

Hepatitis B Crónica:

Actualización en el diagnóstico y tratamiento

Jorge Ferrándiz Quiroz¹, Verónica Paz Sihuas², Daisy Romero Zenteno³, Paulo Alosilla Sandoval³,

Introducción

La infección por el Virus de Hepatitis B (VHB) sigue siendo un problema de salud pública mundial. A pesar de la introducción de la vacuna en 1982, y de los avances en el tratamiento, mantiene una significativa morbi-mortalidad. Un 15 a 40 % de los portadores, desarrollarán cirrosis, insuficiencia hepática y/o Carcinoma Hepatocelular (CHC)^(1,2).

Epidemiología

Se estima que dos billones de personas han tenido contacto con el virus y 250 millones son portadores crónicos^(3,4). Es responsable de 650,000 muertes por año, de las cuales 350,000 son debidas a complicaciones de la cirrosis y 300,000 por CHC⁽⁵⁾.

La prevalencia mundial de la Hepatitis B crónica (HBC) es 3.61 %. Según la prevalencia del antígeno de superficie (HBsAg), las regiones se clasifican como de patrón endémico alto ($\geq 8\%$), intermedio alto (5-7%), intermedio bajo (2-4%) y bajo ($< 2\%$). En Latinoamérica aproximadamente 10 millones de personas son portadoras del HBsAg, con una prevalencia mayor entre los 20-40 años de edad. Casi el 30% de ellos viven en la cuenca Amazónica (Brasil, Colombia, Perú y Venezuela)⁽⁶⁾. Los países con mayor prevalencia son: Colombia (2.29%), Perú (2.1%) y Ecuador (2%)⁽³⁾. El Perú presenta un patrón endémico intermedio, existiendo diferencias entre las tres regiones geográficas⁽⁷⁾. En la selva la endemidad es media/alta, 2,5% en la población de Iquitos y hasta 20% en las comunidades indígenas⁽⁸⁾.

Genotipos del VHB

El VHB es diferenciado en diversos genotipos de acuerdo a su secuencia genómica. Se han descrito 10 genotipos (A-J) y más de 30 sub-genotipos^(10,11). En Latinoamérica, predomina el genotipo F, a excepción de Brasil, donde el genotipo A ocupa el primer lugar. El genotipo F tiene 4 sub-genotipos (F1-F4). A su vez el sub-genotipo F1 se divide en variantes F1a y F1b, la primera predomina en América Central, mientras que el F1b predomina en Perú, Argentina y Chile. En nuestro país, en una serie de cien pacientes con HBsAg positivo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, se detectó el genotipo F en todas las muestras analizadas⁽¹⁾.

Manifestaciones clínicas

Hepatitis B Aguda:

El período de incubación del virus es de 2 a 3 meses en promedio, pero puede variar entre 30 a 180 días. Le sigue un periodo prodrómico (pre-ictérico) de síntomas constitucionales como malestar general, fiebre, fatiga, anorexia, náuseas y dolores musculares. Este período dura aproximadamente diez días, tras lo cual los síntomas van remitiendo y aparece coluria e ictericia (fase ictérica que se observa en un tercio de los infectados). Esta fase dura entre 1 a 2 semanas, coincidiendo con la disminución de la viremia y de las aminotransferasas⁽¹⁾.

La falla hepática aguda fulminante es inusual, ocurre en 0.1 - 0.5 % de los casos, y se relaciona con la lisis masiva por mecanismos inmunes de los hepatocitos infectados, lo cual explicaría la ausencia de replicación viral durante su presentación.

Hepatitis B Crónica:

Se define Hepatitis B crónica (HBC) como la persistencia del HBsAg (+) por más de seis meses. En estos casos el curso de la enfermedad es muy variable y dinámico, y en las fases iniciales no hay síntoma alguno de enfermedad. Un tercio de pacientes con HBC desarrollará cirrosis y/o CHC⁽¹⁾.

