

## GUÍA CLÍNICA

# GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

GRUPO COLABORATIVO EN HEPATITIS B:

- Asociación Peruana para el Estudio del Hígado
- Sociedad de Gastroenterología del Perú
- Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales

### RESUMEN

La presente guía establece los criterios técnicos para el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis crónica secundaria a hepatitis viral B con la finalidad de contribuir a reducir la morbimortalidad de esta enfermedad. Da las definiciones para comprender las recomendaciones aquí dadas. Descripción de aspectos epidemiológicos, factores de riesgo asociados; aspectos clínicos y de diagnóstico de la hepatitis crónica por virus B. Se dan las recomendaciones de manejo incluyendo circunstancias especiales tales como el paciente con cirrosis, el paciente con coinfección VIH ó con coinfección con hepatitis C. Las recomendaciones aquí mencionadas se convierten en la guía nacional para el manejo de la Hepatitis crónica por hepatitis B.

**PALABRAS CLAVE:** Hepatitis Crónica; Hepatitis viral B, Guía de manejo, Tratamiento

*Rev. Gastroenterol. Perú; 2011; 31-2: 151-168*

### ABSTRACT

This guide sets out the technical criteria for the diagnosis and treatment of chronic hepatitis secondary to viral hepatitis B. The guide intend to reduce the morbidity and mortality of this disease. The Guide give practical definitions to help understand the terminology, describe epidemiology, risk factors, and clinical aspects and the diagnosis of chronic hepatitis B. Finally the guide give recommendations for the management including special circumstances such as patients with cirrhosis, patients coinfectd with HIV or coinfectd with hepatitis C. The recommendations of the guide become the national guide for the management of chronic hepatitis B

**KEYWORDS:** chronic hepatitis, viral hepatitis B, User Guide, Treatment

\* Integrantes del grupo colaborativo de la guía Nacional de Hepatitis B al final del artículo.

- 1 HBsAg: Antígeno de Superficie
- 2 HBeAg: Antígeno E
- 3 Anti-HBe: Anticuerpo contra el antígeno E
- 4 ADN-VHB: Acido desoxirribonucleico del virus de hepatitis B, también denominada carga viral del virus B.

## I. FINALIDAD

Contribuir a la reducción de la morbimortalidad por Hepatitis Crónica.

## II. OBJETIVO

La Guía de Práctica Clínica tiene el propósito de establecer los criterios técnicos para la prevención, diagnóstico, tratamiento y control de la Hepatitis Crónica.

## III. AMBITO DE APLICACIÓN

El presente manual es de aplicación a nivel nacional.

## IV. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HEPATITIS CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

### 4.1. NOMBRE Y CÓDIGO

CEI: B18 Hepatitis Crónica por Virus B,

### 4.2. OTROS NOMBRES

CEI: B18.1 Hepatitis Crónica Tipo B Sin Agente Delta Sin Coma Hepático

CEI: B18.0 Hepatitis Crónica Tipo B Con Agente Delta Sin Coma Hepático

## V. CONSIDERACIONES GENERALES

### 5.1 DEFINICIÓN

La Hepatitis Crónica por Virus B es una enfermedad del hígado causada por la infección persistente del virus B (VHB) que se prolonga más allá de los 6 meses. De acuerdo al tipo de virus se subdivide de la siguiente manera:

**a. Hepatitis B crónica HBeAg positivo** (también denominada “variante salvaje del VHB”): Está definida por la presencia de HBsAg<sup>1</sup>, HBeAg<sup>2</sup> y ausencia de Anti-HBe<sup>3</sup>. En estos casos el ADN-VHB<sup>4</sup> está presente a altos niveles (>10<sup>6</sup>). Usualmente se da en los primeros años de infección.

**b. Hepatitis B crónica HBeAg negativo**, ocurre en dos situaciones, ya sea que existan mutaciones a nivel del core promotor o del precore, y se caracteriza por HBsAg positivo, HBeAg negativo, Anti-HBe positivo y presencia de ADN-VHB en nivel bajo (<10<sup>6</sup>). Usualmente se da en fases avanzadas de la infección crónica.

#### 5.1.1. Glosario de Términos

**Estado de Portador Inactivo:** Infección persistente del hígado sin actividad necro-inflamatoria significativa, pero

con presencia del HBsAg (antígeno de superficie, antes llamado antígeno australiano). Se caracteriza por:

- HBsAg (+) > 6 meses.
- HBeAg (-) y Anti-HBe (+)
- ADN-VHB sérico < 2,000 UI/ml (10,000 copias/ml)
- Niveles persistentemente normales de transaminasas
- Biopsia hepática con ausencia de inflamación significativa.

**Hepatitis B resuelta:** Es aquella condición en la que hay evidencia de infección antigua y curada por VHB. Se caracteriza por transaminasas normales así como por presencia de Anticore total positivo y Anti-HBs5 positivo.

**Exacerbación aguda:** Condición en la que un paciente con hepatitis crónica sin elevación de transaminasas, de manera súbita presenta un cuadro clínico y bioquímico consistente con hepatitis aguda. Las transaminasas se elevan más de dos veces sobre el nivel basal.

**Reactivación de Hepatitis B:** Es aquella condición en la que un paciente en fase de portador crónico inactivo, súbitamente presenta replicación viral importante asociado a daño hepatocelular el que se caracteriza por elevación mayor de 10 veces del límite normal o más de 2 veces del valor basal de las transaminasas.

**Aclaramiento del HBeAg:** Es la condición en que ocurre pérdida serológica del HBeAg en una persona previamente positiva al mismo.

**Seroconversión del HBeAg:** Es la condición en que ocurre pérdida serológica del HBeAg y aparición del Anti-HBe en una persona con HBeAg positivo y Anti-HBe negativo.

**Seroreversión del HBeAg:** Reaparición del HBeAg en una persona quien era HBeAg negativo y anti-HBe positivo.

### 5.2. ETIOLOGÍA

Es causada por el VHB, que es un virus ADN clasificado dentro de la familia Hepadnaviridae. Existen ocho genotipos (A, B, C, D, E, F, G, H), los cuales se distribuyen de forma desigual geográficamente en el mundo. En el Perú predomina el genotipo F.

### 5.3. FISIOPATOLOGÍA

Una vez producida la infección aguda, bajo ciertas condiciones relacionadas con el control de la inmunidad ocurre persistencia viral, y se detecta HBsAg por más de 6 meses. Las personas que tienen un sistema inmunológico deficiente (recién nacidos, inmunosuprimidos: personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, enfermedades reumatológicas, insuficiencia renal crónica terminal, pacientes oncológicos y con trasplante de órganos o tejidos) tienen mayor riesgo de ir a la cronicidad.

## 5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Se estima que a nivel mundial más de 2.000 millones de personas han sido infectadas por el virus de la Hepatitis B, y que de ellos más de 300 millones son portadores crónicos. Un 25% muere por consecuencia directa de la enfermedad, ya sea por cirrosis, hepatitis crónica activa o cáncer hepático primario. El 80% de los casos de hepatocarcinoma registrados en todo el mundo tienen como causal al VHB; el que según la OMS es la segunda causa de cáncer en seres humanos, luego del tabaco.

El Perú se encuentra ubicado entre los países de endemicidad intermedia para el VHB. (Cuadro 1). Sin embargo, varios estudios indican que las prevalencias locales son significativamente diferentes entre las regiones y aún dentro de ellas en los diferentes poblados. Así en la selva del Perú la endemicidad se encuentra entre media y alta con prevalencias que van del 2,5% en población de Iquitos, hasta el 20% en población nativa. En la Costa la prevalencia fluctúa entre 1 y 3,5%. En la sierra los estudios son coincidentes en cuanto a la prevalencia en esta región, siendo baja en las localidades de la vertiente occidental de los Andes, y de media a alta en valles interandinos de la vertiente oriental de los Andes, siendo particularmente alta en los valles interandinos de Huanta y Abancay, ubicados cerca a los 2,400 metros sobre el nivel del mar.

Cuadro 1. Niveles de Endemicidad de la infección por el VHB

Endemicidad	Baja	Intermedia	Alta
Prevalencia HBsAg	< 1%	2 - 7%	> 8%
Prevalencia Anti-HBc	< 15%	15 - 40%	> 40%
Infección neonatal	Rara	no común	Común
Infección Infantil	Rara	no común	Común
Distribución geográfica	Norte América Europa Occidental Australia Sudamérica (cono sur)	Europa Oriental Mediterráneo Oriente Medio América Central Sudamérica	Sudeste Asiático China, África Islas del Pacífico Oriente Medio Región Amazónica (Sudamérica)

In: Report of the PAHO Workshop on Viral Hepatitis Pre-Meeting to the 10th Annual Meeting of the EPI/Polio TAG March 15, 1992 Rio de Janeiro, Brazil.

## 5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

### 5.5.1. Medio Ambiente:

- En áreas de alta endemicidad, la transmisión horizontal es la forma más frecuente de infección.
- Si la infección se da en recién nacidos y menores de 5 años, la probabilidad de que esta progrese a la cronicidad es  $\geq 90\%$ .

