



Revisión sistemática y adopción de guía de
práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento
de Hepatitis B Crónica

2016



ALEJANDRO GAVIRIA URIBE
Ministro de Salud y Protección Social

FERNANDO RUIZ GÓMEZ
Viceministro de Salud y Prestación de
Servicios

CARMEN EUGENIA DÁVILA GUERRERO
Viceministra de Protección Social

GERARDO BURGOS BERNAL
Secretario General

GERMAN ESCOBAR MORALES
Jefe de la Oficina de Calidad

FERNANDO RAMIREZ CAMPOS
Director de Medicamentos (E)

ELKIN OSORIO SALDARRIAGA
Director de Promoción y Prevención





Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

GUILLERMO SÁNCHEZ VANEGAS
Director Ejecutivo

AURELIO MEJÍA MEJÍA
Subdirector de Evaluación de Tecnologías
en Salud

ANGELA VIVIANA PÉREZ GÓMEZ
Subdirectora de Producción de Guías de
Práctica Clínica

JAIME HERNÁN RODRÍGUEZ MORENO
Subdirector de Implantación y Diseminación

HERNÁN JARAMILLO ROJAS
Subdirector de Participación, Deliberación y
Comunicaciones



Equipo Técnico Metodológico

Dra. Ángela Viviana Pérez (AP)

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Médica magister en epidemiología clínica, especialista en epidemiología general, especialista en gestión de salud pública y seguridad social

Dr. Carlos Eduardo Pinzón Flórez (CP)

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Médico, magister en epidemiología clínica, doctor en salud pública con área de concentración en Sistemas de Salud

Fabio Alexander Sierra Matamoros

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Psicólogo, magister en epidemiología clínica

Dr. Juan Camilo Fuentes Pachón (JF)

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Médico, magister en salud y seguridad del trabajo

Carolina Castillo Cañón (CC)

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Enfermera, especialista en epidemiología general

Paola Avellaneda Lozada (PA)

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Economista

Expertos Temáticos

Dr. Carlos Álvarez

Clinica Colsanitas S.A

Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Médico, magister epidemiología clínica.



Dr. Juan Mauricio Pardo
Hospital Universitario Mayor Mederi
Médico, especialista en medicina, especialista en medicina crítica y cuidado intensivo y
especialista en filosofía

Dr. Mauricio Orrego Beltrán
Salud Sura Industriales.
Consultor Privado
Médico, especialista en medicina interna, fellowship en hepatología y trasplante de hígado,
fellowship en gastroenterología y endoscopia



Exclusión de responsabilidad:

El presente documento es una traducción adoptada y adaptada del contenido del documento *"Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection"* de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta traducción adaptada no ha sido revisada o aprobada por OMS para asegurar que refleje de manera precisa la publicación original de OMS y no se establece garantía por parte de OMS en relación a la precisión de la traducción adaptada.



Contenido

ANTECEDENTES.....	14
INTRODUCCIÓN.....	15
1. METODOLOGÍA.....	26
1.1. Conformación del grupo de adopción.....	26
1.2. Revisión sistemática de literatura de la literatura.....	26
1.2.1. Búsqueda y selección de guías de práctica clínica	26
1.3. Evaluación de calidad de guías mediante el Instrumento AGREE II.....	27
1.4. Selección final de la GPC	28
1.5. Traducción de las recomendaciones de la GPC	28
1.6. Ajuste de las recomendaciones para su implementación en el contexto colombiano	28
2. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA PREVENCIÓN, CUIDADO Y TRATAMIENTO DE PERSONAS CON INFECCIÓN POR HEPATITIS B CRÓNICA. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). MARZO 2015.....	31
2.1. Observaciones sobre el alcance de la guía	31
2.2. Cómo se desarrolló esta guía.....	31
2.3. Guía completa.....	33
2.4. Actualización de la guía.....	34
3. RESUMEN DE RECOMENDACIONES.....	35
3.1. Evaluación no invasiva del estadio de la enfermedad hepática al inicio y durante el seguimiento.....	35
3.2. En personas con hepatitis B crónica, ¿A quién tratar y a quién no tratar?	36
3.3. Tratamiento antiviral de primera línea para HBC	38
3.4. Tratamiento antiviral de segunda línea para el manejo de falla al tratamiento	39
3.5. Cuándo detener el tratamiento	40
3.6. Monitorización.....	41
3.6.1. Monitorización para la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en personas con HBC antes, durante y después del tratamiento	41



3.6.2.	Monitorización de la toxicidad de tenofovir y entecavir	42
3.6.3.	Monitorización para el carcinoma hepatocelular (CHC).....	43
3.7.	Recomendaciones de otras guías existentes de la OMS: prevención	45
3.7.1.	Vacunación para hepatitis B en niños y neonatos.....	45
3.7.2.	Prevención de la transmisión del VHB de la madre al niño usando la terapia antiviral.....	45
3.7.3.	Prevención de la transmisión de la hepatitis B y las medidas para reducir la progresión de la enfermedad en personas con hepatitis B crónica	46
3.7.4.	Prevención de la transmisión de hepatitis B y C en centros de salud.....	47
	Algoritmo de diagnóstico de hepatitis B crónica	49
	Algoritmo de manejo de pacientes con hepatitis B crónica ^a	51
4.	RECOMENDACIONES: EVALUACIÓN NO INVASIVA DEL ESTADIO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA AL INICIO Y DURANTE EL SEGUIMIENTO.....	53
4.1.	Antecedentes	54
4.2.	Resumen de la evidencia.....	56
4.2.1.	Valores de corte de las pruebas no invasivas para la detección de cirrosis y de fibrosis significativa	57
4.2.2.	Precisión diagnóstica y desempeño de las pruebas no invasivas	58
4.2.3.	Otros estadios de la fibrosis.....	59
4.3.	Razones para las recomendaciones.....	60
4.3.1.	Balance de beneficios y daños	60
4.3.2.	Valores y preferencias.....	63
4.3.3.	Uso de recursos	63
4.4.	Ajustes para la implementación en el contexto colombiano	64
4.5.	Brechas en la investigación	65
5.	RECOMENDACIONES: QUIÉN TRATAR Y QUIÉN NO TRATAR EN PERSONAS CON HEPATITIS B CRÓNICA	66
5.1.	Antecedentes	70
5.2.	Resumen de la evidencia.....	71

5.2.1.	Identificación de individuos en el riesgo más alto y muy bajo de progreso.....	71
5.2.2.	Estudios basados en poblaciones y la cohorte REVEAL-VHB	71
5.2.3.	Coinfección por VHB/VIH	74
5.2.4.	Beneficio del tratamiento en personas con enfermedad hepática avanzada	75
5.3.	Razones para las recomendaciones.....	75
5.3.1.	Balance de beneficios y daños	75
5.3.2.	Valores y preferencias.....	78
5.3.3.	Consideraciones sobre los recursos.....	78
5.3.4.	Ajustes para la implementación en el contexto colombiano.....	79
5.3.5.	Brechas en la investigación	80
6.	RECOMENDACIONES: TRATAMIENTO ANTIVIRAL DE PRIMERA LÍNEA PARA HEPATITIS B CRÓNICA	82
6.1.	Antecedentes	83
6.2.	Resumen de la evidencia.....	84
6.2.1.	Revisiones sistemáticas y metaanálisis en red.....	85
6.2.2.	Otras poblaciones	87
6.3.	Razones para la recomendación.....	87
6.3.1.	Balance de beneficios y daños derivados del uso del tenofovir o entecavir	87
6.3.2.	Balance de beneficios y daños para el uso de AN versus IFN	90
6.3.3.	Valores y preferencias.....	90
6.3.4.	Consideraciones sobre los recursos.....	91
6.4.	Ajustes para la implementación en el contexto colombiano	94
6.5.	Brechas en la investigación	94
7.	RECOMENDACIONES: TRATAMIENTO ANTIVIRAL DE SEGUNDA LÍNEA PARA EL MANEJO DE FALLA EN EL TRATAMIENTO	96
7.1.	Antecedentes	96
7.2.	Resumen de la evidencia.....	97
7.2.1.	Revisión sistemática y metaanálisis en red.....	98



7.3.	Razones para las recomendaciones	99
7.3.1.	Balance de beneficios y daños	99
7.3.2.	Consideraciones sobre los recursos.....	101
7.4.	Ajustes para la implementación en el contexto colombiano	102
7.5.	Brechas de investigación	102
8.	RECOMENDACIONES: CUÁNDO DETENER EL TRATAMIENTO	103
8.1.	Antecedentes	104
8.2.	Resumen de la evidencia.....	104
8.3.	Razones para las recomendaciones.....	105
8.3.1.	Balance de beneficios y daños	106
8.3.2.	Valores y preferencias.....	107
8.3.3.	Consideraciones sobre los recursos.....	107
8.4.	Ajustes para la implementación en el contexto colombiano	108
8.5.	Brechas en la investigación	108
9.	RECOMENDACIONES: MONITORIZACIÓN.....	110
9.1.	Monitorización para la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en personas con HBC antes, durante y después del tratamiento	110
9.1.1.	Antecedentes.....	112
9.1.2.	Resumen de la evidencia	112
9.1.3.	Razones para las recomendaciones	114
9.1.3.1.	Balance de beneficios y daños	114
9.1.3.2.	Consideraciones sobre los recursos.....	116
9.1.4.	Ajustes para la implementación en el contexto colombiano.....	117
9.2.	Monitorización de la toxicidad de tenofovir y entecavir	118
9.2.1.	Antecedentes.....	121
9.2.2.	Resumen de la evidencia	121
9.2.3.	Razones para las recomendaciones	123



9.2.3.1.	Balance de beneficios y daños	123
9.2.3.2.	Consideraciones sobre los recursos.....	125
9.2.4.	Ajustes para la implementación en el contexto colombiano.....	125
9.2.5.	Brechas de investigación.....	125
9.3.	Monitorización para el carcinoma hepatocelular (CHC)	126
9.3.1.	Antecedentes.....	126
9.3.2.	Resumen de la evidencia	127
9.3.3.	Razones para las recomendaciones	130
9.3.3.1.	Balance de beneficios y daños	130
9.3.3.2.	Uso de recursos y consideraciones de implementación.....	131
9.3.4.	Ajustes para la implementación en el contexto colombiano.....	132
9.3.5.	Brechas en la investigación	132
10.	RECOMENDACIONES A PARTIR DE OTRAS GUÍAS EXISTENTES DE LA OMS: PREVENCIÓN.....	133
10.1.	Vacunación para hepatitis B en niños y neonatos	133
10.1.1.	Vacunación primaria de hepatitis B (fuente: Posición existente de la OMS sobre la vacuna de la hepatitis B [2009]) (1).....	133
10.1.2.	Estrategias de actualización de vacunación contra hepatitis B (fuente: Posición existente de la OMS sobre la vacuna de la hepatitis B [2009]) (1)	135
10.2.	Prevención de la transmisión del VHB de la madre al niño usando la terapia antiviral ...	135
10.2.1.	Antecedentes.....	136
10.2.2.	Resumen de la evidencia	137
10.2.3.	Razones para las conclusiones.....	139
10.2.3.1.	Balance de beneficios y daños.....	139
10.2.3.2.	Brechas en la investigación.....	141
10.3.	Prevención de la transmisión de la hepatitis B y las medidas para reducir la progresión de la enfermedad en personas con hepatitis B crónica	141
11.	CONSIDERACIONES DE MANEJO PARA POBLACIONES ESPECÍFICAS.....	148



12.	CONSIDERACIONES DE IMPLEMENTACIÓN PARA PROGRAMAS NACIONALES.....	159
	ANEXO 1. Declaración de conflictos de interés.....	211
	ANEXO 2. Fuentes para la búsqueda de GPC.....	216
	ANEXO 3. Estrategias de Búsqueda.....	218
	ANEXO 4. Selección de Guías de Práctica Clínica.....	221
	ANEXO 5. Diagrama PRISMA.....	235
	ANEXO 6. Listado de referencias excluidas.....	236
	ANEXO 7. Calificación de GPC AGREE II.....	239
	ANEXO 8. Resultados del consenso de expertos para la adopción.....	245



Índice de tablas

Tabla 1. Sistema METAVIR de puntuación de la biopsia de hígado.....	54
Tabla 2. Pruebas no invasivas seleccionadas para evaluar estadificación de fibrosis hepática.....	56
Tabla 3. Valores de corte de pruebas no invasivas para la detección de fibrosis y cirrosis significativas	57
Tabla 4. Resumen de sensibilidad, especificidad, y valores predictivos positivos y negativos de APRI, FibroTest y la elastografía transitoria (FibroScan) para la detección de cirrosis (F4) y fibrosis significativa ($\geq F2$).....	59
Tabla 5. Número de resultados verdaderos y falsos positivos y negativos, y resultados indeterminados utilizando el APRI (cortes bajos, altos o combinados) y elastografía transitoria (FibroScan) para la detección de cirrosis (F4) en 1.000 personas, asumiendo una	60
Tabla 6. Cohorte REVEAL-VHB: incidencia de carcinoma hepatocelular (CHC) a los 11.4 años de acuerdo con nivel ADN VHB, estatus HBeAg y nivel ALT al entrar al estudio (8).....	73
Tabla 7. Esquemas recomendados para el tratamiento de la hepatitis B en adultos	91
Tabla 8. Esquemas recomendados para el tratamiento de la hepatitis B en niños.....	92
Tabla 9. Dosis recomendadas en adultos con disfunción renal	119
Tabla 10. . Incidencia acumulada de carcinoma hepatocelular (CHC) de acuerdo con la historia familiar de CHC, nivel inicial de ADN VHB y situación HBeAg (22)	129
Tabla 11. Recomendaciones de la OMS sobre la prevención de la infección por VHB en lugares en los que se presta asistencia en salud ^a	143
Tabla 12. Paquete integral de intervenciones de la OMS/UNODC/UNAIDS para la prevención, tratamiento y cuidado de personas con VIH que se inyectan drogas (70).....	145
Tabla 13. Recomendaciones de la OMS para la prevención de infección por VHB y VHC entre personas que se inyectan drogas (71)	146
Tabla 14. Recomendaciones de la OMS acerca de la prevención de la transmisión sexual de la infección por VHB (72,73)	147
Tabla 15. Resumen de regímenes de TAR de primera línea recomendado para adultos, adolescentes, mujeres embarazadas y lactantes, incluyendo personas con coinfección por VHB/VIH (16)	151



ANTECEDENTES

La alta morbilidad y mortalidad asociadas a la infección crónica por el virus de la hepatitis B y su impacto en el uso de recursos para el sistema de salud, determinan la necesidad urgente para el país, de contar con una guía de práctica clínica (GPC) que sirva como herramienta para la toma de decisiones a niveles macro, meso y micro.

A pesar que Colombia cuenta con un proceso estructurado de desarrollo de guías, con una metodología sistemática, establecida a través de la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano*, la cual recomienda el desarrollo de guías de novo, por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) se genera la necesidad de disponer de una GPC para la toma de decisiones rápidas en un corto periodo de tiempo.

Dada la falta de disponibilidad de una GPC basada en la evidencia desarrollada para el país, y ante la necesidad establecida, se decidió realizar un proceso sistemático de búsqueda, identificación y calificación de calidad de GPC dirigidas a establecer recomendaciones basadas en la evidencia, para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B crónica, con el propósito de seleccionar, mediante un proceso sistemático y participativo, la guía de mejor calidad metodológica y mayor independencia editorial, para su adopción por parte del MSPS; el resultado de dicho proceso es la selección de la guía "Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection" de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1), a partir de la cual se desarrolla el siguiente documento.

Para la introducción del presente documento se expone la epidemiología y la carga de la enfermedad para el país y no se utiliza la introducción de la guía de la OMS, dada la necesidad de contextualizar dicha información al entorno colombiano; si se desea acceder a la introducción de la guía original, consultar el siguiente link: Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection; World Health Organization; 2015 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es causada por un virus con envoltura de ADN que infecta el hígado causando inflamación y necrosis hepatocelular (1). La infección por el virus de la hepatitis B puede ser aguda o crónica, y su severidad varía desde la enfermedad asintomática hasta la enfermedad sintomática y progresiva (1, 2). La infección crónica se define como la persistencia del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), por seis meses o más (1).

En general, la infección puede ser transmitida por varias vías entre las que se cuentan la exposición a sangre contaminada, las relaciones sexuales con coito, y la transmisión vertical durante el parto (2). De las vías de transmisión conocidas, la infección vertical y perinatal, no se consideran de alta relevancia, excepto en regiones donde la enfermedad es endémica (3). En América Latina la principal vía de transmisión es la sexual, no obstante, las infecciones secundarias al uso de drogas parenterales, si bien no son comunes en la región, se encuentran en aumento (3).

Las personas con infección por este virus tienen un riesgo incrementado de desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular, complicaciones que afectan 15 – 40% de los infectados, y que configuran las principales causas de muerte secundaria a hepatitis B (4, 5).

Se estima que existen 240 millones de personas en el mundo con infección crónica por el virus de la hepatitis B (6, 7), de las cuales mueren por esta causa 500.000 – 700.000 cada año (6).

Para 2005 se estimó una prevalencia menor del 2% en Centroamérica, y del 2 – 4% en América del Sur (6). Se estima que en América Latina se producen 400.000 casos nuevos cada año (3), y que habitan entre 7 – 12 millones de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis B (7), de los cuales mueren el 20% como resultado directo de la enfermedad (3).

En Colombia, un estudio serológico realizado en 1980 mostró una prevalencia de positividad al antígeno de la hepatitis B que varió de 3 – 8%, dependiendo del grupo etario, con un estimado de 600.000 – 4'000.000 portadores del virus (2).



Existen agentes antivirales para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B, los cuales han demostrado suprimir la replicación del virus, prevenir la progresión a cirrosis y disminuir la frecuencia de carcinoma hepatocelular y la mortalidad secundaria, no obstante, las intervenciones terapéuticas disponibles en la actualidad no son efectivas para erradicar el virus en la mayoría de los pacientes tratados, requiriendo eventualmente tratamientos de por vida (1).

Incrementar el impacto positivo de las alternativas terapéuticas disponibles, sobre los desenlaces en salud de las personas con infección por el virus de la hepatitis B, y lograr un uso eficiente y racional de los recursos dirigidos a este propósito, requiere de la disponibilidad e implementación de recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible, que contemplen intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas, eficaces para el manejo de esta enfermedad.

Ante la identificación de este requerimiento, y en el marco del convenio de asociación 380 entre el Ministerio de Salud y Protección Social, y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), se desarrolló el proceso metodológico de búsqueda, identificación y selección de la GPC que cumpliera con los mejores estándares de calidad metodológica y con el alcance definido, correspondiente a la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B.



SIGLAS

AFP	Alfa-fetoproteína
ALP	Fosfatasa alcalina
ALT	Alanina aminotransferasa
AN	Análogos de núcleo
Anti-HBc	Anticore hepatitis B
Anti-HBe	Antígeno de anticuerpo de hepatitis B
Anti-HBs	Antígeno de superficie para Hepatitis B
APRI	Índice de aspartato aminotransferasa/plaquetas
APS	Atención Primaria en Salud
ARFI	Radiación acústica de la fuerza de impulso
ARN	Ácido ribonucleico
ASSIST	Proyecto ASSIST; prueba de detección de consumo de alcohol, tabaco y sustancias
AST	Aspartato aminotransferasa
cccADN	ADN circular covalentemente cerrado
CG	Cockcroft–Gault
CHC	Carcinoma hepatocelular
CrCl	Depuración de creatinina
DART	Desarrollo de la terapia antirretroviral en África (ensayo)
DPCA	Diálisis peritoneal continua ambulatoria
DPT	Difteria – tétanos - Tosferina (vacunación)
ECA	Ensayo clínico controlado de asignación aleatoria
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
ETS	Enfermedad de transmisión sexual
FDA (US)	Food and Drug Administration
FIB-4	Escala fibrosis-4
GAVI Alliance	Alianza Mundial para Vacunas e Inmunización
gGT	Gamma glutamil transpeptidasa
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HBC	Hepatitis B crónica
HBcAg	Anticore de hepatitis B



HBeAg	Antígeno de hepatitis B
HBIG	Inmunoglobulina de hepatitis B
HBsAg	Antígeno de superficie de hepatitis B
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de confianza
IFN	interferón
IMC	Índice de masa corporal
INR	Índice internacional normalizado
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IP	Inhibidor de proteasas
IVD	Dispositivos de diagnóstico In-vitro
LSN	Límite superior de normalidad
MDRD	Modificación de la dieta en la enfermedad renal
MRD	Proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos MRD
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
NAT	Pruebas de ácido nucleico
NICE	National Institute of Health and Care Excellence
NMA	Meta-análisis en red
OAT	Anión orgánico transportador
OMS	Organización mundial de la salud
ONUSIDA	Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH / SIDA
OR	Odd Ratio
ORF	Marco abierto de lectura
PCR	Reacción de cadena de la polimerasa
PEG-IFN	Interferón pegilado
PICO	Población, intervención, comparación, desenlaces
PICOT	Población, intervención, comparación, desenlaces, tiempo
PNI	Prueba no invasiva
RR	Riesgo relativo
RUP	re-use prevención
SAGE (WHO)	Grupo Asesor Estratégico de Expertos
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SIGN	Safe Injection Global Network
TAR	Terapia antiretroviral



TFG	Tasa de filtración glomerular
TFGe	Tasa de filtración glomerular estimada
UNODC	Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito
VHB	Virus hepatitis B
VHC	Virus de hepatitis C
VHD	Virus de Hepatitis D
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

ABREVIATURAS y NOMBRES DE MEDICAMENTOS ANTIVIRALES

3TC	Lamivudina
ADV	Adefovir
EFV	Efavirenz
ETV	Entecavir
FTC	Emtricitabina
TAF	Tenofovir alafenamida fumarato
TBV	Telbivudina
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Infección aguda por VHB	La infección de hepatitis B, de nueva aparición, que puede o no ser icterica o sintomática. El diagnóstico se basa en la detección del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y anticuerpos IgM contra el antígeno core de la hepatitis B (anti-HBc). La recuperación se acompaña de aclaramiento del HBsAg con seroconversión a anti-HBs (anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B), por lo general dentro de los 3 primeros meses.
Infección crónica por VHB	Se define como la persistencia del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) durante seis meses o más después de la infección aguda por el VHB. A lo largo de la guía se utiliza el término hepatitis B crónica (HBC) para referirse a la infección crónica por el virus de la hepatitis B.
Fase inmuno-tolerante	Fase altamente replicativa de la infección que se ve en la primera etapa de la HBC, entre las personas infectadas en el nacimiento o en la primera infancia.
Fase inmuno-activa	Fase de la enfermedad con antígeno e de la hepatitis B (HBeAg)-positivo, caracterizada por la fluctuación de las aminotransferasas y altas concentraciones de ADN del VHB. Puede dar lugar a la seroconversión de HBeAg a anti-HBe (anticuerpos contra el antígeno e de la hepatitis B).
Fase inactiva	Fase de baja replicación de la hepatitis B crónica, caracterizada por negatividad HBeAg, positividad anti-HBe, Alanino aminotransferasa (ALT) normal y concentración de ADN VHB por debajo de 2.000 UI / mL.
Seroconversión HBeAg	Pérdida de HBsAg y seroconversión a anti-HBe.
Hepatitis B crónica HBeAg-negativa	Enfermedad HBsAg negativa, pero anti-HBe positiva, con niveles variables de la replicación del VHB y de lesión hepática.

Seroconversión HBsAg	Pérdida de HBsAg y desarrollo de anti-HBs.
Reversión HBeAg	Reaparición de HBsAg en una persona que antes era HBeAg negativo, por lo general asociada con el aumento de la replicación del VHB.
Cirrosis	Etapa avanzada de la enfermedad hepática que se caracteriza por extensa fibrosis, nodularidad, alteración de la arquitectura y de la circulación hepática.
Cirrosis descompensada	Complicaciones clínicas de la cirrosis se ponen de manifiesto, incluyendo ictericia, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, varices esofágicas y sangrado, encefalopatía hepática, sepsis e insuficiencia renal.
Carcinoma hepatocelular (CHC)	Cáncer primario del hígado que se desarrolla en los hepatocitos.
Antígeno de superficie de la hepatitis B V(HBsAg)	Proteína de la cubierta del VHB y partículas de exceso de la capa, detectables en la sangre durante la infección aguda y crónica por el virus de la hepatitis B.
Antígeno core de la hepatitis B (HBcAg)	Proteína del núcleo del VHB. La proteína del núcleo se recubre con HBsAg y por lo tanto no se encuentra libre en el suero.
Antígeno e de la hepatitis B (HBeAg)	Proteína viral que se encuentra en la fase de alta replicación de la hepatitis B. El HBeAg es generalmente un marcador de altos niveles de replicación por el virus de tipo salvaje, pero no es esencial para la replicación viral.
Anticuerpo contra la superficie de la hepatitis B (anti-HBs)	Anticuerpo contra el HBsAg. Se desarrolla en respuesta a la vacunación contra el VHB y durante la recuperación de la hepatitis B aguda, denotando infección pasada e inmunidad.
Anti-HBe	Anticuerpo contra el HBeAg. Es detectado en personas con niveles más bajos de replicación del VHB, y también en la enfermedad HBeAg-negativa (es decir, el VHB que no expresa HBeAg).



Anticuerpo contra el core de la hepatitis B (anti-HBc)	Anticuerpo para la proteína nuclear de la hepatitis B (cápside). Los anticuerpos anti-HBc no son anticuerpos neutralizantes y se detectan en la infección aguda y crónica.
IgM anti-HBc	Subclase de anticuerpo anti-HBc. Es detectado en la hepatitis B aguda, pero puede ser detectado por ensayos sensibles en la hepatitis B crónica activa.
IgG anti-HBc	Subclase de anticuerpo anti-HBc detectado en infección pasada o actual.
Infección oculta por VHB	Personas que han eliminado el antígeno de superficie de la hepatitis B, es decir, son HBsAg negativo, pero son ADN VHB positivo, aunque a niveles muy bajos (siempre <200 UI/mL); la mayoría también son anti-HBc positivo.
Falla del tratamiento	Puede ser primaria o secundaria. En entornos en los que las pruebas de ADN del VHB está disponible: el fracaso del tratamiento antiviral primaria puede ser definido como el fracaso de un fármaco antiviral para reducir los niveles de ADN del VHB por $\geq 1 \log \times 10$ UI/mL dentro de los 3 meses de iniciar el tratamiento. El fracaso del tratamiento antiviral secundario puede ser definido como un rebote de los niveles de ADN del VHB de $\geq 1 \log \times 10$ UI/mL desde el punto más bajo, en personas con un efecto de tratamiento antiviral inicial (Disminución en el ADN del VHB en suero $\geq 1 \times \log_{10}$ UI/mL). Nota: La elevación en el nivel de ALT tiende a ocurrir tarde y es un marcador predictivo relativamente pobre de la resistencia. La confirmación de la falla del medicamento antiviral se puede establecer mediante la secuenciación de la polimerasa del ADN VHB y la identificación de marcadores genéticos específicos de resistencia a los medicamentos antivirales.
Alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST)	Enzimas intracelulares que, dado que se liberan después de la lesión o muerte celular, reflejan la lesión celular hepática.

