of liver stiffness measurement and serum hyaluronic acid for detecting liver fibrosis in chronic hepatitis B with respect to ALT levels. *Asian Biomed* 2013; 7: 60917.

33. Kumar M, Rastogi A, Singh T, Bihari C, Gupta E, Sharma P, et al. Analysis of discordance between transient elastography and liver biopsy for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Int* 2013; 7: 13443.
34. Kwok R, GonzálezArce V, Kim A, Ngu MC, Lee AU. Evaluation of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B using transient elastography. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: A283.
35. Lee IC, Chan CC, Huang YH, Huo TI, Chu CJ, Lai CR, et al. Comparative analysis of noninvasive models to predict early liver fibrosis in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 27885.
36. Lemoine M, Shimakawa Y, Goldin R, Khalil M, Lloyd J, Suso P, et al. Validation and comparison of noninvasive markers of liver fibrosis in WestAfrican patients with chronic hepatitis B living in the Gambia. *J Hepatol* 2014; 1: S4145.
37. Lesmana CRA, Salim S, Hasan I, Sulaiman AS, Gani RA, Pakasi LS, et al. Diagnostic accuracy of transient elastography (FibroScan) versus the aspartate transaminase to platelet ratio index in assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B: the role in primary care setting. *J Clin Pathol* 2011; 64: 91620.
38. Li J, Gordon SC, Rupp LB, Zhang T, Boscarino JA, Vijayadeva V, et al. The validity of serum markers for fibrosis staging in chronic hepatitis B and C. *J Viral Hepat* 2014; 21: 9307.
39. Lin CS, Chang CS, Yang SS, Yeh HZ, Lin CW. Retrospective evaluation of serum markers APRI and AST/ALT for assessing liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B and C patients with hepatocellular carcinoma. *Intern Med* 2008; 47: 56975.
40. Liu HB, Zhou JP, Zhang Y, Lv XH, Wang W. Prediction on liver fibrosis using different APRI thresholds when patient age is a categorical marker in patients with chronic hepatitis B. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 337.
41. Ma J, Jiang Y, Gong G. Evaluation of seven noninvasive models in staging liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 42834.
42. Mallet V, DhalluinVenier V, Roussin C, Bourlière M, Pettinelli ME, Giry C, et al. The accuracy of the FIB4 index for the diagnosis of mild fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 40915.
43. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, De Ledinghen V, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009; 29: 2427.
44. Mialhes P, Pradat P, Chevallier M, Lacombe K, Bailly F, Cotte L, et al. Proficiency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis in HIV/HBVcoinfecting patients. *J Viral Hepat* 2011; 18: 619.
45. Myers RP, Elkashab M, Ma M, Crotty P, PomierLayrargues G. Transient elastography for the noninvasive assessment of liver fibrosis: a multicentre Canadian study. *Can J Gastroenterol* 2010; 24: 66170.
46. Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, Piton A, Thibault V, ImbertBismut F, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: 22230.
47. Ogawa E, Furusyo N, Murata M, Ohnishi H, Toyoda K, Taniai H, et al. Longitudinal assessment of liver stiffness by transient elastography for chronic hepatitis B patients treated with nucleoside analog. *Hepatol Res* 2011; 41: 117888.
48. Osakabe K, Ichino N, Nishikawa T, Sugiyama H, Kato M, Kitahara S, et al. Reduction of liver stiffness by antiviral therapy in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2011; 46: 132434.
49. Papalavrentios L, Sinakos E, Manolakopoulos S, Papatheodoridis GV, Papageorgiou MV, Papachrysos N, et al. Transient elastography (Fibroscan) in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol (Hong Kong)* 2012; 1: 3114.
50. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Margariti A, Papageorgiou MV, Kranidioti H, Katoglou A, et al. The usefulness of transient elastography in the assessment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2014; 21: 51724.
51. Poynard T, Ngo Y, Marcellin P, Hadziyannis S, Ratziu V, Benhamou Y. Impact of adefovir dipivoxil on liver fibrosis and activity assessed with biochemical markers (FibroTestActiTest) in patients infected by hepatitis B virus. *J Viral Hepat* 2009; 16: 20313.
52. Raftopoulos SC, George J, Bourlière M, Rossi E, De Boer WB, Jeffrey GP, et al. Comparison of noninvasive models of fibrosis in chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2012; 6: 45767.

53. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Pol S, Thomas D, Mangia A, et al. The effect of prevalence of liver fibrosis stages in performance of noninvasive fibrosis biomarkers in chronic liver diseases (CLDS): results of an independent, international study. *Dig Liver Dis* 2011; 43: S141.
54. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining noninvasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 52531.
55. Seto WK, Lee CF, Lai CL, Ip PPC, Fong DYT, Fung J, et al. A new model using routinely available clinical parameters to predict significant liver fibrosis in chronic hepatitis B. *PLoS One* 2011; 6: e23077.
56. Shin WG, Park SH, Jang MK, Hahn TH, Kim JB, Lee MS, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) can predict liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 26774.
57. Shoaie SD, Sali S, Karamipour M, Riahi E. Noninvasive histologic markers of liver disease in patients with chronic hepatitis B. *Hepat Mon* 2014; 14: e14228.
58. Shrivastava R, Sen S, Banerji D, Praharaj AK, Chopra GS, Gill SS. Assessment of noninvasive models for liver fibrosis in chronic hepatitis B virus related liver disease patients in resourcelimited settings. *Indian J Pathol Microbiol* 2013; 56: 1969.
59. Sim SJ, Cheong JY, Cho SW, Kim JS, Lim TY, Shin DH, et al. [Efficacy of AST to platelet ratio in predicting severe hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B infection]. *Korean J Gastroenterol* 2005; 45: 3407.
60. Sinakos E, Manolakopoulos S, Papatheodoridis G, Papalavrentios L, Papageorgiou MV, Papachrysos N, et al. Transient elastography (FibroScan) in patients with chronic hepatitis B in everyday clinical practice. *J Hepatol* 2011; 54: S1401.
61. Sokucu S, Gokce S, Gulluoglu M, Aydogan A, Celtik C, Durmaz O. The role of the noninvasive serum marker FibroTest-ActiTest in the prediction of histological stage of fibrosis and activity in children with nave chronic hepatitis B infection. *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 699703.
62. Sporea I, Sirlu R, Deleanu A, Tudora A, Popescu A, Curescu M, et al. Liver stiffness measurements in patients with HBV vs HCV chronic hepatitis: a comparative study. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 48327.
63. Sporea I, Sirlu R, Popescu A, Danila M. Acoustic radiation force impulse (ARFI)—a new modality for the evaluation of liver fibrosis. *Medicine* 2010; 12: 2631.
64. Trembling PM, Lampertico P, Parkes J, Tanwar S, Vigano M, Facchetti F, et al. Performance of enhanced liver fibrosis test and comparison with transient elastography in the identification of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat* 2014; 21: 4308.
65. Ucar F, Sezer S, Ginis Z, Ozturk G, Albayrak A, Basar O, et al. APRI, the FIB4 score, and Forn's index have noninvasive diagnostic value for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 107681.
66. Uyar C, Akcam FZ, Ciris M, Kaya O, Kockar C, Isler M. Comparison of FibroTestActiTest with histopathology in demonstrating fibrosis and necroinflammatory activity in chronic hepatitis B and C. *Indian J Pathol Microbiol* 2010; 53: 4705.
67. Vigano M, Paggi S, Lampertico P, Fraquelli M, Massironi S, Ronchi G, et al. Dual cutoff transient elastography to assess liver fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 35362.
68. Wang H, Xue L, Yan R, Zhou Y, Wang MS, Cheng MJ, et al. Comparison of FIB4 and APRI in Chinese HBVinfected patients with persistently normal ALT and mildly elevated ALT. *J Viral Hepat* 2013; 20: e3e10.
69. Wang Y, Xu MY, Zheng RD, Xian JC, Xu HT, Shi JP, et al. Prediction of significant fibrosis and cirrhosis in hepatitis B eantigen negative patients with chronic hepatitis B using routine parameters. *Hepatol Res* 2013; 43: 44151.
70. Wong GLH, Wong VWS, Choi PCL, Chan AWH, Chan HLY. Development of a noninvasive algorithm with transient elastography (Fibroscan) and serum test formula for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1095103.
71. Wong GLH, Wong VWS, Choi PCL, Chan AWH, Chim AML, Yiu KKL, et al. Evaluation of alanine transaminase and hepatitis B Virus DNA to predict liver cirrhosis in hepatitis B e antigenegative chronic hepatitis B using transient elastography. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 307181.