### 5.5.2. Estilos de Vida:

- Adicción a drogas ilícitas, sobre todo las de uso por vía

endovenosa

- Trabajadores(as) sexuales
- Conducta sexual de riesgo

### 5.5.3. Antecedente de otras enfermedades o condiciones de salud:

- Múltiples transfusiones
- Pacientes sometidos a terapia inmunosupresora (quimioterapia por ejemplo)
- Trasplantados de órganos y tejidos
- Pacientes en hemodiálisis

## VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

### 6.1. CUADRO CLÍNICO

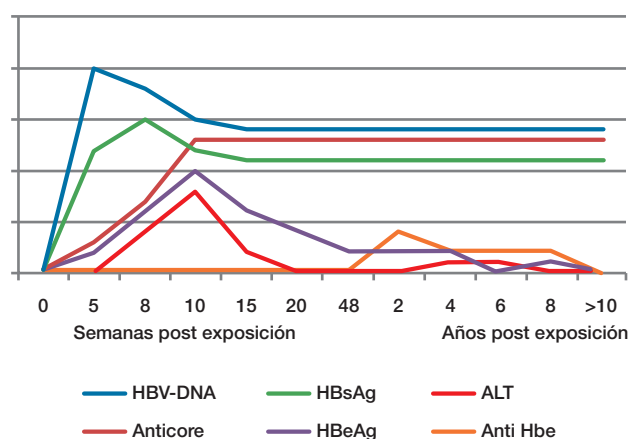
#### 6.1.1. Signos y Síntomas

La forma crónica es generalmente asintomática, ocasionalmente pueden presentarse síntomas generales: astenia, hiporexia, dispepsia, intolerancia al alcohol. Cuando la infección progresa a cirrosis se pueden presentar: eritema palmar, circulación colateral, ictericia, ascitis y edemas. En algunas ocasiones el paciente puede debutar como una hepatitis aguda o con presencia de tumor en el hígado (carcinoma hepatocelular).

#### 6.1.2. Interacción Cronológica

Para considerar el diagnóstico de hepatitis crónica B deben haber transcurrido seis meses del episodio agudo si este hubiera sido reconocido como tal. Sin embargo, en la mayoría de casos no hay antecedente de un cuadro clínico de hepatitis aguda, por lo que el hallazgo de HBsAg en un paciente asintomático se considera como marcador de hepatitis crónica. En casos de encontrar signos y síntomas de cirrosis o cáncer de hígado esto indica que el tiempo de infección ha sido prolongado (10 o más años).

#### 6.1.3. Gráfico 1. Evolución de los marcadores virales y ALT<sup>6</sup> en hepatitis crónica B



5 Anti-HBs: Anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de hepatitis B.

## 6.2. DIAGNÓSTICO

### 6.2.1. Criterios de Diagnóstico:

El diagnóstico de hepatitis crónica B está dado por la presencia del HBsAg por más de seis meses, siendo las situaciones habituales en que debe sospecharse este diagnóstico las siguientes:

1. Hallazgo casual de alteración de pruebas de función hepática
2. Seguimiento de un paciente con hepatitis B aguda reciente
3. Antecedente de contacto con persona portadora de infección crónica por virus B
  - a. Madre portadora de virus B
  - b. Pareja sexual portadora de virus B
  - c. Puntura accidental con material potencialmente contaminado
  - d. Adicción a drogas ilícitas
  - e. Proceder de una zona geográfica de alta prevalencia para hepatitis B
  - f. Antecedente de hepatitis aguda de causa no precisada
4. Hallazgo de tumoración hepática

### 6.2.2. Diagnóstico Diferencial

1. Hepatitis crónica por el virus C
2. Hepatopatía autoinmune (incluye hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria)
3. Hepatitis tóxica

## 6.3. EXÁMENES AUXILIARES

### 6.3.1. De Patología Clínica:

Se solicitarán los siguientes exámenes de laboratorio:

1. HBsAg cuantitativo
2. HBeAg
3. Anticore
4. Anti-HBe.
5. TGP
6. ADN-VHB a través de PCR6 en tiempo real
7. Determinación del genotipo del VHB

### 6.3.2. De Imágenes

Ecografía abdominal: Útil para evaluar la presencia de cirrosis hepática y/o la de carcinoma hepatocelular. Una ecografía normal no descarta hepatitis crónica.

### 6.3.3. Biopsia Hepática

Se recomienda realizar biopsia hepática para decidir

inicio de tratamiento en las siguientes circunstancias:

1. Pacientes que después de un periodo de 3-6 meses persisten HBeAg positivo, con ADN-VHB mayor de 20,000 UI/mL ( $10^5$  copias /ml) y niveles elevados de TGP por debajo de 2 veces el valor normal.
2. También se recomienda la biopsia hepática en las siguientes situaciones:
  - Pacientes varones mayores de 40 años, sin cirrosis, independientemente del nivel de TGP
  - Historia familiar de carcinoma hepatocelular.
  - Cuando se tienen dudas sobre la existencia de comorbilidad hepática.

Si la biopsia de hígado muestra fibrosis  $\geq$  F2 (clasificación de METAVIR) o inflamación moderada  $\geq$  A2 (METAVIR) se debe considerar iniciar tratamiento. Ver Anexos 4 y 5.

## 6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

### 6.4.1. Medidas generales y preventivas

- a. Evitar el consumo de alcohol
- b. Evitar sobrepeso (especialmente si el IMC es mayor de 29)
- c. Uso controlado de fármacos potencialmente hepatotóxicos e inmunosupresores.
- d. Manejo adecuado de otras comorbilidades si existieran (diabetes, hiperlipidemia, coinfecciones con otros virus hepatotropos).
- e. Vacunación contra la hepatitis A en los susceptibles.

### 6.4.2. Terapéutica

#### 6.4.2.1. Tratamiento Específico

Tributarios de Tratamiento: Definido por el especialista: Gastroenterólogo o Infectólogo con experiencia en el manejo de enfermedades hepáticas y uso de medicación antiviral e inmunomoduladora desde el tercer nivel de atención.

#### Cuadro 2. Criterios para terapia antiviral en Hepatitis Crónica HBeAg positivo y Hepatitis Crónica HBeAg negativo

HBeAg positivo	HBeAg negativo
TGP mayor 2 veces normal ADN mayor 20,000 UI/ml	TGP elevado ADN mayor de 2,000 UI/ml
En caso de Cirrosis Hepática dar tratamiento siempre y cuando sea detectable la Carga Viral (ADN-VHB) independiente del nivel.	En caso de Cirrosis Hepática dar tratamiento siempre y cuando sea detectable la carga viral (ADN-HVB) independiente del nivel.

### 6.4.2.2. Tipos de Tratamiento

Existen dos tipos de tratamiento anti-VHB:

**1. Interferon Pegilado alfa 2a 180 µgr.** Este fármaco es un inmunomodulador con propiedades antivirales. Se utiliza en adultos por un tiempo finito de 48 semanas.

**2. Antivirales:** Son fármacos que impiden la replicación viral al interferir en su ciclo vital, de modo tal que el virus no puede realizar más copias de sí mismo. Estos fármacos se toman una vez al día por vía oral. El tiempo de terapia depende del tipo de virus B (HBeAg negativo o positivo) y de la seroconversión del HBeAg. En casos de que la infección sea por la variante HBeAg+, la terapia debe mantenerse por lo menos 6 meses después de la seroconversión a anti-HBe (+) y HBeAg (-)

En los casos de infección por la variante HBeAg (-) se tendrá que seguir la terapia de forma indefinida o hasta la seroconversión del HBsAg.

Actualmente en el mercado peruano existen tres fármacos orales anti-VHB:

- I. Lamivudina, aprobado en 1989
- II. Entecavir, aprobado en 2005
- III. Tenofovir, aprobado en 2008

### 6.4.2.3. Estrategias de tratamiento

Actualmente se disponen de dos estrategias de tratamiento:

#### A. Tratamiento con Interferon Pegilado alfa 2a 180 µgr.

- Es un fármaco con propiedades antivirales e inmunomoduladoras.
- Viene en presentación de ampollas de aplicación subcutánea (SC).
- Las ampollas necesitan ser conservadas en refrigeración entre 2-8°C. Por ningún motivo deben ser congeladas ya que pierden toda su actividad en esas condiciones. La solución reconstituida dura máximo 24 horas en refrigeración, (2-8°C, sin congelar). Pasado este tiempo debe descartarse.
- El IFN Pegilado alfa 2a se aplica a la dosis de 180 µgr vía subcutánea cada semana por 48 semanas.
- Efectos adversos: Síntomas pseudogripales luego de cada inyección (fiebre, mialgias, cefalea), astenia, alopecia hasta efectos más serios como leucopenia, neutropenia, plaquetopenia, depresión mayor que puede llegar al suicidio, hipo o hipertiroidismo, anemia, trastornos neurológicos (temblores, parestesias), diarrea entre otros. Aunque el tratamiento es ambulatorio, necesita ser monitorizado. Ver Anexo 1.
- Las dosis se regulan en base a la función renal del pa-

ciente, si bien no hay estudios específicos en VHB, se administrara 135 µgr. vía SC una vez por semana tal como se ha administrado en casos de infección crónica por VHC. Ver anexo 2.