ADN VHB

Genomas virales de VHB que pueden ser detectados y cuantificados en el suero. El ADN del VHB se correlaciona con los niveles circulantes de partículas virales. El ADN del VHB se mide como UI/ml o copias/mL. 1 UI / mL ~ 5,3 copias/mL, y por lo tanto, los valores dados en copias/mL se pueden convertir en UI/mL dividiendo por un factor de 5. (Es decir, 10 000 copias/mL = 2000 UI/mL; 100 000 copias/mL = 20 000 UI/mL; 1 millón de copias/mL = 200 000 UI/mL). Todos los valores de ADN del VHB en las recomendaciones de esta guía se presentan en UI/ml. Una carga viral indetectable es un nivel de ADN de HBV por debajo del nivel de sensibilidad del ensayo de laboratorio. Para los ensayos de reacción en cadena de la polimerasa sensibles, esto es generalmente una concentración inferior a 15 UI/mL.

AFP (alpha-fetoproteína)

Proteína celular del huésped. Altos niveles pueden ocurrir en personas con carcinoma hepatocelular (CHC).

Nivel de ALT persistentemente normal o anormal

Los niveles de ALT fluctúan en personas con hepatitis B crónica y requieren un seguimiento longitudinal para determinar su tendencia. Los límites normales superiores para ALT se han definido como debajo de 30 U/L para los hombres y 19 U/L para las mujeres, aunque se deben aplicar los rangos locales normales de laboratorio. Persistentemente anormal o normal puede definirse como tres determinaciones de ALT por encima o por debajo del límite superior de la normalidad, realizadas a intervalos no especificados durante un período de 6-12 meses o intervalos predefinidos durante un período de 12 meses.

APRI

El índice de la relación Aspartato aminotransferasa (AST) / plaquetas (APRI) es un índice simple para estimar la fibrosis hepática con base en una fórmula derivada de las concentraciones de AST y de plaquetas. La fórmula dada para calcular el APRI es: $APRI = (AST/LSN) \times 100 / \text{recuento de plaquetas } (10^9/L)$. Una calculadora en línea se puede encontrar en: <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri>



FIB-4	Un índice simple para estimar la fibrosis hepática con base en un cálculo derivado de AST, ALT, la concentración de plaquetas, y la edad. La fórmula para el cálculo de FIB-4 es: $FIB-4 = (edad \text{ (años)} \times AST \text{ (UI/L)}) / (\text{recuento de plaquetas } (10^9 /L \times [ALT \text{ (UI L)} 1/2])$ Una calculadora en línea se puede encontrar en: http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4
FibroTest (FibroSure)	Prueba comercial de biomarcadores, que utiliza los resultados de seis marcadores de la sangre para estimar la fibrosis hepática.
Elastografía transitoria (FibroScan)	Una técnica para medir la rigidez del hígado (como indicador de fibrosis) y se basa en la propagación de una onda de corte a través del hígado.
Valor predictivo positivo (VPP)	La probabilidad de que cuando el resultado de una prueba es positivo, la persona realmente tenga la infección/enfermedad. Los valores predictivos están influenciados por la prevalencia de la enfermedad en la población.
Valor predictivo negativo (VPN)	La probabilidad de que cuando el resultado de una prueba es negativo, la persona realmente no tenga la infección/enfermedad. Los valores predictivos están influenciados por la prevalencia de la enfermedad en la población.
Sensibilidad	La capacidad de una prueba para identificar correctamente a las personas con la infección o enfermedad (Es decir, verdaderos positivos / verdaderos positivos + falsos negativos).
Especificidad	La capacidad de una prueba para identificar correctamente aquellos sin la infección o enfermedad (Es decir, verdaderos negativos / verdaderos negativos + falsos positivos).
Verdadero negativo (VN)	Cuando el resultado de la prueba de una persona es negativo y ésta realmente no tiene la infección o enfermedad.



- Verdadero positivo (VP)** Cuando el resultado de la prueba de una persona es positivo y ésta realmente tiene la infección o enfermedad.
- Falso negativo (FN)** Cuando el resultado de una prueba es negativo, pero la persona tiene la infección o la enfermedad. Tales errores de clasificación se deben generalmente a falta de exactitud del ensayo o prueba.
- Falso positivo (FP)** Cuando el resultado de una prueba es positivo, pero la persona no tiene la infección o la enfermedad. Tales errores de clasificación se deben generalmente a falta de exactitud del ensayo o prueba.



1. METODOLOGÍA

Se realizó inicialmente la revisión sistemática de literatura, cuyo objetivo fue identificar las guías basadas en evidencia de la mejor calidad y rigor metodológico, con el fin de seleccionar la guía de práctica clínica (GPC) para ser adoptada por el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) para el diagnóstico y tratamiento de la Hepatitis B crónica.

1.1. Conformación del grupo de adopción

Se conformó un grupo de expertos metodológicos en el desarrollo, adaptación y adopción de GPC, y expertos clínicos en las áreas de hepatología, infectología y medicina interna, quienes estuvieron a cargo de la búsqueda, selección y calificación de GPC, la evaluación de la aplicabilidad al contexto colombiano de las recomendaciones de las GPC seleccionadas, la identificación de barreras de implementación, la coordinación del proceso participativo para el ajuste de las recomendaciones para su implementación al contexto nacional, y la preparación del documento final.

Todos los miembros del grupo declararon sus intereses y un comité evaluó sus posibles conflictos de interés y las consecuentes limitaciones de participación en el proceso de adopción de la GPC (Anexo 1).

1.2. Revisión sistemática de literatura de la literatura

1.2.1. Búsqueda y selección de guías de práctica clínica

El objetivo de este paso fue identificar las GPC disponibles en diferentes fuentes (organismos desarrolladores y compiladores de guías). Se realizó una búsqueda con una metodología reproducible, en las principales fuentes de guías de alta calidad (Ver Anexo 2), y una búsqueda sistemática en bases de datos electrónicas (Medline, Embase, LILACS). Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados en revisiones sistemáticas de la literatura. Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal previamente entrenado, y se realizaron sin restricción de idioma ni fecha (Anexo 3).

Inicialmente se combinaron los resultados de la búsqueda en bases de datos electrónicas y la búsqueda mediante otros métodos, y se realizó una remoción de duplicados utilizando el programa EndNote X6®.



Las referencias obtenidas fueron seleccionadas mediante revisión de título y resumen por un experto metodológico en revisiones sistemáticas de la literatura (JF), utilizando los siguientes criterios de inclusión:

1. Es una GPC.
2. Aborda temas de prevención, diagnóstico o tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B crónica.
3. Incluye recomendaciones dirigidas a población general.
4. El documento está publicado en idioma inglés o español.

Las referencias que cumplieron todos los criterios de inclusión o en las que hubo duda de su cumplimiento, fueron revisadas en texto completo para orientar la decisión de inclusión. A los documentos revisados en texto completo se aplicó un filtro general mediante la herramienta 7 recomendada por la *Guía Metodológica para elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano* (5), excluyendo aquellas GPC que no cumplieron con los criterios para considerarse como basadas en evidencia, no cumplen con los objetivos del proyecto, o tienen una fecha de publicación mayor a 4 años (Ver Anexo 4); de esta manera se seleccionaron aquellas guías que continuaron en el proceso de evaluación de calidad.

1.2.2. Resultados de la búsqueda y selección de guías de práctica clínica

Se identificaron 147 referencias mediante la búsqueda en bases de datos electrónicas, y 4 mediante otros métodos de búsqueda (organismos, recopiladores, productores, guías iberoamericanas, búsqueda manual), para un total de 151 referencias luego de la eliminación de duplicados. Posterior a la revisión por título y resumen, 24 documentos fueron revisados en texto completo, de los cuales 2 cumplieron criterios de inclusión y fueron seleccionados para evaluación de calidad (1, 8). Para el detalle ver el Anexo 5. Las referencias revisadas en texto completo que fueron excluidas por no cumplir criterios de inclusión son presentadas en el Anexo 6.

1.3. Evaluación de calidad de guías mediante el Instrumento AGREE II

Una vez seleccionadas las 2 guías candidatas (1, 8), como resultado de la aplicación de la herramienta 7 de la guía metodológica, se evaluó su calidad, aplicando el instrumento AGREE II (9), con el fin de determinar aquellas que harían parte del subproceso de selección final. Esta selección tiene como objetivo principal seleccionar aquellas guías de alta calidad, principalmente en los dominios correspondientes al rigor metodológico e independencia



editorial, cuya puntuación, de acuerdo con las recomendaciones de la guía metodológica debe ser superior al 60% y 30% respectivamente.

El instrumento AGREE II (9) fue diseñado para evaluar el rigor metodológico y la transparencia con la cual son desarrolladas las guías de práctica clínica. Así mismo, proporciona criterios y pautas para su desarrollo y presentación.

Cuatro epidemiólogos, con experiencia en el uso del instrumento, y perfiles de sistemas de salud, salud pública y epidemiología (AP, CC, CP, JF), evaluaron la calidad de cada una de las 2 guías candidatas de manera independiente (Anexo 7).

Las dos guías evaluadas cumplieron los criterios de calidad previamente establecidos, por lo que ninguna fue excluida por baja calidad.

1.4. Selección final de la GPC

Posterior a la calificación de calidad de las guías seleccionadas se realiza la primera reunión con expertos clínicos, con el fin de presentar el proceso metodológico y los resultados consolidados de las calificaciones mediante el instrumento AGREE II.

El resultado de la revisión y discusión del proceso, definió que la GPC que cumplía con los mejores estándares de calidad metodológica y que coincidía con los alcances del proyecto corresponde a la guía: **"Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection"** de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Marzo 2015 (1).

1.5. Traducción de las recomendaciones de la GPC

Una vez seleccionada la guía, se solicitó autorización para la traducción de las recomendaciones de la referencia original, y a través de traducción certificada se obtuvo el documento final para su aprobación por parte de la organización desarrolladora (OMS).

1.6. Ajuste de las recomendaciones para su implementación en el contexto colombiano

Con el fin de contextualizar las recomendaciones a la realidad del país y al sistema de salud nacional, se llevó a cabo un consenso formal mediante un panel de expertos, compuesto por especialistas de las diferentes áreas involucradas en el manejo de la enfermedad (Infectología, hepatología, medicina interna, medicina familiar y atención primaria) y un representante de los pacientes, quienes previamente declararon sus intereses, los cuales fueron evaluados por un



comité para determinar potenciales conflictos de interés y consecuentes limitaciones parciales o totales en su participación (Anexo 1).

En el consenso se presentaron las recomendaciones de la guía original, se evaluaron y discutieron para cada una de éstas los aspectos de implementación que el panel consideró relevantes, respecto a disponibilidad de tecnologías, aprobación de agencias regulatorias, entrenamiento del personal de salud, acceso y arquitectura del sistema de salud, y alineación de las recomendaciones con las GPC nacionales existentes. Para esta evaluación se tuvo en cuenta la información presentada en la GPC respecto a los dominios del sistema GRADE considerados para la determinación de la fuerza de la recomendación, (Beneficios y riesgos, valores y preferencias, costos e implicaciones financieras y factibilidad), (Ver sección 2.2: Cómo se desarrolló esta guía), así como consideraciones del panel respecto a estos mismos dominios en el contexto local.

En las recomendaciones en las cuales los miembros del panel consideraron pertinente hacer aclaraciones o ajustes dirigidos a mejorar la implementación de la GPC en el contexto nacional, los ajustes fueron consensuados por votación individual utilizando una escala Likert de 1 – 5, con los siguientes niveles:

1. Totalmente en desacuerdo
2. En desacuerdo
3. Ni en acuerdo ni en desacuerdo
4. De acuerdo
5. Totalmente de acuerdo

Se definió consenso cuando el 70% o más de los votos se encontraron en los niveles 4 y 5, o 1 y 2, de lo contrario se llevó a cabo una segunda ronda de votación precedida de un espacio de discusión y modificación de los ajustes propuestos. En caso de no llegar a consenso en la segunda ronda el ajuste se realizó teniendo en cuenta las preferencias del representante de los pacientes. En ninguno de los casos fue requerida una segunda ronda de votación. Los resultados del consenso y los ajustes consensuados son presentados en el Anexo 8.

De acuerdo con la metodología para el desarrollo de GPC establecida para Colombia en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías (10), las conductas clínicas que constituyen una práctica estándar para las cuales no existe duda respecto a sus beneficios, son presentadas como puntos de buena práctica clínica, los cuales se consideran prácticas en las que existe un obvio balance en el que los efectos deseables superan los efectos indeseables y no se considera necesaria la conducción de estudios que respalden dicha acción. En la presente guía, se han



incluido puntos de buena práctica que aclaran conductas estándar en la atención de las personas con sospecha o diagnóstico de infección crónica por VHB, y se identifican porque no especifican la calidad de la evidencia ni la fuerza de la recomendación, y están precedidos de una marca de verificación como en el siguiente ejemplo (10):

- ✓ En pacientes con falla cardiaca se debe realizar una evaluación inicial de las capacidades para realizar actividades de rutina/deseables de la vida cotidiana.

Las recomendaciones de prevención de otras guías de la OMS, que fueron presentadas en esta guía, y para las cuales no se presentan los componentes metodológicos del sistema GRADE, no fueron evaluadas en el consenso de expertos, pero fueron revisadas por el grupo desarrollador para verificar su aplicabilidad y hacer los ajustes pertinentes para alinearlas con las recomendaciones basadas en la evidencia implementadas en Colombia.



2. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA PREVENCIÓN, CUIDADO Y TRATAMIENTO DE PERSONAS CON INFECCIÓN POR HEPATITIS B CRÓNICA. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). MARZO 2015.

Publicado: marzo de 2015

Guía clínica OMS

Link a la guía original: Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection; World Health Organization; 2015

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf

2.1. Observaciones sobre el alcance de la guía

El alcance de esta guía es: prevención, atención y tratamiento de las personas con infección por el virus de la hepatitis B crónica (VHB) - definido como la persistencia del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) durante seis meses o más. Esta guía proporciona un marco para el desarrollo o fortalecimiento del tratamiento de la hepatitis B. Aunque la mayoría de las recomendaciones están relacionadas con el tratamiento, hay recomendaciones para todo el continuo de la atención, evaluación, seguimiento y cuidados generales.

2.2. Cómo se desarrolló esta guía

El desarrollo de estas Guías se llevó a cabo de conformidad con los procedimientos establecidos por el Comité de la OMS. Las recomendaciones clínicas planteadas en estas guía fueron formuladas por un grupo regionalmente representativo en una reunión celebrada en junio de 2014, y se basan en la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

El sistema GRADE proporciona una metodología reproducible para la evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de las recomendaciones.

La calidad de la evidencia se define como la confianza de que las estimaciones reportadas del efecto son suficientes para respaldar una recomendación específica. El sistema GRADE clasifica la calidad de la evidencia como alta, moderada, baja y muy baja. Los ensayos controlados de asignación aleatoria (ECA) son inicialmente clasificados como evidencia de alta calidad, pero pueden ser degradados por varias razones, incluyendo riesgo de sesgo, inconsistencia de los resultados entre los estudios, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación. Los estudios observacionales son inicialmente clasificados como evidencia de baja calidad, pero



pueden ser elevados si la magnitud del efecto del tratamiento es muy grande, si varios estudios muestran el mismo efecto, si la evidencia indica una relación dosis-respuesta o si todos los sesgos posibles subestimarían el efecto. Cuanto mayor sea la calidad de la evidencia, mayor será la probabilidad de hacer una recomendación fuerte. Las categorías de los niveles de evidencia en el sistema GRADE son presentados a continuación:

Nivel de evidencia	Fundamentación
Alta	Es muy poco probable que investigación adicional cambie la confianza en la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que investigación adicional tenga un impacto importante en la confianza sobre el efecto.
Baja	Es muy probable que investigación adicional tenga una estimación del efecto y es probable que cambie la estimación.
Muy baja	Cualquier estimación del efecto es muy incierta.

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

La fuerza de una recomendación refleja el grado en que el GDG confió en que los efectos deseables de implementar una recomendación son mayores que los posibles efectos indeseables. La fuerza se ve influenciada por los siguientes factores: la calidad de la evidencia, el balance entre los beneficios y los daños, los valores y las preferencias, uso de recursos y la viabilidad de la intervención.

El sistema GRADE clasifica la fuerza de una recomendación de dos maneras: "fuerte" y "condicional". Una recomendación fuerte es aquella para la cual el GDG confió en que los efectos deseables de la implementación de la recomendación son mayores que los efectos indeseables. Una recomendación condicional es aquella para la cual el GDG concluyó que los efectos deseables de la implementación de la recomendación probablemente superan a los efectos indeseables, pero el GDG no estuvo seguro acerca de este balance. Las implicaciones de una recomendación condicional son que, aunque la mayoría de las personas o instituciones adoptarían la recomendación, muchos no lo harían, o sí sólo bajo ciertas condiciones.

Las razones para hacer una recomendación condicional incluyen la ausencia de evidencia de alta calidad, imprecisión en la estimación de los desenlaces, incertidumbre sobre cómo los individuos valoraron los desenlaces, beneficios pequeños, y beneficios que pueden no merecer los costos (incluyendo los costos de implementación de la recomendación).



Los dominios considerados para la determinación de la fuerza de la recomendación fueron los siguientes:

Dominio	Razón
Beneficios y riesgos	Los efectos deseables (beneficios) deben sopesarse frente a los efectos indeseables (riesgos). Cuanto más los beneficios superen a los riesgos, mayor será la probabilidad de que se haga una recomendación fuerte.
Valores y preferencias (Aceptabilidad)	Si es probable que la recomendación sea ampliamente aceptada o altamente valorada, probablemente se hará una recomendación fuerte. Si hay razones fuertes para que sea poco probable que el curso de acción recomendado sea aceptado, es más probable que se haga una recomendación condicional.
Costos e implicaciones financieras (Uso de recursos)	Costos más bajos (monetarios, infraestructura, equipos o recursos humanos) o una mayor razón de costo – efectividad, resultaran con mayor probabilidad en un una recomendación fuerte.
Factibilidad	Si una intervención se puede implementar en un entorno en el que se espera el mayor impacto, una recomendación fuerte es más probable.

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

Más información acerca de la metodología del desarrollo de la GPC se encuentra disponible en el sitio web de la [OMS](#).

Las preguntas planteadas, estrategias de búsqueda y perfiles de evidencia pueden ser consultados online en los apéndices de la guía original en el siguiente link:

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193041/1/WHO_VIH_2015.38_eng.pdf?ua=1

2.3. Guía completa

La guía completa "Guía de práctica clínica para la prevención, cuidado y tratamiento de personas con infección por Hepatitis B Crónica. Organización mundial de la salud (OMS)" incluye información detallada de los métodos y evidencia utilizada para desarrollar la guía. Esta ha sido publicada por la OMS y está disponible en su sitio web.



2.4. Actualización de la guía

El comité revisor de Guías de la OMS, expresa en su manual metodológico para el desarrollo de guías que no existe una regla absoluta el tiempo de validez de una Guía. Para decidir en qué momento se debe realizar una actualización, es necesario tener en cuenta la tasa de cambio de la investigación sobre el tema, preguntas para las que no se haya encontrado evidencia, y la posible necesidad de nuevas recomendaciones. Esta información podrá ampliarse en el manual [metodológico de la OMS](#).

Para el caso específico de la Guía de Práctica Clínica para la prevención, cuidado y tratamiento de personas con infección por hepatitis b crónica. Organización mundial de la salud (OMS). Marzo 2015, el grupo desarrollador de la Guía consideró que la actualización debe realizarse de manera específica para las recomendaciones. El detalle se encontrará en la [versión completa de la guía](#).

3. RESUMEN DE RECOMENDACIONES

3.1. Evaluación no invasiva del estadio de la enfermedad hepática al inicio y durante el seguimiento

- Se recomienda la elastografía transitoria (FibroScan) o el fibroTest para la evaluación de cirrosis hepática; y en contextos de recursos limitados y dificultad para el acceso se podrá usar el índice Aspartato-Aminotransferasa/Plaquetas (APRI por sus siglas en inglés), con puntuación >2 en adultos, o pruebas FIB4. **

(Recomendación condicional, evidencia de baja calidad)

***Se deberá realizar una evaluación clínica completa por parte de un experto para decidir el uso de pruebas diagnósticas invasivas complementarias como la biopsia hepática, en caso de que estén indicadas, y así definir el inicio de la terapia farmacológica.*

*** Se debe realizar APRI a todos los pacientes como parte de la evaluación inicial de los pacientes con hepatitis B crónica.*

*** Los criterios para realizar biopsia hepática son^a:*

- *Considerar biopsia para confirmar el nivel de fibrosis en adultos con una elastografía transitoria con puntaje entre 6 – 10 kPa, o puntaje intermedio de APRI.*
- *Ofrecer biopsia hepática en adultos con una elastografía transitoria con puntaje inferior a 6 kPa, o puntaje intermedio de APRI; si son pacientes menores de 30 años y tienen ADN VHB superior a 2000 UI/ml y ALT anormal (mayor que o igual a 30 UI / L para los hombres y mayor o igual a 19 UI / L para las mujeres) en 2 pruebas consecutivas realizadas con 3 meses de diferencia.*
- *Considerar biopsia hepática para evaluar la enfermedad hepática y la necesidad de tratamiento antiviral en los niños y los jóvenes con ADN VHB superior a 2000 UI/ml y ALT anormal (mayor o igual a 30 UI / L para los hombres y mayor o igual a 19 UI / L para las mujeres) en 2 pruebas consecutivas realizadas con 3 meses de diferencia. Ofrecer biopsia bajo anestesia general a los niños que son demasiado jóvenes para tolerar el procedimiento con anestesia local.*

a. De acuerdo con las recomendaciones del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en: Sarri G, Westby M, Bermingham S, Hill-Cawthorne G, Thomas H. Diagnosis and management of chronic hepatitis B in



children, young people, and adults: summary of NICE guidance. BMJ. 2013 6/26/2013;346:f3893. doi: 10.1136/bmj.f3893..f3893.

3.2. En personas con hepatitis B crónica, ¿A quién tratar y a quién no tratar?

A quién tratar

- **Como prioridad**, todos los adultos, adolescentes y niños con CHB^a y evidencia clínica de cirrosis compensada o descompensada^b (o cirrosis basada en una puntuación APRI de >2 en adultos) deben tratarse independientemente de los niveles de ALT, el estatus HBeAg o los niveles de ADN VHB.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

- ✓ Una vez se realice el diagnóstico de hepatitis B crónica, se hace necesario solicitar pruebas para VIH, Hepatitis C y Hepatitis delta.
- Se recomienda brindar tratamiento a adultos con HBC que no tienen evidencia clínica de cirrosis (o con base en un puntaje APRI ≤ 2 en adultos), **pero** que tienen niveles de ALT persistentemente anormales^c y evidencia de un nivel alto de replicación de VHB (ADN >20 000 UI/mL^d), independientemente del estado de HBeAg. **

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

***Se debe ofrecer tratamiento a los adultos con hepatitis HBeAg negativo, evidencia de fibrosis hepática, con transaminasas persistentemente anormales y una carga viral >2000 UI/mL*

*** Se debe ofrecer información completa al paciente en relación al tratamiento, adherencia, continuidad y eventos adversos.*

Recomendación para personas con coinfección VHB/VIH

- Se recomienda iniciar ART en individuos con coinfección VHB/VIH, independientemente del conteo de CD4^e

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

A quién no tratar pero continuar en seguimiento



- **No** se recomienda la terapia antiviral, y puede ser diferida, en personas sin evidencia clínica de cirrosis (o con base en un puntaje APRI ≤ 2 en adultos), **y** con niveles persistentemente normales de ALT^c, **y** bajo nivel de replicación de VHB (ADN <2000 UI/mL^d), independientemente del estatus HBeAg o la edad.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

- Se sugiere diferir el tratamiento en personas con HBeAg positivo de 30 años o menos **y** niveles persistentemente normales de ALT, en aquellos lugares en los cuales no esté disponible la prueba de ADN de VHB. **

(Recomendación condicional, evidencia de baja calidad)

- ✓ De acuerdo a la identificación de conductas sexuales de riesgo del individuo, podría evaluarse la necesidad de iniciar tratamiento, con el objetivo de disminuir el riesgo de infección a parejas ocasionales.
- ✓ Se deberá realizar un seguimiento de pruebas hepáticas (ALT) cada tres meses.
- ✓ La monitorización continua es necesaria en todas las personas con HBC, pero en particular, en aquellos quienes actualmente no cumplen los criterios recomendados para tratar o no tratar. El seguimiento permitirá determinar si la terapia antiviral puede ser indicada en el futuro para prevenir enfermedad hepática progresiva. Estos incluyen:
 - Personas sin cirrosis, con niveles de ADN de VHB $>20\ 000$ UI/mL **pero** niveles de ALT persistentemente normales^c.
 - Personas HBeAg negativas sin cirrosis, con niveles de ADN VHB que fluctúan entre 2000 -20000 UI/mL, **o** quienes tienen niveles intermitentemente normales de ALT. **

*** Se definen niveles de ALT persistentemente normales o anormales como tres determinaciones de ALT por encima o por debajo del límite superior de la normalidad, realizadas a intervalos no especificados durante un período de 6 a 12 meses o intervalos predefinidos durante un período de 12 meses. Se consideran niveles intermitentes los que no son persistentemente normales o anormales.*

a. Definida como la persistencia del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) por seis meses o más.

b. Características clínicas de cirrosis descompensada, hipertensión portal (ascitis, hemorragia varicosa y encefalopatía hepática), coagulopatía o insuficiencia hepática (ictericia). Otras características clínicas de enfermedad hepática

avanzada / cirrosis, pueden incluir: hepatomegalia, esplenomegalia, prurito, fatiga, artralgia, eritema palmar, y edema.

c. Los niveles de ALT fluctúan en personas con hepatitis B crónica y requieren monitorización longitudinal para determinar la tendencia. Los límites superiores para la ALT normal han sido definidos como inferior a 30 U/L para hombres y 19 U/L para mujeres (con base en la mayor sensibilidad observada en la hepatitis C para el síndrome histológico en el hígado), aunque los rangos normales de laboratorio deben aplicarse (1). Persistentemente normal/anormal puede definirse como tres determinaciones de ALT por debajo o por encima del límite superior de lo normal, hechas en intervalos no especificados durante un período de 6–12- meses o en intervalos predefinidos durante un período de 12 meses.

d. La OMS ha definido un estándar internacional para expresar las concentraciones de ADN VHB. Los niveles séricos de ADN VHB deben expresarse en UI/mL para asegurar la comparabilidad; la misma prueba debe utilizarse en el mismo paciente para evaluar la efectividad antiviral. Todos los valores de ADN VHB en las recomendaciones se reportan en UI/mL; los valores dados como copias/mL se convirtieron a UI/mL después de dividirlos por un factor de 5. (10.000 copias/mL = 2.000 UI/mL; 100.000 copias/mL = 20 000 UI/mL; 1 millón de copias/mL =200 000 UI/mL).

e. De acuerdo con la recomendación de Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS-UNFPA. Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años de edad o más) y adultos. Colombia 2014).

3.3. Tratamiento antiviral de primera línea para HBC

- En todos los adultos, adolescentes y niños con edad de 12 años o más en quienes la terapia antiviral están indicada, se recomiendan los análogos nucleósidos/nucleótidos (AN) que tienen una amplia barrera a la resistencia a los medicamentos (tenofovir o entecavir). El entecavir se recomienda en niños con edad de 2–11 años^a.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

- No se recomiendan los AN con baja barrera a la resistencia (lamivudina, adefovir o telbivudina), ya que pueden desencadenar resistencia al medicamento. **

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

** Es recomendable en el paciente que recibe lamivudina, que tenga respuesta clínica, migrar al esquema recomendado por la guía, dado el riesgo de resistencia.