Historia Natural

El contagio por el VHB se da a través de fluidos corporales contaminados (especialmente sangre y semen) que ingresan al organismo del huésped por vía percutánea o parenteral (transfusiones, puntura con agujas, tatuajes, "piercings"), durante la gestación y el parto y por vía sexual. También se ha descrito presencia del VHB en saliva, secreciones nasofaríngeas, leche materna, orina y secreciones cervicales. Cuando el contagio es de madre a hijo en la fase perinatal, se denomina transmisión vertical, y en 90% de los casos la infección se hace crónica. Si la transmisión ocurre en la infancia (como se ve en zonas endémicas a través de mucosas que no están intactas), la posibilidad de desarrollar cronicidad es del 20 a 50%, mientras que cuando el contagio es en la edad adulta, es del 5 al 10%. La HBC puede progresar a cirrosis, carcinoma hepatocelular y complicaciones propias de la

¹ Jefe de la Unidad de Hígado - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. ² Médico Asistente - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. ³ Médico Residente - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

insuficiencia hepática avanzada. La patogenia del VHB radica en la respuesta inmune que induce en el huésped, específicamente en las células T. El VHB no es citopático, salvo casos de inmunosupresión severa⁽¹⁾. El curso natural de la HBC depende de la interacción del virus y el huésped, distinguiéndose cuatro fases: inmunotolerante (I), inmuoactiva (II), no replicativa (III) y de reactivación (IV) (Tabla 1).

Fase Inmunotolerante (I) o Infección crónica por VHB HBeAg positiva: En esta fase el sistema inmune, aún inmaduro, no reconoce los antígenos del VHB, por lo que "convive" con él; pudiendo durar entre diez a treinta años sobre todo cuando la transmisión fue perinatal y en menores de 5 años. Se caracteriza por la presencia del HBeAg, niveles muy elevados de ADN viral, aminotransferasas normales o discretamente elevadas y una histología hepática con mínima actividad (necroinflamación) y escasa fibrosis.

Fase Inmuoactiva (II) o Hepatitis B crónica HBeAg positiva: El sistema inmune del huésped reconoce los antígenos del VHB y trata de depurarlo del organismo, promoviendo la apoptosis de los hepatocitos infectados. Ello origina una reacción inflamatoria de intensidad variable, que es la que finalmente ocasiona la injuria tisular. Esta fase se caracteriza por la presencia del HBeAg, aminotransferasas elevadas, actividad necroinflamatoria en la biopsia hepática y niveles de ADN viral mayor de 20.000 UI/ml; valores mucho menores que en la fase inmunotolerante y a veces de curso ondulante. El resultado final de esta fase es la seroconversión del HBeAg.

Fase No replicativa (III) o Infección crónica por VHB HBeAg negativa: Una vez alcanzada la seroconversión del HBeAg en la fase anterior, sobreviene la remisión de la actividad viral, expresada por la ausencia del HBeAg, la presencia del anticuerpo contra HBeAg, niveles bajos de ADN viral (menos de 2000 UI/ml o 104 copias/ml), aminotransferasas persistentemente normales e histología sin actividad inflamatoria e incluso mejoría de estadios de fibrosis.

Fase de reactivación (IV) o Hepatitis B crónica HBeAg negativa: Sucede cuando en medio de una fase no replicativa y habiendo logrado la seroconversión del HBeAg, el VHB experimenta una reactivación. Se manifiesta por la

reaparición del HBeAg y en un 20-30% de casos por el desarrollo de variantes mutantes. En esta fase encontramos: HBsAg presente, HBeAg positivo o negativo, ADN con niveles mayores de 2000-20.000 UI/ml, aminotransferasas elevadas y actividad histológica moderada a severa, con grados variables de fibrosis. Se corresponde con la HBC HBeAg negativa. En la etapa de "portador inactivo", la persistencia del cccDNA (DNA covalente circular cerrado) en el núcleo del hepatocito parecería ser el punto de partida para la reactivación viral, desencadenada muchas veces por estados de inmunosupresión.

Actualmente se describe una quinta fase llamada HBsAg negativa, caracterizada por anticuerpos positivos (antiHBc), antígeno de superficie (HBsAg) negativo, con o sin anticuerpos anti-HBsAg detectables. Esta fase también es conocida como infección oculta por VHB. Los pacientes presentan valores normales de transaminasas y frecuentemente carga viral indetectable, sin embargo el ADN-VHB puede ser detectado en el hígado. En este grupo la inmunosupresión puede conllevar a una reactivación.