72. Wong GLH, Wong VWS, Choi PCL, Chan AWH, Chim AML, Yiu KKL, et al. Ontreatment monitoring of liver fibrosis with transient elastography in chronic hepatitis B patients. *Antiviral Ther* 2011; 16: 16572.
73. Wu SD, Ni YJ, Liu LL, Li H, Lu LG, Wang JY. Establishment and validation of a simple noninvasive model to predict significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2012; 6: 3608.
74. Zeng DW, Liu YR, Zhang JM, Zhu YY, Lin S, You J, et al. Serum ceruloplasmin levels correlate negatively with liver fibrosis in males with chronic hepatitis B: a new noninvasive model for predicting liver fibrosis in HBV-related liver disease. *PLoS One* 2013; 8 (10).
75. Zhang YX, Wu WJ, Zhang YZ, Feng YL, Zhou XX, Pan Q. Noninvasive assessment of liver fibrosis with combined serum aminotransferase/platelet ratio index and hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 711721.
76. Zhou K, Gao CF, Zhao YP, Liu HL, Zheng RD, Xian JC, et al. Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 156977.
77. Zhu CL, Li WT, Li Y, Gao RT. Serum levels of tissue inhibitor of metalloproteinase1 are correlated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Dig Dis* 2012; 13: 55863.
78. Zhu X, Wang LC, Chen EQ, Chen XB, Chen LY, Liu L, et al. Prospective evaluation of fibroscan for the diagnosis of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Int* 2011; 5: 306.
79. Bonnard P, Sombie R, Lescure FX, Bougouma A, GuiardSchmid JB, Poynard T, et al. Comparison of elastography, serum marker scores, and histology for the assessment of liver fibrosis in hepatitis B virus (HBV)infected patients in Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82: 4548.
80. Bottero J, Lacombe K, Guechot J, Serfaty L, Miaillhes P, Bonnard P, et al. Performance of 11 biomarkers for liver fibrosis assessment in HIV/HBV coinfecting patients. *J Hepatol* 2009; 50: 107483.
81. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007; 56: 96873.

CAPÍTULO 5

1. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 110.
2. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang* 2001; 80: 6371.
3. La prueba de detección de consumo de alcohol, tabaco y sustancias (ASSIST): Manual para uso en la atención primaria. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2011.
4. Shimakawa Y, Yan HJ, Tsuchiya N, Bottomley C, Hall AJ. Association of early age at establishment of chronic hepatitis B infection with persistent viral replication, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8: e69430.
5. Tohme RA, Bulkow L, Homan CE, Negus S, McMahon BJ. Rates and risk factors for hepatitis B reactivation in a cohort of persons in the inactive phase of chronic hepatitis B – Alaska, 2001-2010. *J Clin Virol* 2013; 58: 396400.
6. Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evans AA. Chronic hepatitis B virus infection and mortality from nonliver causes: results from the Haimen City cohort study. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 1327.
7. Oh JK, Shin HR, Lim MK, Cho H, Kim DI, Jee Y, et al. Multiplicative synergistic risk of hepatocellular carcinoma development among hepatitis B and C coinfecting subjects in HBV endemic area: a communitybased cohort study. *BMC Cancer* 2012; 12: 452.
8. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *J Am Med Assoc* 2006; 295: 6573.

9. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, You SL, Lu SN, Wang LY, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology* 2010; 138: 174754.
10. Loomba R, Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Wang LY, et al. Synergistic effects of family history of hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection on risk for incident hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 163645.
11. Chen CF, Lee WC, Yang HI, Chang HC, Jen CL, Iloeje UH, et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 141: 12408, 8.
12. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130: 67886.
13. Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Wang LY, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study. *Gastroenterology* 2010; 139: 47482.
14. McMahon BJ, Bulkow L, Simons B, Zhang Y, Negus S, Homan C, et al. Relationship between level of hepatitis B virus DNA and liver disease: a population-based study of hepatitis B e antigen-negative persons with hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 7016.
15. Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 62838.
16. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, Yuen JC, Wong WM, Chan AO, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut* 2005; 54: 16104.
17. Chu CM, Liaw YF. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007; 133: 145865.
18. Chu CM, Chen YC, Tai DI, Liaw YF. Level of hepatitis B virus DNA in inactive carriers with persistently normal levels of alanine aminotransferase. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 53540.
19. Kim JH, Lee JH, Park SJ, Bae MH, Kim JH, Kim dY, et al. Factors associated with natural seroclearance of hepatitis B surface antigen and prognosis after seroclearance: a prospective follow-up study. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 57881.
20. Lin CL, Liao LY, Liu CJ, Yu MW, Chen PJ, Lai MY, et al. Hepatitis B viral factors in HBeAg-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. *Hepatology* 2007; 45: 11938.
21. Montazeri G, Rahban M, Mohamadnejad M, Zamani F, Hooshyar A, Fazlolahi A, et al. Liver histology and HBV DNA levels in chronically HBV infected patients with persistently normal alanine aminotransferase. *Arch Iranian Med* 2010; 13: 193202.
22. Nakazawa T, Shibuya A, Takeuchi A, Shibata Y, Hidaka H, Okuwaki Y, et al. Viral level is an indicator of long-term outcome of hepatitis B virus e antigen-negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. *J Viral Hepat* 2011; 18: e191e9.
23. Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis EK. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2008; 15: 43441.
24. Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology* 2009; 49: 185967.
25. Wong GL, Wong VW. Risk prediction of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in the era of antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 651522.
26. GanneCarrie N, Williams V, Kaddouri H, Trinchet JC, DziriMendil S, Alloui C, et al. Significance of hepatitis B virus genotypes A to E in a cohort of patients with chronic hepatitis B in the Seine Saint Denis District of Paris (France). *J Med Virol* 2006; 78: 33540.
27. Hann HW, Fu X, Myers RE, Hann RS, Wan S, Kim SH, et al. Predictive value of alpha-fetoprotein in the long-term risk of developing hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection: results from a clinic-based longitudinal cohort. *Eur J Cancer* 2012; 48: 231927.
28. Krarup H, Andersen S, Madsen PH, Christensen PB, Laursen AL, BentzenPetersen A, et al. HBeAg and not genotypes predicts viral load in patients with hepatitis B in Denmark: a nationwide cohort study. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 148491.

29. Ribes J, Cleries R, Rubio A, Hernández JM, Mazzara R, Madoz P, et al. Cofactors associated with liver disease mortality in an HBsAg-positive Mediterranean cohort: 20 years of followup. *Int J Cancer* 2006; 119: 68794.
30. Seo SI, Choi HS, Choi BY, Kim HS, Kim HY, Jang MK. Coexistence of hepatitis B surface antigen and antibody to hepatitis B surface may increase the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus infection: a retrospective cohort study. *J Med Virol* 2014; 86: 12430.
31. Tseng TC, Liu CJ, Yang WT, Chen CL, Yang HC, Su TH, et al. Hepatitis B surface antigen level complements viral load in predicting viral reactivation in spontaneous HBeAg seroconverters. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 12429.
32. Yang HI, Yuen MF, Chan HL, Han KH, Chen PJ, Kim DY, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACHB): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol* 2011; 12: 56874.
33. Chen YC, Chu CM, Liaw YF. Agespecific prognosis following spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51: 43544.
34. Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM, et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007; 46: 4552.
35. Seo Y, Yoon S, Truong BX, Kato H, Hamano K, Kato M, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels differentiating inactive carriers from patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 7537.
36. Tseng KC, Cheng PN, Wu IC, Chang CK, Chou AL, Liu WC, et al. HBV DNA level as an important determinant of e antigen seroconversion of chronic hepatitis B during adefovir dipivoxil therapy. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 8138.
37. Chen CJ, Iloeje UH, Yang HI. Longterm outcomes in hepatitis B: the REVEALHBV study. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 797816, viii.
38. Manolakopoulos S, Bethanis S, Koutsounas S, Goulis J, Vlachogiannakos J, Christias E, et al. Longterm therapy with adefovir dipivoxil in hepatitis B e antigennegative patients developing resistance to lamivudine. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 26673.
39. Park H, Lee JM, Seo JH, Kim HS, Ahn SH, Kim DY, et al. Predictive value of HBsAg quantification for determining the clinical course of genotype C HBeAgnegative carriers. *Liver Int* 2012; 32: 796802.
40. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virusinfected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* 2008; 134: 137684.
41. Lee IC, Huang YH, Chan CC, Huo TI, Chu CJ, Lai CR, et al. Impact of body mass index and viral load on liver histology in hepatitis B e antigennegative chronic hepatitis B. *Clin Nutr* 2011; 30: 64752.
42. Gobel T, Erhardt A, Herwig M, Poremba C, Baldus SE, Sagir A, et al. High prevalence of significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B patients with normal ALT in central Europe. *J Med Virol* 2011; 83: 96873.
43. Zheng MH, Shi KQ, Fan YC, Liu WY, Lin XF, Li LF, et al. Upper limits of normal for serum alanine aminotransferase levels in Chinese Han population. *PLoS One* 2012; 7 (9).
44. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Followup and indications for liver biopsy in HBeAgnegative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 57: 196202.
45. Yang R, Gui X, Xiong Y, Gao S, Zhang Y, Deng L, et al. Risk of liverassociated morbidity and mortality in a cohort of HIV and HBV coinfecting Han Chinese. *Infection* 2011; 39: 42731.
46. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 152131.
47. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5year openlabel followup study. *Lancet* 2013; 381: 46875.
48. Wong GL, Chan HL, Mak CW, Lee SK, Ip ZM, Lam AT, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2013; 58: 153747.

49. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, et al. Longterm entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013; 58: 98107.
50. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2013.