El uso de Interferon está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Cirrosis con manifestaciones de hipertensión portal clínicamente significativa: varices de esófago, ascitis, ictericia y encefalopatía y deterioro funcional hepático
- Plaquetas < 70,000/mm<sup>3</sup>
- Neutrófilos < 1,500/mm<sup>3</sup>
- Cardiopatía grave
- Neoplasia de cualquier tipo
- Diabetes mellitus insulino dependiente no controlada
- Psoriasis
- Depresión mayor
- Adicción a alcohol y drogas ilícitas
- Síndrome convulsivo no controlado
- Gestante (la mujer en edad fértil deberá usar un método anticonceptivo durante todo el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo. En el caso del varón que recibe tratamiento, esta recomendación se aplica a su pareja.
- Enfermedades autoinmunes
- Hipersensibilidad a alguno de los componentes conocidos del fármaco.
- Antecedente de tratamiento previo con Interferón sin respuesta.

#### B. Tratamiento con antivirales orales (análogos nucleósidos/nucleótidos):

- Son fármacos que ayudan a controlar la replicación del VHB pues interfieren en su ciclo vital, de modo que el virus no puede realizar más copias de sí mismo.
- Estos fármacos vienen en la presentación de tabletas para su administración vía oral, una vez al día.
- Las tabletas deben conservarse en el envase bien cerrado a una temperatura de 25°C, con un rango permitido entre 15-30°C.
- La dosis se regula en base a la función renal del paciente.
- La duración del tratamiento dependerá de la negativización de la carga viral y de la seroconversión del HBeAg según el tipo de virus B que se decida tratar.

#### 1. Entecavir (ETV)

- Se administra a dosis de 0,5 mg/día para pacientes con variante HBeAg positivo, y 1mg/día para los que tienen infección con la variante HBeAg negativo.
- Tiene elevada potencia en la reducción de la carga viral y una alta barrera genética. A 6 años de tratamiento se reporta resistencia en 1,2% de pacientes sin tratamiento previo.
- En pacientes que han recibido previamente Lamivudina

sin respuesta virológica, se registra resistencia de hasta 7% en el primer año de tratamiento (resistencia cruzada).

- Mínimos efectos colaterales. Prácticamente está exento de efectos colaterales, aunque en raros casos se ha descrito acidosis láctica.
- Tener en consideración la reducción de dosis en falla renal (Anexo 2).

## 2. Tenofovir (TNF)

- Se administra por vía oral a dosis de 300mg. al día.
- Es la droga de elección en casos de resistencia a Lamivudina.
- Tiene alta barrera genética, y en estudios a 2 años de seguimiento no se ha reportado resistencia viral. Sin embargo, aun no se cuenta con estudios de seguimiento a largo plazo ya que la droga es relativamente nueva.
- Bien tolerada, el efecto adverso de mayor importancia que se ha reportado es la falla renal.
- En caso de que el paciente tenga algún grado de insuficiencia renal, debe corregirse la dosis según la tabla correspondiente (Ver Anexo 2).
- La farmacocinética de Tenofovir no ha sido evaluada en pacientes con Depuración de Creatinina <10mL/min sin Hemodiálisis; por lo tanto, no se recomienda.

## 3. Lamivudina (LMV)

- Se administra por vía oral a dosis de 100mg/día.
- Tiene alta potencia antiviral pero baja barrera genética. En estudios de seguimiento a 5 años de tratamiento, el 70% desarrolla resistencia.
- Tiene mínimos efectos colaterales, por lo que es bien tolerada.

El análisis comparativo de los medicamentos que se utilizan en la terapia de la hepatitis crónica B se muestra en el anexo 3.

### C.- Hepatitis Crónica Viral B: HBeAg positivo Sin Cirrosis o con Cirrosis Compensada

El tratamiento está indicado si se cumplen las siguientes condiciones:

1. Niveles de ADN-HVB  $\geq 20,000$  UI/mL ó  $10^5$  copias/ml
2. Niveles de TGP persistentemente elevados (más de 2 veces el valor superior normal) por un período de 3 a 6 meses.

#### Pautas de seguimiento antes de tratar:

El paciente que no es tributario de tratamiento debe ser controlado periódicamente mediante exámenes de TGP y HBeAg:

1. Cada 6 meses, si tiene valores previos de TGP persistentemente normales.

2. Cada 3 meses si sus niveles de TGP son oscilantes o están entre 1-2 veces el valor normal.
3. El marcador HBeAg debe ser verificado cada 12 meses.
4. Si la biopsia de hígado muestra fibrosis  $\geq$  F2 (clasificación de METAVIR) o inflamación moderada  $\geq$  A2 (METAVIR) se debe considerar iniciar tratamiento. Ver Anexos 4 y 5.

En aquellas circunstancias en las cuales la biopsia hepática este indicada pero sea logísticamente o técnicamente imposible de realizar, se deberá proceder al tratamiento con el antiviral de elección según las condiciones logísticas y el estado del paciente.

### **Metas del tratamiento de la infección por el VHB HBeAg positivo**

El objetivo ideal es la erradicación del HBsAg con la aparición del anticuerpo Anti-HBs. Sin embargo ya que esto se consigue en la minoría de pacientes (1-3%), el objetivo práctico en estos casos en la actualidad es la NEGATIVIZACIÓN DE LA CARGA VIRAL DEL VIRUS B determinada mediante un método diagnóstico altamente sensible, así como la desaparición del HBeAg con aparición del Anti HBe (seroconversión del HBeAg).

### **Elección de la estrategia de tratamiento**

Se consideran tratamientos de primera línea en estos pacientes:

- Interferon Pegilado alfa 2a 180  $\mu$ gr
- Entecavir
- Tenofovir
- **Lamivudina** no se considera de primera elección por sus elevadas tasas de resistencia.

Se puede elegir cualquiera de los fármacos mencionados y la decisión deberá incluir un análisis individualizado de la eficacia, seguridad y barrera genética (tasa de resistencia).

El Interferon Pegilado alfa 2a tiene la ventaja de tener una duración finita (48 semanas). El candidato ideal es el paciente joven, sin cirrosis, con carga viral por debajo de  $10^7$  UI/ml, genotipo A ó B, HBeAg positivo y con TGP elevada en más de 3 veces el valor normal. Previamente deberá hacerse un estudio minucioso descartándose comorbilidades que pudiesen agravarse durante su uso, teniendo en cuenta la lista de efectos adversos y contraindicaciones del fármaco.

Es importante tener en cuenta que esta estrategia necesita entrenamiento en la aplicación subcutánea de las ampollas (de preferencia por el mismo paciente para evitar contagio por puntura) y facilidades para el almacenamiento refrigerado de las mismas. Si existen dudas sobre el cumplimiento de estas condiciones, no se considera un candidato idóneo para recibir Interferon.

Los pacientes que tienen contraindicaciones o alto riesgo de no tolerar o no poder cumplir con la terapia con Interferon, o que ya la han recibido sin respuesta, son tributarios de recibir Tenofovir o Entecavir.

Asimismo se preferirá Tenofovir en los pacientes que hayan recibido previamente Lamivudina.

Se preferirá Entecavir en los pacientes con enfermedad renal conocida, comorbilidad (diabetes mellitus, hipertensión arterial, historia conocida de Glomerulopatía) o necesidad de uso de fármacos que predisponen a desarrollar nefropatía.

Aquellos pacientes con depuración de creatinina < 60% deberán iniciar tratamiento con Entecavir.

### Monitoreo durante el Tratamiento con Interferon Pegilado alfa 2a

- Antes de iniciar el tratamiento se deberá efectuar una visita basal que incluya anamnesis, examen físico y exámenes auxiliares que incluyen hemograma completo, perfil hepático, alfafetoproteína (AFP), ecografía abdominal, valores de hormonas tiroideas (TSH, T3 y T4), glucosa y creatinina.
- Es importante contar con niveles basales de TGP y ADN-VHB.
- Las visitas deben ser 1 vez por semana durante el primer mes de terapia y luego mensuales.
- Cada visita incluirá una anamnesis minuciosa (investigando sobre la presentación de efectos colaterales), examen físico y de laboratorio: hemograma, recuento de plaquetas y TGP.
- Se efectuará controles de carga viral en la semana 12, 24, 48 (tercero, sexto y decimosegundo mes de terapia), y a los 6 meses después de haber recibido la última dosis del fármaco.
- Se solicitará los marcadores HBeAg y Anti HBe en las semanas 24 y 48 de tratamiento, así como a los 6 meses después de terminar el tratamiento.
- Si en la semana 12 la carga viral ha disminuido en < 1log 10 UI/ml, se considera que existe AUSENCIA DE RESPUESTA PRIMARIA (también llamada Falla Primaria). En este caso el medicamento debe suspenderse y se iniciará Tenofovir o Entecavir en su lugar.
- Si en la semana 24 la carga viral está < 2,000 UI/ml se considera que existe RESPUESTA VIROLÓGICA.
- Si luego de 6 meses de la última dosis de Interferon el control de carga viral es indetectable, se considera RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA.
- Si además se ha logrado la seroconversión del HBeAg, el tratamiento se considera exitoso.
- Se solicitará el HBsAg 24 semanas (6 meses) después de la seroconversión del HBeAg.