Si la seroconversión del HBsAg se da previa a la cirrosis, existe un mínimo riesgo de progresión de cirrosis y sus descompensaciones, así como de Carcinoma hepatocelular. Sin embargo, si la seroconversión ocurre luego de presentar cirrosis ya establecida, existe un alto riesgo de Carcinoma hepatocelular⁽²⁷⁾.

Diagnóstico

Existen diversos marcadores serológicos de la infección por el VHB, los cuales nos permiten hacer el diagnóstico y determinar la fase en la que se encuentra la infección, para posteriormente definir la conducta terapéutica (Tabla 2)⁽¹³⁾.

Tratamiento de la Hepatitis B Crónica

Toda persona con infección crónica por VHB es un candidato potencial para el tratamiento. Aquellos que no son candidatos al momento del diagnóstico pueden llegar a serlo en el futuro, debido a la naturaleza dinámica de la HBC⁽²¹⁾.

Tabla 1

Fases de la Historia Natural de la Hepatitis B Crónica					
Fases	HBsAg	Ac HBeAg (+)	ADN-VHB copias/ml	ALT	Histología
Inmunotolerancia	Positivo	Positivo	> 10 ⁶	Normal	Normal o cambios mínimos
Inmuoactividad	Positivo	Negativo, seroconversión Ac, HBeAg(-)	> 10 ⁶	Elevada	Hepatitis crónica
No replicativa	Positivo	Negativo	< 10 ⁶	Normal	Normal o lesiones residuales
Reactivación HC, HBeAg(-)	Positivo	Negativo	≥ 10 ⁶ o ≥ 10 ⁴	Elevada o Normal	Hepatitis crónica

Tabla 2
Marcadores Serológicos del VHB

HBsAg	HBeAg	IgM anti-HBc	IgG anti-HBc	Anti-HBs	Anti-HBe	HBV DNA	Interpretación
Infección Aguda por HBV							
+	+	+				+	Fase temprana
		+				±	Fase de ventana
			+	+	+	-	Fase de ventana
Infección Crónica por HBV							
+	+	+				±	Fase replicativa
+		+				-	Fase no replicativa
+	±				+	+	Exacerbación
+					+	+	Mutantes

Los pacientes deben recibir información sobre la evolución de la enfermedad, opciones de tratamiento y la importancia de la evaluación continua a largo plazo, además todos sus familiares de primer grado y parejas sexuales deben realizarse análisis de marcadores serológicos del VHB (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs) y deben ser vacunados si son negativos para esos marcadores^(22,23).

Antes de iniciar el tratamiento para HBC, se debe realizar una evaluación sobre la actividad de la enfermedad y grado de fibrosis (a través de biopsia y/o métodos no invasivos), carga viral, valor de transaminasas, estado del antígeno e (HBeAg) y comorbilidades, incluidas las coinfecciones por VHD, VHC y/o VIH, hepatopatía alcohólica, autoinmune o metabólica, los cuales son factores de riesgo asociados para desarrollar cirrosis y CHC^(22,24).

Objetivo del tratamiento

El objetivo del tratamiento es mejorar la calidad de vida y la supervivencia mediante la prevención de la progresión de la enfermedad a cirrosis y sus complicaciones y el CHC. Esto se puede conseguir al suprimir la replicación viral de forma sostenida^(16,17,24). Sin embargo, la infección crónica por VHB hasta el momento no puede erradicarse por completo debido a la persistencia del DNA circular covalente cerrado (cccDNA) en el núcleo de los hepatocitos infectados, lo que podría explicar la reactivación del VHB y el desarrollo del CHC posterior a la seroconversión de HBsAg^(21,23).

La respuesta al tratamiento es evaluada en base a la respuesta **virológica** (supresión del ADN VHB a concentraciones indetectables por reacción en cadena de polimerasa (PCR) en tiempo real); **bioquímica** (normalización de la ALT); **serológica** (pérdida de HBeAg y/o HBsAg y seroconversión a anti-HBe o anti-HBs); e **histológica** (disminución de la

actividad necroinflamatoria sin empeoramiento de la fibrosis)^(22,23).