CAPÍTULO 6

1. Rule AD. Understanding estimated glomerular filtration rate: implications for identifying chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16: 2429.
2. Dusheiko G. Treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B: interferon or nucleoside analogues. *Liver Int* 2013; 33 (supl 1): 13750.
3. Zhao P, Liu W, Zhao J, Guan Q. Comparison of the 48week efficacy between entecavir and adefovir in HBeAg-positive nucleos(t)idenaive Asian patients with chronic hepatitis B: a metaanalysis. *Virology* 2011; 8: 75.
4. Liang J, Tang YF, Wu FS, Deng X. Entecavir versus lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review. *Pharmazie* 2012; 67: 88390.
5. Zhang JC. [De novo combination therapy with lamivudine and adefovir dipivoxil versus entecavir monotherapy for naive chronic hepatitis B patients with high viral loads]. *Zhong Hua Lin Chuang Gan Ran Bing Xue Za Zhi* 2012; 3: 1424.
6. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359: 244255.
7. Ye XG, Su QM. Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis: metaanalysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 666578.
8. Peng H, Liu J, Yang M, Tong S, Yin W, Tang H, et al. Efficacy of lamivudine combined with adefovir dipivoxil versus entecavir monotherapy in patients with hepatitis B associated decompensated cirrhosis: a metaanalysis. *J Clin Pharmacol* 2014; 52: 189200.
9. SnowLampart A, Chappell B, Curtis M, Zhu Y, Myrick F, Schawalder J, et al. No resistance to tenofovir disoproxil fumarate detected after up to 144 weeks of therapy in patients monoinfected with chronic hepatitis B virus. *Hepatology* 2011; 53: 76373.
10. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Longterm monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleosidenaive patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009; 49: 150314.
11. Chang TT, Lai CL, Kew YS, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigenpositive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51: 42230.
12. Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, et al. Longterm use of entecavir in nucleosidenaive Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2010; 52: 7919.
13. Yuen MF, Seto WK, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Lai CL. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naive chronic hepatitis B patients: Viral suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 126471.
14. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, et al. Longterm entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013; 58: 98107.
15. Seto WK, Lam YF, Fung J, Wong DK, Huang FY, Hung IF, et al. Changes of HBsAg and HBV DNA levels in Chinese chronic hepatitis B patients after 5 years of entecavir treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 102834.
16. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, et al. Threeyear efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011; 140: 13243.

17. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013; 381: 46875.
18. Kitrinos KM, Corsa A, Liu Y, Flaherty J, SnowLampart A, Marcellin P, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2014; 59: 43442.
19. De VriesSluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2010; 139: 193441.
20. Price H, Dunn D, Pillay D, BaniSadr F, De VriesSluijs T, Jain MK, et al. Suppression of HBV by tenofovir in HBV/HIV coinfecting patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e68152.
21. Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, Rossi S, Corsa AC, Dinh P, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2012; 56: 201826.
22. Yao G, Chen C, Lu W, Ren H, Tan D, Wang Y, et al. Efficacy and safety of entecavir compared to lamivudine in nucleoside-naïve patients with chronic hepatitis B: a randomized double-blind trial in China. *Hepatol Int* 2007; 1: 36572.
23. Akarca US, Ersoz G, Gunsar F, Karasu Z, Saritas E, Yuce G, et al. Interferon-lamivudine combination is no better than lamivudine alone in anti-HBe-positive chronic hepatitis B. *Antiviral Ther* 2004; 9: 32534.
24. Barbaro G, Zechini F, Pellicelli AM, Francavilla R, Scotto G, Bacca D, et al. Long-term efficacy of interferon alpha2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial. *J Hepatol* 2001; 35: 40611.
25. Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, Lai CL, Cho M, Moon YM, et al. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147: 74554.
26. Chang TT, Gish RG, De Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 100110.
27. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341: 125663.
28. Dikici B, Bosnak M, Kara IH, Dogru O, Dagli A, Gurkan F, et al. Lamivudine and interferon-alpha combination treatment of childhood patients with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 98892.
29. Dikici B, Bosnak M, Bosnak V, Dagli A, Ece A, Yagci RV, et al. Combination therapy for children with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 108791.
30. Dikici B, Ozgenc F, Kalayci AG, Targan S, Ozkan T, Selimoglu A, et al. Current therapeutic approaches in childhood chronic hepatitis B infection: a multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 12733.
31. Kansu A, Doganci T, Akman SA, Artan R, Kuyucu N, Kalayci AG, et al. Comparison of two different regimens of combined interferon-alpha2a and lamivudine therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Antiviral Ther* 2006; 11: 25561.
32. Fung J, Lai CL, Yuen J, Cheng C, Wu R, Wong DK, et al. Randomized trial of lamivudine versus entecavir in entecavir-treated patients with undetectable hepatitis B virus DNA: outcome at 2 years. *Hepatology* 2011; 53: 114853.
33. Janssen HL, Van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alpha2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial. *Lancet* 2005; 365: 1239.
34. Jonas MM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. A double-blind placebo controlled study of lamivudine in children with chronic hepatitis B (CHB): overall efficacy and effect of YMDD variant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 35870.
35. Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346: 170613.
36. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008; 47: 186371.

37. Jonas MM, Little NR, Gardner SD, Alonso EM, Álvarez F, Areias J, et al. Longterm lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat* 2008; 15: 207.
38. Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology* 2010; 52: 2192205.
39. Jonas MM, Kelly DA, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Mondou E, et al. Prolonged therapy with adefovir dipivoxil in children with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2011; 54: 703A.
40. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Efficacy and safety of longterm adefovir dipivoxil therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 57882.
41. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A oneyear trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998; 339: 618.
42. Izzo F, Cremona F, Ruffolo F, Palaia R, Parisi V, Curley SA, et al. Outcome of 67 patients with hepatocellular cancer detected during screening of 1125 patients with chronic hepatitis. *Ann Surg* 1998; 227: 5138.
43. Lok AS, Trinh HN, Carosi G, U.S. A, Gadano A, Habersetzer F, et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(t)idenaive patients with chronic hepatitis B (CHB): the BELOW study. *Hepatology* 2011; 54: 471A.
44. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. Twoyear GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009; 136: 48695.
45. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigenpositive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 80816.
46. Marcellin P, Chang T, Lim S, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Increasing serologic, virologic and biochemical response over time to adefovir dipivoxil (ADV) 10 mg in HBeAg+ chronic hepatitis B (CHB) patients. *J Hepatol* 2005; 42 (supl 2): 312.
47. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Piratvisuth T, et al. Sustained response to peginterferon alfa2a (40 KDA) (Pegasys) in HbBeAgnegative chronic hepatitis B. Oneyear followup data from a large, randomised multinational study. *J Hepatol* 2005; 42 (supl 2): 1856.
48. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Longterm efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigenpositive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008; 48: 7508.
49. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane EJ, Krastev Z, De Man RA, et al. Fouryear efficacy and safety of tenofovir df treatment in HbeAgnegative and HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B (CHB). *Hepatol Int* 2011; 5: 128.
50. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5year openlabel followup study. *Lancet* 2013; 381: 46875.
51. Peters MG, Andersen J, Lynch P, Liu T, AlstonSmith B, Brosgart CL, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology* 2006; 44: 11106.
52. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Addingon versus switchingto adefovir therapy in lamivudineresistant HbeAgnegative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 30713.
53. Suh DJ, Um SH, Herrmann E, Kim JH, Lee YS, Lee HJ, et al. Early viral kinetics of telbivudine and entecavir: results of a 12week randomized exploratory study with patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 12427.
54. Zheng MH, Shi KQ, Dai ZJ, Ye C, Chen YP. A 24week, parallelgroup, openlabel, randomized clinical trial comparing the early antiviral efficacy of telbivudine and entecavir in the treatment of hepatitis B e antigenpositive chronic hepatitis B virus infection in adult Chinese patients. *Clin Ther* 2010; 32: 64958.
55. Hepatitis B (chronic): diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults [CG165]. Londres: National Institute for Health and Care Excellence, 2013.

56. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han K, Lai CL, et al. Longterm entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 52: 88693.
57. Wong GL, Chan HL, Mak CH, Lee SK, Ip ZM, Lam AT, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2013; 58: 153747.
58. Hosaka T, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, et al. Longterm entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2013; 58: 98107.
59. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2013.
60. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, et al. Longterm incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virusinfected patients. *Hepatology* 1999; 30: 13026.
61. Honkoop P, Niesters HG, de Man RA, Osterhaus AD, Schalm SW. Lamivudine resistance in immunocompetent chronic hepatitis B. Incidence and patterns. *J Hepatol* 1997; 26: 13935.

CAPÍTULO 7

1. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, et al. Antiviral drugresistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007; 46: 25465.
2. Locarnini S. Primary resistance, multidrug resistance, and crossresistance pathways in HBV as a consequence of treatment failure. *Hepatol Int* 2008; 2: 14751.
3. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006; 44: 28390.
4. Yim HJ, Hussain M, Liu Y, Wong SN, Fung SK, Lok AS. Evolution of multidrug resistant hepatitis B virus during sequential therapy. *Hepatology* 2006; 44: 70312.
5. Lee JM, Park JY, Kim do Y, Nguyen T, Hong SP, Kim SO, et al. Longterm adefovir dipivoxil monotherapy for up to 5 years in lamivudineresistant chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2010; 15: 23541.
6. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Longterm safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003; 125: 171422.
7. Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, Tipples GA, Walters KA, Tyrrell DL, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology* 1998; 27: 16707.
8. Pallier C, Castera L, Soulier A, Hezode C, Nordmann P, Dhumeaux D, et al. Dynamics of hepatitis B virus resistance to lamivudine. *J Virol* 2006; 80: 64353.
9. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. AsianPacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008; 2: 26383.
10. Leung N. Recent data on treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues. *Hepatol Int* 2008; 2: 16378.
11. Chan HL, Wang H, Niu J, Chim AM, Sung JJ. Twoyear lamivudine treatment for hepatitis B e antigenegative chronic hepatitis B: a doubleblind, placebocontrolled trial. *Antivir Ther* 2007; 12: 34553.
12. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 152131.
13. Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001; 33: 152732.
14. Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 1999; 30: 56772.