Recomendación para personas con coinfección VHB/VIH

- Se recomienda como opción para iniciar TAR en adultos, adolescentes y niños de 3 años de edad o más con coinfección VHB/VIH: Tenofovir + emtricitabina+ Efavirenz como una



combinación de dosis fija en pacientes mayores de 40 Kg y en menores de 40 Kg en dosis ajustada al peso^b.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

a. Tanto el Tenofovir como el Entecavir tienen registro sanitario en Colombia para la indicación de tratamiento de hepatitis B crónica en adultos.

b. De acuerdo con la recomendación de Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS-UNFPA. Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años de edad o más) y adultos. Colombia 2014).

3.4. Tratamiento antiviral de segunda línea para el manejo de falla al tratamiento

- En personas con sospecha o confirmación de resistencia antiviral^{a, b, c} (por ejemplo, historia de exposición previa o de no respuesta primaria) a la lamivudina, entecavir, adefovir o telbivudina, se recomienda el cambio a tenofovir^e.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

a. Falla en el tratamiento: puede ser primaria o secundaria

En lugares en los que hay acceso a las pruebas de ADN VHB: La falla primaria en la terapia antiviral puede definirse como una falla de un medicamento en la reducción de los niveles de ADN VHB de $\geq 1 \times \log_{10}$ UI/mL dentro de los 3 meses que siguen al inicio de la terapia. La falla secundaria en la terapia antiviral puede definirse como una recuperación de los niveles de ADN VHB de $\geq 1 \times \log_{10}$ UI/mL desde el nadir en personas con un efecto inicial del tratamiento antiviral (disminución en el ADN VHB sérico de $\geq 1 \times \log_{10}$ UI/mL).

En lugares sin acceso a las pruebas de ADN VHB: Se puede sospechar de la falla del tratamiento y la resistencia a los medicamentos con base en las siguientes características: recibir medicamentos antivirales con una barrera baja de resistencia en conjunto con adherencia pobre, sospechosa o documentada, medidas de laboratorio tales como un incremento de las aminotransferasas séricas, y/o evidencia de enfermedad hepática progresiva. Nota: La elevación del nivel de ALT tiende a ocurrir de manera tardía y es un marcador relativamente pobre de la resistencia. La confirmación de la falla de los medicamentos antivirales puede establecerse al secuenciar la polimerasa del ADN VHB e identificando marcadores genéticos específicos de resistencia a medicamentos antivirales.

b. La adherencia al tratamiento debe reforzarse en todas las personas con resistencia antiviral confirmada o sospechosa. Ver también el Capítulo 6.

c. Algunos países y proveedores de servicios de salud pueden considerar cambiar a las personas a tenofovir en lugar de seguir con los regímenes antivirales existentes con una baja barrera de resistencia antes de tener evidencia de la falla del tratamiento pero no se ha hecho ninguna recomendación formal en estas guías.

d. Con respecto a la resistencia a adefovir, puede considerarse un cambio ya sea a tenofovir o a entecavir.



e. A la fecha, no ha habido reporte de la resistencia con tenofovir. Si hay una no respuesta primaria, entonces la adherencia al tratamiento debe reforzarse y seguirse. En la actualidad, por lo tanto, no hay indicación de cambio a un régimen alternativo de medicamentos.

3.5. Cuándo detener el tratamiento

Tratamiento permanente con análogos de nucleósidos

- Todas las personas **con cirrosis** basada en evidencia clínica^a (o en una puntuación APRI >2 en adultos) requieren tratamiento de por vida con análogos nucleósidos/nucleótidos (AN) y no deben discontinuar la terapia antiviral por el riesgo de reactivación, la cual puede causar lesión hepática severa aguda sobre crónica.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

Interrupción del tratamiento

- La interrupción del tratamiento con AN puede ser considerada excepcionalmente en:
 - Personas sin evidencia clínica de cirrosis (o basado en la puntuación APRI ≤ 2 en adultos)
 - Y que pueden ser seguidas cuidadosamente a largo plazo para determinar reactivación
 - Y si hay evidencia de pérdida de HBeAg y seroconversión a anti-HBe (en personas inicialmente HBeAg-positivo) y después de la finalización de al menos un año adicional de tratamiento.
 - Y en asociación con niveles de ALT persistentemente normales y niveles de ADN VHB persistentemente indetectables

(Recomendación condicional, evidencia de baja calidad)

Reinicio de tratamiento

- La recaída puede ocurrir después de suspender la terapia con AN. Se recomienda reiniciar el tratamiento si hay signos consistentes de reactivación (El HBsAg o HBeAg se convierte en positivo, los niveles de ALT aumentan, o el ADN VHB se convierte en detectable de nuevo).

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)



a. Características clínicas de la cirrosis descompensada: hipertensión portal (ascitis, hemorragia varicosa y encefalopatía hepática), coagulopatía, o insuficiencia hepática (ictericia). Otras características clínicas de la enfermedad hepática avanzada / cirrosis pueden incluir: hepatomegalia, esplenomegalia, prurito, fatiga, artralgia, eritema palmar y edema.

3.6. Monitorización

3.6.1. Monitorización para la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en personas con HBC antes, durante y después del tratamiento

- Se recomienda monitorizar lo siguiente, por lo menos anualmente:
 - Los niveles de ALT (y AST para APRI), HBsAg, HBeAg, y los niveles de ADN de VHB.
 - La adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico debe ser controlada regularmente y en cada visita.
 - En el paciente que inicia tratamiento se debe realizar medición de los niveles de ADN de VHB al inicio, a los tres meses, y posteriormente por los menos una vez al año.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

Una monitorización más frecuente en personas que aún no cumplen criterios para el tratamiento antiviral

- **En personas quienes no cumplen aún los criterios para terapia antiviral:** Monitorización más frecuente para el progreso de la enfermedad, puede estar indicada en: personas que tienen niveles intermitentemente anormales de ALT^d o niveles de ADN VHB que fluctúan entre 2000 UI/mL^e y 20000 UI/mL. **

(Recomendación condicional, evidencia de baja calidad)

Una monitorización más frecuente en personas en tratamiento o después de la interrupción del tratamiento

- **En personas en tratamiento o después de la interrupción del tratamiento:** Monitorización más frecuente durante el tratamiento (por lo menos cada 3 meses por el primer año) está indicada en: personas con enfermedad más avanzada (cirrosis compensada o



descompensada^g); durante el primer año de tratamiento para evaluar la respuesta al tratamiento y la adherencia; donde la adherencia al tratamiento es una preocupación; en personas coinfectadas con VIH^f; y en personas después de la interrupción del tratamiento.

(Recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad)

*** Se definen niveles de ALT persistentemente normales o anormales como tres determinaciones de ALT por encima o por debajo del límite superior de la normalidad, realizadas a intervalos no especificados durante un período de 6 a 12 meses o intervalos predefinidos durante un período de 12 meses. Se consideran niveles intermitentes los que no son persistentemente normales o anormales.*

a. En personas en tratamiento, hacer seguimiento a la pérdida de HBsAg (aunque ocurre raramente) y sero-reversión de positividad de HBsAg después de la suspensión del tratamiento.

b. La monitorización de HBeAg/anti-HBe se aplica principalmente a aquellos que son HBeAg positivos inicialmente. Sin embargo, aquellos que ya han logrado seroconversión de HBeAg y que son HBeAg negativos pueden hacer reversión del HBeAG.

c. Ver el Capítulo 6.

d. Los niveles de ALT fluctúan en personas con HBC y se requiere monitorización longitudinal para determinar la tendencia. Los límites superiores de lo normal se han definido por debajo de 30 U/L para hombres y 19 U/L para mujeres, aunque los rangos normales de laboratorio pueden aplicarse (1). Lo persistentemente anormal o normal puede definirse como tres determinaciones de ALT por encima o por debajo del nivel superior de lo normal, llevadas a cabo durante un período de 6–12- meses o en intervalos predefinidos durante un período de 12 meses.

e. Ver el Capítulo 5: Quién tratar y quién no tratar

f. Monitorización de la respuesta a la TAR y el diagnóstico de recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013

g. La cirrosis descompensada se define como el desarrollo de hipertensión portal (ascitis, hemorragia varicosa y encefalopatía hepática), coagulopatía, o insuficiencia hepática (ictericia). Otras características clínicas de la enfermedad hepática/cirrosis avanzada pueden incluir: hepatomegalia, esplenomegalia, prurito, fatiga, artralgia, eritema palmar y edema.

3.6.2. Monitorización de la toxicidad de tenofovir y entecavir

- La medición de la función renal basal^a y la evaluación del riesgo basal para disfunción renal^b deben ser consideradas en todas las personas antes de iniciar la terapia antiviral.



- La función renal debe ser monitorizada anualmente en personas en terapia a largo plazo con tenofovir o entecavir, y el crecimiento monitorizado cuidadosamente en los niños.
(Recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad)
- ✓ Se debe hacer un seguimiento más frecuente al anual, con evaluación clínica, en pacientes con alteración renal.

a. la medición de la función renal inicial incluye: niveles de creatinina sérica y el cálculo de la depuración de creatinina (CrCL)/índice de filtración glomerular (TFGe) haciendo uso de la ecuación Cockcroft–Gault (CG) o las fórmulas de la modificación de la dieta en enfermedad renal (MDRD. Existe una calculadora en línea en <http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi>. En el caso de los niños, puede utilizarse la fórmula de Schwartz o una similar: <http://nephron.com/bedsidepedsnic.cgi>.

Fórmula CG = $(140 - \text{edad}) \times (\text{peso en kg}) \times 0.85$ (si es mujer) / $(72 \times \text{Cr en mg\%})$

Fórmula MDRD: $\text{TFGe} = 175 \times \text{Cr sérica}^{-1.154} \times \text{edad}^{-0.203} \times 1.212$ (si el paciente es Afro) $\times 0.742$ (si es mujer).

El cálculo de la TFG con base en estas fórmulas puede subestimar el grado de la disfunción renal si la masa muscular es inferior a los estándares de edad y sexo, como es frecuentemente el caso con personas infectadas con VIH.

b. Los factores asociados a un riesgo más alto de disfunción renal incluyen: cirrosis descompensada, CrCl <50 mL/min, mayor edad, índice de masa corporal (IMC) <18.5 kg/m² (o peso corporal de <50 kg), hipertensión mal controlada, proteinuria, diabetes no controlada, glomerulonefritis activa, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos o un inhibidor de proteasa (IP) reforzado para VIH, y trasplante de órgano sólido.

3.6.3. Monitorización para el carcinoma hepatocelular (CHC)

- Se recomienda la vigilancia de rutina para el CHC con ultrasonido abdominal y prueba de alfa-fetoproteína cada seis meses para:
 - Personas con cirrosis, independientemente de la edad u otros factores de riesgo.
(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)
 - Personas con historia familiar de CHC.
(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)
 - Personas mayores de 40 años (edad inferior puede aplicar de acuerdo a la incidencia regional de CHC^a), sin evidencia clínica de cirrosis (o con base en puntuación APRI ≤ 2), y con niveles de ADN VHB > 2000 UI/mL.
(Recomendación condicional, evidencia de baja calidad)



a. El proyecto GLOBOCAN de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) (<http://globocan.iarc.fr/ia/World/atlas.html>) provee cálculos contemporáneos de la incidencia, mortalidad y prevalencia de los grandes tipos de cáncer, incluyendo el CHC, a nivel nacional, para 184 países en el mundo. Los cálculos GLOBOCAN se presentan para 2012 para cada sexo por separado. Están disponibles los datos de prevalencia a tres y cinco años solamente para la población adulta (de edades entre 15 años y más).



3.7. Recomendaciones de otras guías existentes de la OMS: prevención

3.7.1. Vacunación para hepatitis B en niños y neonatos

Recomendaciones para niños y neonatos^a

- ✓ Todos los niños deben recibir su primera dosis de la vacuna contra la hepatitis B lo más pronto posible después de su nacimiento, preferiblemente dentro de las primeras 24 horas^b, seguido de dos o tres dosis.

a. WHO. Hepatitis B vaccines (Vacunas de hepatitis B). Wkly Epidemiol Rec. 2009; 84:405–20.

b. En países en los que existe una gran prevalencia y cuando el VHB se transmite principalmente de madre a hijo durante el nacimiento, o de niño a niño durante la primera infancia, proveer la primera dosis al nacer es particularmente importante, pero incluso en países en los que hay prevalencia intermedia o baja una proporción sustancial de infecciones crónicas se adquieren a través de transmisión temprana.

3.7.2. Prevención de la transmisión del VHB de la madre al niño usando la terapia antiviral

Terapia antirretroviral

- ✓ En las mujeres embarazadas-VHB monoinfectadas, las indicaciones para el tratamiento son las mismas que para otros adultos^a, y se recomienda tenofovir^b. Ninguna recomendación se hizo en el uso rutinario de la terapia antiviral para prevenir la transmisión del VHB de la madre al niño.

Recomendaciones existentes en mujeres embarazadas y mujeres lactantes infectadas con VIH^c

- En mujeres embarazadas y mujeres lactantes infectadas con VIH (incluidas las mujeres embarazadas en el primer trimestre de embarazo y las mujeres en edad fértil), se recomienda como primera línea TAR: una combinación de dosis fija, una vez al día de tenofovir + emtricitabina, usando como tercer componente lopinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir. Esta recomendación se aplica tanto al tratamiento de por vida como para la TAR iniciada en la prevención de transmisión vertical.

(Recomendación fuerte, calidad de evidencia baja a moderada)

a. Ver también el Capítulo 5: A quién tratar y a quién no tratar.



b. Ver también el Capítulo 6: terapias antivirales de primera línea para hepatitis B crónica.

c. Guías consolidadas sobre el uso de medicamentos antirretrovirales para tratar y prevenir la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013.

3.7.3. Prevención de la transmisión de la hepatitis B y las medidas para reducir la progresión de la enfermedad en personas con hepatitis B crónica

- ✓ Las personas con Hepatitis B crónica deben recibir asesoramiento respecto a factores que podrían acelerar la progresión de la enfermedad (como el alcohol), el riesgo, los modos de transmisión, y la necesidad del seguimiento a largo plazo.
 - **Medidas generales para reducir la transmisión del VHB:** Las personas que son HBsAg positivo deben adoptar el uso correcto y frecuente del condón durante la relación sexual si la pareja no es VHB inmune, ni ha sido vacunado; no compartir navajas de afeitar, cepillos de dientes, u otros artículos de cuidado personal; no donar sangre, órganos o espermia; y seguir las precauciones universales estándar con heridas abiertas o sangrado.
 - **Vacunación VHB de familia y los contactos sexuales (fuente: Existente posición de la OMS sobre la vacuna contra la hepatitis B [2009]).** Los miembros del hogar y las parejas sexuales de las personas con hepatitis B crónica tienen un mayor riesgo de infección por el VHB y deben ser vacunadas si son negativos para HBsAg, anti-HBs y IgG anti-HBc. Los programas de dosificación dependen del tipo de vacuna, la edad en la administración, la necesidad de la inmunización rápida y la falta de respuesta a la vacunación contra el VHB. Vacunas combinadas para hepatitis A y B también están disponibles. Aunque aproximadamente el 10% de los adultos sanos no desencadene una respuesta anti-HBs (≥ 10 mUI / ml) para el programa de inmunización primaria, las pruebas post-vacunación para anti-HBs no se recomiendan. Sin embargo, en algunos grupos, como los trabajadores de la salud o los contactos sexuales de personas HBsAg positivos, las pruebas posteriores a la inmunización para anti-HBs son deseables. Las personas que no desarrollan niveles protectores de anticuerpos HBs al 1-2 meses después de la revacunación puede ser



considerado para repetir la vacunación (0, 1 y 2 meses con un refuerzo de 6 meses), con el doble de la dosis estándar de la vacuna.

- **Reducción de alcohol para reducir la progresión de la enfermedad (fuente: Existente OMS sobre la atención y tratamiento de personas con infección por el VHC [2014].** La ingesta significativa de alcohol (> 20 g / día en mujeres y > 30 g / día en hombres) puede acelerar la progresión de VHB y la cirrosis relacionada con el VHC. En las directrices de 2014 de la OMS para la detección, atención y tratamiento de las personas con infección por hepatitis C, se recomendó que una breve evaluación de la ingesta de alcohol debe llevarse a cabo en todas las personas con infección por el VHC, seguido por la oferta de una reducción del comportamiento de alcohol en personas con una ingesta moderada a alta de alcohol. Esto se basó en una revisión sistemática en personas con hepatitis C, pero los estudios también incluyen personas con CHB. Por lo tanto, un enfoque similar sería aplicable a aquellos con CHB.

El paquete ASSIST (Prueba de detección de consumo de alcohol, tabaco y sustancias) fue considerado un marco adecuado para diseñar intervenciones de detección y reducción de consumo de alcohol, ya que está basada en la evidencia y propone un enfoque estandarizado, está dirigido a nivel de la atención primaria de la salud. El programa ASSIST incluye herramientas para llevar a cabo una evaluación del nivel de consumo de alcohol y otras sustancias, y las instrucciones sobre la aplicación de una breve intervención de orientación.

3.7.4. Prevención de la transmisión de hepatitis B y C en centros de salud

OMS / UNODC / ONUSIDA. Paquete integral de intervenciones para la prevención, tratamiento y atención del VIH en las personas que se inyectan drogas

- Programas de agujas y jeringas.
- Terapia de sustitución de opiáceos y otros tratamientos de la farmacopendencia.
- Asesoría y pruebas del VIH.
- Terapia antirretroviral.
- Prevención y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual.



- Programas de preservativos para las personas que se inyectan drogas y sus parejas sexuales.
- Información, educación y comunicación para las personas que se inyectan drogas y sus parejas sexuales.
- Vacunación, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis viral.
- Prevención, diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis.

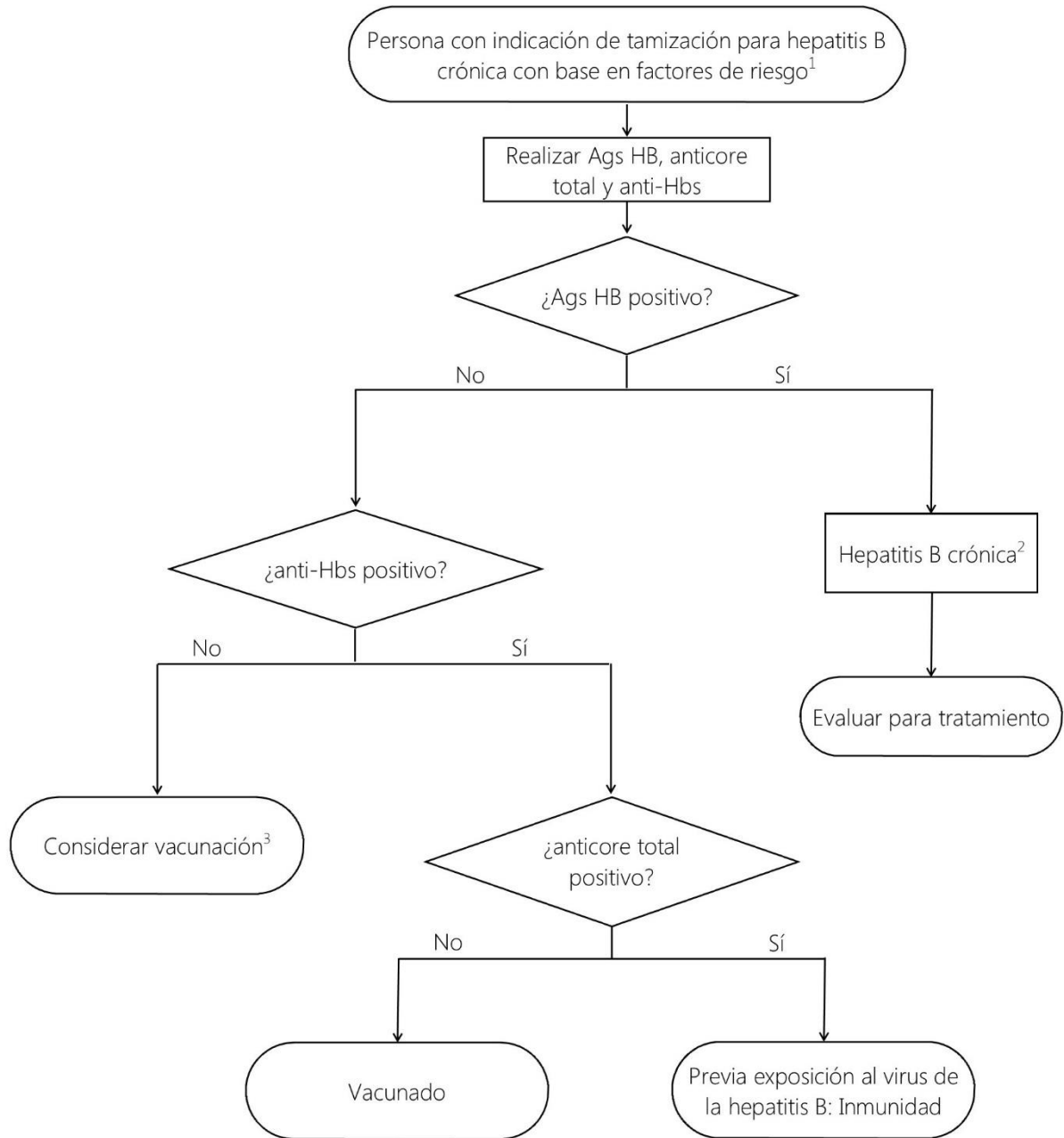
OMS, Recomendaciones para la prevención de la infección de Hepatitis B y C entre las personas que se inyectan drogas

- Ofrecer a las personas que se inyectan drogas, el régimen de vacunación contra la hepatitis B.
- Ofrecer a las personas que se inyectan drogas incentivos para aumentar la captación y completar el esquema de vacunación contra la hepatitis B.
- Implementar programas de agujas y jeringas estériles para las personas que se inyectan drogas.
- Intervenciones para las personas que se inyectan drogas para reducir la incidencia de la hepatitis viral.
- Ofrecer la terapia de sustitución de opiáceos para el tratamiento de la dependencia de opiáceos; reducir las conductas de riesgo de Hepatitis C y la transmisión a través del uso de drogas inyectables; y aumentar la adherencia al tratamiento de la hepatitis C
- Integrar el tratamiento de la dependencia de opiáceos con los servicios médicos para la hepatitis.

OMS. Recomendaciones sobre la prevención de la transmisión sexual de la infección por VHB

- Promoción del uso correcto y frecuente del condón.
- Exámenes de rutina de las trabajadoras sexuales en contextos de alta prevalencia.
- Orientación a los trabajadores sexuales para alcanzar estrategias de inmunización en los lugares donde la inmunización infantil no ha alcanzado una cobertura total.
- Acciones integradas para eliminar la discriminación y violencia de género, y aumento del acceso a los servicios médicos y sociales para las personas vulnerables.

Algoritmo de diagnóstico de hepatitis B crónica





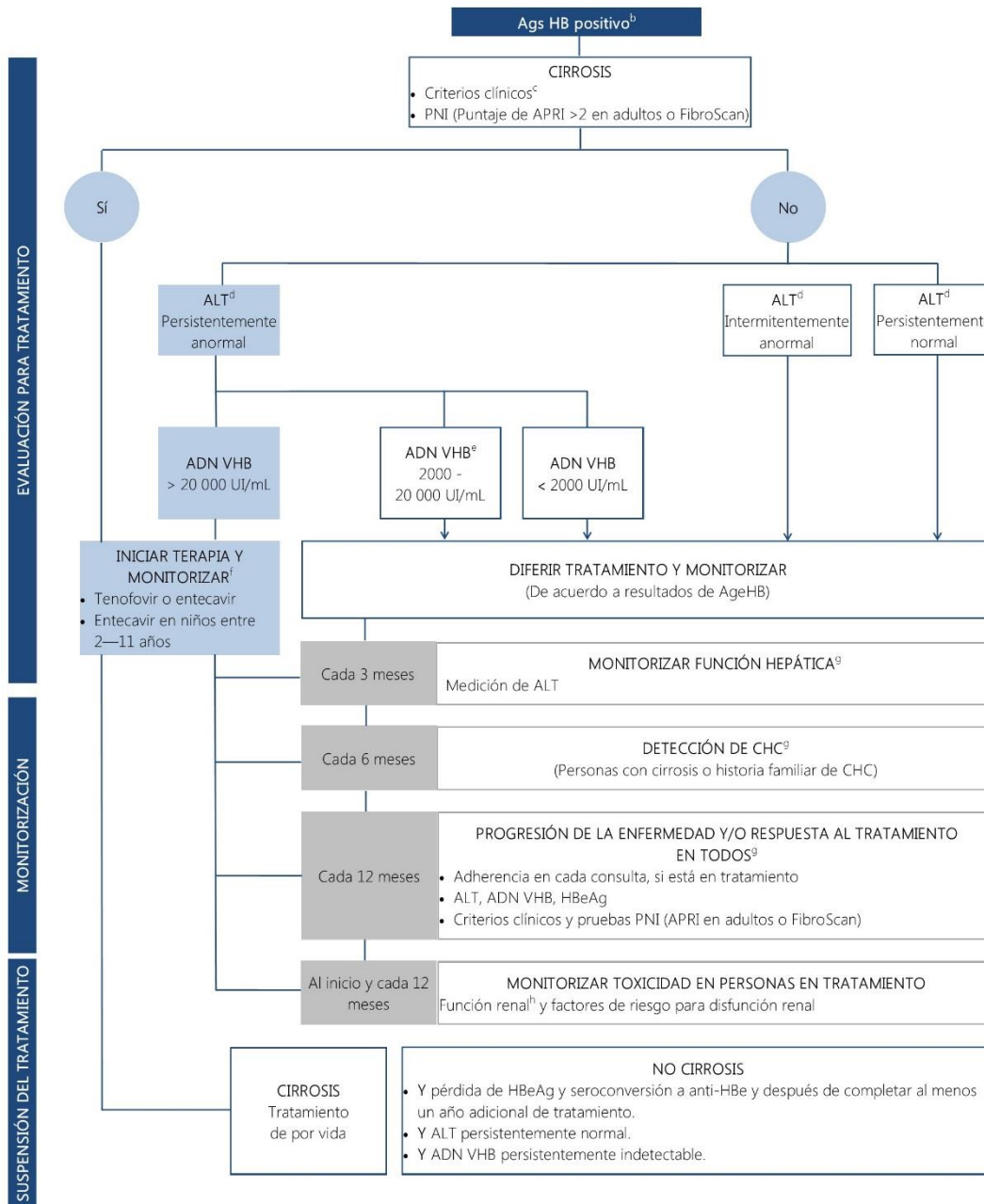
1. Los factores de riesgo para infección por virus de la hepatitis B de acuerdo con los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) (2015) son:

- Bebés nacidos de madres infectadas
- Parejas sexuales de las personas infectadas
- Personas con múltiples parejas sexuales
- Personas con una enfermedad de transmisión sexual
- Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres
- Usuarios de drogas inyectables
- Contactos familiares de las personas infectadas
- Trabajadores de la salud y de seguridad pública expuestos a sangre en el trabajo
- Pacientes en hemodiálisis
- Residentes y personal de instituciones para personas con discapacidades del desarrollo
- Personas que viajan a regiones con tasas intermedias o altas de hepatitis B (Prevalencia de HBsAg $\geq 2\%$)

2. El diagnóstico de hepatitis B crónica requiere 6 meses de positividad del Ags HB

3. Debe haber anticore total negativo. En caso de anticore total positivo aislado remitir al especialista

Algoritmo de manejo de pacientes con hepatitis B crónica^a



Fuente: Modificado de: Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection; World Health Organization; 2015.