Cabe destacar que el punto de corte exacto del VHB DNA sérico para indicar tratamiento no ha sido completamente establecido, pero la mayoría de autores considera que hay replicación significativa cuando los niveles séricos de VHB DNA son mayores o iguales a 2000 UI/ml. Actualmente la Asociación Europea para el estudio del hígado recomienda tratar a todos los pacientes con cirrosis hepática compensada o descompensada, independientemente de la carga viral⁽²⁷⁾.

Indicaciones de tratamiento

Deben ser tratadas las personas con HBC en las situaciones especificadas en la tabla 3 y 4. También deben recibir tratamiento los pacientes con hepatitis B aguda fulminante, exacerbación aguda severa de la HBC, inmunosuprimidos con hepatitis B oculta (HBsAg negativo con VHB DNA detectable) para evitar la reactivación durante y hasta 6 meses de suspendido la inmunosupresión o quimioterapia^(21,24).

Factores asociados a buena respuesta al tratamiento

Dentro de las principales características asociadas a mejores posibilidades de seroconversión de HBeAg a anti-HBe, tanto con interferón como con análogos de nucleos(t)idos (AN), se destacan⁽²¹⁾:

- Niveles altos de ALT (>3-5 veces el límite normal).
- Niveles bajos de VHB DNA (<10 millones UI/ml).
- Estado inmunológico preservado.
- Ausencia de cirrosis.
- Genotipos A o B (ideales para tratamiento con

Tabla 3	
Situaciones en la que se debe iniciar tratamiento en HBc sin cirrosis	
HBeAg positivo	<p>Fase de inmunotolerancia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ ALT normal ✓ VHB DNA muy elevado (≥ 1 millón de UI/ml). ✓ >30 años^{&} y/o antecedentes familiares de CHC o cirrosis. <p>- Se recomienda biopsia hepática si ≥ F2 se debe tratar** (3).</p>
	<p>Fase inmunoreactiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ ALT elevada ≥ 2 veces LSN.⁺ ✓ VHB DNA > 20.000 UI/ml. <p>- Biopsia hepática opcional.</p>
HBeAg negativo	<p>Fase inmunoreactiva en mutante precore:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ ALT elevada ≥ 2 veces LSN. ✓ VHB DNA >2000 UI/ml. <p>- Biopsia hepática opcional.</p>
	<p>En fase temporal de baja replicación</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ ALT normal con elevación fluctuante. ✓ VHB DNA bajo (<2000 UI/ml) con elevación fluctuante. <p>- Biopsia hepática: Solo si ≥ F2 se debe tratar.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ ALT normal o elevada < 2 veces LSN. ✓ VHB DNA >2000 UI/ml <p>- Biopsia hepática: Solo si ≥ F2 se debe tratar.</p>

European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* (2017).

[&] Persona > de 40 años para la AASLD. ^{**} Se puede usar métodos no invasivos para evaluar grado de fibrosis: Fibroscan ≥ 8 kPa o APRI ≥ 1.5 indican fibrosis significativa. ⁺ TGP elevado < 2 veces el LSN asociado a actividad severa se debe tratar.

- interferón).
- Ausencia de coinfección con virus Delta, VHC o VIH.
- Género femenino.

Tratamientos disponibles

Los agentes terapéuticos aprobados para el tratamiento de adultos con HBC incluye interferón (IFN) estándar o pegilado y análogos de nucleós(t)idos (AN). Estos

medicamentos pueden suprimir la replicación del VHB, disminuir la inflamación hepática y fibrosis, prevenir las complicaciones de la cirrosis y reducir la incidencia de CHC. Sin embargo, no erradican el VHB y tienen bajas tasas de seroconversión del HBeAg y HBsAg⁽²⁴⁾.

La selección debe basarse en la seguridad y la eficacia del fármaco, el riesgo de resistencia a los medicamentos, el costo de la droga y la preferencia del paciente, por ejemplo pacientes jóvenes pueden preferir un curso finito de PEG-IFN en comparación con muchos años de tratamiento con AN⁽²⁴⁾.