15. Yeh CT, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Clearance of the original hepatitis B virus YMDDmotif mutants with emergence of distinct lamivudineresistant mutants during prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2000; 31: 131826.
16. Huang ZB, Zhao SS, Huang Y, Dai XH, Zhou RR, Yi PP, et al. Comparison of the efficacy of lamivudine plus adefovir versus entecavir in the treatment of lamivudineresistant chronic hepatitis B: a systematic review and metaanalysis. *Clin Ther* 2013; 35: 19972006.
17. Lim YS, Lee JY, Lee D, Shim JH, Lee HC, Lee YS, et al. Entecavir plus adefovir in lamivudineresistant chronic hepatitis B patients who fail lamivudine plus adefovir. *Hepatol Int* 2012; 6: 134.
18. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006; 130: 203949.
19. Heo J, Park JY, Lee HJ, Tak WY, Um SH, Kim do Y, et al. A 96week randomized trial of switching to entecavir in chronic hepatitis B patients with a partial virological response to lamivudine. *Antiviral Ther* 2012; 17: 156370.
20. Sherman M, Yurdaydin C, Simsek H, Silva M, Liaw YF, Rustgi VK, et al. Entecavir therapy for lamivudinerefractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks. *Hepatology* 2008; 48: 99108.
21. Lim YS, Lee JY, Lee D, Shim JH, Lee HC, Lee YS, et al. Randomized trial of entecavir plus adefovir in patients with lamivudineresistant chronic hepatitis B who show suboptimal response to lamivudine plus adefovir. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 29417.
22. Huang ZB, Zhao SS, Huang Y, Dai XH, Zhou RR, Yi PP, et al. Comparison of the efficacy of lamivudine plus adefovir versus entecavir in the treatment of lamivudineresistant chronic hepatitis B: a systematic review and metaanalysis. *Clin Ther* 2013; 35: 19972006.
23. Yim HJ, Seo YS, Yoon EL, Kim CW, Lee CD, Park SH, et al. Adding adefovir vs. switching to entecavir for lamivudine-resistant chronic hepatitis B (ACE study): a 2year followup randomized controlled trial. *Liver Int* 2013; 33: 24454.
24. Aizawa M, Tsubota A, Fujise K, Sato K, Baba M, Takamatsu M, et al. Overlap/switch to adefovir monotherapy for lamivudineresistant patients who responded to combination therapy: a pilot controlled study. *Intern Med* 2010; 49: 106772.
25. Akyildiz M, Gunsar F, Ersoz G, Karasu Z, Ilter T, Batur Y, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine for three months in patients with lamivudine resistant compensated chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 34447.
26. Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, Cianciara J, Rizzetto M, Schiff ER, et al. A doseranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in lamivudinerefractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2005; 129: 1198209.
27. Hann HW, Dunn SR, Ahn M, Park SY. Question of ALT flare during switch to adefovir from lamivudine: a single center openlabel, randomized, safety study. *J Med Virol* 2010; 82: 148993.
28. Lim YS, Lee JY, Lee D, Shim JH, Lee HC, Lee YS, et al. Randomized trial of entecavir plus adefovir in patients with lamivudineresistant chronic hepatitis B who show suboptimal response to lamivudine plus adefovir. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 29417.
29. Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004; 126: 8190.
30. Peters MG, Hann HH, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudineresistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004; 26: 91101.
31. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Addingon versus switchingto adefovir therapy in lamivudineresistant HBeAgnegative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 30713.
32. Vassiliadis TG, Giouleme O, Koumerkeridis G, Koumaras H, Tziomalos K, Patsiaoura K, et al. Adefovir plus lamivudine are more effective than adefovir alone in lamivudineresistant HBeAgchronic hepatitis B patients: a 4year study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 5460.

33. Hepatitis B (chronic): diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults [CG165]. Londres: National Institute for Health and Care Excellence, 2013.
34. Thibault V, AubronOlivier C, Agut H, Katlama C. Primary infection with a lamivudineresistant hepatitis B virus. *AIDS* 2002; 16: 1313.
35. Lim LG, Aung MO, Seet BL, Tan C, Dan YY, Lee YM, et al. Alanine aminotransferase is an inadequate surrogate marker for detecting lamivudine resistance. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 46916.

CAPÍTULO 8

1. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 110.
2. Byun KS, Kwon OS, Kim JH, Yim HJ, Chang YJ, Kim JY, et al. Factors related to posttreatment relapse in chronic hepatitis B patients who lost HBeAg after lamivudine therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 183842.
3. Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM, Liaw YF. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. *Hepatology* 2003; 38: 126773.
4. Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S, Kowdley KV, Willems B, Plisek S, et al. Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2003; 37: 74855.
5. Fung J, Lai CL, Tanaka Y, Mizokami M, Yuen J, Wong DK, et al. The duration of lamivudine therapy for chronic hepatitis B: cessation vs. continuation of treatment after HBeAg seroconversion. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 19406.
6. Fung SK, Wong F, Hussain M, Lok AS. Sustained response after a 2year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigenegative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2004; 11: 4328.
7. Jin YJ, Kim KM, Yoo DJ, Shim JH, Lee HC, Chung YH, et al. Clinical course of chronic hepatitis B patients who were oftreated after lamivudine treatment: analysis of 138 consecutive patients. *Viral J* 2012; 9: 239.
8. Kim JH, Lee SJ, Joo MK, Kim CH, Choi JH, Jung YK, et al. Durability of antiviral response in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients who maintained virologic response for one year after lamivudine discontinuation. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 15727.
9. Kwon JH, Jang JW, Choi JY, Park CH, Yoo SH, Bae SH, et al. Should lamivudine monotherapy be stopped or continued in patients infected with hepatitis B with favorable responses after more than 5 years of treatment? *J Med Virol* 2013; 85: 3442.
10. Lee CM, Ong GY, Lu SN, Wang JH, Liao CA, Tung HD, et al. Durability of lamivudineinduced HBeAg seroconversion for chronic hepatitis B patients with acute exacerbation. *J Hepatol* 2002; 37: 66974.
11. Lee HW, Lee HJ, Hwang JS, Sohn JH, Jang JY, Han KJ, et al. Lamivudine maintenance beyond one year after HBeAg seroconversion is a major factor for sustained virologic response in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 51: 41521.
12. Liang Y, Jiang J, Su M, Liu Z, Guo W, Huang X, et al. Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of antiviral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 34452.
13. Paik YH, Kim JK, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Han KH, et al. Clinical efficacy of a 24months course of lamivudine therapy in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B: a longterm prospective study. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 8827.
14. Ryu SH, Chung YH, Choi MH, Kim JA, Shin JW, Jang MK, et al. Longterm additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudineinduced HBeAg loss: a prospective study. *J Hepatol* 2003; 39: 6149.
15. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Longterm followup of patients with anti-HBe/HBV DNApositive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000; 32: 3006.
16. Song BC, Suh DJ, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000; 32: 8036.

17. Wang L, Liu F, Liu YD, Li XY, Wang JB, Zhang ZH, et al. Stringent cessation criterion results in better durability of lamivudine treatment: a prospective clinical study in hepatitis B e antigenpositive chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat* 2010; 17: 298304.
18. Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Bae SH, Choi JY, Choi SW, et al. Longterm results of lamivudine monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion. *Intervirology* 2005; 48: 3419.
19. Liu F, Wang L, Li XY, Liu YD, Wang JB, Zhang ZH, et al. Poor durability of lamivudine effectiveness despite stringent cessation criteria: a prospective clinical study in hepatitis B e antigennegative chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 45660.
20. Jung HW, Choi MS, Kim KH, Park SH, Yeon KK, Lee JH, et al. Virologic response to adefovir dipivoxil monotherapy is not durable in HBeAg-positive, lamivudineresistant chronic hepatitis B patients. *Korean J Hepatol* 2009; 15: 528.
21. Jung YK, Yeon JE, Lee KG, Jung ES, Kim JH, Kim JH, et al. Virologic response is not durable after adefovir discontinuation in lamivudineresistant chronic hepatitis B patients. *Korean J Hepatol* 2011; 17: 2617.
22. Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. Sustained responses and loss of HBsAg in HbeAgnegative patients with chronic hepatitis B who stop longterm treatment with adefovir. *Gastroenterology* 2012; 143: 62936.
23. Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, Hsu CW, Chien RN, Chu CM, et al. Offtherapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigennegative chronic hepatitis B patients. *Hepatology* 2013; 58: 188896.
24. Shouval D, Lai CL, Chang TT, Cheinquer H, Martin P, Carosi G, et al. Relapse of hepatitis B in HbeAgnegative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment: the case for continuous antiviral therapy. *J Hepatol* 2009; 50: 28995.
25. Kim YJ, Kim K, Hwang SH, Kim SS, Lee D, Cheong JY, et al. Durability after discontinuation of nucleos(t)ide therapy in chronic HBeAg negative hepatitis patients. *Clin Mol Hepatol* 2013; 19: 3004.
26. Reijnders JG, Perquin MJ, Zhang N, Hansen BE, Janssen HL. Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2010; 139: 4918.
27. Song MJ, Song DS, Kim HY, Yoo SH, Bae SH, Choi JY, et al. Durability of viral response after offtreatment in HBeAg positive chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 627783.
28. Chaung KT, Ha NB, Trinh HN, Garcia RT, Nguyen HA, Nguyen KK, et al. High frequency of recurrent viremia after hepatitis B e antigen seroconversion and consolidation therapy. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 86570.
29. Fung SK, Andreone P, Han SH, Rajender Reddy K, Regev A, Keeffe EB, et al. Adefovirresistant hepatitis B can be associated with viral rebound and hepatic decompensation. *J Hepatol* 2005; 43: 93743.
30. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, Vierling JM, Wright T, Rakela J, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002; 123: 71927.
31. Chien RN, Lin CH, Liaw YF. The effect of lamivudine therapy in hepatic decompensation during acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 38: 3227.
32. Lim SG, Wai CT, Rajnakova A, Kajiji T, Guan R. Fatal hepatitis B reactivation following discontinuation of nucleoside analogues for chronic hepatitis B. *Gut* 2002; 51: 5979.