PNI pruebas no invasivas; ALT, alanina aminotransferasa; APRI, índice de la relación aminotransferasa/plaquetas; CrCl depuración de creatinina

a. Este algoritmo no aborda todos los escenarios potenciales sino las principales categorías de tratamiento o monitorización. La HBC se define como la persistencia del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) durante seis meses o más.

b. Una vez se realice el diagnóstico de hepatitis B crónica, se hace necesario solicitar pruebas para VIH, Hepatitis C y Hepatitis delta.

c. Paciente con evidencia clínica o radiológica de cirrosis e hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas, encefalopatía hepática, esplenomegalia)

d. Los niveles de ALT fluctúan en personas con hepatitis B crónica y requieren monitorización longitudinal para determinar la tendencia. Los límites superiores para la ALT normal han sido definidos como inferiores a 30 U/L para hombres y 19 U/L para mujeres, aunque pueden aplicarse rangos normales de laboratorio. Persistentemente normal/anormal pueden definirse como tres determinaciones de ALT por debajo o por encima del nivel superior normal llevadas a cabo en intervalos no especificados durante periodo de 6–12–meses o en intervalos predefinidos durante un período de 12 meses.

e. Se debe ofrecer tratamiento a los adultos con hepatitis HBeAg negativo, evidencia de fibrosis hepática, con transaminasas persistentemente anormales y una carga viral >2000 UI/mL

f. Se debe ofrecer información completa al paciente en relación con el tratamiento, adherencia, continuidad y eventos adversos.

g. Todas las personas con HBC deben monitorizarse regularmente para la actividad/progresos de la enfermedad y la detección de CHC, y después de interrumpir el tratamiento en buscar de evidencia de reactivación. Puede requerirse monitorización más frecuente en aquellos con enfermedad hepática más avanzada, durante el primer año de tratamiento o cuando la adherencia es una preocupación; y en aquellos sin cirrosis, ALT persistentemente normal pero con niveles de ADN de VHB >20000 IU/ mL, o personas HBeAg negativas sin cirrosis, con niveles de ADN de VHB que fluctúan entre 2000 -20 000 IU/mL, o quienes tienen niveles intermitentemente normales de ALT.

h. Antes del inicio debe evaluarse la función renal (nivel de creatinina sérica, tasa estimada de filtración glomerular, pruebas de orina con tiras reactivas para proteinuria y glicosuria, y factores de riesgo de disfunción renal (cirrosis descompensada, CrCl <50 mL/min, hipertensión mal controlada, proteinuria, diabetes no controlada, glomerulonefritis activa, medicamentos nefrotóxicos concomitantes, trasplante de órgano sólido, edad mayor, IMC $<18,5$ kg/m² (o peso corporal de <50 kg), uso concomitante de medicamentos o inhibidor de proteasa reforzado (IP) para VIH). La monitorización debe ser más frecuente en aquellos en mayor riesgo de disfunción renal.

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

- Se recomienda la elastografía transitoria (FibroScan) o el fibroTest para la evaluación de cirrosis hepática; y en contextos de recursos limitados y dificultad para el acceso se podrá usar el índice Aspartato-Aminotransferasa/Plaquetas (APRI por sus siglas en inglés), con puntuación >2 en adultos, o pruebas FIB4. **

(Recomendación condicional, evidencia de baja calidad)

***Se deberá realizar una evaluación clínica completa por parte de un experto para decidir el uso de pruebas diagnósticas invasivas complementarias como la biopsia hepática, en caso de que estén indicadas, y así definir el inicio de la terapia farmacológica.*

*** Se debe realizar APRI a todos los pacientes como parte de la evaluación inicial de los pacientes con hepatitis B crónica.*

*** Los criterios para realizar biopsia hepática son^a:*

- *Considerar biopsia para confirmar el nivel de fibrosis en adultos con una elastografía transitoria con puntaje entre 6 – 10 kPa, o puntaje intermedio de APRI.*
- *Ofrecer biopsia hepática en adultos con una elastografía transitoria con puntaje inferior a 6 kPa, o puntaje intermedio de APRI; si son pacientes menores de 30 años y tienen ADN VHB superior a 2000 UI/ml y ALT anormal (mayor que o igual a 30 UI / L para los hombres y mayor o igual a 19 UI / L para las mujeres) en 2 pruebas consecutivas realizadas con 3 meses de diferencia.*
- *Considerar biopsia hepática para evaluar la enfermedad hepática y la necesidad de tratamiento antiviral en los niños y los jóvenes con ADN VHB superior a 2000 UI/ml y ALT anormal (mayor o igual a 30 UI / L para los hombres y mayor o igual a 19 UI / L para las mujeres) en 2 pruebas consecutivas realizadas con 3 meses de diferencia. Ofrecer biopsia bajo anestesia general a los niños que son demasiado jóvenes para tolerar el procedimiento con anestesia local.*

a. De acuerdo con las recomendaciones del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en: Sarri G, Westby M, Bermingham S, Hill-Cawthorne G, Thomas H. Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people, and adults: summary of NICE guidance. BMJ. 2013 6/26/2013;346:f3893. doi: 10.1136/bmj.f3893..f3893.

4.1. Antecedentes

El espectro de la enfermedad hepática en las personas con HBC va desde fibrosis mínima hasta cirrosis y CHC. La cirrosis compensada puede evolucionar en el tiempo para convertirse en cirrosis descompensada, que está asociada a las complicaciones, potencialmente peligrosas para la vida, de la ascitis y de la peritonitis bacteriana espontánea, várices esofágicas y sangrado, encefalopatía hepática, sepsis y falla renal. Las personas con cirrosis, incluyendo aquellas con descompensación clínica, necesitan terapia antiviral prioritaria con el fin de prevenir el progreso adicional de la enfermedad. Mientras que el diagnóstico de la cirrosis descompensada se basa en características clínicas obvias, este no es siempre el caso para la cirrosis compensada. Identificar a las personas con cirrosis o con HBC avanzada con necesidad de tratamiento, se basa generalmente en una evaluación combinada de características clínicas (que incluyen hepatomegalia y esplenomegalia), el nivel y el índice de las aminotransferasas, y otras pruebas pertinentes, tales como la albúmina y los conteos de plaquetas, la carga viral de ADN VHB, el grado de fibrosis y/o de necroinflamación en la biopsia de hígado o en las pruebas no invasivas, así como en imágenes del hígado.

Biopsia del hígado: La biopsia de hígado se considera el estándar de oro para hacer la estadificación de la enfermedad hepática y para evaluar el grado de fibrosis, pero no se utiliza ampliamente en lugares de recursos limitados debido a su alto costo, a su carácter invasivo, a la incomodidad del paciente, al riesgo de complicaciones, al error en el muestreo, así como a la necesidad de interpretación histológica por expertos. Se han desarrollado varios sistemas de puntuación de la biopsia de hígado, entre los cuales los que se utilizan más ampliamente son el sistema METAVIR (Tabla 1), y las puntuaciones de Knodell e Ishak (1).

Tabla 1. Sistema METAVIR de puntuación de la biopsia de hígado

Etapa METAVIR	F0	F1	F2	F3	F4
Definición	Sin fibrosis	Fibrosis portal sin septo	Fibrosis portal con septo	Numerosos septos sin cirrosis	Cirrosis

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

Pruebas no invasivas: Varias pruebas no invasivas para la fibrosis basadas en índices sanguíneos o séricos (APRI, FIB-4 y una prueba comercial – FibroTest,) o principios de ultrasonido (elastografía transitoria [por ejemplo, FibroScan]) (Tabla 2) están ahora disponibles y se utilizan más para evaluar y estadificar la fibrosis hepática, lo que reduce la necesidad de la biopsia de



hígado en las personas con una causa establecida de enfermedad hepática. El uso de pruebas no invasivas precisas y validadas en lugares de recursos limitados podría contribuir a la selección óptima de las personas con HBC para terapia antiviral.

Las pruebas de sangre, tales como las puntuaciones APRI y FIB-4 consisten en marcadores indirectos de fibrosis tales como ALT, AST y el conteo de plaquetas (Figura 1), que están más disponibles en países de ingresos bajos y medios, están asociados a costos más bajos, no requieren experiencia particular en su interpretación y pueden practicarse en lugares de atención ambulatoria. Otras pruebas séricas, tales como el FibroTest, están patentadas y deben llevarse a cabo en laboratorios que requieren ciertos estándares de calidad y que son, por lo tanto, más costosas y están menos disponibles. No todas estas pruebas pueden evaluar todos los estadios de fibrosis/cirrosis. Por ejemplo, el APRI ha sido validado para el diagnóstico de fibrosis y cirrosis significativas, en tanto que el FIB-4 no ha sido validado para el diagnóstico de cirrosis. Estos marcadores de fibrosis tienen una alta especificidad pero baja sensibilidad para fibrosis y cirrosis significativas en los rangos específicos de corte y, por lo tanto, muchas personas con fibrosis y cirrosis avanzadas se omiten.

Figura 1. Fórmulas de APRI y FIB4

$$\text{APRI} = \left[\frac{\text{AST (UI/L)}}{\text{AST_LSN (UI/L)}} \times 100 \right] / \text{conteo plaquetas (10}^9\text{/L)}$$

$$\text{FIB4} = \text{edad (años)} \times \text{AST (UI/L)} / \text{conteo plaquetas (10}^9\text{/L)} \times [\text{ALT (UI/L)}]^{1/2}$$

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

ALT - alanina aminotransferasa; AST - aspartato aminotransferasa; UI – unidad internacional;
LSN – límite superior de lo normal

Más recientemente se han desarrollado nuevas técnicas que miden la dureza del hígado con base en tecnología de ultrasonido. De dichas pruebas, la elastografía transitoria ejecutada con FibroScan (Echosens, Paris) ha sido la que más se ha evaluado. No es invasiva, realizarla toma menos de 10 minutos, puede hacerse en lugares para atención ambulatoria o en entornos comunitarios, y el personal de la salud puede entrenarse fácilmente para utilizarla. Los factores que limitan el uso de la elastografía transitoria incluyen el alto costo del equipo, la necesidad de mantenimiento preventivo y correctivo (servicio / recalibración normal) y operadores entrenados, así como la carencia de valores de corte ampliamente validados para estadios específicos de la fibrosis. Otras técnicas de la elastografía incluyen fuerza de impulso de

radiación acústica (ARFI) en 2-D y elastografía de ondas transversales. La ARFI y la elastografía de ondas transversales son similares en principio a la elastografía transitoria y se han incorporado en nuevas máquinas de imágenes de ultrasonido. No obstante, requieren más entrenamiento y pericia del operador que FibroScan.

Tabla 2. Pruebas no invasivas seleccionadas para evaluar estadificación de fibrosis hepática

Prueba	Componentes	Estadios de fibrosis evaluados	Requisitos	Costo
APRI	AST, plaquetas	≥F2, F4 (cirrosis)	Pruebas de suero simple y hematología	
FIB4	Edad, AST, ALT, plaquetas	≥F3	Pruebas de suero simple y hematología	+
FibroTest	gGT, haptoglobina, bilirrubina, A1apolioproteína, α2-macroglobulina	≥F2, ≥F3, F4 (cirrosis)	Pruebas especializadas. Pruebas en laboratorios especificados	++
FibroScan	Elastografía transitoria	≥F2, ≥F3, F4 (cirrosis)	Equipo dedicado	+++

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

APRI aminotransferasa/índice de razón de plaquetas; ALT alanina aminotransferasa; AST aspartato aminotransferasa; gGT gamma glutamil transpeptidasa

4.2. Resumen de la evidencia

Pregunta: El propósito de la revisión de la evidencia (ver apéndice Web 2: SR4) fue comparar la precisión diagnóstica y el desempeño de diferentes pruebas no invasivas (APRI, FIB- 4, FibroTest y la elastografía transitoria [por ejemplo, FibroScan]) en el diagnóstico de cirrosis y fibrosis hepática significativa en personas con HBC en comparación con la biopsia de hígado como estándar de referencia. Los desenlaces fueron la sensibilidad, especificidad, y los valores predictivos positivos y negativos de las pruebas no invasivas, utilizando puntos definidos de corte de las pruebas para la detección de cirrosis (estadio F4) y fibrosis significativa (estadio ≥F2) con base en el sistema METAVIR de estadificación. Debido a que la presencia de cirrosis se consideró un criterio prioritario para el inicio de terapia antiviral, la evaluación del resultado primario en la revisión fue para el diagnóstico de la cirrosis (F4).

4.2.1. Valores de corte de las pruebas no invasivas para la detección de cirrosis y de fibrosis significativa

Los valores óptimos de corte para diferentes pruebas no invasivas que se correlacionan con estadios específicos de la fibrosis hepática se han derivado (en el caso de APRI y de FIB-4) y también validado. APRI y FIB-4 utilizan dos puntos de corte para el diagnóstico de estadios específicos de fibrosis ya que el uso de un solo corte daría como resultado una sensibilidad y una especificidad sub-óptimas. Un corte alto con alta especificidad (por ejemplo, menos resultados falsos positivos) se utiliza para diagnosticar persona con fibrosis (por ejemplo, mayor o igual a un estadio en particular [por ejemplo, $\geq F2$]), y un corte bajo con alta sensibilidad (por ejemplo, menos resultados falsos negativos) para descartar la presencia de un estadio particular de fibrosis. Algunas personas estarán en el rango indeterminado de los resultados de las pruebas (por ejemplo, su puntuación estará entre el corte bajo y el alto) y requerirán nuevas pruebas y evaluación en el futuro. La elastografía transitoria (FibroScan) tiene un rango de valores entre 0 y 75 kPa, y aunque no hay cortes uniformemente establecidos y validados para estadios específicos de cirrosis, éste utiliza un solo corte. La Tabla 3 muestra los valores de corte altos y bajos de APRI, FIB-4, FibroTest, y una gama de cortes reportados más comúnmente para la elastografía transitoria (FibroScan) para el diagnóstico de la cirrosis (F4) y de la fibrosis significativa ($\geq F2$).

Tabla 3. Valores de corte de pruebas no invasivas para la detección de fibrosis y cirrosis significativas

	APRI (corte bajo)	APRI (corte alto)	FIB4	FibroTest	Elastografía transitoria*
Fibrosis Significativa (METAVIR $\geq F2$)	0.5	1.5	1.45 (Alto) 3.25 (Bajo)	0.58–0.75	>7–8.5 kPa
Cirrosis (METAVIR F4)	1.0	2.0	–	0.32–0.48	>11–14 kPa

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

APRI índice de relación aminotransferasa / plaquetas

* FibroScan. No existen cortes exactos validados para estadios específicos de fibrosis con FibroScan. Esta tabla presenta el rango de los cortes más comúnmente utilizados para los estadios F4 y $\geq F2$ de fibrosis en HBC. Puede utilizarse un corte



Se llevaron a cabo metaanálisis separados para evaluar el desempeño diagnóstico de cortes bajos y altos en diferentes pruebas no invasivas (APRI, FIB-4, FibroTest y FibroScan) y para cada estadio METAVIR (F2–F4). Se identificaron datos de 79 estudios (2–80) que incluyeron 38 estudios de Asia sur-oriental, dos de África subsahariana y el resto de varios países y regiones geográficas (ver apéndice Web 2: SR4). Hubo dos estudios en personas coinfectadas con VHB/VIH (44,80), uno en niños (61) y ninguno en adolescentes o mujeres embarazadas. En conjunto, la calidad de la evidencia se calificó como baja debido al sesgo ocasionado por la ausencia de cortes predeterminados de pruebas índice así como sesgo en la selección de las poblaciones de los estudios.

4.2.2. Precisión diagnóstica y desempeño de las pruebas no invasivas

La Tabla 4 presenta el resumen de la sensibilidad y de la especificidad, y los valores predictivos positivos y negativos para la detección de cirrosis (estadio F4) y fibrosis significativa (estadio \geq F2) para APRI, FibroTest y para la elastografía transitoria (FibroScan). Datos adicionales sobre todas las pruebas no invasivas, incluyendo FIB-4 (no utilizada para el diagnóstico de F4) y FibroTest están disponibles en el apéndice Web 2: SR4. Para el diagnóstico de cirrosis (F4), FibroScan tuvo sensibilidad similar (86%) a la de FibroTest (88%), y sensibilidad significativamente mejor que los cortes alto y bajo de APRI (65% y 35%, respectivamente). FibroScan tuvo una especificidad similar (87%) al corte alto de APRI (89%), y una especificidad significativamente mayor que FibroTest (73%).

El valor predictivo positivo y negativo, el número de resultados verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos de las pruebas no invasivas para el diagnóstico de cirrosis (F4) también se evaluó (Tablas 4.4 y 4.5). Para este análisis solo se seleccionaron APRI y FibroScan ya que FIB-4 no se utiliza para el diagnóstico de cirrosis, y FibroTest es menos preciso que FibroScan para el diagnóstico de cirrosis. La prevalencia de cirrosis y fibrosis en la población en evaluación es un determinante del valor de estas pruebas en la práctica. La prevalencia media (rango intercuartílico) de los estadios F2-F4 de fibrosis en los estudios incluidos fue: para F4 17% (12–25%) y para \geq F2 49% (34–62%), pero esto se basó en una población altamente seleccionada que tuvo biopsia de hígado debido a varias indicaciones clínicas y de laboratorio. La verdadera prevalencia en un entorno clínico o a nivel comunitario será menor. La Tabla 5 presenta el número de resultados falsos positivos y falsos negativos utilizando el APRI (cortes bajos, altos o combinados) y la detección de cirrosis con FibroScan (F4) en 1.000 personas, asumiendo una prevalencia del 10%.

El valor predictivo positivo (VPP) fue bajo (menos del 50%) para las pruebas no invasivas, pero el FibroScan tuvo un VPP más alto (42%) que al APRI utilizando ya sea un corte alto o uno bajo

(26% y 22%) (Tabla 4). Aunque utilizar un corte bajo para el APRI tiene una sensibilidad mucho más alta que el corte alto, da como respuesta muchos más resultados falsos positivos en comparación con el corte alto (225 versus 99 en 1.000 personas evaluadas) (Tabla 5). En conjunto, no habría una diferencia significativa en el número de resultados falsos positivos y falsos negativos entre personas evaluadas con FibroScan y en aquellas personas evaluadas haciendo uso de los cortes combinados del APRI.

4.2.3. Otros estadios de la fibrosis

Para el diagnóstico de la fibrosis en estadios $\geq F2$, el resumen de las sensibilidades del APRI (corte bajo), FibroTest y elastografía transitoria (FibroScan) fue de 78%, 68% y 76%, respectivamente, en tanto que el resumen de especificidades del APRI (corte alto), FibroTest y FibroScan fue de 92%, 92% y 82%, respectivamente. No hubo diferencias significativas entre la precisión de FibroScan y FibroTest en el diagnóstico de las etapas $\geq F2$ and $\geq F3$. Para el diagnóstico de las etapas $\geq F2$, el corte bajo del APRI tuvo una sensibilidad similar y el corte alto del APRI tuvo una especificidad significativamente mejor que FibroScan.

En conjunto, tampoco hubo diferencias en la precisión diagnóstica de las pruebas no invasivas evaluadas en relación con la etnia (Asia suroriental versus otras etnias) pero solamente se hizo un estudio en África subsahariana y ninguno en América Latina.

Tabla 4. Resumen de sensibilidad, especificidad, y valores predictivos positivos y negativos de APRI, FibroTest y la elastografía transitoria (FibroScan) para la detección de cirrosis (F4) y fibrosis significativa ($\geq F2$)

		APRI (corte bajo)	APRI (corte alto)	FibroTest	Elastografía transitoria*
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)
	VPP (IC 95%)	22 (18–28)	26 (19–34)	27 (22–32)	42 (35–49)
	VPN (IC 95%)	95 (93–97)	92 (91–94)	98 (97–99)	98 (97–99)
Fibrosis significativa	Sensibilidad (IC 95%)	78 (71–84)	36 (28–45)	68 (59–76)	76 (71–80)

(METAVIR \geq F2)	Especificidad (IC 95%)	60 (50–69)	92 (90–95)	84 (75–90)	82 (75–87)
	VPP (IC 95%)	57 (52–61)	75 (68–81)	74 (69–78)	74 (69–78)
	VPN (IC 95%)	80 (76–84)	68 (65–72)	80 (76–83)	84 (80–87)

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

VPP Valor Predictivo Positivo; VPN Valor Predictivo Negativo

Los valores predictivos positivos y negativos se calculan con base en una prevalencia del 10% del estadio F4 y del 49% en el estadio \geq F2.

Tabla 5. Número de resultados verdaderos y falsos positivos y negativos, y resultados indeterminados utilizando el APRI (cortes bajos, altos o combinados) y elastografía transitoria (FibroScan) para la detección de cirrosis (F4) en 1.000 personas, asumiendo una

	APRI (corte bajo) ≤ 1 y > 1	APRI (corte alto) ≤ 2 y > 2	APRI Corte combinado > 2 y ≤ 1	Elastografía transitoria (FibroScan)
Verdadero positivo (VP)	65	35	35	86
Falso positivo (FP)	225	99	99	117
Falso negativo (FN)	35	65	35	14
Verdadero negativo (VN)	675	801	675	783
Resultados indeterminados	NA	NA	156	NA

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

4.3. Razones para las recomendaciones

4.3.1. Balance de beneficios y daños

El GDG recomendó el uso de pruebas no invasivas para ayudar a la evaluación del estadio de la enfermedad hepática y del diagnóstico de la cirrosis con el fin de ayudar a priorizar la terapia antiviral para aquellos en mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Esto evita el uso de la biopsia de hígado, que es un procedimiento costoso e invasivo asociado a incomodidad del paciente, tiene un pequeño riesgo de sangrado grave, y requiere la interpretación histológica del especialista para una estadificación precisa. Con base en evidencia de la revisión sistemática, el GDG consideró que la elastografía transitoria (FibroScan) (donde los recursos la permitan) y el



APRI fueron las pruebas más útiles para la evaluación de la cirrosis en países de ingresos bajos y medios (países de bajos y medianos ingresos). Sin embargo, la recomendación fue condicional debido a que el VPP para la detección de cirrosis fue bajo para todas las pruebas no invasivas, y en particular para el APRI (detectando solamente una tercera parte de las personas con cirrosis), y ha habido evaluación muy limitada de su uso en África subsahariana. La prueba FIB-4 no se consideró o recomendó porque fue desarrollada y validada para la detección de fibrosis en estadios $\geq F3$ y no cirrosis. El FibroTest es una prueba comercial y menos precisa que la elastografía transitoria (FibroScan) para diagnosticar cirrosis. El ultrasonido estándar tampoco se consideró ya que solo detecta cirrosis avanzada y, por ende, su uso daría como resultado un inaceptable alto número de resultados falsos negativos.

Los daños potenciales a partir del uso de las pruebas no invasivas incluyen decisiones sobre tratamientos basadas en resultados falsos positivos o falsos negativos de las pruebas APRI. Un resultado falso positivo de una prueba puede dar como resultado que un paciente sea tratado innecesaria o prematuramente, lo que lo expondría a la inconveniencia de tratamiento a largo plazo, a resistencia potencial a los medicamentos así como a un pequeño riesgo de toxicidad de los medicamentos. De otra parte, un resultado falso negativo significa que una persona con cirrosis no sería identificada mediante pruebas no invasivas y podría, por lo tanto, no recibir una pronta terapia antiviral lo que evitaría el avance a la descompensación o a la disminución del riesgo de desarrollar CHC.

El APRI se basa en dos marcadores indirectos de la fibrosis (AST y conteo de plaquetas), que están fácilmente disponibles en entornos de recursos limitados. Un enfoque que combinara un valor de corte alto y bajo de APRI sería óptimo (un corte alto con especificidad alta [por ejemplo, menos resultados falsos negativos]). No obstante, el GDG recomendó el uso de un solo corte alto de >2 para identificar adultos con cirrosis (F4) y con necesidad de terapia antiviral, y aquellos ≤ 2 sin cirrosis por diferentes razones.

1. Aunque una puntuación APRI de >2 detectaría solamente una tercera parte de las persona con cirrosis, se utilizó este corte alto de $f >2$ debido a que el corte bajo daría como resultado un número inaceptablemente alto de resultados falsos positivos de pruebas (aproximadamente una cuarta parte de aquellos evaluados).
2. También es probable que los adultos con cirrosis no detectada que utilicen una puntuación APRI de >2 se identificaran en necesidad de terapia antiviral debido a otros criterios



de elegibilidad (tales como niveles persistentemente anormales de ALT¹ así como evidencia de replicación de VHB en curso (ADN VHB >20 000 UI/mL) (ver también el Capítulo 5: Quién tratar y quién no tratar).

3. También es más simple y viable utilizar un solo corte en entornos limitados. La evidencia clínica de la cirrosis o de una puntuación APRI de >2 se recomiendan en esta guía como criterios clave para priorizar el inicio de terapia antiviral entre adultos en lugares de recursos limitados. De otra parte, el tratamiento puede diferir en aquellos sin las características clínicas de la cirrosis (o con base en un puntaje APRI de ≤ 2) que también tienen concentraciones persistentemente altas de ALT y niveles bajos de réplica VHB (ADN VHB <2000 UI/mL), y quienes pueden volverse a evaluar en visitas posteriores. Para aquellos con una puntuación APRI ≤ 2 , una proporción cumplirá otros criterios para el tratamiento tales como ALT persistentemente anormal o niveles elevados de ADN VHB. En particular, los adultos con puntuaciones APRI indeterminadas (por ejemplo, entre 1 y 2 en el corte combinado para APRI) necesitarían nuevas pruebas y evaluación cada uno o dos años.

Advertencias sobre el uso de las pruebas no invasivas: En conjunto, el GDG consideró que los beneficios del uso de las pruebas no invasivas superaban aquellos daños potenciales. Los beneficios incluyeron el aumento potencial en la disponibilidad del tratamiento resultado de acceso a monitorización no invasiva, y riesgo reducido de eventos adversos derivados de la biopsia de hígado.

Sin embargo, se observó un número de advertencias importantes en el uso de las pruebas no invasivas. En general, el VPP de todas las pruebas no invasivas para el diagnóstico de cirrosis fue bajo, y muchos casos de cirrosis se pasarán por alto al utilizar solamente las pruebas no invasivas. Por lo tanto, es importante que las pruebas no invasivas se utilicen en conjunto con criterios clínicos y otros criterios de laboratorio (niveles de ALT y ADN VHB) para identificar aquellos que necesitan tratamiento. En segundo lugar, los resultados de las pruebas no invasivas pueden verse impactados por enfermedades intercurrentes que pueden aumentar o disminuir las puntuaciones falsamente. Por ejemplo, la ingesta fuerte de alcohol (debida a la elevación a causa de la hepatitis alcohólica), y a condiciones tales como malaria o VIH (a causa

¹ Los niveles de ALT fluctúan en personas con hepatitis B crónica y requieren monitorización longitudinal para determinar la tendencia. Los niveles superiores para la ALT normal se han definido por debajo de 30 U/L para hombres y 19 U/L para mujeres, aunque deben aplicarse los rangos normales de laboratorio a nivel local. Lo persistentemente anormal o normal puede definirse como tres determinaciones de ALT por encima o por debajo del nivel superior de lo normal, hechas en intervalos no especificados durante un período de 6–12 meses o en intervalos predefinidos durante un período de 12 meses.



de una disminución en el conteo de plaquetas), el uso de medicamentos y medicinas tradicionales derivadas de las plantas también puede generar puntuaciones APRI falsamente altas. Las exacerbaciones hepáticas o la hepatitis aguda, la falla cardíaca congestiva o una comida reciente también pueden ocasionar una medición alta de la dureza del hígado en la elastografía (81). El impacto de las diferentes comorbilidades sobre la precisión del diagnóstico de la puntuación APRI no se ha evaluado plenamente y, en especial, no ha habido evaluación de las pruebas no invasivas, particularmente el APRI en personas de África subsahariana o en niños.