### Monitoreo durante el Tratamiento con Antivirales orales

- Antes de iniciar el tratamiento se deberá efectuar una visita basal que incluya anamnesis, examen físico y exámenes auxiliares que incluyen AFP, ecografía abdominal, hemograma completo, glicemia, urea y creatinina.
- Es imprescindible contar con niveles de TGP, marcadores de replicación viral y ADN-VHB basales.
- Las visitas deben ser cada mes hasta el sexto mes y

luego controles cada 3 meses.

- Cada visita incluirá anamnesis y examen físico minuciosos, así como exámenes de laboratorio: Hemograma, TGP y creatinina. En el caso de Tenofovir se agregará además urea, depuración calculada de creatinina y examen de orina simple.
- En caso de aparecer alteraciones en la función renal con el uso de Tenofovir, se suspenderá el mismo y se iniciará tratamiento con Entecavir. (Anexo 2: ajuste en disfunción renal).
- Se efectuará controles de carga viral en la semana 12, 24 y 48 de tratamiento.

### Respuesta a Tratamiento

- Si en la semana 12 la carga viral ha disminuido en < 1log 10 UI/ml, se considera que existe una **AUSENCIA DE RESPUESTA PRIMARIA**. En estos casos se debe agregar otro fármaco con alta barrera genética (Entecavir o Tenofovir).
- Si en la semana 48 la carga viral es indetectable por PCR en tiempo real, se considera que existe **RESPUESTA VIROLÓGICA AL FINAL DEL TRATAMIENTO** y las posibilidades de lograr seroconversión del HBeAg son altas. Se continúa tratamiento.
- Si en la semana 48 la carga viral ha disminuido más de 1log<sup>10</sup> UI/ml pero continúa detectable se considera una **RESPUESTA VIROLÓGICA PARCIAL**. Se recomienda agregar otro fármaco de alta barrera genética (Entecavir o Tenofovir).
- A partir de la semana 48 de tratamiento los controles de carga viral serán cada 6 meses.
- Si se detecta una elevación > 1log UI/ml con respecto al nivel más bajo reportado para el paciente se considera que existe una **RECAIDA VIROLÓGICA**. En este caso está indicada la genotipificación (análisis de resistencia). Se debe evaluar que exista un adecuado cumplimiento de la medicación. Si la adherencia al tratamiento es adecuada, lo más probable es que se esté generando resistencia al antiviral empleado. Se recomienda agregar otro antiviral oral de alta barrera genética.
- Se procurará mantener valores de carga viral indetectable para así disminuir las posibilidades de aparición de resistencias.
- El tratamiento se continúa hasta 6 meses después de haber conseguido la seroconversión del HBeAg (desaparición del HBeAg y aparición del Anti HBe).
- La tasa de seroconversión del HBeAg aumenta en relación directa con el tiempo de terapia.

Cuadro 3: Resumen de las recomendaciones para el manejo de la hepatitis crónica B HBeAg positivo

RECOMENDACIONES EN PACIENTES CON VHB HBeAg POSITIVO		
ADN VHB*	TGP	Estrategia
< 10 <sup>5</sup> copias/ml (< 20,000UI/mL)	Normal/ Elevada	No tratar Control de TGP cada 6 meses y considerar tratamiento si se eleva el nivel de TGP y el ADN-VHB se encuentra positivo. Considerar tratamiento si se tiene biopsia que muestre daño hepático considerable.

$\geq 10^5$ copias/ml ( $\geq 20,000$ UI/ml)	Menor o igual de 2 veces el valor superior normal ( $\leq 2$ VN)	Baja eficacia de los tratamientos actuales Observación. Control de TGP cada 3-6 meses. Considerar tratamiento si se eleva. Considerar biopsia hepática si: TGP se mantiene entre 1-2VN, en un varón > 40 años y si hay historia familiar de CHC. Tratar si biopsia hepática reporta fibrosis $\geq F2$ y/o Actividad $\geq 2$ . Tratamientos de primera línea: Interferon Pegilado, Tenofovir o Entecavir
$\geq 10^5$ copias/ml ( $\geq 20,000$ UI/ml)	Más de 2 veces el valor superior normal ( $>2$ VN)	Observar 3-6 meses con nuevos controles de TGP. Tratar si no aparece seroconversión espontánea de HBeAg. Tratar inmediatamente si existe ictericia o descompensación clínica. Tratamientos de primera línea: Interferon Pegilado, Tenofovir o Entecavir. Duración: Interferon Pegilado alfa 2a: 48 semanas Tenofovir o Entecavir: mantener terapia al menos hasta 6 meses después de haberse logrado la seroconversión del HBeAg (HBeAg negativo y Anti HBeAg positivo) y luego suspenderlo.
Detectable* independiente del nivel encontrado	CIRROSIS	Compensada: Tratar si ADN-VHB es detectable por PCR en tiempo real, incluso con valores bajos para evitar resistencia y exacerbaciones virales. Se preferirá antivirales orales: Entecavir o Tenofovir. Agregar un segundo antiviral si la carga viral aún es detectable en la semana 48 de tratamiento. Descompensada: Coordinar tratamiento con centro Especializado. Usar antivirales orales: Entecavir (Tenofovir en caso resistencia a Lamivudina)
Indetectable	CIRROSIS	Compensada: No tratar. Controles cada tres meses. Descompensada: Referir para Centro de alto nivel de especialización.
* Medido por técnica de PCR en tiempo real		

#### D.- Hepatitis Crónica Viral B: HBeAg negativo. Sin Cirrosis y/o Con Cirrosis Compensada.

Para el tratamiento se debe tener en cuenta los siguientes criterios:

Niveles de ADN-VHB  $\geq 2,000$  UI/mL ó  $10^4$  copias/ml

Niveles de TGP persistentemente elevados (más de 2 veces el valor superior normal) por un período de 3 meses.

##### Pautas de seguimiento antes de tratar:

- El paciente que no es tributario de tratamiento debe ser controlado periódicamente mediante exámenes de TGP y HBeAg:
  - Cada 6 meses, si tiene valores previos de TGP persistentemente normales.
  - Cada 3 meses si sus niveles de TGP son oscilantes o están entre 1-2 veces el valor superior normal.
- El marcador HBeAg debe ser verificado cada 12 meses.
- Se recomienda determinar los niveles de ADN-VHB cada 6 meses en caso de TGP normal.
- Se recomienda realizar biopsia hepática para decidir inicio de tratamiento en las siguientes circunstancias:
  - ADN-VHB  $\geq 10^4$  copias ó  $\geq 2,000$  UI/ml y TGP menos de 2 veces el valor superior normal.

- ADN-VHB  $\geq 10^3$  copias/ml y  $< 10^4$  UI/ml con TGP elevada.
- Cuando se tienen dudas sobre la existencia de comorbilidad hepática.

Si la biopsia de hígado muestra fibrosis ( $\geq F2$ , clasificación histológica de METAVIR) o inflamación moderada a severa ( $\geq A2$ , METAVIR) se debe considerar iniciar tratamiento.

##### **Metas del tratamiento de VHB HBeAg Negativo**

El objetivo ideal es la erradicación del HBsAg con la aparición del anticuerpo Anti HBs. Sin embargo ya que esto se consigue en la minoría de pacientes (1%), el objetivo práctico en este grupo de pacientes es mantener la carga viral, medido por técnica de PCR en tiempo real en niveles indetectables.

##### **Elección de la estrategia de tratamiento**

Se consideran tratamientos de primera línea en estos pacientes: Interferon Pegilado alfa 2a, Entecavir y Tenofovir.

Se puede elegir cualquiera de los fármacos mencionados y la decisión deberá incluir un análisis individualizado de la eficacia, seguridad y barrera genética (tasa de resistencia).

El Interferon Pegilado alfa 2a tiene la ventaja de tener una duración definida (48 semanas). El candidato ideal es el paciente joven, sin cirrosis, con carga viral por debajo de  $10^7$  UI/ml, genotipo A ó B, HBeAg positivo y con transaminasas elevadas en más de 3 veces el valor normal.

Si se elige Interferon Pegilado alfa 2a, previamente se hará un estudio minucioso descartándose comorbilidades que puedan agravarse durante su uso, teniendo en cuenta la lista de efectos adversos y contraindicaciones del fármaco. Anexo 1.

Es importante tener en cuenta que esta estrategia necesita entrenamiento en la aplicación subcutánea de las ampollas (de preferencia por el mismo paciente para evitar transmisión por puntura accidental) y facilidades para el almacenamiento refrigerado de las mismas. Si existen dudas sobre el cumplimiento de estas condiciones, no se considera un candidato idóneo para recibir Interferon Pegilado alfa 2a.

Los pacientes que tienen contraindicaciones o alto riesgo de no tolerar o no poder cumplir con la terapia con Interferon Pegilado alfa 2a, o que ya la han recibido sin respuesta, son tributarios de recibir antivirales orales: Tenofovir o Entecavir.

Se preferirá Tenofovir en los pacientes que hayan recibido previamente Lamivudina.