CAPÍTULO 9.1

1. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 110.
2. Andersson KL, Chung RT. Monitoring during and after antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49 (supl 5): S16673.

3. Chu CM, Liaw YF. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007; 133: 145865.
4. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010; 139: 48390.
5. Liang J, Tang YF, Wu FS, Deng X. Entecavir versus lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review. *Pharmazie* 2012; 67: 88390.
6. Liu H, Wang X, Wan G, Yang Z, Zeng H. Telbivudine versus entecavir for nucleos(t)idenaive HBeAg-positive chronic hepatitis B: a metaanalysis. *Am J Med Sci* 2014; 347: 1318.
7. Su QM, Ye XG. Effects of telbivudine and entecavir for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a metaanalysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6290301.
8. Ye XG, Su QM. Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis: metaanalysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 666578.
9. Heo J, Park JY, Lee HJ, Tak WY, Um SH, Kim DY, et al. A 96week randomized trial of switching to entecavir in chronic hepatitis B patients with a partial virological response to lamivudine. *Antivir Ther* 2012; 17: 156370.
10. Hyun JJ, Seo YS, Yoon E, Kim TH, Kim DJ, Kang HS, et al. Comparison of the efficacies of lamivudine versus entecavir in patients with hepatitis B virusrelated decompensated cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32: 65664.
11. Bang SJ, Kim BG, Shin JW, Ju HU, Park BR, Kim MH, et al. Clinical course of patients with insufficient viral suppression during entecavir therapy in genotype C chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 6005.
12. Hass HG, Bock T, Nehls O, Kaiser S. Rapid HBV DNA decrease (week 12) is an important prognostic factor for first-line treatment with adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2009; 44: 8717.
13. Reijnders JG, Leemans WF, Hansen BE, Pas SD, De Man RA, Schutten M, et al. Ontreatment monitoring of adefovir therapy in chronic hepatitis B: virologic response can be assessed at 24 weeks. *J Viral Hepat* 2009; 16: 11320.
14. McMahon BJ, Bulkow L, Simons B, Zhang Y, Negus S, Homan C, et al. Relationship between level of hepatitis B virus DNA and liver disease: a populationbased study of hepatitis B e antigennegative persons with hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 7016.
15. Tohme RA, Bulkow L, Homan CE, Negus S, McMahon BJ. Rates and risk factors for hepatitis B reactivation in a cohort of persons in the inactive phase of chronic hepatitis B – Alaska, 20012010. *J Clin Virol* 2013; 58: 396400.
16. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Followup and indications for liver biopsy in HbeAgnegative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 57: 196202.
17. Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Longterm outcome of hepatitis B e antigennegative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology* 2009; 49: 185967.
18. Feld JJ, Ayers M, ElAshry D, Mazzulli T, Tellier R, Heathcote EJ. Hepatitis B virus DNA prediction rules for hepatitis B e antigennegative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 46: 105770.
19. Monitorización de la respuesta al TAR y diagnóstico del fracaso del tratamiento [apartado 7.3]. En: Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2013.

CAPÍTULO 9.2

1. FernándezFernández B, MontoyaFerrer A, Sanz AB, SánchezNiño M, Izquierdo M, Poveda J, et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat* 2011; 354908 <http://dx.doi.org/10.1155/2011/354908>.
2. Rule AD. Understanding estimated glomerular filtration rate: implications for identifying chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16: 2429.

3. RodríguezNovoa S, Álvarez E, Labarga P, Soriano V. Renal toxicity associated with tenofovir use. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 54559.
4. Sax PE, Gallant JE, Klotman PE. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Read* 2007; 17: 902, 9104, C3.
5. Mateo L, Holgado S, Marinoso ML, PérezAndrés R, Bonjoch A, Romeu J, et al. Hypophosphatemic osteomalacia induced by tenofovir in HIV-infected patients. *Clin Rheumatol* 2014 [avance en línea de la edición impresa]
6. Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS* 2012; 26: 82531.
7. Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, Da Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 55461.
8. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviralnaive patients: a 3year randomized trial. *J Am Med Assoc* 2004; 292: 191201.
9. Pradat P, Le Pogam MA, Okon JB, Trolliet P, Miallhes P, Brochier C, et al. Evolution of glomerular filtration rate in HIV-infected, HIVHBVcoinfected and HBVinfected patients receiving tenofovir disoproxil fumarate. *J Viral Hepat* 2013; 20: 650-7.
10. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* 2012; 26: 86775.
11. Tourret J, Deray G, IsnardBagnis C. Tenofovir effect on the kidneys of HIV-infected patients: a doubleedged sword? *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 151927.
12. Pushpakom SP, Liptrott NJ, RodríguezNovoa S, Labarga P, Soriano V, Albalater M, et al. Genetic variants of ABCB10, a novel tenofovir transporter, are associated with kidney tubular dysfunction. *J Infect Dis* 2011; 204: 14553.
13. Yoshino M, Yagura H, Kushida H, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, et al. Assessing recovery of renal function after tenofovir disoproxil fumarate discontinuation. *J Infect Chemother* 2012; 18: 169-74.
14. Mocroft A, Neuhaus J, Peters L, Ryom L, Bickel M, Grint D, et al. Hepatitis B and C coinfection are independent predictors of progressive kidney disease in HIVpositive, antiretroviraltreated adults. *PLoS One* 2012; 7: e40245.
15. Mweemba A, Zanolini A, Mulenga L, Emge D, Chi BH, Wandeler G, et al. Chronic hepatitis B virus coinfection is associated with renal impairment among Zambian HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 175760.
16. Petersen J, Heyne R, Mauss S, Schlaak J, Schiffelholz W, Eisenbach C. Effectiveness of tenofovir for chronic hepatitis B in field practice 2year interim results from the prospective German Multicenter NonInterventional Study (GEMINIS). *J Hepatol* 2013; 58 (supl 1): S313.
17. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, et al. Threeyear efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011; 140: 13243.
18. Lampertico P, Soffredini R, Viganò M, Yurdaydin C, Idilman R, Papatheodoridis GV. 2year effectiveness and safety of tenofovir in 302 NUCnaive patients with chronic hepatitis B: a multicentre European study in clinical practice. *Dig Liver Dis* 2012; 44 (supl 1): S167.
19. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5year openlabel followup study. *Lancet* 2013; 381: 46875.
20. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, SuetHing WF, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 6272.

21. Pan CQ, Trinh H, Yao A, Bae H, Lou L, Chan S. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in Asian-Americans with chronic hepatitis B in community settings. *PLoS One* 2014; 9: e89789.
22. De VriesSluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD, et al. Longterm therapy with tenofovir is effective for patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2010; 139: 193441.
23. Stohr W, Reid A, Walker S, Ssali F, Munderi P, Mambule I, et al. Glomerular dysfunction and associated risk factors over 45 years following antiretroviral therapy initiation in Africa. *Antiviral Ther* 2011; 16: 101120.
24. Seto WK, Liu K, Wong DK, Fung J, Huang FY, Hung IF, et al. Patterns of hepatitis B surface antigen decline and HBV DNA suppression in Asian treatment-experienced chronic hepatitis B patients after three years of tenofovir treatment. *J Hepatol* 2013; 59: 70916.
25. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han K, Lai CL, et al. Longterm entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010; 52: 88693.
26. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Longterm monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009; 49: 150314.
27. Wong GL, Chan HL, Chan HY, Tse PC, Tse YK, Mak CW, et al. Accuracy of risk scores for patients with chronic hepatitis B receiving entecavir treatment. *Gastroenterology* 2013; 144: 93344.
28. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, et al. Longterm entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013; 58: 98107.
29. Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, et al. Longterm use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2010; 52: 7919.
30. Yuen MF, Seto WK, Fung J, Wong DK, Yuen JC, Lai CL. Three years of continuous entecavir therapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients: viral suppression, viral resistance, and clinical safety. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 126471.
31. Seto WK, Lam YF, Fung J, Wong DK, Huang FY, Hung IF, et al. Changes of HBsAg and HBV DNA levels in Chinese chronic hepatitis B patients after 5 years of entecavir treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 102834.
32. Lok AS, Trinh HN, Carosi G, Akarca US, Gadano A, Habersetzer F, et al. Entecavir (ETV) monotherapy for 96 weeks is comparable to combination therapy with ETV plus tenofovir (TDF) in nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B (CHB): the BELOW study. *Hepatology* 2011; 54: 471A.
33. Naicker S. Endstage renal disease in sub-Saharan and South Africa. *Kidney Int Suppl* 2003; (83): S11922.
34. Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, Rossi S, Corsa AC, Dinh P, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2012; 56: 201826.
35. Bonjoch A, Echeverría P, Pérez-Álvarez N, Puig J, Estany C, Ciotet B, et al. High rate of reversibility of renal damage in a cohort of HIV-infected patients receiving tenofovir-containing antiretroviral therapy. *Antiviral Res* 2012; 96: 659.
36. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2013.