Las limitaciones con la elastografía transitoria (FibroScan) incluyen las siguientes: utiliza un solo corte y por lo tanto las sensibilidades y especificidades reportadas del FibroScan pueden sobreestimarse en los estadios de la fibrosis; no hay cortes establecidos y validados de manera uniforme para los estadios específicos de la fibrosis; la precisión se ve disminuida en las personas obesas, en la presencia de necroinflamación moderada/grave, falla cardíaca derecha e ingesta de comida. El examen no es viable en presencia de ascitis y está contraindicado en mujeres embarazadas. Los datos acerca de su uso en niños son limitados, y se requieren investigaciones especiales.

Aunque los datos sobre la coinfección por VHB/VIH fueron limitados, es poco probable que el desempeño de las pruebas no invasivas en dichas personas sea significativamente diferente de aquel de las personas monoinfectadas con VHB.

4.3.2. Valores y preferencias

Desde la perspectiva de un paciente, el GDG consideró que la prueba APRI sería aceptable, ya que solamente requiere la flebotomía, está disponible normalmente y lo puede hacer personal no entrenado. De manera similar, la elastografía transitoria (FibroScan) no es invasiva, toma menos de 10 minutos para realizarse, puede realizarse en entornos de atención ambulatoria o lugares comunitarios, y el personal de la salud puede entrenarse con facilidad para su uso. Los factores que limitan el uso de la elastografía transitoria incluyen el alto costo del equipo, la necesidad de mantenimiento preventivo y correctivo, servicio/recalibración regular, operadores entrenados, y la falta de valores de corte validados ampliamente para estadios específicos de fibrosis.

4.3.3. Uso de recursos

El costo más bajo de las pruebas no invasivas basadas en sangre, en comparación con la elastografía transitoria, fue un factor clave en la recomendación para el uso del APRI como la



prueba no invasiva preferida. Las pruebas de sangre que se necesitan para calcular la puntuación APRI están disponibles normalmente en la mayoría de las instalaciones de atención médica, incluso en los países de bajos y medianos ingresos y son baratas (por debajo de un pocos dólares cada una). Los resultados del APRI, haciendo uso de un corte alto >2 en adultos para diagnosticar la cirrosis también son relativamente claros en su interpretación. Las consideraciones sobre los costos fueron una preocupación con el FibroTest. Esta es una prueba patentada que es costosa (cerca de US\$ 73/prueba) y requiere un laboratorio certificado para el procesamiento de las muestras en un laboratorio centralizado en Francia.

En contraste con el APRI, el costo de adquisición, operación y mantenimiento (requiere servicio/recalibración regular) de una máquina para la elastografía transitoria, tal como el FibroScan, es alto; la máquina cuesta US\$ 50.000 (o US\$ 34.000 la máquina portátil), y el mantenimiento anual es de US\$ 8.500. Sin embargo, los costos de los insumos son mínimos para el FibroScan y el costo por prueba podría ser inferior a US \$10 en algunos lugares. El FibroScan también demanda un operador entrenado, y la interpretación de los resultados requiere conocimiento acerca de las indicaciones y limitaciones del método, en especial dada la falta de valores de corte bien validados para estadios específicos de la fibrosis. Sin embargo, el proceso de entrenamiento es relativamente claro y la inter- o intra-variabilidad de la prueba es baja (81). En niños, el FibroScan requiere un catéter diseñado especialmente y un catéter específico diferente para aquellos con un índice de masa corporal (IMC) de $>30 \text{ kg/m}^2$. Por estas razones, se consideró menos viable el uso de la elastografía transitoria y del FibroTest en la mayoría de los países de bajos y medianos ingresos.

4.4. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

Los miembros del panel de expertos discutieron la pertinencia de implementar en el contexto colombiano cada una de las pruebas diagnósticas recomendadas para la evaluación para el tratamiento, de las personas con HBC.

Los expertos del panel expusieron evidencia actual que muestra que las características operativas de la elastografía transitoria (FibroScan) y del FibroTest, son mejores que las del índice APRI y del FIB4 para la evaluación de la fibrosis hepática en personas con HBC.

El panel consideró que en el contexto nacional es viable la implementación de estas tecnologías, y que es pertinente, dados los beneficios que representan para los pacientes, recomendarlas como la primera alternativa en este escenario clínico, y desarrollar estrategias para su implementación; sin embargo, se consideró necesario recomendar como segunda



opción la utilización del índice APRI o el FIB 4 en contextos de recursos limitados y dificultad para el acceso a la elastografía transitoria o al FibroTest.

Los miembros del panel consideraron pertinente hacer explícitas las indicaciones de biopsia hepática e incluir en la recomendación la posibilidad de realizar pruebas complementarias invasivas, en caso de ser requeridas como resultado de la valoración por un experto, teniendo en cuenta que en el contexto colombiano es viable la implementación de la biopsia hepática dado la disponibilidad de la infraestructura, dispositivos médicos y personal médico entrenado requeridos.

El panel aprobó los ajustes propuestos mediante consenso (Ver Anexo 8).

4.5. Brechas en la investigación

- Llevar a cabo ensayos clínicos comparativos de pruebas no invasivas para su uso en entornos de alta prevalencia y recursos limitados, como APRI, FIB-4, elastografía transitoria, así como otras técnicas de elastografía (por ejemplo, ARFI) para identificar personas con cirrosis y fibrosis avanzada (que requieren tratamiento) así como aquellos con enfermedad mínima (que no requieren tratamiento).
- Evaluar el desempeño de las pruebas no invasivas, en especial en poblaciones de África subsahariana y de América Latina, así como en otras poblaciones en las que se ha hecho poca investigación, incluyendo personas con coinfección por VHB/VIH y VHB/VHD, mujeres embarazadas, niños y adolescentes, y aquellos con enfermedad de hígado graso no alcohólico. Adelantar estudios acerca de la relación costo/efectividad de las pruebas no invasivas en el contexto de los países de bajos y medianos ingresos.
- Evaluar el impacto de exacerbaciones de hepatitis y otros factores sobre la precisión y desempeño diagnóstico de la puntuación APRI.
- Establecer y validar los cortes de FIB-4 para el diagnóstico de cirrosis y de fibrosis avanzada.

5. RECOMENDACIONES: QUIÉN TRATAR Y QUIÉN NO TRATAR EN PERSONAS CON HEPATITIS B CRÓNICA

A quién tratar

- **Como prioridad**, todos los adultos, adolescentes y niños con CHB^a y evidencia clínica de cirrosis compensada o descompensada^b (o cirrosis basada en una puntuación APRI de >2 en adultos) deben tratarse independientemente de los niveles de ALT, el estatus HBeAg o los niveles de ADN VHB.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

- ✓ Una vez se realice el diagnóstico de hepatitis B crónica, se hace necesario solicitar pruebas para VIH, Hepatitis C y Hepatitis delta.
- Se recomienda brindar tratamiento a adultos con HBC que no tienen evidencia clínica de cirrosis (o con base en un puntaje APRI ≤ 2 en adultos), pero que tienen niveles de ALT persistentemente anormales^c y evidencia de un nivel alto de replicación de VHB (ADN >20 000 UI/mL^d), independientemente del estado de HBeAg. **

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

***Se debe ofrecer tratamiento a los adultos con hepatitis HBeAg negativo, evidencia de fibrosis hepática, con transaminasas persistentemente anormales y una carga viral >2000 UI/mL*

*** Se debe ofrecer información completa al paciente en relación al tratamiento, adherencia, continuidad y eventos adversos.*

Recomendación para personas con coinfección VHB/VIH

- Se recomienda iniciar ART en individuos con coinfección VHB/VIH, independientemente del conteo de CD4^e

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

A quién no tratar pero continuar en seguimiento

- **No** se recomienda la terapia antiviral, y puede ser diferida, en personas sin evidencia clínica de cirrosis (o con base en un puntaje APRI ≤ 2 en adultos), **y** con niveles persistentemente normales de ALT^c, **y** bajo nivel de replicación de VHB (ADN <2000 UI/mL^d), independientemente del estatus HBeAg o la edad.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

- Se sugiere diferir el tratamiento en personas con HBeAg positivo de 30 años o menos **y** niveles persistentemente normales de ALT, en aquellos lugares en los cuales no esté disponible la prueba de ADN de VHB. **

(Recomendación condicional, evidencia de baja calidad)

- ✓ De acuerdo a la identificación de conductas sexuales de riesgo del individuo, podría evaluarse la necesidad de iniciar tratamiento, con el objetivo de disminuir el riesgo de infección a parejas ocasionales.
- ✓ Se deberá realizar un seguimiento de pruebas hepáticas (ALT) cada tres meses.
- ✓ La monitorización continua es necesaria en todas las personas con HBC, pero en particular, en aquellos quienes actualmente no cumplen los criterios recomendados para tratar o no tratar. El seguimiento permitirá determinar si la terapia antiviral puede ser indicada en el futuro para prevenir enfermedad hepática progresiva. Estos incluyen:
 - Personas sin cirrosis, con niveles de ADN de VHB $>20\ 000$ UI/mL **pero** niveles de ALT persistentemente normales^c.
 - Personas HBeAg negativas sin cirrosis, con niveles de ADN VHB que fluctúan entre 2000 - 20000 UI/mL, **o** quienes tienen niveles intermitentemente normales de ALT. **

** Se definen niveles de ALT persistentemente normales o anormales como tres determinaciones de ALT por encima o por debajo del límite superior de la normalidad, realizadas a intervalos no especificados durante un período de 6 a 12 meses o intervalos predefinidos durante un período de 12 meses. Se consideran niveles intermitentes los que no son persistentemente normales o anormales.

a. Definida como la persistencia del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) por seis meses o más.

- b. Características clínicas de cirrosis descompensada, hipertensión portal (ascitis, hemorragia varicosa y encefalopatía hepática), coagulopatía o insuficiencia hepática (ictericia). Otras características clínicas de enfermedad hepática avanzada / cirrosis, pueden incluir: hepatomegalia, esplenomegalia, prurito, fatiga, artralgia, eritema palmar, y edema.
- c. Los niveles de ALT fluctúan en personas con hepatitis B crónica y requieren monitorización longitudinal para determinar la tendencia. Los límites superiores para la ALT normal han sido definidos como inferior a 30 U/L para hombres y 19 U/L para mujeres (con base en la mayor sensibilidad observada en la hepatitis C para el síndrome histológico en el hígado), aunque los rangos normales de laboratorio deben aplicarse (1). Persistentemente normal/anormal puede definirse como tres determinaciones de ALT por debajo o por encima del límite superior de lo normal, hechas en intervalos no especificados durante un período de 6–12- meses o en intervalos predefinidos durante un período de 12 meses.
- d. La OMS ha definido un estándar internacional para expresar las concentraciones de ADN VHB. Los niveles séricos de ADN VHB deben expresarse en UI/mL para asegurar la comparabilidad; la misma prueba debe utilizarse en el mismo paciente para evaluar la efectividad antiviral. Todos los valores de ADN VHB en las recomendaciones se reportan en UI/mL; los valores dados como copias/mL se convirtieron a UI/mL después de dividirlos por un factor de 5. (10.000 copias/mL = 2.000 UI/mL; 100.000 copias/mL = 20 000 UI/mL; 1 millón de copias/mL =200 000 UI/mL).
- e. De acuerdo con la recomendación de Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS-UNFPA. Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años de edad o más) y adultos. Colombia 2014).

Recuadro 1. Puntos claves en la evaluación inicial de personas con HBC antes de la terapia

La evaluación de la severidad de la enfermedad hepática debe incluir una historia clínica, examen físico, incluyendo el examen para verificar la presencia de hepatomegalia y esplenomegalia, y medición de ALT, AST, ALP y bilirrubina total; conteo hemático total, incluyendo conteo de plaquetas y de leucocitos. Las mediciones de la ALT y del conteo de las plaquetas permiten el cálculo del APRI para la estadificación de la enfermedad hepática. La función sintética del hígado debe evaluarse con albúmina sérica y tiempo de protrombina o razón normalizada internacional (INR). A los pacientes también se les debe preguntar acerca de la presencia de síntomas relacionados con el hígado^a, aunque se reconoce que incluso la enfermedad avanzada puede ser asintomática.

Evaluación del nivel de replicación viral: haciendo la cuantificación de ADN VHB sérico (en los lugares donde la prueba ADN VHB está disponible), HBeAg y anti-HBe.

Evaluación de la presencia de comorbilidades: evaluación de la presencia de otras comorbilidades, incluyendo la coinfección con VIH, VHC o VHD, tolerancia deteriorada a la glucosa, dislipidemia, enfermedad de hígado graso no alcohólico, enfermedad hepática alcohólica, sobrecarga de hierro y lesión inducida por medicamentos/toxinas. Todas las personas con cirrosis deben evaluarse para la presencia de CHC. También se requiere una revisión de la historia familiar de CHC e historia de medicación.



Medidas preventivas: tamización de HBsAg, vacuna de VHB de miembros no inmunes de los miembros de la familia y contactos sexuales, y otras medidas generales para reducir la transmisión de VHB (ver también el Capítulo 10.3: Prevención de la transmisión de la hepatitis B).

Asesoría acerca del estilo de vida: evaluación del consumo de alcohol y asesoría sobre el estilo de vida, incluyendo la reducción del alcohol (paquete WHO ASSIST (3) [Prueba de Tamización sobre Consumo de Alcohol, Tabaco y Sustancias]), la dieta y la actividad física. Considera también la vacuna de la hepatitis A (ver también el Capítulo 10.3: Medidas para reducir el progreso de la enfermedad en personas con hepatitis B crónica).

Preparación para el inicio del tratamiento: los pacientes deben recibir asesoría acerca de las indicaciones para el tratamiento, incluyendo los beneficios probables y los efectos secundarios, la necesidad y la voluntad de comprometerse con un tratamiento a largo plazo, y el seguimiento en la terapia y fuera de ella; la importancia de la adherencia total al tratamiento para que sea efectivo y reduzca el riesgo de resistencia a los medicamentos (y que la cesación abrupta del tratamiento puede precipitar una falla hepática aguda); así como las implicaciones de costos.

La medición de la función renal inicial^b y la medición del riesgo inicial para la disfunción renal^c deben considerarse en todas las personas antes del inicio de la terapia antiviral (ver también el Capítulo 9.2: Monitorización de la toxicidad de tenofovir y entecavir).

a. Características clínicas de la cirrosis descompensada: Hipertensión portal (ascitis, hemorragia varicosa y encefalopatía), coagulopatía, o insuficiencia hepática (ictericia). Otras características clínicas de la enfermedad hepática pueden incluir: hepatomegalia, esplenomegalia, prurito, fatiga, artralgia, eritema palmar y edema.

b. La medición de la función renal incluye: niveles de creatinina sérica, y cálculo de la tasa de filtración glomerular (TFGe) utilizando las fórmulas de la ecuación de Cockcroft–Gault (CG) o de la modificación de la dieta en enfermedad renal (MDRD). Existe una calculadora en línea que está disponible en línea en: <http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi>. En niños puede utilizarse la fórmula Schwartz o una similar: <http://nephron.com/bedsidepedsnic.cgi>.

Fórmula CG: $TFGe = (140 - \text{edad}) \times (\text{peso en kg}) \times 0.85 \text{ (si es mujer)} / (72 \times Cr \text{ en mg\%})$

Fórmula MDRD: $TFGe = 175 \times \text{suero Cr} - 1.154 \times \text{edad} - 0.203 \times 1.212 \text{ (si el paciente es afro)} \times 0.742 \text{ (si es mujer)}$

El cálculo de la TFG con base en estas fórmulas puede subestimar el grado de la disfunción renal si la masa muscular es más baja con respecto a los estándares de edad y sexo, tal como es con frecuencia el caso de los individuos infectados con VIH.

c. Los factores asociados con una disfunción renal más alta incluyen: cirrosis descompensada, CrCl <50 mL/min, mayor edad, índice de masa corporal (IMC) de <18.5 kg/m² (o peso corporal de <50 kg), hipertensión mal controlada, proteinuria, diabetes no controlada, glomerulonefritis activa, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos o un inhibidor reforzado de proteasa (IP) para VIH, y trasplante de órgano sólido.



5.1. Antecedentes

La historia natural de la infección crónica por VHB es dinámica y compleja, y progresa de manera no lineal a través de varias fases reconocibles de duración variada y no necesariamente secuencial. El espectro de la enfermedad con HBC es diverso. En algunas personas, la HBC está inactiva y no lleva a una enfermedad hepática significativa. En otras (aproximadamente 10–30%), puede ocasionar fibrosis hepática progresiva conduciendo a la cirrosis con enfermedad hepática terminal, y a un riesgo marcadamente creciente de carcinoma hepatocelular (CHC) usualmente muchos años después de la infección inicial. Comprender la historia natural y las fases de la infección crónica es importante para informar decisiones acerca de quién requiere terapia antiviral y cuándo puede diferirse el tratamiento.

El objetivo del tratamiento es prevenir los desenlaces adversos de la HBC. La decisión de iniciar la terapia antiviral se basa usualmente en una evaluación combinada del estadio de la enfermedad hepática (desde las características clínicas, histología hepática [en los lugares en los que esté disponible], y de manera creciente en pruebas no invasivas basadas en sangre y en ultrasonido, en conjunto con niveles de ALT sérica y ADN VHB. La decisión de tratar es usualmente clara en personas que presentan enfermedad hepática avanzada o que ponga en peligro la vida, tal como enfermedad hepática aguda, cirrosis compensada o descompensada y descompensación aguda de enfermedad hepática crónica. En personas que aún no han progresado a la cirrosis, las decisiones también se basan en los niveles de ALT y de ADN VHB. Sin embargo, no todas las personas tendrán niveles elevados de ALT y ADN VHB. Por ejemplo, durante la fase inmunotolerante de la enfermedad habrá niveles altos de ADN VHB y niveles bajos o normales de ALT, poca inflamación hepática o progreso de la fibrosis. Más adelante, durante la fase inmunoactiva, los niveles de ADN VHB serán muy bajos pero los niveles de ALT estarán elevados, con un mayor riesgo de progreso de la fibrosis. Es importante que la terapia antiviral esté focalizada en las fases activas de la HBC cuando los riesgos de progreso de la enfermedad (fibrosis) son mayores y, por el contrario, las personas con fibrosis mínima y riesgo bajo de progresos de la HBC se identifican, ya que ellas no requieren terapia antiviral. Los estudios prospectivos han identificado varios predictores del progreso de la enfermedad hepática en relación con la enfermedad hepática relacionada con el VHB, incluyendo el riesgo de cirrosis y CHC, y la probabilidad de exacerbaciones de HBC. Estos incluyen: edad, género, niveles de ALT sérico, factores virales (incluyendo la replicación en curso de VHB medida por el nivel del ADN VHB sérico, genotipo VHB y VHB “pre-core” y variantes promotoras del “core”), una historia familiar de CHC, y co-factores tales como el uso de alcohol, infección por VIH y diabetes.



5.2. Resumen de la evidencia

Pregunta: El propósito de la revisión de la evidencia es doble: (i) determinar qué factores/pruebas entre las personas HBsAg positivas identifican mejor a los individuos en el riesgo más alto de progreso, así como aquéllas con un riesgo muy bajo de progreso; y (ii) determinar qué factores/pruebas identifican mejor a los individuos con el beneficio mayor o menor del tratamiento, en aquellos con y sin acceso a las pruebas de ADN VHB. Los factores potenciales iniciales de pronóstico y la estratificación incluyeron: edad (>40 o >30 vs <40 o <30 años); cirrosis (compensada o descompensada)/ fibrosis (etapas METAVIR 1–3) vs no cirrosis o fibrosis; el nivel de ALT (>2x o >5x LSN o >LSN) vs normal); y nivel ADN VHB (cualquier positivo o >2000 UI/mL o >20 000 UI/mL vs indetectable). Los desenlaces claves fueron la mortalidad y la morbilidad relacionadas con el hígado (fibrosis, cirrosis, enfermedad hepática terminal, CHC), y progreso de la enfermedad hepática (ver apéndice Web 2: SRs5a y 5b).

5.2.1. Identificación de individuos en el riesgo más alto y muy bajo de progreso

Se revisó un volumen amplio de evidencia, incluyendo una revisión sistemática (ver apéndice Web 2: SR5a), que incorporó datos de una revisión sistemática previa (4) y 22 estudios observacionales (cuatro estudios de cohorte prospectivos basados en grandes poblaciones (5–14), 11 estudios de cohorte prospectivos (15–25), siete estudios de cohorte retrospectivos (26–32). De los 22 estudios primarios incluidos, la mayoría se llevaron a cabo 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 el Oriente Medio y en el Cercano Oriente (21). Las poblaciones analizadas en estos estudios incluyen HBeAg-positivos, HBeAg- negativos y personas coinfectadas con VIH (ver apéndice Web 2: SRs5a y 5b). Una revisión sistemática adicional (ver apéndice Web 2: SR5b) de estudios observacionales (17,18,20–23,35,39–43) identificó umbrales de niveles de ADN VHB y ALT y edad predictiva de reactivación de la hepatitis entre personas en diferentes fases de HBC: HBeAg positivas (inmunotolerante e inmunoactiva) o HBeAg negativas inmunoescape.

5.2.2. Estudios basados en poblaciones y la cohorte REVEAL-VHB

El GDG consideró que los datos de cuatro estudios de cohorte prospectivos basados en grandes poblaciones llevados a cabo en Taiwán, China, Corea, y Alaska (5–7,37) aportaron la evidencia de más alta calidad sobre predictores de progreso (5–7,10,12,14). La cohorte REVEAL-VHB, en particular – un estudio observacional prospectivo basado en grandes poblaciones de 23.820 participantes de siete municipios en Taiwán con edades entre los 30 y los 65 años,



inscritos entre 1991 y 1992, aportó la evidencia más completa basada en datos de alta calidad acerca de desenlaces importantes en pacientes de CHC, cirrosis hepática y muertes relacionadas con el hígado, y su asociación con: género, edad, niveles ADN VHB y ALT y umbrales, positividad HBeAg, historia familiar, y combinaciones de estas variables (8–10,12,13,15).

Con respecto al resultado de CHC, la cohorte REVEAL-VHB aportaron evidencia consistente de un riesgo significativamente mayor de CHC asociado con los siguientes factores: género masculino, edad por encima de 40 años, ADN VHB inicial de más de 10.000 copias/mL (>2000 UI/mL), ALT inicial de más de 45 U/L, positividad de HBeAg, historia familiar de CHC, así como combinaciones de estos factores (Tabla 6). También se observó un aumento consistente y lineal en la incidencia de CHC con el ADN VHB inicial de >10.000 copias/mL (>2000 UI/mL) en personas HBeAg negativas, sin importar la presencia de cirrosis o de si los niveles de ALT fueron normales o anormales (8,12). Cinco de los otros 11 estudios de cohorte prospectivos aportaron datos adicionales acerca de los desenlaces de los pacientes (16,21,23–25) y mostraron un riesgo consistentemente mayor de desenlaces relacionados con el hígado en el género masculino, mayor edad, y niveles elevados de ADN VHB y de ALT.

Resultados de cirrosis/fibrosis avanzada: Los niveles de ADN VHB que no exceden 20.000 UI/mL (por ejemplo, 100.000 copias/mL) en personas con niveles de ALT sérica persistentemente normales fueron asociados a una baja probabilidad de fibrosis avanzada en estudios prospectivos basados en la población de Alaska (5,14) y Europa (44). De otra parte, un nivel de ADN VHB de >200 000 UI/mL (por ejemplo, 1 millón de copias/mL) estuvo asociado significativamente a enfermedad hepática histológicamente más avanzada en comparación con <2000 UI/mL. Los umbrales de 2.000–20.000 y de 20.000–200.000 UI/mL no estuvieron asociados significativamente con fibrosis severa (44). Un estudio de cohorte de Taiwán (24) también mostró que los niveles persistentemente normales de ALT estuvieron asociados a buen pronóstico a largo plazo y, por el contrario, los niveles anormales de ALT de por los menos el doble de los LSN durante el seguimiento con un mayor riesgo de cirrosis.

Con base en la revisión sistemática (ver el apéndice Web 2: SR5b) de las personas en diferentes fases de HBC: Entre personas HBeAg-positivas² edad por encima de 40 años, y niveles de ALT por encima de 5 veces el LSN (en comparación con menos de 2 veces del LSN) fueron predictores significativos independientes de reactivación futura (en aquellos que habían pasado por seroconversión de un estado HBeAg positivo a anti-HBe) en un estudio (17). Entre

² Fase altamente replicativa de la infección observada en la etapa inicial entre personas infectadas en el nacimiento o en la primera infancia.

portadores HBeAg negativos inactivos³ (18,20–23,25): los niveles ADN VHB por encima de un umbral de entre 4200 a 20 000 UI/L fueron predictores significativos independientes de hepatitis futura activa; y un nivel de VHB ADN por encima de 20.000 UI/mL fue predictivo de fibrosis actual entre personas HBeAg-negativas en la fase inmunoescape⁴ (23,38–40). Hubo evidencia en conflicto o inconsistente acerca de los umbrales para la ALT y para la edad.

Tabla 6. Cohorte REVEAL-VHB: incidencia de carcinoma hepatocelular (CHC) a los 11.4 años de acuerdo con nivel ADN VHB, estatus HBeAg y nivel ALT al entrar al estudio (8)

Característica del participante	Tasa de incidencia de CHC (x 100.000 personas-años)	RR ajustado (IC debajo de 200 células/mm ³ , una elevación 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)
ADN VHB inicial (copias/mL)^a		
< 300	108	Referencia ^b
300–9999	111	NS
10 000–99 999	297	2.7 (1.3–5.6)
100 000–999 999	962	8.9 (4.6–17.5)
> 1 millón	1152	10.7 (5.7–20.1)
ALT inicial (U/L)		

³ Fase replicativa baja de hepatitis B crónica caracterizada por negatividad HBeAg, positividad anti-HBe, concentraciones normales de ALT y de ADN VHB por debajo de 2000 UI/mL.

⁴ HBeAg negativo pero enfermedad anti-HBe positiva con niveles variables de replicación de VHB y lesión hepática.



<45	337	Referencia
>45	1342	4.1 (2.8–6.0)
Estado serológico HBeAg		
HBeAg negativo	264	Referencia
HBeAg positivo	1130	4.3 (3.2–5.9)

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

RR riesgo relativo, IC intervalo de confianza

a. 1 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

b. Incidencia acumulada porcentaje de incidencia de CHC a los 11.4 años de acuerdo con nivel 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%; >1millones de copias/mL 14.89%.