Se preferirá Entecavir en los pacientes que hayan recibido previamente Adefovir y/o aquellos pacientes con enfermedad renal conocida, comorbilidad o necesidad de uso de

fármacos que predisponen a desarrollar nefropatía.

### Monitoreo durante el Tratamiento con Interferon Pegilado alfa 2a

- Antes de iniciar el tratamiento se deberá efectuar una evaluación inicial que incluya anamnesis, examen físico y exámenes auxiliares tales como AFP, ecografía abdominal, hemograma, hormonas tiroideas, glucosa y creatinina.
- Se debe contar con los niveles basales de TGP y ADN-VHB.
- Los controles deben ser una vez por semana durante el primer mes de terapia y luego mensuales.
- Cada visita incluirá una anamnesis minuciosa (investigando la aparición de efectos adversos), examen físico y de laboratorio (hemograma completo, TGP, albumina, glucosa, creatinina, triglicéridos).
- Se efectuará controles de carga viral en la semana 12, 24, 48 (tercero, sexto y duodécimo mes de tratamiento), y a los 6 meses después de la última dosis del fármaco.
- Si en la semana 12 la carga viral ha disminuido menos de  $1\log$  (10 UI/ml), se considera que existe **AUSENCIA DE RESPUESTA PRIMARIA**, por lo que este medicamento debe suspenderse y se iniciará Tenofovir o Entecavir en su lugar.
- Si en la semana 24 la carga viral está  $< 2,000$  UI/ml se considera que existe **RESPUESTA VIROLÓGICA**. Se continúa tratamiento hasta completar 48 semanas.
- Si luego de 6 meses de la última dosis de Interferon Pegilado alfa 2a el control de carga viral es indetectable, se considera **RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA**.
- Se solicitará el HBsAg 24 semanas (6 meses) después de haber logrado la Respuesta Viral Sostenida.

### Monitoreo durante el Tratamiento con Antivirales orales

- Antes de iniciar el tratamiento se deberá efectuar una evaluación inicial que incluya anamnesis, examen físico y exámenes de laboratorio tales como: hemograma, AFP, ecografía abdominal, glicemia, urea y creatinina.
- Es muy importante contar con niveles de TGP y ADN-VHB basales.
- Las evaluaciones deben realizarse cada 2 meses a fin de vigilar el cumplimiento del tratamiento.
- Cada evaluación incluirá una anamnesis minuciosa, examen físico y de laboratorio: Hemograma, TGP y creatinina. En el caso de Tenofovir se agregará además, depuración calculada de creatinina (Ver anexo 6) y examen de orina simple.
- En caso de aparecer alteraciones en la función renal con el uso de Tenofovir, se suspenderá el mismo y se iniciará tratamiento con Entecavir. (Depuración de creatinina menor 60%).
- Se efectuará controles de carga viral en la semana 12, 24 y 48 de tratamiento.
- A partir de la semana 48 de tratamiento los controles de carga viral serán cada 6 meses.
- Si se detecta una elevación  $> 1\log_{10}$  UI/ml con respecto al nivel más bajo reportado para el paciente se considera que existe reactivación viral. En este caso se debe evaluar si existe inadecuado cumplimiento de la medicación. Si la adherencia al tratamiento es adecuada, lo más probable es que se esté generando resistencia al antiviral empleado. En estos casos se recomienda agregar otro antiviral oral de alta barrera genética.
- Se procurará mantener valores de carga viral indetectable para así disminuir las posibilidades de aparición de resistencias.
- El tratamiento se continúa hasta lograr la desaparición del HBsAg y la aparición de su anticuerpo. Dado que esta última condición ocurre en  $\approx 1\%$  de los casos, es posible que el paciente reciba tratamiento de forma indefinida.

**Cuadro 4:** Resumen de las recomendaciones para el manejo de la hepatitis crónica B HBeAg negativo

RECOMENDACIONES EN PACIENTES CON VHB HBeAg NEGATIVO SIN CIRROSIS y CIRROSIS COMPENSADA		
ADN-VHB	TGP	Estrategia
$< 10^4$ copias/ml ( $< 2,000$ UI/mL)	Normal o elevada	No requiere tratamiento Controles cada 3 meses y considerar tratamiento si TGP se eleva. Se recomienda biopsia hepática si ADN-VHB es $\geq 10^3$ y $< 10^4$ copias/ml. Tratar si fibrosis es $\geq F2$ y actividad $\geq A2$
$\geq 10^4$ copias/ml ( $\geq 2,000$ UI/mL)	Más de 2 veces el valor superior normal ( $> 2VN$ )	Tratar Tratamientos de primera línea: Interferon Pegilado alfa 2a, Tenofovir o Entecavir. Duración: Interferon Pegilado alfa 2a: 48 semanas Tenofovir o Entecavir: Terapia por tiempo indefinido, puede suspenderse en caso que ocurra pérdida del HBsAg y aparición del Anti-HBs
$\geq 10^4$ copias/ml ( $\geq 2,000$ UI/mL)	Menor o igual de 2 veces el valor superior normal ( $\leq 2VN$ )	Baja eficacia de los tratamientos actuales Observar. Control de TGP cada 3-6 meses. Considerar tratamiento si se eleva. Considerar biopsia hepática si TGP se mantiene entre 1-2VN. Tratar si biopsia hepática reporta fibrosis $\geq F2$ y/o Actividad $\geq 2$ . Tratamientos de primera línea: Interferon Pegilado Entecavir o Tenofovir (depuración de creatinina $\geq 50$ ml/min)
Detectable*	CIRROSIS	Compensada: Tratar si ADN-VHB es detectable por PCR en tiempo real, incluso en valores bajos para evitar resistencia y exacerbaciones virales. Se preferirá antivirales orales: Entecavir o Tenofovir. Agregar un segundo antiviral si la carga viral aún es detectable en la semana 48 de tratamiento. Descompensada: Coordinar tratamiento con centro especializado. Usar antivirales orales: Entecavir o Tenofovir. Se usará Tenofovir en caso de resistencia a Lamivudina.
Indetectable*	CIRROSIS	Compensada: No tratar. Controles cada 3 meses. Descompensada: Referir a Centro Especializado.

\* Medido por técnica de PCR en tiempo real. VN = Valor superior Normal

#### 6.4.2.2. Tratamiento en Casos Especiales

### A.- Tratamiento de Pacientes con Cirrosis Descompensada HBeAg Positivo y Negativo

Estos pacientes deben tratarse en unidades especializadas. El tratamiento está indicado apenas se detecta presencia de virus B con PCR en tiempo real para prevenir la reactivación recurrente. Debe utilizarse antivirales orales con alta barrera genética y baja tasa de resistencia (Entecavir en primer lugar, pues se debe tener presente en los pacientes cirróticos la presencia de nefropatía asociada a cirrosis y síndrome hepatorenal subyacente). Los pacientes pueden experimentar mejoría clínica en un periodo de 3 a 6 meses.

### B.- Infección por Virus B en Casos de Terapia Inmunosupresora

Ha sido demostrado en algunos estudios retrospectivos y de series de casos que durante o después de la terapia inmunosupresora hay mayor riesgo de reactivación de la infección por virus B e incluso se han reportado casos de muerte por insuficiencia hepática. En tal sentido y para efectos de esta guía se considerará como terapia inmunosupresora a lo siguiente:

1. Uso de fármacos quimioterápicos y radioterapia.
2. Uso de terapia biológica que tenga efectos depresor sobre la inmunidad celular y humoral
3. Uso de corticoterapia a altas dosis y de mantenimiento

Antes de iniciar terapia en cualquiera de los casos anteriormente señalados debe:

1. Evaluarse serología para detectar infección activa o pasada con virus de hepatitis B mediante la determinación de HBsAg y AntiHBc.
2. Se debe aplicar la vacuna contra la hepatitis B en pacientes no protegidos (nivel de AntiHBs negativo o menor de 10 UI/mL).
3. En los candidatos a quimioterapia y tratamiento inmunosupresor que sean HBsAg positivo, se debe realizar:
  - a. Carga viral, lo que servirá como marcador basal para seguimiento posterior
  - b. Deben recibir tratamiento con Lamivudina 100 mg. al día en una sola dosis, de 4 a 8 semanas antes de iniciar la terapia inmunosupresora si el ADN-VHB basal es indetectable mediante técnica de PCR en tiempo real. Esta terapia debe continuarse hasta 12 meses después de terminado el esquema inmunosupresor.
4. En los pacientes con carga viral detectable y que se espera reciban terapia inmunosupresora por largos periodos, aun cuando el nivel de TGP sea normal se debe iniciar tratamiento con antivirales de alta potencia y alta barrera genética por el alto riesgo de inducir resistencia: Tenofovir o Entecavir.
5. Los pacientes con HBsAg negativo, AntiHBc positivo, AntiHBs > 10 UI/mL con ADN-HVB no detectable, deben estar bajo estricta vigilancia (carga viral a las 12 semanas) durante la quimioterapia o el tratamiento inmunosupresor, iniciándose el tratamiento antiviral ape-

nas se detecte seroreversión antes de que se altere el perfil hepático.