CAPÍTULO 9.3

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.

- Lancet 2012; 380: 2095128.
2. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 41722.
 3. Chen JG, Parkin DM, Chen QG, Lu JH, Shen QJ, Zhang BC, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 2003; 10: 2049.
 4. Yang B, Zhang B, Tang Z, Yang B, Zhang B, Tang Z. [Randomized controlled prospective study of secondary prevention for primary liver cancer] [en chino]. *ChungHua i Hsueh Tsa Chih* 1999; 79: 8879.
 5. Yang B, Zhang B, Xu Y, Yang B, Zhang B, Xu Y. [A prospective study of early detection for primary liver cancer] [en chino]. *ChungHua Chung Liu Tsa Chih* 1996; 18: 4424.
 6. Yang B, Zhang B, Xu Y, Wang W, Shen Y, Zhang A, et al. Prospective study of early detection for primary liver cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997; 123: 35760.
 7. Zhang B, Yang B. [Evaluation of surveillance for highrisk population of liver cancer in Shanghai] [en chino]. *Zhong Guo Zhong Liu* 2001; 10: 199203.
 8. Han KH, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Kim J, Kim SU, et al. Survival of hepatocellular carcinoma patients may be improved in surveillance interval not more than 6 months compared with more than 6 months: a 15year prospective study. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 53844.
 9. Kim DY HK, Ahn SH, Paik YH, Lee KS, Chon CY, Moon YM. Semiannual surveillance for hepatocellular carcinoma improved patient survival compared to annual surveillance (Korean experience). *Hepatology* 2007; 46: 403A.
 10. Sherman M, Peltekian KM, Lee C, Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 1995; 22: 4328.
 11. Gounder BP. Comparing the cost of screening for hepatocellular carcinoma in persons with chronic hepatitis B virus infection by ultrasound alone versus a twostep approach using alphafetoprotein followed by ultrasound. *Hepatology* 2013; 58 (supl 1): 3889A.
 12. Romero AM. Cost effectiveness analysis of a clinical pathway for the surveillance of hepatocarcinoma in Colombia. *Value in Health* 2010; 13: A40.
 13. Coon JTR. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2007; 11: iii135.
 14. Aghoram R, Cai P, Dickinson JA, Aghoram R, Cai P, Dickinson JA. Alphafoetoprotein and/or liver ultrasonography for screening of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. [revisión] [actualización de Cochrane Database Syst Rev 2003; (2): CD002799; PMID: 12804438]. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD002799.
 15. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16year populationbased study. *Hepatology* 2000; 32: 8426.
 16. Kansagara D, Papak J, Pasha AS, O'Neil M, Freeman M, Relevo R, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014; 161: 2619.
 17. Tong MJ, Sun HE, Hsien C, Lu DS. Surveillance for hepatocellular carcinoma improves survival in AsianAmerican patients with hepatitis B: results from a community-based clinic. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 82635.
 18. Yu EW, Chie WC, Chen TH. Does screening or surveillance for primary hepatocellular carcinoma with ultrasonography improve the prognosis of patients? *Cancer J* 2004; 10: 31725.
 19. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, You SL, Lu SN, Wang LY, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liverrelated death. *Gastroenterology* 2010; 138: 174754.
 20. Chen CF, Lee WC, Yang HI, Chang HC, Jen CL, Iloeje UH, et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 141: 12408.

21. Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 62838.
22. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *J Am Med Assoc* 2006; 295: 6573.
23. Loomba R, Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Wang LY, et al. Synergistic effects of family history of hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection on risk for incident hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 163645.
24. Nakazawa T, Shibuya A, Takeuchi A, Shibata Y, Hidaka H, Okuwaki Y, et al. Viral level is an indicator of longterm outcome of hepatitis B virus e antigennegative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. *J Viral Hepat* 2011; 18: e1919.
25. Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis EK. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HbeAgnegative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2008; 15: 43441.
26. Wong GL, Wong VW. Risk prediction of hepatitis B virusrelated hepatocellular carcinoma in the era of antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 651522.
27. Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Longterm outcome of hepatitis B e antigennegative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology* 2009; 49: 185967.
28. Yuen MF, Yuan HJ, Wong DK, Yuen JC, Wong WM, Chan AO, et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications. *Gut* 2005; 54: 16104.
29. Ribes J, Cleries R, Rubio A, Hernández JM, Mazzara R, Madoz P, et al. Cofactors associated with liver disease mortality in an HBsAg-positive Mediterranean cohort: 20 years of followup. *Int J Cancer* 2006; 119: 68794.
30. Seo SI, Choi HS, Choi BY, Kim HS, Kim HY, Jang MK. Coexistence of hepatitis B surface antigen and antibody to hepatitis B surface may increase the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus infection: a retrospective cohort study. *J Med Virol* 2014; 86: 12430.
31. Hann HW, Fu X, Myers RE, Hann RS, Wan S, Kim SH, et al. Predictive value of alphafetoprotein in the longterm risk of developing hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection: results from a clinicbased longitudinal cohort. *Eur J Cancer* 2012; 48: 231927.
32. Yang R, Gui X, Xiong Y, Gao S, Zhang Y, Deng L, et al. Risk of liverassociated morbidity and mortality in a cohort of HIV and HBV coinfecting Han Chinese. *Infection* 2011; 39: 42731.
33. Shimakawa Y, Yan HJ, Tsuchiya N, Bottomley C, Hall AJ. Association of early age at establishment of chronic hepatitis B infection with persistent viral replication, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8: e69430.
34. Yang HI, Yuen MF, Chan HL, Han KH, Chen PJ, Kim DY, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACHB): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol* 2011; 12: 56874.
35. Yuen MF, Tanaka Y, Fong DY, Fung J, Wong DK, Yuen JC, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 808.
36. Wong VW, Chan SL, Mo F, Chan TC, Loong HH, Wong GL, et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *J Clin Oncol* 2010; 28: 16605.
37. Sherman M. Does hepatitis B treatment reduce the incidence of hepatocellular carcinoma? *Hepatology* 2013; 58: 1820.

CAPÍTULO 10

1. OMS. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84: 40520.
2. Dumolard L. Implementation of newborn hepatitis B vaccination - worldwide, 2006. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2008; 57: 124952.

3. Levin CE, Nelson CM, Widjaya A, Moniaga V, Anwar C. The costs of home delivery of a birth dose of hepatitis B vaccine in a prefilled syringe in Indonesia. *Bull World Health Organ* 2005; 83: 45661.
4. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2013.
5. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 132939.
6. Margolis HS, Coleman PJ, Brown RE, Mast EE, Sheingold SH, Arevalo JA. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendations. *J Am Med Assoc* 1995; 274: 12018.
7. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; 2: 1099102.
8. Chen DS. Toward the elimination and eradication of hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1925.
9. Chen DS. Hepatitis B vaccination: the key towards elimination and eradication of hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 80516.
10. Del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA, Heijtkink RA, Hop WC, Gerards LJ, et al. Tenyear neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and longterm immunogenicity. *Vaccine* 1997; 15: 162430.
11. Xu DZ, Yan YP, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a casecontrol study. *J Med Virol* 2002; 67: 206.
12. Li XM, Yang YB, Hou HY, Shi ZJ, Shen HM, Teng BQ, et al. Interruption of HBV intrauterine transmission: a clinical study. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 15013.
13. Van Zonneveld M, Van Nunen AB, Niesters HG. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2003; 10: 2947.
14. Burk RD, Hwang LY, Ho GY, Shafritz DA, Beasley RP. Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load. *J Infect Dis* 1994; 170: 141823.
15. Mandelbrot L, LandreauMascaro A, Rekeciewicz C, Berrebi A, Benifla JL, Burgard M, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001; 285: 208393.
16. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009; 16: 94103.
17. Yang S, Liu M, Wang L. [Effect of high viral hepatitis B virus DNA loads on vertical transmission of hepatitis B virus in late-pregnant women] [en chino]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2008; 43: 32931.
18. Zhang YF. The clinical observation of effect of lamivudine on interrupting mother to infant transmission of chronic HBV on 50 mothers. *J Prat Obstet Gynecol* 2010; 26: 3678.
19. Shi ZJ, Li XM, Yang YB, Ma L, editors. Clinical research on the interruption of mother to child transmission of HBV: a randomized, double-blind, placebo-control study. Unite for Site 6th Annual Global Health Conference, New Haven (Connecticut, EE.UU.): Yale University, 2009.
20. Guo YZ, Li SX, Ge SL, Wang JH. Effect of lamivudine treatment combined with active-passive immunization on interrupting mother to infant transmission of HBV. *Clin Focus* 2008; 23: 17301.
21. Xiang GJ, Sun JW, Jiang SQ, Hu XB, Qu AL. Evaluation of therapeutic effect in HBV vertical transmission by lamivudine treatment combined with active-passive immunization for pregnant women. *China Pract Med* 2007; 2: 146.
22. Feng HF, Zhang SF. Effect on interruption of hepatitis B virus vertical transmission by lamivudine. *J Appl Clin Pediatr* 2007; 22: 101920.