En conjunto, la evidencia de los estudios basados en poblaciones se calificó de calidad moderada a alta por los desenlaces de mortalidad y CHC, y de baja calidad para la cirrosis o la fibrosis hepática (principalmente debido a la imprecisión de un resultado de un grupo pequeño de eventos, y al uso de criterios clínicos y/o de ultrasonido solamente sin biopsia de hígado, que tiene una alta especificidad y una baja sensibilidad para detectar la cirrosis). La calidad de la evidencia de otros estudios varió de baja a moderada; existen advertencias acerca de la validez externa de la evidencia. No hubo datos de las cohortes en África subsahariana o América Latina, y los datos del estudio REVEAL pueden no aplicar a aquellos con infección por VHB adquirida como adultos, aquellos con edades de <30 o >65 años, y aquellos infectados con genotipos de VHB mp B o C. Tampoco hubo estudios en mujeres embarazadas, niños o adolescentes con HBC.

5.2.3. Coinfección por VHB/VIH

Existen datos limitados de desenlaces sobre personas coinfectadas con VHB/VIH con base en un estudio retrospectivo de cohorte (45), y la mayoría estuvo recibiendo TAR. Un conteo inicial de células CD4+ por debajo de 200 células/mm³, una elevación de la ALT al inicio o durante el seguimiento, y el tiempo acumulado con ARN de VIH detectable se asociaron con un riesgo mayor de enfermedad hepática avanzada. La evidencia se calificó de baja calidad, principalmente debido al diseño retrospectivo del estudio.



5.2.4. Beneficio del tratamiento en personas con enfermedad hepática avanzada

Una revisión sistemática adicional (ver el apéndice Web 2:SR5c) consideró cuatro estudios que examinaron el impacto del tratamiento en personas con enfermedad hepática avanzada (cirrosis compensada y descompensada y diferentes grados de fibrosis) (46–49). Hubo una reducción del 55% en la incidencia de la descompensación hepática y del riesgo de CHC con terapia continuada de lamivudina (46). En un estudio observacional de cohorte, los pacientes tratados con entecavir tuvieron un riesgo reducido del 50–70% de todos los desenlaces clínicos, incluyendo CHC, mortalidad relacionada con el hígado y todas las causas, cuando se compararon con una cohorte histórica de personas con cirrosis no tratadas (48). En la ampliación de un ensayo clínico de etiqueta abierta de tenofovir, hubo un marcado aumento del inicio al año 5 tanto en la proporción de necroinflamación leve como en la ausencia de ésta (8% a 80%) y con fibrosis leve o ausencia de ésta (39% a 63%) entre aquellos que tuvieron una biopsia al inicio y a los cinco años (47). En conjunto, hay evidencia de calidad moderada a baja de la terapia antiviral en aquellos con cirrosis compensada o descompensada.

5.3. Razones para las recomendaciones

5.3.1. Balance de beneficios y daños

El GDG evaluó los beneficios y los daños generales derivados de iniciar la terapia antiviral en diferentes estadios de la hepatitis B, compensando los beneficios potenciales con los desenlaces clínicos con el requisito de adherencia de largo plazo a la terapia AN, y los riesgos potenciales de desarrollar resistencia a los medicamentos y toxicidades. El GDG priorizó el inicio urgente de la terapia antiviral para aquellos con enfermedad hepática que representa un peligro para la vida (cirrosis descompensada) y cirrosis compensada, identificada ya sea de la manera clásica o haciendo uso de pruebas no invasivas (la puntuación APRI basada sobre el único corte alto de >2 para cirrosis en adultos), independientemente de los niveles de ALT o ADN VHB; hubo varias razones para esta recomendación.

1. Estas personas están en un riesgo mucho más alto de desarrollar complicaciones derivadas de la enfermedad hepática que amenazan la vida (muerte, falla hepática aguda, exacerbaciones [por ejemplo, exacerbación de ALT con ictericia y/o coagulopatía]/reactivación y CHC) que las personas sin cirrosis, y así deben ser tratadas para evitar eventos clínicos futuros y estabilizar la enfermedad, incluso si el nivel de ADN VHB es bajo o indetectable.
2. Existe evidencia de que la terapia antiviral que divide por la mitad el progreso de la enfermedad (incluyendo descompensación hepática, CHC o muerte relacionada con el hígado),



y también puede llevar a la regresión de fibrosis y cirrosis en el largo plazo. Por lo tanto, focalizar el tratamiento en personas con cirrosis también sería un uso efectivo de los recursos.

3. La terapia AN puede administrarse de manera segura incluso a aquellos con cirrosis descompensada.

4. En los lugares en los que el trasplante de hígado es una opción, la supresión del ADN VHB también disminuirá el riesgo de recurrencia de hepatitis B después del trasplante de hígado.

Selección de umbrales de ADN VHB, ALT y la edad: En personas que no han progresado a la cirrosis (puntuación APRI de ≤ 2 en adultos), el GDG recomendó focalizar el tratamiento en este grupo a aquellos en el riesgo más alto de progreso de la enfermedad con base en la detección de niveles persistentemente anormales de ALT y ADN VHB de $>20\ 000$ UI/mL, especialmente en aquellos mayores de 30 años, independientemente de su situación HBeAg. Los umbrales recomendados se derivaron de evidencia consistente de estudios de cohorte basados en poblaciones que mostraron que aquellos mayores de 30 años, con niveles persistentemente anormales de ALT⁵ y la evidencia de replicación de VHB en curso (con base en un nivel de ADN VHB por encima de $20\ 000$ UI/mL) están en un riesgo mayor de CHC y de cirrosis hepática. Sin embargo, el GDG reconoció que hubo incertidumbres en los umbrales específicos de la edad, de los niveles de ADN VHB y de ALT sérica para identificar la fibrosis y/o necroinflamación significativa. El nivel de ALT considerado anormal o normal también variará de acuerdo con los rangos de referencia del laboratorio local, pero los criterios de corte para los niveles normales de ALT sérica han sido disminuidos (<30 U/L para hombres y <19 U/L para mujeres),

Con base en estudios que mostraron que las personas con HBC y fibrosis e inflamación sobre la biopsia de hígado tuvieron niveles de ALT dentro del rango normal (1). La evidencia para la edad como predictor de la enfermedad también fue inconsistente. Se utiliza el umbral de >30 años ya que éste toma en cuenta que la mayoría de la evidencia reportada (que sustenta un umbral más alto de edad de >40 años) se derivó de poblaciones en Asia y en Europa, y existe un riesgo de CHC en una edad más temprana en África subsahariana donde existe una carga

⁵ Los niveles de ALT fluctúan en personas con hepatitis B crónica y requieren monitorización longitudinal para determinar la tendencia. Los niveles superiores de la ALT normal se han definido por debajo de 30 U/L para hombres y de 19 U/L para mujeres, aunque los rangos normales del laboratorio local deben aplicarse. Lo persistentemente anormal o normal puede definirse con tres determinaciones de ALT por encima o por debajo del límite superior de lo normal hechas en intervalos no especificados durante un período de 6-12 meses, o en intervalos predefinidos durante un período de 12 meses.



significativa de HBC. El umbral de edad de 30 años no es categórica, y algunas personas con HBC con una edad de 30 años o menos cumplirán los criterios para terapia antiviral con niveles persistentemente anormales de ALT y ADN VHB de $>20\ 000$ UI/ mL. En ocasiones, las manifestaciones extra hepáticas de la hepatitis B, incluyendo la glomerulonefritis o vasculitis, pueden ser indicaciones para el tratamiento.

El tratamiento no se recomendó en personas con enfermedad hepática o fibrosis mínima, y en riesgo bajo de progreso a cirrosis y CHC sobre la base de niveles persistentemente normales de ALT y bajos niveles de replicación de VHB (<2000 UI/mL), y una puntuación APRI de ≤ 2 ya que los daños potenciales de la terapia antiviral a largo plazo sobrepasan los beneficios. La monitorización a largo plazo de estas personas es importante y se discute en más detalle en el Capítulo 9.1.

En los lugares en los que las pruebas ADN VHB no están disponibles: El GDG reconoció que es difícil identificar la cirrosis o la fibrosis moderada en personas que no tienen lesiones clínicamente evidentes o enfermedad hepática crónica y sus complicaciones. El muy limitado acceso a la medición de los niveles de ADN VHB o la capacidad de diagnosticar la fibrosis en los países de bajos y medianos ingresos significa que las decisiones para iniciar la terapia se basarán solamente en características clínicas, en el uso de pruebas no invasivas y en los niveles de ALT sérica. En estos lugares, las decisiones sobre el tratamiento serán imprecisas y pueden llevar ya sea al inicio tardío en personas con enfermedad hepática avanzada, con un posible empeoramiento de la enfermedad, o al inicio prematuro del tratamiento en otros. Se reconoce que las pruebas no invasivas, incluyendo el APRI y la elastografía transitoria, tienen un VPP bajo para la identificación de personas con cirrosis e identifica menos del 50% de aquellos con cirrosis. El GDG reconoció que en los lugares en los que el ADN VHB no está disponible, se necesitan criterios simples para orientar a quién tratar y a quién no, en aquellos sin evidencia de cirrosis (con base en criterios clínicos o con una puntuación APRI de >2 en adultos).

En conjunto, hubo evidencia muy limitada para orientar las recomendaciones en ausencia de niveles de ADN VHB y, por lo tanto, se hicieron dos recomendaciones condicionales basadas principalmente en opiniones expertas. En primer lugar, el tratamiento debe iniciarse en personas con niveles persistentemente anormales de ALT (independientemente del estatus HBeAg), pero cuando se han excluido otras causas comunes de la ALT persistentemente anormal, tales como la tolerancia deteriorada a la glucosa, la dislipidemia y el hígado graso. De otra parte, no se recomendó el tratamiento en personas HBeAg negativas sin cirrosis por debajo de 30 años con niveles persistentemente anormales de ALT. Se reconoció que hay otras varias categorías de personas con HBC que no cumplen los criterios para iniciar el tratamiento o no, quienes también requerirían monitorización y observación continuadas. No se hicieron



recomendaciones específicas sobre indicaciones de tratamiento para niños, y la puntuación APRI no se ha evaluado en niños.

Estas recomendaciones son consistentes con las orientaciones existentes acerca del manejo de las personas coinfectadas con VHB/VIH en las guías consolidadas para el uso de medicamentos antirretrovirales para tratar y prevenir infección por VIH de la OMS de 2013 (50): proveer a todas las personas con evidencia de enfermedad hepática severa, independientemente del conteo de células CD4, e iniciar la TAR en todos aquellos con un conteo de células CD4 inferior a <500 células/mm³ independientemente del estadio de la enfermedad hepática.

5.3.2. Valores y preferencias

La terapia antiviral puede administrarse de manera segura a personas con cirrosis o con enfermedad hepática en estadios avanzados, es efectiva y en general segura. La evaluación inicial y la monitorización de la disfunción renal en personas que toman antivirales (tenofovir o entecavir) se analizan en el Capítulo 9.2.

5.3.3. Consideraciones sobre los recursos

La focalización de la terapia antiviral en personas con cirrosis o en alto riesgo de desarrollar cirrosis es el mejor uso costo-efectivo de los recursos. La evaluación inicial debe incluir una valoración del estadio de la enfermedad hepática con base en pruebas no invasivas tales como el APRI, y el grado de necroinflamación hepática con base en las enzimas hepáticas y las mediciones de ADN VHB, así como la presencia de coinfección con VHD, VHC o VIH. La capacidad de evaluar todos estos predictores del progreso de la enfermedad, y especialmente los niveles de ADN VHB, está seriamente restringida en los países de bajos y medianos ingresos. Las medidas que generalmente están disponibles en los lugares de recursos limitados son la AST y el conteo de plaquetas (para el cálculo de la puntuación APRI). El estado serológico de HBeAg y los niveles de ADN VHB están mucho menos disponibles de manera inmediata. También se reconoce que las pruebas no invasivas, incluyendo el APRI y la elastografía transitoria, tienen un VPP bajo para la identificación de las personas con cirrosis, y no miden cambios importantes necroinflamatorios.

En general, los costos anuales del tratamiento con tenofovir genérico son relativamente bajos, aunque existe un rango de precios en los países de bajos y medianos ingresos (ver el Capítulo 12). El tratamiento a largo plazo con tenofovir (o entecavir) también requiere infraestructura clínica y de laboratorio para hacer seguimiento a la respuesta al tratamiento con ALT y, donde sea posible, los niveles de ADN VHB así como la toxicidad. El acceso a las pruebas de ADN VHB



es muy limitado en la actualidad en la mayoría de los países de bajos y medianos ingresos y es un gran impedimento para el manejo efectivo de la HBC en estos lugares. (Ver también los Capítulos 9.1: Monitorización del progreso de la enfermedad, y 9.2: Monitorización de la toxicidad de tenofovir y de entecavir).

5.3.4. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

Los miembros del panel consideraron pertinente adicionar un punto de buena práctica clínica para aclarar las pruebas complementarias requeridas en la evaluación inicial de los pacientes con diagnóstico de hepatitis B crónica, con el propósito de hacer mayor claridad en este punto del manejo de la enfermedad, a los diversos usuarios de la guía.

El panel discutió la pertinencia de hacer una aclaración en la recomendación, para precisar la conducta en pacientes con HBC sin cirrosis.

Los miembros del panel consideraron que es muy limitada la evidencia para soportar el criterio de edad > 30 años para el inicio del tratamiento, y propusieron eliminarlo de la recomendación, teniendo en cuenta los beneficios clínicos del tratamiento a nivel individual y de salud pública, y el hecho de que en el contexto colombiano existe la disponibilidad de los medicamentos recomendados para el tratamiento y estos hacen parte del plan de beneficios del Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Los miembros del panel de expertos propusieron hacer explícito el requerimiento de tratamiento en el caso específico de adultos con hepatitis HBeAg negativo, evidencia de fibrosis hepática, transaminasas persistentemente anormales y una carga viral >2000 UI/mL, debido al alto riesgo de progresión de la enfermedad en esta población.

Se propuso hacer explícitos en un punto de buena práctica los requerimientos de información al paciente en el momento de decidir si tratar o no, la importancia de las decisiones consensuadas con el paciente y del seguimiento de la adherencia al tratamiento.

Los miembros del panel discutieron la pertinencia de implementar en el contexto colombiano las recomendaciones dirigidas a escenarios donde no hay acceso a la prueba de ADN VHB. El panel consideró que en el contexto colombiano no es pertinente el no uso de la prueba de ADN VHB en el manejo de las personas con HBC, considerando los beneficios reportados del uso de esta tecnología en las diferentes fases del manejo de la enfermedad, y teniendo en cuenta que en el contexto nacional existe una amplia disponibilidad de la misma y que es una prueba incluida en el plan de beneficios del Sistema General de Seguridad Social en Salud. Por



Lo anterior se propuso eliminar de las recomendaciones la alternativa de no disponibilidad de la prueba ADN VHB.

Teniendo en cuenta que en Colombia, el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) en el año 2014 publicó e inició la implementación de una GPC basada en la evidencia para orientar la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes y adultos, los miembros del panel propusieron adoptar la recomendación dirigida al tratamiento de personas con coinfección VHB/VIH, de la GPC del MSPS, incluyendo mujeres embarazadas y en lactancia, con el objetivo de alinear esta recomendación con la emitida en la GPC antes mencionada.

Los miembros del panel de expertos discutieron y consideraron pertinente aclarar en un punto de buena práctica clínica que de acuerdo a la identificación de conductas sexuales de riesgo del individuo, podría evaluarse la necesidad de iniciar tratamiento, con el objetivo de disminuir el riesgo de infección a parejas ocasionales.

El panel consideró que se debe aclarar en punto de buena práctica clínica el requerimiento de hacer seguimiento con ALT cada tres meses a los pacientes con HBC que no cumplen con criterios para iniciar tratamiento.

El panel aprobó los ajustes propuestos mediante consenso (Ver Anexo 8).

5.3.5. Brechas en la investigación

- Llevar a cabo estudios de cohorte, especialmente en África subsahariana, y también en poblaciones infravaloradas, tales como niños, jóvenes adultos, y mujeres embarazadas con HBC para determinar los criterios de pronóstico y las indicaciones para iniciar o diferir el tratamiento.
- Llevar a cabo estudios longitudinales para evaluar más la ALT anormal en una gama de lugares y poblaciones, así como determinar la significación pronóstica de la ALT persistentemente normal a pesar de niveles altos de ADN VHB en personas con HBC en África subsahariana y Asia.
- Llevar a cabo ensayos clínicos comparativos para evaluar el beneficio absoluto y relativo de la terapia antiviral para personas con diferentes niveles iniciales de ADN VHB en estudios de cohorte con seguimiento a largo plazo.



- Evaluar los desenlaces a largo plazo (morbilidad y mortalidad) en personas coinfectadas con VHB/VIH y el impacto de inicio de la TAR en diferentes conteos de células CD4.



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

- En todos los adultos, adolescentes y niños con edad de 12 años o más en quienes la terapia antiviral están indicada, se recomiendan los análogos nucleósidos/nucleótidos (AN) que tienen una amplia barrera a la resistencia a los medicamentos (tenofovir o entecavir). El entecavir se recomienda en niños con edad de 2–11 años^a.
(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)
- No se recomiendan los AN con baja barrera a la resistencia (lamivudina, adefovir o telbivudina), ya que pueden desencadenar resistencia al medicamento. **
(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

** Es recomendable en el paciente que recibe lamivudina, que tenga respuesta clínica, migrar al esquema recomendado por la guía, dado el riesgo de resistencia.

Recomendación para personas con coinfección VHB/VIH

- Se recomienda como opción para iniciar TAR en adultos, adolescentes y niños de 3 años de edad o más con coinfección VHB/VIH: Tenofovir + emtricitabina+ Efavirenz como una combinación de dosis fija en pacientes mayores de 40 Kg y en menores de 40 Kg en dosis ajustada al peso^b.
(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

a. Tanto el Tenofovir como el Entecavir tienen registro sanitario en Colombia para la indicación de tratamiento de hepatitis B crónica en adultos.

b. De acuerdo con la recomendación de Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS-UNFPA. Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años de edad o más) y adultos. Colombia 2014).

Recuadro 2. Puntos clave en asesoría y preparación del paciente antes del inicio de la terapia.

Ver también el Capítulo 5

Preparación para el inicio del tratamiento: Los pacientes deben recibir asesoría acerca de las indicaciones para el tratamiento, incluyendo los beneficios y los efectos secundarios probables, la voluntad para comprometerse a un tratamiento a largo plazo, y la necesidad de asistir a la monitorización de seguimiento en la terapia y fuera de ella; la importancia de adherencia total



al tratamiento para que sea efectiva y reduzca el riesgo de resistencia a los medicamentos, e implicaciones de costos.

Nota: Las pruebas de genotipo VHB y de resistencia no se requieren para orientar la terapia cuando se usan análogos nucleósidos/nucleótidos (AN) con una barrera alta a la resistencia.

La medición de la función renal inicial^a y la evaluación del riesgo inicial para disfunción renal^b deben considerarse en todas las personas antes del inicio de la terapia antiviral (ver el Capítulo 9.2: Monitorización de la toxicidad del tenofovir y del entecavir).

a. La medición de función renal inicial incluye: niveles de creatinina sérica, cálculo del índice de filtrado glomerular estimado (TFGe) mediante el uso de las fórmulas de Cockcroft–Gault (CG) o modificación de la dieta en enfermedad renal. Existe una calculadora en línea disponible en: <http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi>. La fórmula Schwartz o una similar puede utilizarse en niños: <http://nephron.com/bedsidepedsnic.cgi>.

Fórmula CG: $TFGe = (140 - \text{edad}) \times (\text{peso en kg}) \times 0.85 \text{ (si es mujer)} / (72 \times Cr \text{ en mg\%})$

Fórmula MDRD = TFGe = $175 \times \text{Creatinina sérica}^{-1.154} \times \text{edad}^{-0.203} \times 1.212 \text{ (si el paciente es afro)} \times 0.742 \text{ (si es mujer)}$.

El cálculo de la TFG con base en estas fórmulas puede subestimar el grado de la disfunción renal si la masa muscular es inferior a los estándares de la edad y del sexo, como es con frecuencia el caso de los individuos infectados con VIH.

b. Los factores asociados a un riesgo mayor de disfunción renal incluyen: cirrosis descompensada, CrCl <50 mL/min, edad mayor, índice de masa corporal (IMC) <18.5 kg/m² (o peso corporal de <50 kg), hipertensión mal controlada, proteinuria, diabetes no controlada, glomerulonefritis activa, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos o un inhibidor de proteasa (IP) reforzado para VIH, y trasplante de órgano sólido.

6.1. Antecedentes

Durante las últimas tres décadas han mejorado los desenlaces de los tratamientos para HBC; primero con el interferón alfa (IFN-alfa) y ahora con los AN. En la actualidad, varios agentes antivirales (seis AN – lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina, tenofovir, emtricitabina, así como el PEG-IFN estándar y dos formulaciones de PEG-IFN) están aprobados y ampliamente autorizados para el tratamiento de HBC. Aunque todos los AN actúan sobre la polimerasa del VHB, su mecanismo de acción difiere, además de su farmacocines, capacidad inhibitoria y patrones de resistencia. El uso difundido de los AN con una baja barrera genética a la resistencia ha llevado a altas tasas de resistencia en aquellos que han recibido tratamiento para HBC.

La meta de la terapia antiviral para HBC es reducir (o revertir) el cambio necroinflamatorio y la fibrosis hepática que llevan a la enfermedad hepática progresiva, a la cirrosis, a la cirrosis descompensada y a la falla hepática, CHC y la muerte. Sin embargo, aún existe evidencia



limitada derivada de los ensayos clínicos acerca del efecto de la terapia antiviral sobre estos desenlaces clínicos. Por lo tanto, las medidas sustitutas de los desenlaces de los tratamientos a largo plazo se utilizan para evaluar la efectividad. Éstas incluyen medidas bioquímicas: normalización de ALT sérica como medida sustituta para la solución de necroinflamación en el hígado; y marcadores virológicos: una reducción en el ADN VHB a niveles indetectables por la prueba PCR, y pérdida de HBeAg o seroconversión a estado anti-HBe o, raramente, pérdida de HBsAg y seroconversión a estado anti-HBs.

Aunque los AN son inhibidores potentes de la replicación del ADN VHB, ellos no dan como resultado la curación ya que la terapia antiviral no puede eliminar la forma cccADN en el núcleo, que es el patrón para la transcripción viral del ARN. Por lo tanto, en la actualidad, la terapia con AN a largo plazo (potencialmente de por vida) se requiere en la mayoría de las personas. Aunque existen algunas ventajas de la terapia con IFN, tal como una duración finita de la misma, y posiblemente una tasa más alta de pérdida de HBsAg, es menos posible utilizarla en lugares de recursos limitados ya que requiere administrarse con inyecciones, es costosa, inconveniente de usar, menos bien tolerada, y requiere monitorización cuidadosa. Por lo tanto, no se consideró el IFN una opción de tratamiento en estas guías. El IFN tampoco puede utilizarse en infantes menores de un año ni en mujeres embarazadas.

6.2. Resumen de la evidencia

Pregunta: el propósito de la revisión de la evidencia (ver el apéndice Web 2: SRs6a, 6b, 6c and 6d) fue evaluar la efectividad del tratamiento con AN potentes con una barrera alta a la resistencia (tenofovir, entecavir) versus aquellos con barreras inferiores de resistencia (lamivudina, telbivudina y adefovir), entre adultos HBeAg positivos sin tratamiento previo con nucleósidos y adultos HBeAg negativos con HBC. Los desenlaces clave fueron índices de normalización de ALT, niveles sostenidos de ADN VHB indetectables, seroconversión HBeAg, pérdida de HBsAg, reversión de estadio de fibrosis, reducción en la mortalidad y efectos adversos severos, así como desarrollo de resistencia antiviral.

El IFN y el PEG-IFN se excluyeron de consideración en estas guías ya que son menos viables de utilizar en los entornos de recursos limitados. Además, el IFN no puede usarse en personas con cirrosis descompensada, embarazo, enfermedad de la tiroides, aquellos con condiciones psiquiátricas, los que reciben terapias de inmunodepresores para enfermedades coexistentes, o en infantes menores a un año de edad.



6.2.1. Revisiones sistemáticas y metaanálisis en red

La revisión de la evidencia incluyó siete revisiones sistemáticas (ver apéndice Web 2: SRs6a y 6c) con base en 47 ensayos clínicos y 21 estudios de cohortes, y dos ensayos clínicos de asignación aleatoria adicionales que compararon: entecavir versus adefovir (3); entecavir versus lamivudina (4); entecavir versus lamivudina más adefovir (5); y tenofovir versus adefovir (6). Hubo también dos revisiones sistemáticas de ensayos clínicos en pacientes con cirrosis descompensada de entecavir vs lamivudina (7) o versus lamivudina más adefovir (8), así como 12 estudios sobre la efectividad y seguridad a largo plazo del entecavir o del tenofovir (9–19). Hubo una revisión sistemática de 23 estudios acerca del uso de tenofovir en personas con coinfección por VHB/VIH (20), y un ensayo clínico publicado en niños y/o adolescentes (21).

Debido a que el tenofovir y el entecavir no han sido comparados directamente en un ECA, también se llevó a cabo un metaanálisis en red (MAR) (apéndice Web 2: SR6b) con el fin de posibilitar una comparación y un cálculo directo de la efectividad relativa y de la clasificación de diferentes terapias antivirales con base en otra revisión sistemática de todos los ECA y otros datos relevantes (comparaciones indirectas y directas de tratamientos con monoterapias y terapias combinadas) (6,22–54) utilizadas en el desarrollo de las guías para la hepatitis B crónica del Instituto Nacional de la Excelencia de la Salud y la Atención del Reino Unido (NICE) (55).

Ensayos clínicos comparativos de entecavir y tenofovir (entecavir versus adefovir, o lamivudina, o lamivudina + adefovir; tenofovir versus adefovir): Una revisión sistemática de la efectividad de entecavir versus adefovir (3) , y de entecavir versus lamivudina (4) mostró que un porcentaje más alto de individuos tratados con entecavir lograron niveles indetectables de ADN VHB, mejoría en la histología hepática (evidencia de calidad moderada) y niveles normalizados de ALT sérica (evidencia de baja calidad) a las 48 y a las 72 semanas del seguimiento. Una revisión sistemática adicional (5) que comparó entecavir versus lamivudina más adefovir no mostró ninguna diferencia en estos desenlaces a las 96 semanas, pero el entecavir incrementó la probabilidad de pérdida de HBeAg y de seroconversión a anti-HBe (RR 2.83; IC 95% 1.27– 6.33). Un ensayo clínico en personas HBeAg positivas (6) mostró un efecto significativo de tenofovir (en comparación con adefovir) sobre la supresión de ADN VHB (<400 copias/mL) (RR 5.71; IC 95% 3.35–9.73 [73.8% vs 12.8%]) y normalización de niveles de ALT (RR 1.25; IC 95% 1.01–1.55) a las 48 semanas. En un seguimiento de etiqueta abierta de este ensayo clínico, en aquellos que tuvieron una biopsia al inicio, hubo regresión de fibrosis en el 51%, y de la cirrosis en el 76% a los 5 años.