Tabla 4

Situaciones en la que se debe iniciar tratamiento en HBC con cirrosis

ADN - VHB	Cirrosis	Estrategia de tratamiento
< 2,000 UI/ml	Compensada	<ul style="list-style-type: none"> • Puede elegir tratar u observar. • Prefiera entecavir o tenofovir.
> 2,000 UI/ml	Compensada	<ul style="list-style-type: none"> • Tratar • Prefiera entecavir o tenofovir. • Terapia por tiempo muy prolongado.
Cualquier nivel	Descompensada	<ul style="list-style-type: none"> • Tratar • Prefiera entecavir o tenofovir. • Peg-interferón contraindicado • Terapia a largo plazo (años o permanente). • Enlistar para trasplante hepático.

Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update.

Interferón Pegilado

Tiene actividad tanto antiviral e inmunomoduladora, que puede conducir a una mayor tasa de seroconversión del HBeAg y HBsAg y la supresión viral más duradera (30% de pacientes después de las 48 semanas de tratamiento)⁽¹⁵⁾.

Ensayos clínicos en fase 3 mostraron que el tratamiento al año con interferón pegilado (PEG-IFN) en pacientes HBeAg positivo resultó en 29% a 32% de seroconversión de HBeAg y 3% a 7% de pérdida de HBsAg, 24 semanas después de la finalización del tratamiento⁽²⁵⁾, sin embargo tiene muchos efectos secundarios, incluyendo síntomas parecidos a influenza, fatiga, supresión de la médula ósea, depresión y exacerbación o desenmascaramiento de enfermedades autoinmunes⁽²²⁾. Se administra por vía subcutánea una vez a la semana a una dosis de 180 µg durante 48 semanas⁽²¹⁾.

Análogos de los nucleós(t)idos

Tienen un efecto inhibitor viral más potente que el interferón y pueden ser usados en pacientes previamente no respondedores a este. Sin embargo, si se suspenden en forma prematura, pueden determinar una rápida reaparición de ADN-VHB y reactivación de la hepatitis⁽²³⁾.

Los AN actualmente aprobados son: lamivudina (LAM), adefovir dipivoxilo (ADV), entecavir (ETV), telbivudina (TBV), tenofovir fumarato de disoproxilo (TDF) y tenofovir alafenamida (TAF). Estos pueden ser clasificados en AN con baja barrera contra la resistencia al VHB (LAM, ADV, TBV) y AN con alta barrera contra la resistencia al VHB (ETV,

TDF, TAF), siendo estos últimos los tratamientos de primera línea recomendados⁽²⁷⁾.

Se administran una vez al día por vía oral. La duración del tratamiento en pacientes con HBeAg positivo, debe mantenerse por lo menos 6-12 meses después de la seroconversión a anti-HBe y HBeAg negativo (terapia de consolidación). En los casos de pacientes con HBeAg negativo, se debe continuar con la terapia de forma indefinida o hasta la seroconversión del HBsAg^(15,22).

Seguimiento de pacientes en tratamiento por HBC

En los pacientes con HBeAg positivo que reciben antivirales orales, se recomienda controlar el perfil hepático, mediciones de carga viral y HBeAg/Anti-HBeAg cada 6 meses. Si están recibiendo adefovir o tenofovir debe controlarse además la creatinina cada 3 meses.

En los pacientes con HBeAg negativo que reciben antivirales orales, se recomienda controlar el perfil hepático y carga viral cada 6 meses, para ver la respuesta al antiviral. Una vez que logren cargas virales indetectables, controlar HBsAg cada 6-12 meses. La duración de la terapia en estos casos no está del todo definida y debemos estar atentos a una elevación de la carga viral durante el tratamiento, lo que sugiere aparición de resistencia al antiviral.

Los pacientes tratados con interferón deben realizarse hemograma y perfil hepático cada 4 semanas y carga viral cada 3 meses. Si inicialmente son HBeAg positivos, dosar HBeAg y

anti-HBeAg cada 6 meses. Se definen “no respondedores” a los que no disminuyen más de 1 log a los tres meses, en cuyo caso deben ser considerados para cambio a análogos de nucleós(t)idos. Son considerados “respondedores” si a los 6 meses presentan una carga viral < 2.000 IU/ml^(16,22). La vigilancia para el CHC debe ser realizada por ultrasonografía y alfa-fetoproteína (AFP), cada 6 meses y preferiblemente cada 3 meses en cirrosis y aquellos con alto riesgo de CHC^(15,16,19).