### C.- Infección por Virus B en el Embarazo

Ha sido demostrado en varios estudios epidemiológicos que el riesgo más importante de infección en la niñez temprana es el estado de infección crónica por virus B en la madre, mas aun si esta tiene carga viral positivo superior a 2000 UI/mL. Por otro lado, la presencia de enfermedad hepática avanzada (cirrosis) aumenta de manera importante el riesgo de morbimortalidad materna así como la probabilidad de parto pretérmino y morbimortalidad del producto. Por ello debe:

1. REALIZARSE despistaje de infección por VHB mediante la determinación de HBsAg en todas las gestantes en la primera consulta.
2. En caso de aquellas gestantes en las que se demuestre HBsAg positivo debe:
  - a. Determinarse la presencia HBeAg
  - b. En caso de ser el HBeAg negativo debe determinarse la carga viral ADN-VHB
  - c. Definir si hay enfermedad hepática crónica mediante exámenes no invasivos: ecografía, hemograma, recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, albumina, bilirrubina.
  - d. Si se demuestra cirrosis hepática, DEBE inmediatamente derivarse a la paciente a una unidad especializada y deberá ser evaluada por médico obstetra entrenado en casos de alta complejidad.
3. Si el HBeAg o la carga viral es positiva, la gestante debe ser referida al especialista para que se decida la terapia antiviral en el tercer trimestre del embarazo. Debe utilizarse lamivudina, 100 mg. al día en una sola toma, 4 semanas antes de la fecha calculada para que ocurra el parto.
4. Si la carga viral es negativa al momento de la evaluación, no se requiere terapia antiviral para la madre en el tercer trimestre.
5. Todas las gestantes HBsAg positivo, deben ser monitorizadas mensualmente por los primeros 6 meses después del parto por el riesgo de reactivación de la hepatitis B.
6. En los niños nacidos de madres portadoras del HBsAg:
  - a. La primera dosis de vacuna para virus B debe colocarse de preferencia dentro de las primeras 12 horas posteriores al nacimiento. El esquema que debe completarse es el habitual que figura en el programa nacional de inmunizaciones.
  - b. Aplicación de gammaglobulina hiperinmune (HBIg) al recién nacido en las primeras 24 horas del parto (0.5 mL como dosis única vía IM). Se colocara en una zona diferente al de la aplicación de la vacuna. La dosis es aplicada independientemente del peso del recién nacido.
  - c. Si el niño pesa menos de 2 Kg. la primera dosis debe aplicarse al mes de nacido, pues el recién nacido tiene un sistema inmune inmaduro. Esta dosis inicial, NO debe considerarse como la dosis 1, pues la recomendación es que además debe com-



por Comitê de Expertos y posibilidad de realizar genotipaje.

#### V. Duración del tratamiento con antivirales orales

- En HBeAg (+) y ADN-VHB indetectable, continuar hasta 12 meses después de la seroconversión de HBeAg a anti-HBe.
- En HBeAg (-), el tratamiento será por tiempo indefinido

#### VI. Los casos especiales

Se discutirán en el Comitê de Expertos o en una Junta Médica en el nivel resolutivo pertinente para definir el tratamiento.

#### E.- Coinfección con Virus C

- No existe suficiente evidencia para señalar la terapia específica de la coinfección HBV/HCV. La recomendación actual es tratar la infección que predomina.
- Si los niveles de ADN-VHB son indetectable o bajos, y el ARN-VHC está elevado, se derivara al paciente al especialista.
- Si se tiene ADN-VHB  $\geq 104$ UI/ml y ARN-VHC indetectable, se tratará el Virus B, de acuerdo a lo establecido en la presente guía
- Si los niveles de ADN-VHB y ARN-VHC están ambos elevados, se derivara al paciente al especialista.
- Se requiere un control regular de TGP, ARN-VHC ADN-VHB durante y después del tratamiento, ya que la supresión del virus dominante puede llevar a la reactivación del virus previamente suprimido.
- Las reactivaciones de VHB durante el tratamiento se manejarán agregando antivirales de acuerdo a lo establecido en la presente guía.

#### F.- Coinfección con Virus Delta (HVD)

- Se debe sospechar superinfección por VHD en todo paciente con infección crónica por VHB que provenga de zonas con alta endemicidad para virus B, y que presenten o no descompensación hepática repentina.
- La coinfección VHB/VHD se confirma mediante la presencia en suero de VHD-Ag.
- El objetivo primordial del tratamiento de esta coinfección es suprimir la replicación del VHD.
- El tratamiento deberá decidirse en una junta médica en un centro especializado.
- La mejor estrategia de erradicación de este virus es la vacunación universal contra VHB.

#### 6.4.3. Efectos adversos y su tratamiento (ver anexos 1 y 3)

#### 6.4.4. Signos de alarma

##### Clínicos:

Presencia de severa astenia, náuseas, vómitos persistentes, ictericia, ascitis, encefalopatía y hemorragia digestiva.

##### Exámenes de laboratorio que demuestren deterioro de las pruebas de función hepática:

Prolongación del tiempo de protrombina, disminución del nivel de albumina, elevación severa del nivel de TGP, hiperbilirrubinemia.

#### 6.4.5. Criterios de alta

Usualmente el paciente con infección crónica por el VHB, incluso sin terapia antiviral específica debe encontrarse bajo vigilancia periódica de manera permanente. Sin embargo en algunos casos se pueden considerar criterios clínicos y de laboratorio para indicar el alta:

- Mejoría clínica
- Normalización bioquímica
- Conversión del HBsAg a Anti-HBs

#### 6.4.6 Pronóstico

El pronóstico estará en función de la respuesta al tratamiento antiviral utilizado y la ausencia de resistencia viral al fármaco utilizado.

### 6.5. COMPLICACIONES

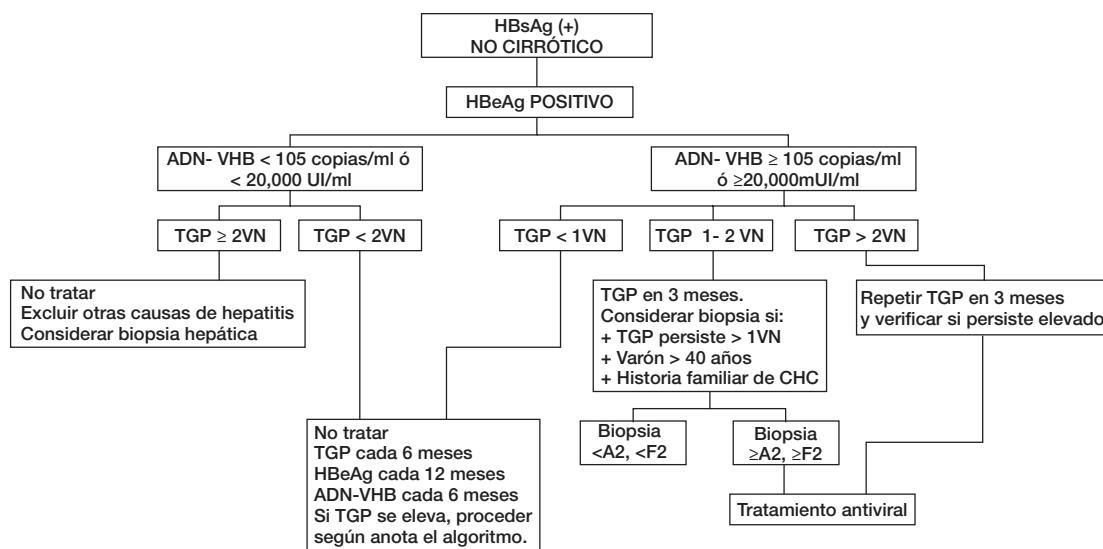
1. Cirrosis Hepática: En estos casos la terapia será según las complicaciones que presente el paciente.
2. Carcinoma Hepatocelular: En estos casos, el paciente deberá ser evaluado en un centro especializado para decidir el tipo de terapia específica.

### 6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

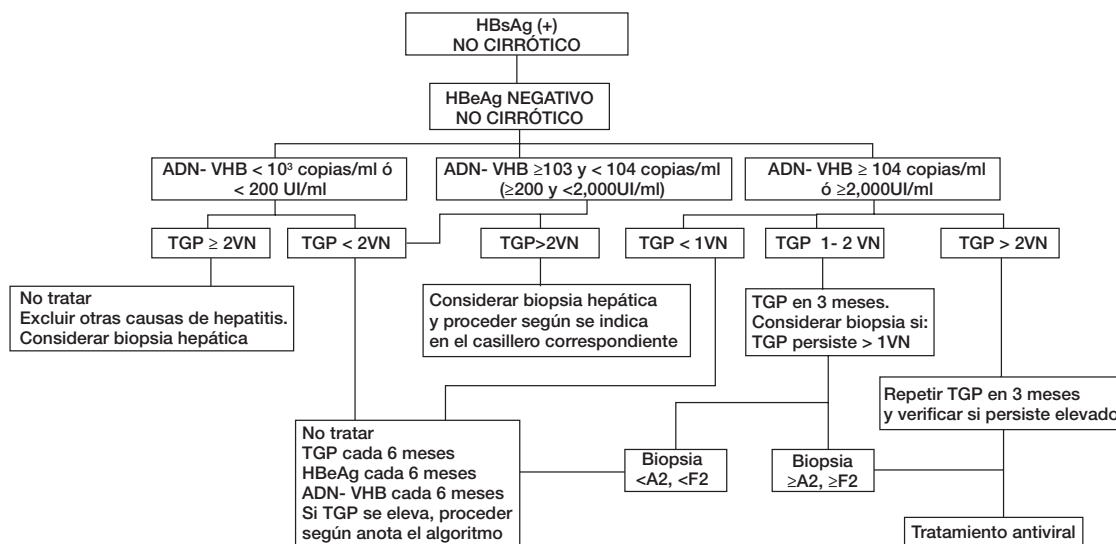
Los criterios de referencia estarán de acuerdo a la presencia de signos de alarma clínicos (astenia severa, náuseas, vómitos persistentes, ictericia, ascitis, encefalopatía y hemorragia digestiva) y/o deterioro de las pruebas de función hepática (coagulopatía, hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia, elevación severa de TGP) que requieran hospitalización, y otras complicaciones que no puedan ser resueltas en el área de aplicación de la presente guía.