Metaanálisis en red: Para el metaanálisis en red (MAR) (ver apéndice Web 2:SR6c), se incluyó un total de 21 comparaciones por parejas en ECA incluyendo 5073 personas HBeAg positivas sin



tratamiento previo con nucleósidos, y 16 ensayos clínicos en las que se incluyeron 2.604 personas HBeAg negativas sin tratamiento previo con nucleósidos. Con base en la evidencia disponible de los ECA, el MAR mostró que las personas tratadas con una monoterapia de tenofovir tuvieron la probabilidad más alta de lograr ADN VHB indetectable al final del primer año del tratamiento. Este resultado se observó tanto en las personas HBeAg positivas (94.1%, IC 95%: 74.7–98.9%) como en las HBeAg negativas (97.6%; IC 95%: 56.7–99.9%). Para las personas tratadas con entecavir fue el 64.5% (IC 95%: 49.1–80.5%) en las personas HBeAg positivas y 91.9% (IC 95%: 87.3–95.1%) en las personas HBeAg negativas, respectivamente. Se encontró que todas las demás terapias antivirales tuvieron una muy baja probabilidad de lograr este resultado. La calidad de la evidencia se clasificó de alta a muy baja con base en la lista de chequeo de la Unidad Técnica de NICE para la evaluación del MAR.

Impacto en enfermedad hepática descompensada (ver apéndice Web 2: SR6c): La efectividad del entecavir también se ha demostrado en personas adultas sin tratamiento previo con nucleósidos con cirrosis descompensada con base en una revisión sistemática de 13 ensayos clínicos de entecavir frente a la lamivudina y al adefovir (8). El entecavir mejoró significativamente las puntuaciones de la enfermedad hepática avanzada en ambas revisiones (7,8) así como otros desenlaces, incluyendo la indetectabilidad de ADN VHB, la seroconversión de HBeAg y la resistencia a los medicamentos (RR 0.10; IC 95% 0.04–0.24) al hacer la comparación con lamivudina (7), pero no cuando se hace la comparación con lamivudina más adefovir (8). No hubo evidencia de diferencias en la mortalidad. La calidad de la evidencia se calificó de baja a moderada. Se espera la evidencia del tenofovir.

Efectividad a largo plazo del entecavir y del tenofovir: La evaluación de la efectividad a largo plazo (después de 3 y/o 5 años) del entecavir y del tenofovir en adultos sin tratamiento previo de nucleósidos se basó en siete estudios con entecavir (10–15,56,57), y en cinco estudios con tenofovir (9,16–20), que incluyeron datos de tres estudios de seguimiento a largo plazo en una ampliación de etiqueta abierta de un ensayo clínico (6) de comparación de tenofovir con adefovir (18,19). Después de 3 y 5 años de tratamiento con entecavir o tenofovir, hubo bajas tasas acumuladas de mortalidad (entecavir: 3% y 3.8%; tenofovir: 0.7% y 1.4%, respectivamente), CHC (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 de tres estudios prospectivos sobre tenofovir fueron similares pero la mayoría de los participantes en estos estudios no tuvieron cirrosis. Los datos de seguimiento a largo plazo de pacientes tratados con entecavir encontraron un riesgo reducido de desenlaces clínicos (CHC, mortalidad relacionada con el hígado y con todas las causas) al hacer la comparación con personas no tratadas, pero especialmente en aquellas con cirrosis. La calidad de la evidencia se calificó, en general, como baja para todos los desenlaces.



6.2.2. Otras poblaciones

Tenofovir en personas coinfectadas con VHB/VIH: Una revisión sistemática de 23 estudios prospectivos y retrospectivos (incluyendo seis ECA) de tenofovir en personas con coinfección por VHB y VIH (20) mostró un incremento en la proporción con ADN VHB suprimido en el tiempo (1 año, 57.4% [IC 95%: 53.0–61.7%]; 3 años, 85.6% [IC 95%: 79.2–90.7%]), que fue mayor en personas HBeAg negativas en comparación con personas HBeAg positivas (20). Esta revisión se complementó con revisiones existentes llevadas a cabo para las guías consolidadas para el uso de medicamentos antirretrovirales para tratar y prevenir infección por VIH de la OMS de 2013 (59) (ver Capítulo 7.2: Régimen TAR de inicio, que mostró que una combinación una vez al día de tenofovir + lamivudina (o emtricitabina) + efavirenz tuvo una mejor respuesta virológica y al tratamiento en comparación con otros cinco regímenes de una toma o dos tomas diarias).

Estudios en niños y adolescentes: Existe un cuerpo más pequeño de evidencia derivado de dos ensayos clínicos, incluyendo un ECA de tenofovir en adolescentes, que mostró una respuesta virológica alta (89%) y normalización de ALT sérica a las 72 semanas de tratamiento sin resistencia observada (21). Otro ensayo clínico controlado de entecavir comparado con placebo en niños está en curso (ensayo A1463189I), pero con base en datos entregados para la solicitud de un nuevo medicamento ante la US FDA, entecavir es superior al placebo en la reducción de niveles de ADN VHB a <50 UI/mL, induciendo la seroconversión de HBeAg (24% vs 2%) y normalizando los niveles de ALT sérica (67% vs 27%) en la semana 48.

6.3. Razones para la recomendación

6.3.1. Balance de beneficios y daños derivados del uso del tenofovir o entecavir

La meta de la terapia antiviral para HBC es reducir la morbilidad y la mortalidad debido a la enfermedad hepática progresiva. El GDG recomendó enfáticamente el uso de medicamentos antivirales con una barrera alta a la resistencia (sea tenofovir o entecavir) como tratamientos preferidos de primera línea para evitar los efectos perjudiciales de la resistencia a los medicamentos (Tabla 7) por varias razones:

1. El tenofovir y el entecavir son inhibidores potentes de la replicación del VHB, y con base en datos de las revisiones sistemáticas y del MAR, son las terapias antivirales más efectivas para lograr niveles indetectables de ADN VHB y la normalización de los niveles de ALT en personas sin tratamiento previo con nucleósidos/nucleótidos HBeAg positivos y HBeAg negativos con HBC (y en personas coinfectadas con VHB/VIH) (en comparación con lamivudina o adefovir).



2. La mejora histológica en la fibrosis hepática se ha documentado también. Aunque estos desenlaces a corto plazo no se han traducido aún en diferencias en la mortalidad en ensayos clínicos, el GDG consideró que la supresión efectiva y durable de la replicación de ADN VHB puede considerarse un punto final primario y un marcador sustituto de la respuesta al tratamiento (ver el Capítulo 8: Cuándo interrumpir el tratamiento). Además, aunque la seroconversión de HBeAg (en personas HBeAg positivas) ocurre en la minoría (10–15% por año), y que la pérdida de HBsAg es infrecuente incluso con inhibidores potentes de la replicación de VHB, la supresión prolongada de ADN VHB puede reducir el progreso de la enfermedad, aunque la magnitud de este efecto sigue siendo incierta. Los AN también pueden mejorar los desenlaces clínicos en personas con enfermedad hepática descompensada.

3. Estos medicamentos tienen una alta barrera genética a la resistencia, y muy bajas tasas de resistencia a los medicamentos en el seguimiento a largo plazo (5 años) (en contraste con las altas tasas con lamivudina y otros medicamentos con una barrera baja a la resistencia). No obstante, la resistencia al entecavir ocurre con frecuencia en personas con resistencia a lamivudina.

4. La mayor preocupación de la terapia con AN a largo plazo es la selección de mutaciones resistentes a los medicamentos, en particular con lamivudina, adefovir y telbivudina – AN que tienen una barrera genética baja a la resistencia. La acumulación de varias mutaciones reduce la efectividad de los medicamentos dando como resultado resistencia cruzada que limita las opciones futuras de tratamiento. La lamivudina da como resultado una tasa más alta de mutaciones resistentes a los medicamentos hasta el 70–80% con una incidencia anual de aproximadamente 20% (44,60,61). La hepatitis B resistente a múltiples medicamentos puede seguir a la monoterapia secuencial; por ejemplo, el uso secuencial de lamivudina, adefovir y entecavir. Las sustituciones de aminoácidos en la polimerasa del ADN VHB asociada a la resistencia no han sido reportadas para tenofovir y los avances se han atribuido a la no adherencia. Como resultado de ello, se han reportado tasas de resistencia muy bajas con el uso de tenofovir y entecavir. No obstante, la resistencia al entecavir ocurre frecuentemente en personas con resistencia a la lamivudina lo que limitará su uso en entornos asiáticos donde el uso de la lamivudina ha sido extendido.

5. La conveniencia de la administración (oral, una vez al día), las bajas tasas de efectos secundarios y el requisito mínimo de monitorización de toxicidad del tenofovir y del entecavir favorecen su aceptabilidad en los países de bajos y medianos ingresos (ver también el Capítulo 9.2: Monitorización de la toxicidad del tenofovir y del entecavir). La prueba de resistencia al VHB



no se requiere para orientar la terapia cuando se utilizan los AN con una alta barrera de resistencia.

6. Tanto el tenofovir como el entecavir han mostrado ser efectivos en niños, aunque el tratamiento antiviral estará indicado solamente en una pequeña proporción de niños. El Tenofovir está autorizado para utilizarse en niños de 12 años o más, y el entecavir en niños mayores de 2 años (Tabla 8).

7. El uso de tenofovir también ofrece un buen potencial para armonizar el tratamiento en diferentes poblaciones, ya que tenofovir + lamivudina (o emtricitabina) es el tratamiento de base preferido de inhibidor de transcriptasa inversa nucleósida (NRTI) para personas coinfectadas con VIH y VHB, y también puede utilizarse en personas con TB y en mujeres embarazadas.

Entre personas coinfectadas con VHB/VIH (ver también el Capítulo 11.2: Consideraciones de manejo para poblaciones específicas): en las guías consolidadas para el uso de medicamentos antirretrovirales para tratar y prevenir infección por VIH de la OMS de 2013 (59), se recomendó el régimen simplificado de tenofovir + lamivudina (o emtricitabina) + efavirenz como el preferido en todos los adultos infectados con VIH, incluyendo las mujeres embarazadas y los adultos con tuberculosis (TB) y coinfección por VHB, por las razones que aparecen a continuación.

- Tiene una mejor respuesta virológica en comparación con otros regímenes de una o dos tomas al día.
- No hay riesgo mayor de defectos de nacimiento en comparación con otros medicamentos ARV utilizados durante el primer trimestre del embarazo.
- Puede tomarse una sola tableta una vez al día como combinación de dosis fija.
- El régimen también ofrece buen potencial para armonizar el tratamiento en diferentes poblaciones, ya que tenofovir + lamivudina (o emtricitabina) es el tratamiento de base preferido de inhibidor de transcriptasa inversa nucleósida (ITIN) para personas coinfectadas con VIH y VHB, y también puede utilizarse en personas con TB así como en mujeres embarazadas. El efavirenz es el inhibidor de transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) preferido en coinfección por VHB/VIH ya que tiene menos riesgo de toxicidad hepática en comparación con la nevirapina.



6.3.2. Balance de beneficios y daños para el uso de AN versus IFN

Las principales ventajas de los AN sobre el IFN (que no se ha considerado en estas guías) son la conveniencia de la dosificación (administración oral una vez al día), tolerabilidad y asequibilidad. Las desventajas de los AN son que requieren terapia de por vida en la mayoría, lo que se asocia con altos costos acumulados (ver el Capítulo 12: Consideraciones de implementación) y un riesgo de resistencia a los medicamentos.

El GDG reconoció que puede haber circunstancias muy específicas en las que el uso del IFN puede considerarse; por ejemplo, cuando la carga viral del ADN VHB y la determinación del genotipo están disponibles, el IFN está disponible y es asequible, o hay coinfección con VHD, ya que esto ofrece la oportunidad de un tratamiento finito de corta duración. Sin embargo, esto debe tener en cuenta varias contraindicaciones severas y relativas del IFN, incluyendo la presencia de cirrosis descompensada e hipersplenismo, enfermedad tiroidea, enfermedades autoinmunes, enfermedad arterial coronaria severa, enfermedad por trasplante renal, embarazo, convulsiones y enfermedad psiquiátrica, uso concomitante de ciertos medicamentos, retinopatía, trombocitopenia o leucopenia. El IFN no puede utilizarse en infantes menores de 1 año.

6.3.3. Valores y preferencias

La monitorización del perfil de efectos secundarios, conveniencia (administración oral una vez al día) y requisito mínimo de toxicidad para el tenofovir y el entecavir favorece su aceptabilidad generalizada en las personas y en los trabajadores de la salud en la mayoría de los países, en especial en los países de bajos y medianos ingresos. El requisito del tratamiento prolongado (para toda la vida) en la mayoría de las personas (ver el Capítulo 8: Regímenes de segundo línea para el manejo de la falla en el tratamiento; y el Capítulo 9.2: Monitorización de la toxicidad de tenofovir y entecavir) representa un reto a la adherencia a largo plazo entre los pacientes y para la monitorización continuada de los prestadores de servicios de salud, especialmente en ausencia de un beneficio claro de los desenlaces clínicos y de la supervivencia. No obstante, el tenofovir suprime de manera efectiva la replicación del VHB a <15 UI/mL en la mayoría de las personas HBeAg-positivas y HBeAg negativas, incluyendo aquellas con altas cargas virales de ADN VHB lo que minimiza la necesidad de la monitorización regular del ADN VHB en lugares de recursos limitados.

6.3.4. Consideraciones sobre los recursos

En general, el tenofovir genérico se consigue con facilidad a bajo costo en muchos países de bajos y medianos ingresos, en especial como parte de programas nacionales de TAR, aunque el costo anual por persona puede estar entre US\$ 50 y US\$ 350/año, y tanto como US\$ 500 en algunas partes de Asia. En la actualidad los costos son más altos para el entecavir pero tiene el potencial de ser producido a un costo mucho más bajo ya que no está amparado por patentes y la dosis diaria es baja (ver el Capítulo 12: Consideraciones de implementación). El costo más alto del tenofovir y del entecavir en muchos lugares es la razón por la que otros medicamentos tales como la lamivudina se siguen utilizando ampliamente a pesar de los altos costos en que se ha incurrido para el desarrollo de resistencia a los medicamentos. El GDG también expresó su preocupación con respecto al acceso más limitado al tenofovir por parte de personas con coinfección con VIH por fuera de los programas TAR en muchos países.

Tabla 7. Esquemas recomendados para el tratamiento de la hepatitis B en adultos

Medicamentos recomendados para tratamiento en adultos		
Indicación	Tratamiento recomendado	Dosis
Adultos	Tenofovir	300 mg / día ¹
	Tenofovir + emtricitabina	Tenofovir 245 mg; emtricitabina 200 mg
Adultos con enfermedad hepática compensada y sin tratamiento previo con lamivudina	Entecavir	0,5 mg / día
Adultos con enfermedad hepática descompensada	Entecavir	1 mg / día
Adultos, adolescentes y niños mayores de 3 años, con coinfección con VIH	Tenofovir + o emtricitabina + efavirenz	Combinación de dosis fija
Indicación	Alternativas ³	Dosis
Adultos sin contraindicaciones ⁴	Interferón pegiladoalpha-2a	180 µg / semana ²
	Interferón pegiladoalpha-2b	0.5 o 1.0 µg / kg / semana

Fuente: Modificado de: Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection; World Health Organization; 2015.

1. Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) 300 mg es equivalente a tenofovir disoproxil 245 mg o tenofovir 136 mg.
2. Reducir a 135 µg / semana si la depuración de creatinina es menor de 30 mL / min.
3. La decisión de la alternativa terapéutica a utilizar debe ser tomada teniendo en cuenta factores como la tolerabilidad a los efectos adversos, el deseo de una terapia finita, el deseo de embarazo, el genotipo del VHB (genotipos A y B tienen más probabilidad de alcanzar pérdida de HBeAg and HBsAg con interferón que los genotipos no A/B), y el costo del medicamento.
4. El interferón está contraindicado en pacientes con enfermedad autoinmune, enfermedad psiquiátrica no controlada, citopenias, enfermedad cardíaca severa, convulsiones, cirrosis no controlada, hiperesplenismo, enfermedad tiroidea, trasplante renal, embarazo, retinopatía, uso concomitante de algunos medicamentos o edad menor de 1 año.

El tenofovir tiene el potencial de estar más disponible y ser más asequible en los países de bajos y medianos ingresos a través del acceso a precios reducidos mediante una gama de mecanismos, incluyendo acuerdos de licencia negociados con el Pool de Patentes de Medicamentos (*Medicines Patent Pool*, por su nombre en inglés) para su uso en VIH (pero también disponible para VHB).

En personas que toman AN potentes con una barrera alta a la resistencia, pocos efectos secundarios y que se administran en una sola tableta diaria, los requisitos para la monitorización y los insumos de los cuidadores pueden minimizarse. Sin embargo, medir la carga viral del ADN VHB es costoso (entre US\$ 100 y US\$ 400) e, incluso en los países en los que las pruebas de ADN VHB no son rutinarias, existe incertidumbre en cuanto a los requisitos mínimos de monitorización para la respuesta al tratamiento y para la toxicidad renal.

Tabla 8. Esquemas recomendados para el tratamiento de la hepatitis B en niños

Medicamentos recomendados para tratamiento en niños			
Indicación	Tratamiento recomendado	Dosis	
Niños de 12 años de edad o mayores, y con peso de 35 Kg o más.	Tenofovir	300 mg / día	
Niños de 2 años de edad o mayores, y con peso de 10 Kg o más.	Entecavir	Peso (Kg)	Dosis diaria de solución oral (mL)*
		10 a 11	3
		>11 a 14	4
		>14 a 17	5
		>17 a 20	6



Medicamentos recomendados para tratamiento en niños			
		>20 a 23	7
		>23 a 26	8
		>26 a 30	9
		>30	10

Fuente: Modificado de: Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection; World Health Organization; 2015.

* La solución oral debe ser administrada a niños con peso hasta de 30 Kg. Niños con peso mayor de 30 Kg deben recibir 10 mL (0,5 mg) de solución oral, o una tableta de 0,5 mg una vez al día.

Recuadro 3. Evaluación antes del inicio de terapia antiviral

Una evaluación concienzuda y asesoría del paciente son cruciales para una terapia antiviral exitosa. El capítulo 5, resume los puntos clave de asesoría y preparación antes del inicio de la terapia antiviral. Estos incluyen: evaluación de la severidad de la enfermedad hepática; nivel de replicación viral; presencia de comorbilidades; medidas preventivas para reducir la transmisión de VHB a otros; asesoría acerca del estilo de vida; asesoría específica y preparación para iniciar el tratamiento; evaluación de factores de riesgo para disfunción renal y medición de la función renal inicial.

Recuadro 4. Monitorización de la adherencia a la terapia antiviral

La monitorización de la adherencia a la terapia antiviral es esencial para el manejo de la HBC a largo plazo. Cada visita clínica es una oportunidad para evaluar y apoyar la adherencia al tratamiento, y puede requerir una combinación de enfoques dependiendo del contexto local.

Autoevaluación: Preguntar a las personas o a sus cuidadores acerca de qué tantas dosis se ha(n) dejado de tomar durante un determinado número de días en el pasado, o desde su última visita, puede ayudar a calcular la no adherencia. No obstante, aunque este método se usa comúnmente, las personas pueden no recordar las dosis no tomadas de manera precisa o pueden no informar estas dosis no tomadas. La asesoría regular acerca de la importancia de recordar y/o documentar las dosis de los medicamentos antivirales así como la creación de un entorno clínico que promueva la información honesta de la no adherencia son elementos críticos para la monitorización rutinaria efectiva de la adherencia.

Monitorización de la carga viral: Aunque el acceso a la monitorización de la carga viral del ADN VHB es la manera óptima de diagnosticar y confirmar la falla en el tratamiento, ésta es causada con frecuencia por fallas en la adherencia a la terapia antiviral, así como a raíz de otros factores (tales como agotamientos de existencias o mala absorción). La monitorización

de la carga viral provee una oportunidad a los prestadores de servicios de salud para hacer seguimiento a la no adherencia en tiempo real y, por lo tanto, necesita complementarse con otros enfoques.

Registros de resurtido en las farmacias: los registros de resurtido de las farmacias proveen información acerca de cuándo recogieron sus medicamentos las personas en terapia antiviral. Cuando las personas obtienen resurtidos en las farmacias en intervalos irregulares, esto puede significar que no hay adherencia; sin embargo, en muchos lugares normales de atención las personas pueden recoger sus medicamentos cuando reciben la atención, independientemente de su nivel de adherencia. Los proveedores de servicios de salud pueden, por ende, sobreestimar la adherencia sobre la sola base del resurtido en los registros de las farmacias, y así deben combinarlos con otras herramientas.

Los pacientes en terapias de largo plazo de tenofovir y entecavir requerirán monitorización continuada sobre la respuesta al tratamiento y la toxicidad renal. Ver el Capítulo 9.2: Monitorización de la toxicidad de tenofovir y entecavir.

6.4. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El panel de expertos consideró pertinente hacer explícito que es recomendable en aquellos pacientes que todavía reciben lamivudina, el cambio al esquema recomendado, lo anterior soportado en la evidencia disponible relacionada con la efectividad y seguridad de las nuevas terapias y el riesgo de resistencia asociada.

Respecto a la recomendación dirigida a personas con coinfección VHB/VIH, los miembros del panel propusieron eliminar como opción de tratamiento el esquema con lamivudina y ajustar la recomendación de dosis para niños o personas con un peso inferior a 40 Kg, con el objetivo de alinear la recomendación con las conductas clínicas basadas en la evidencia implementadas en el país para el manejo de pacientes con VIH/SIDA.

El panel aprobó los ajustes propuestos mediante consenso (Ver Anexo 8).

6.5. Brechas en la investigación

- Evaluar el impacto de la terapia antiviral sobre la morbilidad y la mortalidad asociadas a HBC y a todas las causas en los países de bajos y medianos ingresos.



- Llevar a cabo estudios de tratamiento y costo-efectividad sobre el uso de entecavir en personas con HBC, especialmente en África subsahariana, y también entre niños en quienes se indica el tratamiento antiviral.
- Desarrollar y evaluar ampliamente estrategias antivirales curativas para lograr la eliminación persistente (cura) del VHB y permitir la suspensión de la terapia. Esto puede incluir agentes que se focalizan directamente en células infectadas, así como estrategias inmunoterapéuticas nuevas que refuercen las respuestas inmunes adaptativas específicas de VHB o que activen la inmunidad intrahepática innata.



7. RECOMENDACIONES: TRATAMIENTO ANTIVIRAL DE SEGUNDA LÍNEA PARA EL MANEJO DE FALLA EN EL TRATAMIENTO

- En personas con sospecha o confirmación de resistencia antiviral^{a, b, c} (por ejemplo, historia de exposición previa o de no respuesta primaria) a la lamivudina, entecavir, adefovir o telbivudina, se recomienda el cambio a tenofovir^e.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

a. Falla en el tratamiento: puede ser primaria o secundaria

En lugares en los que hay acceso a las pruebas de ADN VHB: La falla primaria en la terapia antiviral puede definirse como una falla de un medicamento en la reducción de los niveles de ADN VHB de $\geq 1 \times \log_{10}$ UI/mL dentro de los 3 meses que siguen al inicio de la terapia. La falla secundaria en la terapia antiviral puede definirse como una recuperación de los niveles de ADN VHB de $\geq 1 \times \log_{10}$ UI/mL desde el nadir en personas con un efecto inicial del tratamiento antiviral (disminución en el ADN VHB sérico de $\geq 1 \times \log_{10}$ UI/mL).

En lugares sin acceso a las pruebas de ADN VHB: Se puede sospechar de la falla del tratamiento y la resistencia a los medicamentos con base en las siguientes características: recibir medicamentos antivirales con una barrera baja de resistencia en conjunto con adherencia pobre, sospechosa o documentada, medidas de laboratorio tales como un incremento de las aminotransferasas séricas, y/o evidencia de enfermedad hepática progresiva. Nota: La elevación del nivel de ALT tiende a ocurrir de manera tardía y es un marcador relativamente pobre de la resistencia. La confirmación de la falla de los medicamentos antivirales puede establecerse al secuenciar la polimerasa del ADN VHB e identificando marcadores genéticos específicos de resistencia a medicamentos antivirales.

b. La adherencia al tratamiento debe reforzarse en todas las personas con resistencia antiviral confirmada o sospechosa. Ver también el Capítulo 6.

c. Algunos países y proveedores de servicios de salud pueden considerar cambiar a las personas a tenofovir en lugar de seguir con los regímenes antivirales existentes con una baja barrera de resistencia antes de tener evidencia de la falla del tratamiento pero no se ha hecho ninguna recomendación formal en estas guías.

d. Con respecto a la resistencia a adefovir, puede considerarse un cambio ya sea a tenofovir o a entecavir.

e. A la fecha, no ha habido reporte de la resistencia con tenofovir. Si hay una no respuesta primaria, entonces la adherencia al tratamiento debe reforzarse y seguirse. En la actualidad, por lo tanto, no hay indicación de cambio a un régimen alternativo de medicamentos.

7.1. Antecedentes

Una preocupación importante con la terapia de AN a largo plazo es la selección de mutaciones con resistencia a medicamentos. El VHB tiene una alta tasa de replicación con hasta 10 (10-12) mutaciones generadas cada día. Tasas más altas de resistencia se observan en personas con alto niveles basales de ADN del VHB, más larga duración del tratamiento, y una disminución



más lenta en los niveles de ADN del VHB relacionada con el tratamiento (1,2). Varias mutaciones resistentes a medicamentos en la polimerasa del VHB reducen la efectividad en más de un AN, dando como resultado resistencia cruzada a varios agentes, lo que limita las opciones futuras para el tratamiento. Este es un riesgo particular en personas tratadas secuencialmente con AN con una baja barrera de resistencia (lamivudina, adefovir y telbivudina) como monoterapia (3-8). Una vez que las mutaciones de resistencia a medicamentos se han desarrollado, éstas se archivan en la población de virus y son rápidamente seleccionadas si se reintroduce el mismo, o un agente antiviral con o una reacción cruzada.

La aparición de resistencia antiviral por lo general conduce a un aumento en los niveles de ADN VHB o a un rebote viral después de la respuesta inicial durante el tratamiento, que es probable que sea seguido por avance bioquímico con un aumento en los niveles de ALT y, en algunos casos, erupciones de hepatitis y progresión a descompensación hepática (6). En general, el manejo de estas personas previamente tratadas con lamivudina, adefovir o telbivudina, se basa en la eficacia establecida in vitro y in vivo de los AN potentes tenofovir y entecavir, y el conocimiento de los patrones de resistencia cruzada a través de diferentes AN (1,7,8).

De los seis AN aprobados (lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina, tenofovir, emtricitabina), lamivudina se asocia con la mayor tasa de resistencia a medicamentos, entecavir con tasas de resistencia muy bajas (excepto en personas previamente expuestas a lamivudina y adefovir), y en la actualidad, ninguna con tenofovir. El uso generalizado de lamivudina para las personas con HBC y los altos niveles de ADN del VHB en algunos países, ha llevado a una alta carga de hepatitis B resistente a lamivudina. La resistencia a lamivudina es de particular importancia en la región de Asia y el Pacífico, donde la prevalencia de la infección por VHB es alta, la infección se adquiere principalmente por vía perinatal o en la primera infancia, y lamivudina y adefovir han sido ampliamente utilizados sin acceso a regímenes apropiados de segunda línea (1,2,9-15).

7.2. Resumen de la evidencia

Pregunta: El propósito de la evidencia fue evaluar el régimen de tratamiento más efectivo para el manejo de la falla en el tratamiento debido a la resistencia en personas tratadas previamente con agentes individuales con una baja barrera a la resistencia (lamivudina, telbivudina o adefovir) (ver el apéndice Web 2:SRs7, 6b y 6d). Las intervenciones analizadas incluyen el cambio a tratamiento con agentes con una barrera alta de resistencia (tenofovir o entecavir) en comparación con la adición de un segundo agente (terapia de combinación), o continuar con regímenes con una baja barrera a la resistencia (lamivudina, telbivudina o adefovir). Los desenlaces clave fueron tasas de normalización de ALT, ADN VHB indetectable, seroconversión



de HBeAg, pérdida de HBsAg, reversión del estadio de fibrosis, mortalidad, efectos adversos severos y resistencia antiviral.