VHB en el embarazo y lactancia

La hepatitis B durante el embarazo tiene implicancias tanto para la madre como para el producto, debido a las consecuencias que tiene el embarazo sobre el curso de la enfermedad y al riesgo de transmisión de la infección al recién nacido. Puesto que hay medidas preventivas aplicables, se recomienda el tamizaje de HBsAg a todas las mujeres embarazadas durante su control rutinario, independiente de la presencia de factores de riesgo. El diagnóstico de la hepatitis B aguda durante el embarazo es similar al de la mujer no embarazada. El tratamiento es de soporte general y el tratamiento antiviral no es necesario en la gran mayoría de los casos. No se requiere interrupción del embarazo. La posibilidad de transmisión vertical aumenta hasta un 60% cuando la hepatitis B aguda se presenta durante el tercer trimestre de la gestación. La indicación de tratamiento antiviral se reduce fundamentalmente a las pacientes que presentan insuficiencia hepática aguda o hepatitis grave prolongada^(16,26). Antes de las primeras 12 horas luego del parto, debe administrarse al recién nacido la IgHB por vía intramuscular, en dosis de 0,5 ml por una vez y la primera dosis de la vacuna contra la hepatitis B en un sitio diferente al usado para la inyección de IgHB, la segunda dosis debe administrarse al mes y la tercera dosis a los 6 meses de edad. La lactancia no aumenta el riesgo de transmisión del VHB de la madre al hijo que ha recibido IgHB y vacuna al nacer. No se requiere completar la serie de vacunas para iniciar la lactancia. Hay poca experiencia de uso de antivirales orales durante la lactancia, pero los datos disponibles sugieren que el tenofovir se encuentra en concentraciones menores al 2% de la dosis teórica para un recién nacido, con mala absorción oral, por lo que probablemente su uso sea seguro^(16,19,23), sin embargo hay estudios donde no se recomienda la lactancia durante el tratamiento AN⁽²⁶⁾. En el caso de la HBC en gestantes, se aconseja tratar a pacientes con HBsAg positivo y alta carga viral definida como DNA de VHB >200.000 IU/ml y/o enfermedad viral activa (HBeAg positivo o niveles elevados de

ALT y carga viral > 20.000 UI / ml), a partir de las 28 a 32 semanas de gestación. Si el tratamiento con AN se administra tan solo para la prevención de la transmisión perinatal, puede suspenderse después del parto o dentro de los 3 primeros meses. Si la indicación inicial de los antivirales se debía a la alta carga viral y/o enfermedad activa, entonces la medicación puede continuar, siguiendo las directrices actuales para el tratamiento de HBC. Se considera como primera opción de tratamiento en el embarazo al Tenofovir⁽¹⁹⁾.

Pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor

La replicación del VHB es controlada por el sistema inmunitario del huésped. La supresión inmunitaria de cualquier tipo puede llevar a una pérdida del control inmunitario y la ulterior reactivación del VHB, lo que puede derivar en una serie de consecuencias, desde un aumento subclínico del ADN del VHB, hasta la ictericia, e inclusive la enfermedad hepática fulminante y/o fatal. La reactivación se da con mayor frecuencia con la quimioterapia oncológica, pero puede ocurrir con otras terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras (por ejemplo, inmunoterapia selectiva). El agregado de corticoides sistémicos (CS) a los corticoides inhalatorios aumenta el riesgo de reactivación del VHB, especialmente cuando los corticoides sistémicos se administran crónicamente o a dosis altas⁽¹¹⁾.

También puede ocurrir reactivación en pacientes que sean HBsAg negativos pero anti-HBe-positivos (con o sin ADN del VHB oculto), pero se necesita una mayor inmunosupresión. Cuando reaparece el HBsAg se dice que hay una seroconversión inversa. El riesgo parece estar aumentado con rituximab u otras quimioterapias basadas en anti-CD20 probablemente debido a un agotamiento prolongado de las células B. El ADN del VHB puede aumentar incluso antes de que vuelva a aparecer el HBsAg en sangre⁽¹¹⁾.