### 6.7 Fluxogramas para el manejo de hepatitis crónica B HBeAg positivo y HBeAg negativo.

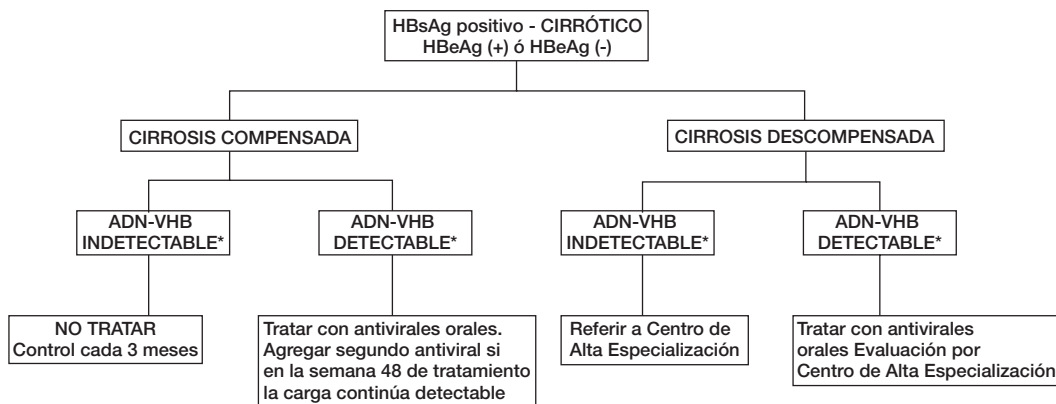
**(A) Manejo del Paciente con Hepatitis Crónica B HBeAg positivo Sin Cirrosis**



**(B) Manejo del Paciente con Hepatitis Crónica B HBeAg negativo Sin Cirrosis**



**(C) Tratamiento de Pacientes Cirróticos HBeAg positivo y HBeAg negativo con Hepatitis Crónica B**



\* Medido por PCR en Tiempo Real

## ANEXO N° 1. Efectos Colaterales del Tratamiento con Interferón

FRECUENCIA	EFECTOS COLATERALES
MUY FRECUENTES (> 30%)	Síntomas pseudogripales Cefalea Fatiga Fiebre Escalofríos Mialgias Trombocitopenia
FRECUENTES (1- 30%)	Anorexia Eritema en el sitio de la inyección Insomnio Alopecia Falta de motivación Falta de concentración Irritabilidad/ agitación Inestabilidad emocional Depresión
	Diarrea Enfermedad autoinmune (tiroiditis, Sjogren) Neutropenia Cambios en el sentido del gusto
RARO (<1%)	Polineuropatía Ideación suicida Diabetes mellitas Retinopatía Neuritis óptica Pérdida de audición Cardiotoxicidad Disminución de libido Convulsiones
Adaptado de Guía Nacional Alemana del Tratamiento de Hepatitis Crónica B (2008). Referencias Manns, Gut 2006.	

## ANEXO N° 2. Ajuste de Dosis de medicamentos para la infección por virus de la hepatitis B

AJUSTE DE DOSIS DE ANTIVIRALES SEGÚN LA FUNCIÓN RENAL (ADULTOS)	
DEPURACIÓN DE CREATININA (ml/min)	DOSIS RECOMENDADA
<b>Interferon Pegilado alfa 2<sup>a</sup></b>	
≥ 20	180 µgr. SC semanal
≤ 20	135 µgr semanalmente
< 20 con hemodiálisis o diálisis peritoneal	135 µgr semanalmente, después de diálisis
< 10 sin hemodiálisis o diálisis peritoneal	No se recomienda
<b>Lamivudina</b>	
≥ 50	100mg/ día
30 - 49	100mg dosis inicial. Luego 50mg/d
15- 29	35mg dosis inicial, luego 25mg/d
5 - 14	35 mg dosis inicial, luego 15mg/d
< 5	35mg dosis inicial y luego 10mg/d
<b>Entecavir en pacientes sin tratamiento previo</b>	
≥ 50	0,5 mg/ día
30 - 49	0,25mg/d ó 0,5mg cada 48 horas
10- 29	0,15mg/d ó 0,5mg cada 72 horas
< 10 con hemodiálisis o diálisis peritoneal	0,05mg/d ó 0,5mg cada 7 días
<b>Entecavir en paciente no respondedores a tratamiento con Lamivudina</b>	
≥ 50	1 mg/ día
30 - 49	0,5 mg/d ó 1 mg cada 48 horas
10- 29	0,3 mg/d ó 1 mg cada 72 horas
< 10 con hemodiálisis o diálisis peritoneal	0,1 mg/d ó 1 mg cada 7 días
<b>Tenofovir</b>	
≥ 50	300 mg/ día
30 - 49	300 mg cada 48 horas
10- 29	300mg cada 72 - 96 horas
< 10 con hemodiálisis o diálisis peritoneal	300 mg cada 7 días, 12 horas después de diálisis.
< 10 sin hemodiálisis o diálisis peritoneal	No se recomienda
A excepción del acápite referente a Interferon, el cuadro es adaptado de la Guía Práctica de Manejo de hepatitis Crónica B de la AASLD. (Hepatology Septiembre 2009)	

## ANEXO N° 3: Análisis Comparativo de los tratamientos utilizados en la terapia de la Hepatitis Crónica B

ANTIVIRALES PARA EL TRATAMIENTO DE HEPATITIS CRÓNICA B				
	IFN	LAM	ETV	TNF
DOSIS	Inyección subcutánea Ajustar de acuerdo a dosis empleada.	100mg/d via oral (vo)	0,5 mg/d VO en ayunas (paciente sin tratamiento previo a Lamivudina)  1mg/d VO (paciente con tratamiento previo con LAM)	300 mg/día VO, sin importar alimentos
TOLERABILIDAD	Pobre	Excelente	Excelente	Excelente
MONITOREO CLÍNICO	Riguroso	Simple	Simple	Simple.
CONSERVACIÓN FCO	Refrigeración 2- 8°C	Conservar a 25°C, con un rango entre 15- 30°C.		
DURACIÓN DE TTO	HBeAg positivo : 6 meses  HBeAg negativo: 12 meses	Mínimo durante 2 años. Criterios específicos para su suspensión: HBeAg positivo: Seis meses después de seroconversión del HBeAg. HBeAg negativo, hasta seroconversión del HBSAg Puede ser indefinido.		
EFFECTIVIDAD				
Paciente HBeAg positivo: Seroconversión HBEAG al año de tratamiento	30%	17%	21%	21%
Paciente HBeAg negativo: DNA- VHB indetectable tras un año de tratamiento (al final de terapia)	63%	65%	90%	93%
RESISTENCIA	No se reporta	1 año 17- 24% 2 años 42% 3 años 53% 4 años 70% 5 años 74%	<u>Paciente sin tratamiento previo:</u> 1 año 0,1% 2 años 0,3% 3 años 0,4% 4 años 0,8% <u>Pacientes con tratamiento previo con LAM:</u> 1 año 7% 4 años 43%	1 año 0% 2 años 0% 3 años No hay datos aún

## ANEXO N° 4. Clasificación Histológica METAVIR

Sistema METAVIR			
Criterios para Evaluación Histológica en Hepatitis Crónica			
Necrosis en sacabocado	+	Necrosis Lobular	= Índice de Actividad Histológica
0 (ninguna)		0 (ninguno o leve)	0 (ninguno)
0		1 (moderado)	1 (leve)
0		2 (severo)	2 (moderado)
1 (leve)		0, 1	1
1		2	2
2 (moderado)		0, 1	2
2		2	3 (severo)
3 (severo)		0, 1, 2	3
Puntaje de Fibrosis			
Puntaje	Descripción		
0	No fibrosis		
1	Agrandamiento irregular ("estrellado") del espacio porta pero sin formación de septos		
2	Agrandamiento del espacio porta con rara formación de septos		
3	Numerosos septos sin cirrosis		
4	Cirrosis		