23. Li WF, Jiang R, Wei Z, Li Y. Clinical effect and safety of lamivudine in interruption of chronic HBV maternal to infant transmission. *Chin Hepatol* 2006; 11: 1067.
24. Han ZH, Chen YH, Li LW, Sun XW, Sun YG, Zhao H, et al. Effect and safety of preventing HBV vertical transmission by lamivudine treatment. *Chinese J Intern Med* 2005; 44: 378.
25. Shi MF, Li XM, He J, Yang YB, Hou HY, Zhuang YL, et al. Study of lamivudine in interruption of HBV intrauterine infection. *Clin Med Chin* 2005; 21: 778.
26. Chen R, Liu SR, Zhang SY, Tao CJ, Chen R, Liu Sr, et al. [Efficacy of telbivudine in blocking the vertical transmission and the safety observation of discontinuing treatment time after delivery on mother infected with HBV] [en chino]. *Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih* 2012; 20: 7034.
27. Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, et al. A prospective and openlabel study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 121521.
28. Han GR, Jiang HX, Wang GJ, Yue X, Wang CM, Kan NY, et al. [Efficacy and safety of telbivudine in pregnant women to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus] [en chino]. *Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih* 2012; 20: 2015.
29. Han GRZ. A study of the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *Hepatol Intern* 2010; 4 (supl 1): 58.
30. Jiang HX, Han GR, Wang CM, Ji Y. [Maternalfetal outcomes of lamivudine treatment administered during late pregnancy to highly viremic mothers with HBeAg+ chronic hepatitis B] [en chino]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2012; 20: 88891.
31. Liu YW. Early application of telbivudine to block pregnant mother with high viral load of chronic HBV to child transmission. *Hepatology* 2013; 58 (supl 1): 664A.
32. Pan CZ. Real world data on the efficacy and safety of telbivudine (LDT) or lamivudine (LAM) use in late pregnancy for the prevention of perinatal transmission (VT) of hepatitis B virus (HBV) to the infants. *Hepatology* 2012; 56 (supl 1): 345A.
33. Tan PKC. Lamivudine in pregnancy: impact on hepatitis B flares and HBeAg seroconversion post partum. *Hepatology* 2012; 56 (supl 1): 335A.
34. Wu QS. Effective prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection using telbivudine in high viral load patients: a retrospective study. *Hepatology* 2013; 58 (supl 1): 6601A.
35. Xiaowen S, Meiming P, Shun T, Quanxin W, Guohong D, Yingzi T, et al. Efficacy and safety of telbivudine in HBeAg positive pregnant woman to prevent vertical transmission: a prospective and openlabeled study. *Hepatology* 2011; 54: 1017A.
36. Yi WL. The efficacy of lamivudine use in the second vs. third trimester of pregnancy in preventing vertical transmission of HBV in highly viremic mothers. *Hepatology* 2013; 58 (supl 1): 614A.
37. Yu M, Jiang Q, Ji Y, Jiang H, Wu K, Ju L, et al. The efficacy and safety of antiviral therapy with lamivudine to stop the vertical transmission of hepatitis B virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 22118.
38. Yuen LA. Short duration of lamivudine for prevention of HBV transmission in pregnancy: lack of potency and selection of resistance mutations. *Hepatology* 2013; 58 (supl 1): 699A.
39. Zhang LJ, Wang L. [Blocking intrauterine infection by telbivudine in pregnant chronic hepatitis B patients] [en chino]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2009; 17: 5613.
40. Zhou YJ, Zheng JL, Pan HJ, Jiang S. [Efficacy and safety of telbivudine in pregnant chronic hepatitis B patients] [en chino]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2011; 19:8612.
41. Greenup AJ, Tan PK, Nguyen V, Glass A, Davison S, Chatterjee U, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. *J Hepatol* 2014; 61: 5027.
42. Pan CQ, Han GR, Jiang HX, Zhao W, Cao MK, Wang CM, et al. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 5206.

43. Chen XQ, Yao ZC, Wu LP, Chen MC, Zhang YP, Wu Y. Clinical study on telbivudine in preventing motherto infant HBV transmission during the late pregnancy. *J Clin Hepatol* 2011; 27: 12824.
44. Yao ZC, Chen MC, Liao YP, Wu Y, Li LY, Feng J. The efficacy and safety of telbivudine in blocking intrauterine hepatitis B viral transmission. *J Clin Hepatol* 2011; 4: 25961.
45. Cao MK, Han GR, Jiang HX, Sun M, Wang CM. Effect of telbivudine treatment on placenta HBV infection pregnant women with HBeAg+ HBV DNA high titer. *Jiangsu Med J* 2011; 37: 41921.
46. Zhang YF, Hu YH. [Efficacy and safety of telbivudine in preventing motherto infant HBV transmission]. *ADRJ* 2010; 12: 1579.
47. Nayeri UA, Werner EF, Han CS, Pettker CM, Funai EF, Thung SF, et al. Antenatal lamivudine to reduce perinatal hepatitis B transmission: a costeffectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 2317.
48. Tsai PJS. Cost effectiveness of antiviral therapies in the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus (HBV) in highly viremic women. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210 (supl 1): S22930.
49. Hung HF, Chen HH. Costeffectiveness analysis of prophylactic lamivudine use in preventing vertical transmission of hepatitis B virus infection. *Pharmacoeconomics* 2011; 29: 106373.
50. Unal ER, Lazenby GB, Lintzenich AE, Simpson KN, Newman R, Goetzl L. Costeffectiveness of maternal treatment to prevent perinatal hepatitis B virus transmission. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 65562.
51. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li M, et al. Efficacy and safety of lamivudine in late pregnancy for the prevention of motherchild transmission of hepatitis B: a multicentre, randomised, doubleblind, placebocontrolled study. *Hepatology* 2004; 40 (supl 1): 2723A.
52. Yu M, Jiang Q, Ji Y, Jiang H, Wu K, Ju L. A study of antiviral therapy with lamivudine beginning in the second or last trimester of pregnancy in preventing vertical transmission of hepatitis B virus. *J Hepatol* 2011; 54: S3045.
53. Han L, Zhang HW, Xie JX, Zhang Q, Wang HY, Cao GW. A metaanalysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 432133.
54. Liu MH, Sheng YJ, Liu JY, Hu HD, Zhang QF, Ren H. Efficacy of telbivudine on interruption of hepatitis B virus vertical transmission: a metaanalysis. *Ann Saudi Med* 2013; 33: 16976.
55. Zhang H, Pan CQ, Pang Q, Tian R, Yan M, Liu X. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in reallife practice. *Hepatology* 2014; 60: 46876.
56. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Anexos en línea. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2013. http://www.who.int/entity/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/arv2013_chapter12_es.pdf?ua=1 (consultado 13-II-2015).
57. Brown RS, Jr, Verna EC, Pereira MR, Tilson HH, Aguilar C, Leu CS, et al. Hepatitis B virus and human immunodeficiency virus drugs in pregnancy: findings from the Antiretroviral Pregnancy Registry. *J Hepatol* 2012; 57: 9539.
58. Siberry G, Williams PL, Mendez H, Seage GR, Jacobson DL, Hazra R, et al.; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS). Safety of tenofovir use during pregnancy: early growth outcomes in HIVexposed uninfected infants. *AIDS* 2012; 26: 11519.
59. Vigano A, Mora S, Giacomet V, Stucchi S, Manfredini V, Gabiano C, et al. In utero exposure to tenofovir disoproxil fumarate does not impair growth and bone health in HIVuninfected children born to HIV-infected mothers. *Antivir Ther* 2011; 16: 125966.
60. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breastfed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 104952.
61. Hill JB, Sheffield JS, Zeeman GG, Wendel GD, Jr. Hepatotoxicity with antiretroviral treatment of pregnant women. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 90911.
62. Johnson MA, Moore KH, Yuen GJ, Bye A, Pakes GE. Clinical pharmacokinetics of lamivudine. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 4166.

63. Yang YB, Li XM, Shi ZJ, Ma L. Pregnant woman with fulminant hepatic failure caused by hepatitis B virus infection: a case report. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 23056.
64. Rawal BK, Parida S, Watkins RP, Ghosh P, Smith H. Symptomatic reactivation of hepatitis B in pregnancy. *Lancet* 1991; 337: 364.
65. WHO guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2014.
66. La prueba de detección de consumo de alcohol, tabaco y sustancias (ASSIST): Manual para uso en la atención primaria. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2011.
67. WHO guidelines on hand hygiene in health care. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2009.
68. Standard precautions in health care: Aide memoire. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2007.
69. WHO best practices for injections and related procedures toolkit. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2010.
70. OMS, UNODC, UNAIDS. Technical guide for countries to set targets for universal access to HIV prevention, treatment and care for injecting drug users. 2012 Revision. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2012.
71. Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2012.
72. Prevención y tratamiento de la infección por el VIH y otras infecciones de transmisión sexual entre hombres que tienen sexo con hombres y personas transgénero. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, Departamento de VIH/AIDS, 2011.
73. Prevención y tratamiento del VIH y otras infecciones de transmisión sexual entre las personas trabajadoras del sexo en países de ingresos bajos y medios: Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2012.