El tratamiento preventivo con análogos de nucleósido/nucleótido está recomendado en los pacientes HBsAg positivos que vayan a recibir medicación inmunosupresora. El tratamiento debe continuar durante todo el curso de la inmunosupresión y hasta 6-12 meses después, haciendo controles de seguimiento para asegurarse que no aparezcan recaídas de la enfermedad al suspender la terapia antiviral.

Referencias bibliográficas

1. Ferrandiz J, Cabrera C, Paz V. Hepatitis B: epidemiología, clínica e historia natural. *Avances en Hepatología* 2012;16-27.
2. Nelson NP, Easterbrook PJ, McMahon BJ. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. *Clin Liver Dis.* 2016;20(4):607-628.
3. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015;386:1546.
4. 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;30:2212.
5. GBD 2013. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease

- Study 2013. The Lancet 2015;385(9963):117-171.
6. **Papastergiou, V, Lombardi, R, MacDonald, D. et al.** Global Epidemiology of Hepatitis B Virus (HBV) Infection. Curr Hepatology Rep 2015;14:171
 7. **Red Nacional de Epidemiología (RENACE) Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades.** Ministerio de Salud del Perú 2016.
 8. **Cabezas C, Suárez M, Romero G, et al.** Hiperendemicidad de hepatitis viral B y delta en pueblos indígenas de la Amazonía peruana. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2006;23(2):114-22.
 9. **Cabezas C.** Hepatitis viral B y Delta en el Perú: epidemiología y bases para su control. RevPeruMedExp Salud Pública 2007;24(4):378-397.
 10. **Sunbul M.** Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. World J Gastroenterol 2014;20:5427.
 11. **WGO.** Hepatitis B: Guía de la Organización Mundial de Gastroenterología 2015:5-7.
 12. **Alvarado-Mora MV, Pinho JR.** Distribution of HBV genotypes in Latin America. AntivirTher. 2013:18.
 13. **Piscoya A, Cedrón H, Tagle M.** Hepatitis B. Diagnóstico 2007;46(1).
 14. **Bulent Degertekin, Anna SF Lok.** Indications for therapy in hepatitis B. Consensus Development Conference: Management of Hepatitis B, 2008:20-22.
 15. **Yapali S, Talaat N, Lok AS.** Management of Hepatitis B: Our Practice and How It Relates to the Guidelines. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2014;12:16-26.
 16. **Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al.** AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. Hepatology, 2015.
 17. **Natalie Ganem D, Prince A.** Hepatitis B virus infection natural history and clinical consequences. N Engl J Med 2004;350:1118-1129.
 18. **Marcellin P, Gane E, Buti M, 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; 381:468-475.
 19. **Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al.** Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int (2016) 10:1-98.
 20. **Ministerio de Salud.** Guía Clínica de Manejo y Tratamiento de la Infección por Virus de la Hepatitis B (VHB). Santiago: MINSAL, 2013. http://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/03/Guia-clinica-VHB-REV-PK-18-03-2014.pdf.
 21. **Cheinquer H.** Tratamiento actual de la hepatitis B crónica. En: Tagle A, Bussalleu R, editores. Avances en Hepatología 2012. Lima: Imp. Santa Ana SAC; 2012:28-39.
 22. **Trépo C, Chan HL, Lok A.** Hepatitis B virus infection. The Lancet. 2014;384(9959):2053-2063.
 23. **Papatheodoridis G, Buti M, Cornberg M, y col.** Guía de práctica clínica de la EASL: Tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B. Journal of Hepatology 2012;57:167-185.
 24. **Lok AS.** Personalized treatment of hepatitis B. Clinical and Molecular Hepatology 2015;21:1-6.
 25. **Janssen HLA, van Zonneveld M, Senturk H, et al.** HBV 99-01 Study Group. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial. Lancet 2005;365:123-129.
 26. **Lamberth JR, Reddy SC, Pan JJ, Dasher KJ.** Chronic hepatitis B infection in pregnancy. World J Hepatol 2015;7(9): 1233-1237.
 27. **European Association for the Study of the Liver.** EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol (2017).



ALAFARPE
 ASOCIACIÓN NACIONAL DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS
Innovación, Calidad y Ética

CORREO ELECTRÓNICO:
alafarpe@alafarpe.org.pe

WEB:
www.alafarpe.org.pe