## ANEXO N° 5. Sistema de Estadificación Histológica de la Hepatitis Crónica según Ishak

Índice de Actividad Histológica (HAI) modificado por Ishak		
Graduación modificada del HAI: Puntajes de Necro-Inflamación		Puntaje
A	Hepatitis de Interface periportal o periseptal (Necrosis en sacabocado)	
	Ausente	0
	Leve (focal, pocas áreas portales)	1
	Leve / moderada (focal, la mayoría de áreas portales)	2
	Moderada (continua, alrededor del < 50% de los tractos o septos)	3
	Severa (continua, alrededor del > 50% de los tractos o septos)	4
B	Necrosis Confluente	
	Ausente	0
	Necrosis confluente focal	1
	Necrosis en la zona 3 en algunas áreas	2
	Necrosis en la zona 3 en la mayoría de áreas	3
	Necrosis en la zona 3 mas ocasionales puentes porto-centrales (P-C)	4
	Necrosis en la zona 3 mas múltiples puentes porto-centrales (P-C)	5
	Necrosis panacinar o multiacinar	6
C	Necrosis lítica focal ("spotty necrosis"), apoptosis e inflamación focal	
	Ausente	0
	Un foco o menos por campo x10	1
	Dos a cuatro focos por campo x10	2
	Cinco a diez focos por campo x10	3
	Más de 10 focos por campo x10	4
D	Inflamación portal	
	Ninguna	0
	Leve, en algunas o todas las áreas portales	1
	Moderada, en algunas o todas las áreas portales	2
	Moderada / marcada, en todas las áreas portales	3
	Marcada, en todas las áreas portales	4
Máximo puntaje posible para graduación		18
Estadíaje Modificado: Cambios Arquitecturales, Fibrosis y Cirrosis		
	Cambio	Puntaje
	No Fibrosis	0
	Expansión fibrosa de algunos espacios porta, con o sin septos fibrosos cortos	1
	Expansión fibrosa de la mayoría de los espacios porta, con o sin septos fibrosos cortos	2
	Expansión fibrosa de la mayoría de los espacios porta, con ocasionales puentes porto-porta (P-P)	3
	Expansión fibrosa del espacio porta con marcados puentes porta-porta (P-P) así como porta-centrales (P-C)	4
	Presencia de marcados puentes (P-P y/o P-C) con ocasionales nódulos (cirrosis incompleta)	5
	Cirrosis, probable o definitiva	6
	Máximo puntaje posible	6

## ANEXO 6. Depuración de creatinina calculada

$$\text{Depuración de creatinina} = \frac{(140 - \text{edad en años}) \times (\text{Peso en kilogramos})}{\text{Creatinina sérica (mg/dL)} \times 72}$$

En caso de las mujeres el resultado se multiplica por 0.85

En caso de varones el resultado se multiplica por 1.0

**VIII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Lok AS, McMahon BJ; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology*. 2004 Mar;39(3):857-61
2. Lok AS and MacMahon BJ. AASLD Practice Guidelines: Chronic hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 2009;50(3):661-2
3. McMahon BJ, Dienstag JL. Hepatitis B Virus Infection. *NEJM* 2008;358:1486-1500.
4. Perillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC, Lindsay K, Payne J, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa 2-b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1990;323:295-301
5. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312-323.
6. Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. *J Hepatol* 2008;48(suppl1):S2-S19.
7. Bonino F, Marcellin P, Lau GK, Hadziyannis S, Jin R, Piratvisuth T, et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut* 2007;56:699-705
8. Fried MW, Piratvisuth T, Lau GKK, Marcellin P, Chow WC, Cooksley G et al. HBe Ag and Hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBe Ag-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;47:428-434
9. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizetto M et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743-1751.
10. Flink HJ, van Zonnevald M, Hansen BE, de Mann RA, Schalm SW, Janssen HL; HBV 99-01 Study Group. Treatment with Peg-interferon alpha 2-b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006;101:297-303
11. Yuen MF, Fong DY, Wong DK, Yuen JC, Lai CL. Hepatitis B virus DNA levels at week 4 of lamivudine treatment predicts the 5-year ideal response. *Hepatology* 2007; 46:1695-1703
12. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farsi P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peg interferon alfa 2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBe Ag-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-1217
13. Zarski JP, Bohn B, Bastie A, et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 1998; 28(1):27.
14. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(Suppl1):3-20.
15. Senturk et al. Chronic hepatitis C responds poorly to combination therapy in chronic hepatitis B carriers. *The Neth Journ Med* 2008;66(5):192-195.
16. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(12):1315-41.
17. Daruich J, Gadano A, Fainbom H, y col. Guías de Práctica Clínica: Guía Latinoamericana de Tratamiento de la Hepatitis Crónica B. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 2007;37(3):168-177.
18. Al-Mahtab M, Rahman S, Akbar SM, Khan SI, Uddin H, Karim F, Ahmed F. Combination therapy with antiviral drugs and hepatitis B vaccine in incidentally-detected and asymptomatic chronic hepatitis virus B carriers at Bangladesh. *Viral Immunol*. 2010 Jun;23(3):335-8.
19. Haddad R, Martinelli Ade L, Uyemura SA, Yokosawa J. Hepatitis B virus genotyping among chronic hepatitis B patients with resistance to treatment with lamivudine in the City of Ribeirão Preto, State of São Paulo. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010;43(3):224-8.
20. He XX, Chang Y, Jiang HJ, Tang F, Meng FY, Xie QH, Li PY, Song YH, Lin JS. Persistent effect of IFNAR-1 genetic polymorphism on the long-term pathogenesis of chronic HBV infection. *Viral Immunol*. 2010;23(3):251-7.
21. Wu B, Li T, Chen H, Shen J. Cost-Effectiveness of Nucleoside Analog Therapy for Hepatitis B in China: A Markov Analysis. *Value Health*. 2010 Apr 30. [Epub ahead of print]
22. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD004790. DOI: 10.1002/14651858.CD004790.pub2.
23. Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); Part 1: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. *MMWR* 2005;54(No. RR-16):[inclusive page numbers].
24. Ayoub WS, Keeffe EB. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jul;28(2):167-77.
25. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009 Feb;50(2):227-42.

26. Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GK, Merican I, McCaughan G, Gane E, Kao JH, Omata M; Asian-Pacific consensus update working party on chronic hepatitis

B. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005;25(3):472-89.

## **Comisión Multidisciplinaria Guía Nacional de Hepatitis B**

### **INFECTOLOGÍA**

Dr. César Cabezas Sánchez  
Instituto Nacional de Salud.  
Ministerio de Salud

Dra. Lourdes Rodríguez Piazze  
Servicio de Medicina N° 1  
HNGAI - ESSALUD

Dr. Carlos Seas Ramos  
Hospital Nacional Cayetano Heredia. Ministerio de Salud

### **GASTROENTEROLOGÍA**

Dra. Cecilia Cabrera Cabrejos  
Unidad de Hígado HNGAI – ESSALUD

Dra. Janetliz Cucho Jurado  
Servicio de Gastroenterología Pediátrica Instituto Nacional del Niño. Ministerio de Salud

Dra. Milagros Dávalos Moscol  
Unidad de Hígado HNERM - ESSALUD

Dr. Gustavo Farfán Flores  
Profesor Principal Universidad Peruana Cayetano Heredia

Dr. Jorge Ferrándiz Quiroz  
Unidad de Hígado HNGAI – ESSALUD

Dr. Ángel Niño de Guzmán Salgado  
Hospital Militar Central

Dr. Martín Padilla Machaca  
Servicio Clínico Quirúrgico de Apoyo al Trasplante HNGAI - ESSALUD

Dra. Rossana Román Vargas  
Unidad de Hígado HNERM - ESSALUD

Dr. Martín Tagle Arróspide  
Profesor Asociado Universidad Peruana Cayetano Heredia

Dr. Guillermo Valladares Álvarez  
Clínica Centenario. Policlínico Peruano Japonés.

Dr. Herman Vildózola Gonzales  
Profesor Principal UNMSM

Dr. Eduardo Zumaeta Villena  
Departamento del Aparato Digestivo  
HNERM – ESSALUD

Dr. Gonzalo Delgado Meléndez  
Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo ESSALUD Chiclayo

Dr. Raúl Castro Valdivia  
Hospital Carlos Alberto Seguín Escobedo  
ESSALUD Arequipa

Dr. Jesús Pérez Esquerre  
Hospital Víctor Lazarte Echegaray  
ESSALUD Trujillo

Dr. Héctor Paucar Sotomayor  
Hospital Adolfo Guevara Velasco  
ESSALUD Cuzco

### **PARTICIPACIÓN ESPECIAL**

Dr. Ciro Maguiña Vargas  
Decano Colegio Médico del Perú

Dr. Eduardo Gotuzzo Herencia  
Director Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt  
Universidad Peruana Cayetano Heredia

### **REVISIÓN Y APORTES**

Dr. Eduardo Sánchez Vergara  
Medico Infectólogo  
Hospital Daniel Alcides Carrión

Dr. Sofía Gonzales Collantes  
Medico Infectólogo  
Centro Médico Naval

Dr. Eduardo Ticona Chávez  
Presidente Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Tropicales