CAPÍTULO 11

1. Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B coinfection in Asia and Africa. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 4029.
2. Easterbrook P, Sands A, Harmanci H. Challenges and priorities in the management of HIV/HBV and HIV/HCV coinfection in resourcelimited settings. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 14757.
3. Colin JF, CazalsHatem D, Lorient MA, MartinotPeignoux M, Pham BN, Auperin A, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999; 29: 130610.
4. Konopnicki D, Mocroft A, De Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005; 19: 593601.
5. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, Donato F, Zaltron S, Putzolu V, et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24: 2117.
6. Hawkins C, Christian B, Ye J, Nagu T, Aris E, Chalamilla G, et al. Prevalence of hepatitis B coinfection and response to antiretroviral therapy among HIV-infected patients in Tanzania. *AIDS* 2013; 27: 91927.
7. Wandeler G, Gsponer T, Bihl F, Bernasconi E, Cavassini M, Kovari H, et al. Hepatitis B virus infection is associated with impaired immunological recovery during antiretroviral therapy in the Swiss HIV cohort study. *J Infect Dis* 2013; 208: 14548.
8. Zollner B, Petersen J, PuchhammerStockl E, Kletzmayer J, Sterneck M, Fischer L, et al. Viral features of lamivudine resistant hepatitis B genotypes A and D. *Hepatology* 2004; 39: 4250.
9. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, et al. Longterm incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virusinfected patients. *Hepatology* 1999; 30: 13026.

10. Nunez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology* 2010; 52: 1143-55.
11. Labarga P, Soriano V, Vispo ME, Pinilla J, Martín-Carbonero L, Castellares C, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2007; 196: 6706.
12. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; 133: 447-54.
13. Shelburne SA, Hamill RJ, Rodríguez-Barradas MC, Greenberg SB, Atmar RL, Musher DW, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine* 2002; 81: 213-27.
14. Lacombe K, Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut* 2012; 61: 475-8.
15. Ni JD, Xiong YZ, Wang XJ, Xiu LC. Does increased hepatitis B vaccination dose lead to a better immune response in HIV-infected patients than standard dose vaccination: a meta-analysis? *Int J STD AIDS* 2013; 24: 117-22.
16. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2013.
17. DeVries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2010; 139: 1934-41.
18. Plaza Z, Aguilera A, Mena A, Vispo E, Sierra-Enguita R, Tomé S, et al. Influence of HIV infection on response to tenofovir in patients with chronic hepatitis B. *AIDS* 2013; 27: 2219-24.
19. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011; 378: 738-5.
20. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2010; 17: 749-56.
21. Caredda F, Antinori S, Pastecchia C, Coppin P, Palla M, Ponzetto A, et al. Incidence of hepatitis delta virus infection in acute HBsAg-negative hepatitis. *J Infect Dis* 1989; 159: 977-9.
22. Smedile A, Farci P, Verme G, Caredda F, Cargnel A, Caporaso N, et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* 1982; 2: 945-7.
23. Farci P, Smedile A, Lavarini C, Piantino P, Crivelli O, Caporaso N, et al. Delta hepatitis in inapparent carriers of hepatitis B surface antigen. A disease simulating acute hepatitis B progressive to chronicity. *Gastroenterology* 1983; 85: 669-73.
24. Bortolotti F, Di Marco V, Vajro P, Crivellaro C, Zancan L, Nebbia G, et al. Long-term evolution of chronic delta hepatitis in children. *J Pediatr* 1993; 122: 736-8.
25. Farci P, Barbera C, Navone C, Bortolotti F, Vajro P, Caporaso N, et al. Infection with the delta agent in children. *Gut* 1985; 26: 47.
26. Le Gal F, Gordien E, Affolabi D, Hanslik T, Alloui C, Deny P, et al. Quantification of hepatitis delta virus RNA in serum by consensus real-time PCR indicates different patterns of virological response to interferon therapy in chronically infected patients. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2363-9.
27. Richmann DD, Whitley RJ, Hayden FG, eds. *Clinical virology: Hepatitis delta virus*. Washington DC: ASM, 2002: 122-740.
28. Yamashiro T, Nagayama K, Enomoto N, Watanabe H, Miyagi T, Nakasone H, et al. Quantitation of the level of hepatitis delta virus RNA in serum, by real-time polymerase chain reaction and its possible correlation with the clinical stage of liver disease. *J Infect Dis* 2004; 189: 1151-7.
29. Farci P. Treatment of chronic hepatitis D: new advances, old challenges. *Hepatology* 2006; 44: 536-9.
30. Niro GA, Rosina F, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. *J Viral Hepat* 2005; 12: 29.

31. Di Marco V, Giacchino R, Timitilli A, Bortolotti F, Crivellaro C, Calzia R, et al. Longterm interferonalpha treatment of children with chronic hepatitis delta: a multicentre study. *J Viral Hepat* 1996; 3: 1238.
32. Dalekos GN, Galanakis E, Zervou E, Tzoufi M, Lapatsanis PD, Tsianos EV. Interferonalpha treatment of children with chronic hepatitis D virus infection: the Greek experience. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 10726.
33. Abbas Z, Khan MA, Salih M, Jafri W. Interferon alpha for chronic hepatitis D. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (12): CD006002.
34. Lau DT, Doo E, Park Y, Kleiner DE, Schmid P, Kuhns MC, et al. Lamivudine for chronic delta hepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 5469.
35. Pontisso P, Ruvoletto MG, Fattovich G, Chemello L, Gallorini A, Ruol A, et al. Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis virus infections. *Gastroenterology* 1993; 105: 152933.
36. Liu CJ, Liou JM, Chen DS, Chen P J. Natural course and treatment of dual hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. *J Formos Med Assoc Taiwan* 2005; 104: 78391.
37. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 51220.
38. Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, Berg T, Zeuzem S, Arnold J, et al. The HEPNET B/C coinfection trial: a prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferonalpha 2b and ribavirin in patients with HBV/HCV coinfection. *J Hepatol* 2008; 49: 68894.
39. Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Jeng YM, Chen DS. Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. *Hepatology* 2003; 37: 56876.
40. Zhou J, Dore GJ, Zhang F, Lim PL, Chen YM; TREAT Asia HIV Observational Database. Hepatitis B and C virus coinfection in The TREAT Asia HIV Observational Database. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 15108.
41. Saitta C, Pontisso P, Brunetto MR, Fargion S, Gaeta GB, Niro GA, et al. Virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfecting patients under interferon plus ribavirin therapy. *Antiviral Ther* 2006; 11: 9314.
42. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2014.
43. Getahun H, Gunneberg C, Sculier D, Verster A, Raviglione M. Tuberculosis and HIV in people who inject drugs: evidence for action for tuberculosis, HIV, prison and harm reduction services. *Curr Opin HIV AIDS* 2012; 7: 34553.
44. Getahun H, Baddeley A, Raviglione M. Managing tuberculosis in people who use and inject illicit drugs. *Bull World Health Organ* 2013; 91: 1546.
45. Blal CA, Passos SRL, Horn C, Georg I, BoneciniAlmeida MG, Rolla VC, et al. High prevalence of hepatitis B virus infection among tuberculosis patients with and without HIV in Rio de Janeiro, Brazil. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 413.
46. Patel PA, Voigt MD. Prevalence and interaction of hepatitis B and latent tuberculosis in Vietnamese immigrants to the United States. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1198203.
47. Sirinak C, Kittikraisak W, Pinjeesekikul D, Charusuntonsri P, Luanloed P, Srisuwanvilai L, et al. Viral hepatitis and HIV-associated tuberculosis: risk factors and TB treatment outcomes in Thailand. *BMC Public Health* 2008; 8: 245.
48. Padmapriyadarsini C, Chandrabose J, Victor L, Hanna LE, Arunkumar N, Swaminathan S. Hepatitis B or hepatitis C coinfection in individuals infected with human immunodeficiency virus and effect of antituberculosis drugs on liver function. *J Postgrad Med* 2006; 52: 926.
49. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, RoumeliotouKarayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigenpositive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology* 1987; 92: 184450.
50. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 2006; 13: 25663.

51. Neumann H, Malfertheiner P, Csepregi A. Tenofovir disoproxil fumarate in severe acute hepatitis B. *Z Gastroenterol* 2008; 46: A74.
52. 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; 32: 54453.
53. Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology* 2010; 52: 2192205.
54. Jonas MM, Little NR, Gardner SD, International Pediatric Lamivudine Investigator G. Longterm lamivudine treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat* 2008; 15: 207.
55. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to <18 years) with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008; 47: 186371.
56. Sokal EM, Kelly D, Wirth S, Mizerski J, Dhawan A, Frederick D. The pharmacokinetics and safety of adefovir dipivoxil in children and adolescents with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 5127.
57. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84: 40520.
58. Graham S, Guy RJ, Cowie B, Wand HC, Donovan B, Akre SP, et al. Chronic hepatitis B prevalence among Aboriginal and Torres Strait Islander Australians since universal vaccination: a systematic review and metaanalysis. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 403.
59. Batham A. Systematic review and metaanalysis of prevalence of hepatitis B in India. *Indian Pediatr* 2007; 44: 66374.
60. Scott JD. Chronic liver disease in aboriginal North Americans. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 460715.
61. McMahon BJ. Viral hepatitis in the Arctic. *Int J Circumpolar Health* 2004; 63 (supl 2): 418.

CAPÍTULO 12

1. Monitoring the building blocks of health systems: a handbook of indicators and their measurement strategies. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2010.
2. A framework for national health policies, strategies and plans. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2010.

Organización Panamericana de la Salud
525 23rd Street NW
Washington, DC 20037