7.2.1. Revisión sistemática y metaanálisis en red

La revisión sistemática (ver apéndice Web 2: SR7) se basó en datos de una revisión sistemática existente (16), que comprende cinco ECA y tres estudios sin asignación aleatoria en China y Corea del Sur, en conjunto con varios ensayos clínicos de asignación aleatoria en personas con resistencia a la lamivudina o con una respuesta parcial a la lamivudina (17–23). Los estudios incluidos compararon los efectos del entecavir ya fuera con una continuación de lamivudina o una combinación de lamivudina más adefovir, o el uso de lamivudina más adefovir frente a la continuación de lamivudina más adefovir.

Un cambio a entecavir (en comparación con una continuación de lamivudina) mejoró significativamente los desenlaces virológicos y bioquímicos en 96 semanas (17–20). Sin embargo, altas tasas de resistencia al entecavir se observaron a los 5 años. La calidad de la evidencia para estos desenlaces fue moderada debido a la imprecisión. En la revisión sistemática en la que se comparó entecavir con lamivudina más adefovir, no hubo diferencias en ninguno de los desenlaces evaluados (ADN VHB indetectable, normalización de ALT, y seroconversión de HBeAg) después de 48 semanas (16). La calidad de la evidencia para estos desenlaces fue baja o muy baja.

Metaanálisis en red: Debido a que el tenofovir y el entecavir no se han comparado directamente en un ECA, también se llevó a cabo una MAR (ver apéndice Web 2: SR6b) para posibilitar una comparación directa y un cálculo de la efectividad relativa y de la clasificación de diferentes terapias antivirales con base en otra revisión sistemática de todos los datos relevantes de los ECA (comparaciones directas e indirectas de tratamientos en monoterapias, terapias combinadas y secuenciales) (18,24–32) utilizadas en el desarrollo de las guías UK NICE HBC (33). Los tratamientos evaluados fueron un cambio a un AN con una barrera alta de resistencia o la continuación con terapia adicional e incluyó los siguientes agentes: tenofovir, entecavir, adefovir, lamivudina, telbivudina y emtricitabina (en combinación con tenofovir).

Se incluyeron siete ECA de comparaciones de parejas con base en 919 personas HBeAg positivas y resistentes a la lamivudina para el resultado del ADN VHB indetectable (<300 copias/mL [i.e. 60 UI/mL]), y seis estudios basados en 771 personas para el resultado de la seroconversión de HBeAg (33). El tenofovir seguido por el entecavir más una terapia de combinación de adefovir tuvieron la probabilidad más alta de lograr ADN VHB indetectable (66.2% y 33.8%, respectivamente) y seroconversión de HBeAg (39.8% y 31.2%, respectivamente)



al final del año 1 del tratamiento entre todos los tratamientos evaluados. Después de 1 año de tratamiento con tenofovir, se podría esperar que el 89% (IC 95%: 51.8–98.2%) de las personas resistentes a la lamivudina logaran ADN VHB indetectable y 17.6% (IC 95%: 1.4–74.9%) de seroconversión HBeAg. No se llevó a cabo ninguna MAR para las personas resistentes a la lamivudina y HBeAg negativas. La calidad de la evidencia directa (comparaciones en parejas) se clasificó de moderada a muy baja.

7.3. Razones para las recomendaciones

7.3.1. Balance de beneficios y daños

El GDG reconoció que, en algunos países, el uso generalizado de lamivudina y de otros AN con una barrera baja de resistencia como terapia de primera línea para HBC ha conducido a una alta carga de HBC resistente. En general, el GDG respaldó el principio de que el agente más potente, y uno que no comparte resistencia cruzada, debe utilizarse para tratar la HBC resistente.

Por lo tanto, el GDG recomendó el cambio a la monoterapia de tenofovir como la terapia antiviral más efectiva para personas con resistencia a la lamivudina, confirmada o sospechosa, por diferentes razones que se enumeran a continuación:

1. A pesar de la falta de evidencia directa de los ECA sobre la evaluación del tenofovir en personas con VHB y con resistencia a los medicamentos, la evidencia del MAR mostró que de todos los antivirales considerados, el tenofovir está asociado a la mayor posibilidad, en el año 1, de lograr niveles de ADN VHB bajos o indetectables en personas con VHB resistentes a la lamivudina. El GDG consideró que el mismo cambio de tenofovir también se aplicaría a las personas HBeAg negativas, aunque ningún MAR estuvo a disposición para este grupo. Esto tendría un efecto benéfico sobre el progreso de la enfermedad y también reduciría la posible transmisión de resistencia.
2. Existen consecuencias perjudiciales derivadas de la continuación con un agente antiviral no efectivo, la replicación continuada de VHB confiere un riesgo mayor de progreso de la enfermedad a la cirrosis, enfermedad hepática terminal y CHC.
3. El uso de tenofovir, que no comparte resistencia cruzada, evitaría la selección de mutaciones compensatorias adicionales y el desarrollo de resistencia a los medicamentos con reservas de mutantes resistentes de VHB. La evidencia clínica y molecular indica que la resistencia a la lamivudina (L180M + M204V/I) confiere resistencia cruzada a la telbivudina y al



entecavir, pero no al tenofovir. Además, aunque la falla de tratamiento y el desarrollo de resistencia se den raramente en personas sin tratamientos previos con entecavir, la resistencia al entecavir es más común en personas con resistencia a la lamivudina. Por lo tanto, el GDG recomendó que no se utilice el entecavir como terapia de rescate en personas de las que se sabe o se sospecha que tienen resistencia a la lamivudina (34).

4. La no respuesta primaria (definida como menos de una disminución de 1 log en el nivel de ADN VHB después de 3 meses de tratamiento, en los lugares en los que las pruebas de ADN VHB están disponibles) es rara en personas iniciando o en tratamiento con entecavir o tenofovir, pero puede ocurrir en personas tratadas con lamivudina, adefovir o telbivudina. El tratamiento secuencial de personas con HBC resistente a la lamivudina con adefovir o telbivudina o entecavir puede llevar a la selección de hepatitis B resistente a múltiples medicamentos y debe evitarse.

5. Un cambio a la monoterapia con tenofovir en personas que han desarrollado resistencia a la lamivudina, adefovir, telbivudina o entecavir simplifica el manejo clínico y la obtención de los medicamentos.

6. Hubo poca evidencia a partir de la revisión sistemática sobre una ventaja de añadir los AN dando un beneficio en casos de resistencia a la lamivudina.

7. El tenofovir tiene el potencial de estar más ampliamente disponible y de ser asequible en los países de bajos y medianos ingresos a través del acceso a los precios reducidos mediante una serie de mecanismos incluyendo contratos de licencia negociados con el Pool de Patentes de Medicamentos para su uso en infección de VIH (pero también disponible para infección por VHB).

8. El GDG también reconoció que la razón más común para el avance virológico es la adherencia pobre y, por lo tanto, debe ofrecerse asesoría regular acerca de la importancia de la adherencia al tratamiento, especialmente en personas con evidencia de avance virológico.

El Grupo también reconoció que la estrategia más efectiva para minimizar la carga futura de la resistencia a la lamivudina fue el uso más amplio de los AN con una alta barrera a la resistencia en terapia de primera línea. El GDG pensó que algunos países y médicos pueden considerar cambiar a las personas a tenofovir a cambio de los regímenes antivirales existentes con una barrera baja a la resistencia antes de que haya evidencia de falla en el tratamiento, pero no se hizo ninguna recomendación especial.



7.3.2. Consideraciones sobre los recursos

Costos de los medicamentos: ver el Capítulo 6: Terapias antivirales de primera línea: Consideraciones sobre los recursos.

Diagnóstico de la falla en el tratamiento: La medición de los niveles de ADN VHB y las pruebas de resistencia a los medicamentos son fundamentales para confirmar la falla en el tratamiento y la resistencia genotípica de VHB pero hay acceso extremadamente limitado a ellas en los países de bajos y medianos ingresos. En estos lugares, la comprobación del desarrollo de resistencia se basará ampliamente en la sospecha clínica y, en algunas circunstancias, en un incremento de las aminotransferasas séricas. Sin embargo, la elevación de ALT tiende a ocurrir y ha mostrado ser un marcador predictivo relativamente pobre de la resistencia (35). En los países en los que las pruebas de resistencia no están disponibles, un cambio a tenofovir no incurriría en costos adicionales aunque esto puede no ser aplicable en Asia.

Recuadro 5. Diagnóstico de la falla del tratamiento

La monitorización de la adherencia a la terapia antiviral es esencial para el manejo efectivo de HBC a largo plazo. Cada visita clínica es una oportunidad para evaluar y apoyar la adherencia al tratamiento y puede requerir una combinación de enfoques, dependiendo del contexto local.

La adherencia al tratamiento debe reforzarse en todas las personas con resistencia antiviral confirmada o sospechosa. Ver también el Capítulo 6, Monitorización de la adherencia a la terapia antiviral.

Definición de falla en el tratamiento

En lugares en los que las pruebas de ADN VHB están disponibles: La falla primaria del tratamiento antiviral puede definirse como la falla de un medicamento antiviral en la reducción de niveles de ADN VHB en $\geq 1 \times \log_{10}$ UI/mL en 3 meses. La falla secundaria del tratamiento antiviral puede definirse como recuperación de los niveles de ADN VHB de $\geq 1 \times \log_{10}$ UI/mL desde el nadir de las personas con efecto del tratamiento antiviral inicial de ($\geq 1 \times \log$ UI/mL – disminución en el ADN VHB sérico).

En lugares en los que las pruebas de ADN VHB no están disponibles: Se puede sospechar de la falla en el tratamiento y de la resistencia a los medicamentos con base en las siguientes características: recibir medicamentos antivirales con una baja barrera de resistencia en conjunto con adherencia pobre sospechosa, y medidas de laboratorio tales como un incremento en aminotransferasas séricas, y/o evidencia de enfermedad hepática progresiva.



Nota: La elevación en los niveles de ALT tiende a ocurrir tarde y es un predictor relativamente pobre de la resistencia.

La confirmación de la falla del medicamento antiviral puede establecerse al secuenciar la polimerasa de ADN VHB y al identificar marcadores genéticos específicos de resistencia a medicamentos antivirales.

7.4. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El panel de expertos no consideró que se requirieran ajustes de la recomendación para su implementación en el contexto colombiano.

7.5. Brechas de investigación

- Evaluar más la utilidad y el valor predictivo de la monitorización de los niveles de ALT y de otros marcadores para identificar el desarrollo de resistencia genotípica o fenotípica.
- Evaluar el impacto del tratamiento con AN con una barrera genética alta a la resistencia en personas con falla en el tratamiento, y sobre otros desenlaces importantes, tales como mejoras histológicas, el desarrollo de resistencia adicional a los medicamentos y eventos adversos.



8. RECOMENDACIONES: CUÁNDO DETENER EL TRATAMIENTO

Ver también el Capítulo 9: Monitorización, y el Capítulo 6: Monitorización de la adherencia a la terapia antiviral

Tratamiento permanente con análogos de nucleósidos

- Todas las personas **con cirrosis** basada en evidencia clínica^a (o en una puntuación APRI >2 en adultos) requieren tratamiento de por vida con análogos nucleósidos/nucleótidos (AN) y no deben discontinuar la terapia antiviral por el riesgo de reactivación, la cual puede causar lesión hepática severa aguda sobre crónica.

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

Interrupción del tratamiento

- La interrupción del tratamiento con AN puede ser considerada excepcionalmente en:
 - Personas sin evidencia clínica de cirrosis (o basado en la puntuación APRI ≤ 2 en adultos)
 - Y que pueden ser seguidas cuidadosamente a largo plazo para determinar reactivación
 - Y si hay evidencia de pérdida de HBeAg y seroconversión a anti-HBe (en personas inicialmente HBeAg-positivo) y después de la finalización de al menos un año adicional de tratamiento.
 - Y en asociación con niveles de ALT persistentemente normales y niveles de ADN VHB persistentemente indetectables

(Recomendación condicional, evidencia de baja calidad)

Reinicio de tratamiento

- La recaída puede ocurrir después de suspender la terapia con AN. Se recomienda reiniciar el tratamiento si hay signos consistentes de reactivación (El HBsAg o HBeAg se convierte en positivo, los niveles de ALT aumentan, o el ADN VHB se convierte en detectable de nuevo).

(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)

a. Características clínicas de la cirrosis descompensada: hipertensión portal (ascitis, hemorragia varicosa y encefalopatía hepática), coagulopatía, o insuficiencia hepática (ictericia). Otras características clínicas de la enfermedad hepática avanzada / cirrosis pueden incluir: hepatomegalia, esplenomegalia, prurito, fatiga, artralgia, eritema palmar y edema.



8.1. Antecedentes

Los principales objetivos de la terapia antiviral en HBC son mejorar la supervivencia y la calidad de vida mediante la prevención de la progresión de la enfermedad grave del hígado (cirrosis descompensada e insuficiencia hepática), CHC y la muerte. Esto se puede lograr mediante la supresión de ADN del VHB a niveles indetectables. La pérdida y / o seroconversión HBsAg se considera la meta óptima de la terapia antiviral, y un marcador de respuesta al tratamiento sostenido, tanto en las personas HBeAg positivas como en HBeAg-negativos, pero se logra sólo en una minoría de personas con HBeAg positivo (10-15% a los 5 años), y rara vez en quienes son HBeAg negativo. La seroconversión de HBeAg en personas con HBeAg positivo puede también ser considerada como un punto de parada potencial para guiar la interrupción del tratamiento, pero de nuevo es poco frecuente, incluso con AN potentes.

Aunque los AN son potentes inhibidores de la replicación del ADN del VHB, éstos no dan lugar a cura, porque la terapia AN no elimina la plantilla replicativa cccADN en el núcleo o el genoma viral integrado. Por lo tanto, aunque hay considerables ventajas de la terapia AN finita, tanto para los pacientes como para los tomadores de decisiones, especialmente en países de bajos y medianos ingresos, generalmente se requiere terapia de supresión de mantenimiento a largo plazo. Un tratamiento de duración finita puede ser posible en algunas personas HBeAg positivas que logran seroconversión anti-HBe y una carga viral ADN VHB sostenidamente indetectable. Sin embargo, en los entornos con recursos limitados donde hay un acceso limitado a la monitorización de ADN VHB, no está claro cuánto tiempo debe continuar la terapia, y cuándo y en qué condiciones la terapia AN podría ser detenida.

8.2. Resumen de la evidencia

Pregunta: El propósito de la revisión de la evidencia fue evaluar qué criterios se deben utilizar para detener el tratamiento (ver apéndice Web 2: SRs8a y 8b). La revisión examinó la evidencia para la durabilidad de la respuesta al tratamiento después de la cesación de la terapia antiviral en personas tanto HBeAg positivas como HBeAg negativas, y los factores que predicen una respuesta durable. Los desenlaces fueron la seroconversión de HBeAg, pérdida de HBsAg, niveles indetectables de ADN VHB, morbilidad relacionada con el hígado (fibrosis, cirrosis, y enfermedad hepática terminal, CHC), progreso de enfermedad hepática, reversión del estadio de la fibrosis y mortalidad, efectos adversos severos y resistencia antiviral.

No hubo revisiones sistemáticas de ECA que compararan directamente la duración de diferentes terapias antivirales (por ejemplo, cesación del tratamiento en puntos definidos versus



la continuación del tratamiento). En cambio, la búsqueda identificó 26 estudios observacionales y un ECA, que reportó tasas de recaída después de la cesación de diferentes agentes antivirales – lamivudina (2–19), adefovir (20–22), entecavir (23,24), y múltiples antivirales diferentes (25–28), después de diferentes duraciones y respuestas a los tratamientos. La heterogeneidad de la duración del tratamiento, y el seguimiento variable después de la cesación del tratamiento, los criterios para la interrupción y la evaluación de la recaída excluyen análisis agrupados de los resultados.

En general, las respuestas virológicas no fueron durables, y las tasas de recaída después de la interrupción del tratamiento (con diferentes definiciones) en un año estuvieron entre el 40% y el 95% (2–20, 25–27) si la duración del tratamiento consolidado fue inferior a un año. Después de la suspensión de la lamivudina las tasas de recaída aumentaron con la duración del seguimiento (1 año: 16–66%; 3 años: 26–52%; 5 años: 30–56%) y pareció estabilizarse a partir de los 12 a 24 meses en adelante. En un estudio adicional de suspensión después de la seroconversión de HBeAg, el 90% tuvo viremia recurrente y el 38% tuvo exacerbaciones de ALT en comparación con aquellos que continuaron la terapia (28). Las tasas de recaída también parecieron ser altas con base en los pocos estudios que han revisado las tasas de recaída después de la cesación de los AN con una barrera más alta de resistencia (tres con entecavir pero ninguno con tenofovir). Solamente el 3% de los respondedores virológicos HBeAg negativos tratados con entecavir por cerca de un año tuvieron una respuesta sostenida (nivel de ADN VHB de <300 copias/mL) 6 meses después de la suspensión (24). En un estudio prospectivo adicional, la tasa de recaída a un año (aumento de los niveles de ADN VHB y de ALT) fue de 53% y de 29%, respectivamente (23). La mayoría de las recaídas ocurrieron más de 6 meses después de la interrupción del tratamiento.

Los factores independientes asociados a una mayor probabilidad de recaída después de la suspensión del tratamiento incluyeron la presencia de cirrosis, mayor edad, duración más corta de la terapia AN, y mayores niveles pretratamiento de ADN VHB (29–32). La calidad general de la evidencia sobre las tasas de recaída y los factores de riesgo después de suspender la terapia antiviral en estos estudios se calificó como muy baja.

8.3. Razones para las recomendaciones



8.3.1. Balance de beneficios y daños

El GDG estudió los beneficios globales y los riesgos de la suspensión de la terapia antiviral. Las ventajas de la suspensión de la terapia con AN son una duración finita del tratamiento, con adherencia mejorada y retención en el cuidado, costos reducidos, y reducción de la toxicidad renal y ósea. Las desventajas son el riesgo de reactivación de la enfermedad suprimida con la suspensión de la terapia, dando como resultado un empeoramiento impredecible de la enfermedad y el posible desarrollo de hepatitis fulminante y descompensación aguda por falla hepática, así como el riesgo de desarrollo de resistencia con terapia “stop–start”. Las personas que suspenden la terapia también requerirán seguimiento cuidadoso a largo plazo para la detección temprana de la recaída. El GDG notó que la evidencia base para las normas de interrupción fue limitada. (Ver también el Capítulo 9.1: Monitorización de personas antes, durante y después del tratamiento)

El GDG recomendó enfáticamente que las personas con cirrosis no deben discontinuar la terapia antiviral nunca. Están en alto riesgo de reactivación y, también, debido a que ellos tienen mucha menos reserva hepática para la descompensación hepática después de una exacerbación. En este grupo de personas, el GDG consideró que los riesgos de suspensión de la terapia (y los beneficios de la terapia continuada) superan cualquier ventaja de la terapia finita. Las personas coinfectadas con VHB/VIH iniciadas en la terapia también deben permanecer en terapia supresora de VHB a largo plazo.

El GDG analizó si había suficientes criterios o subgrupos de pacientes en quienes pueda detenerse la terapia excepcionalmente, en especial las personas HBeAg positivas que logran la seroconversión de HBeAg o la pérdida de HBsAg que son las metas óptimas del tratamiento y los marcadores sustitutos de la respuesta antiviral sostenida. En general, la evidencia muestra que el tratamiento, incluso con AN potentes (entecavir o tenofovir) conducen de manera infrecuente a la seroconversión de HBeAg y a la pérdida de HBsAg en personas HBeAg positivas, e (incluso más raramente) a la pérdida de HBsAg o a la seroconversión de anti-HBs en personas HBeAg negativas. Además, la recaída ocurre en una proporción sustancial después de la suspensión del tratamiento, incluso con los AN potentes, y después de la seroconversión de HBeAg. Tampoco hay evidencia clara de que las tasas de recaída después de la suspensión sean menores con tenofovir en comparación con entecavir.

Dado el acceso limitado a la monitorización de los niveles de ADN VHB, así como a la monitorización regular de HBsAg o a la serología de HBeAg en lugares de recursos limitados, el GDG consideró que la terapia antiviral supresora a largo plazo será necesaria para la mayoría, y recomendó un enfoque muy conservador acerca de la suspensión de la terapia –solamente en



una pequeña proporción de personas HBeAg positivas o HBeAg negativas sin cirrosis seleccionadas cuidadosamente. La suspensión de la terapia puede considerarse de manera excepcional en aquellas personas con evidencia de pérdida sostenida de HBsAg, o en personas HBeAg positivas que se seroconvierten a anti-HBe después de por lo menos un año de la consolidación del tratamiento, y que tienen niveles indetectables de ADN VHB (en donde las pruebas están disponibles) y niveles normales de ALT. Un requisito adicional fue que estas personas deben monitorizarse muy de cerca con ALT sérica y preferiblemente con niveles ADN VHB inmediatamente después y por un año después de suspender la terapia debido al alto riesgo temprano de recaída (definida como un aumento de las concentraciones de ADN VHB y de ALT sérica, o serorreversión a HBeAg positivo), y la necesidad de reinstaurar el tratamiento para la enfermedad activa. El GDG reconoció que la replicación no controlada de VHB puede ser dañina para los pacientes, y que suspender la terapia puede demostrar ser una alternativa pobre para el tratamiento ininterrumpido. En el Capítulo 9.1 se resumen las recomendaciones y las razones de una frecuencia mínima de monitorización después de suspender el tratamiento. Aunque existe limitada evidencia base, la ALT y el ADN VHB podrían medirse mensualmente por los primeros 3 meses y luego cada 3 meses durante el primer año para evitar exacerbaciones severas.

8.3.2. Valores y preferencias

Para pacientes, trabajadores de la salud y legisladores nacionales, el tratamiento finito es preferible al indefinido o a largo plazo. Sin embargo, el éxito inicial del tratamiento puede revertirse en personas que tienen reactivación de la enfermedad y recaída después de la interrupción del tratamiento. Dado el acceso más limitado a la monitorización en los países de bajos y medianos ingresos, tanto los pacientes como los cuidadores requieren una respuesta estable por fuera del tratamiento para minimizar el riesgo de progreso adicional después de la suspensión del tratamiento. Los pacientes que interrumpen la terapia (además de aquellos que la continúan) después de la seroconversión de HBeAg o de la supresión de ADN VHB pero que siguen siendo HBsAg positivos requieren el seguimiento a largo plazo y la monitorización cuidadosa. (Ver el Capítulo 9.1: Monitorización en personas antes, durante y después del tratamiento.)

8.3.3. Consideraciones sobre los recursos

La capacidad para hacer seguimiento a la reanudación de la replicación de VHB en todas las personas después de suspender la terapia requiere la monitorización del ADN VHB. Las pruebas del ADN VHB son relativamente costosas y no están disponibles en la mayoría de los países de bajos y medianos ingresos. La evidencia de base para la monitorización solamente con enzimas



hepáticas, que es menos costosa, es limitada y no puede recomendarse en la actualidad para la recaída de la enfermedad. Las pruebas de resistencia de VHB no se requieren para orientar la terapia cuando se utilizan AN con una barrera alta a la resistencia.

También hay complicaciones con el costo de la terapia a largo plazo con tenofovir o entecavir. Aunque el tenofovir genérico se consigue ampliamente a bajo costo en muchos países de bajos y medianos ingresos, en especial como parte de programas nacionales de TAR, el costo anual por persona puede estar entre US\$ 50 para el tenofovir genérico hasta US\$ 350, y tan alto como US\$ 500 en algunas partes de Asia. Actualmente, los costos son más altos para entecavir pero éste tiene un potencial de poderse producir a un costo mucho más bajo, ya que no está amparado por patentes y la dosis diaria es baja. (Ver Capítulo 12: Consideraciones de implementación).

8.4. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El panel consideró que en el contexto colombiano no es pertinente el no uso de la prueba de ADN VHB en el manejo de las personas con HBC, considerando los beneficios reportados del uso de esta tecnología en las diferentes fases del manejo de la enfermedad, y teniendo en cuenta que en el contexto nacional existe una amplia disponibilidad de la misma, dado que es una prueba incluida en el plan de beneficios del Sistema General de Seguridad Social en Salud. Por lo anterior se propuso eliminar de las recomendaciones la alternativa de no disponibilidad de la prueba ADN VHB.

El panel aprobó los ajustes propuestos mediante consenso (Ver Anexo 8).

8.5. Brechas en la investigación

- Llevar a cabo ensayos clínicos comparativos de asignación aleatoria evaluando diferentes estrategias de continuación/suspensión de tratamiento con tenofovir y entecavir después de la seroconversión de HBeAg con el fin de informar las normas de interrupción y los requisitos de monitorización. Estos deben incluir estudios en adolescentes y en niños.
- Llevar a cabo estudios longitudinales para identificar subgrupos de personas HBeAg positivas y HBeAg negativas en riesgo bajo (y alto) de reactivación continuada, serorreversión o conversión a enfermedad anti-HBe positiva después del tratamiento



con tenofovir o entecavir para identificar mejor los candidatos para la suspensión más temprana de la terapia con AN.

- Evaluar pruebas de bajo costo y con equipo médico para diagnóstico inmediato y cuantificación de ADN VHB y de HBsAg como marcadores potenciales para determinar normas de interrupción para la terapia y hacer seguimiento a las recaídas.

9. RECOMENDACIONES: MONITORIZACIÓN

9.1. Monitorización para la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en personas con HBC antes, durante y después del tratamiento

- Se recomienda monitorizar lo siguiente, por lo menos anualmente:
 - Los niveles de ALT (y AST para APRI), HBsAg, HBeAg, y los niveles de ADN de VHB.
 - La adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico debe ser controlada regularmente y en cada visita.
 - En el paciente que inicia tratamiento se debe realizar medición de los niveles de ADN de VHB al inicio, a los tres meses, y posteriormente por lo menos una vez al año.

(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

Una monitorización más frecuente en personas que aún no cumplen criterios para el tratamiento antiviral

- **En personas quienes no cumplen aún los criterios para terapia antiviral:** Monitorización más frecuente para el progreso de la enfermedad, puede estar indicada en: personas que tienen niveles intermitentemente anormales de ALT^d o niveles de ADN VHB que fluctúan entre 2000 UI/mL^e y 20000 UI/mL. **

(Recomendación condicional, evidencia de baja calidad)

Una monitorización más frecuente en personas en tratamiento o después de la interrupción del tratamiento

- **En personas en tratamiento o después de la interrupción del tratamiento:** Monitorización más frecuente durante el tratamiento (por lo menos cada 3 meses por el primer año) está indicada en: personas con enfermedad más avanzada (cirrosis compensada o descompensada⁹); durante el primer año de tratamiento para evaluar la repuesta al tratamiento y la adherencia; donde la adherencia al tratamiento es una preocupación; en personas coinfectadas con VIH^f; y en personas después de la interrupción del tratamiento.

(Recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad)

** Se definen niveles de ALT persistentemente normales o anormales como tres determinaciones de ALT por encima o por debajo del límite superior de la normalidad, realizadas a intervalos no especificados durante un período de 6 a 12 meses o intervalos predefinidos durante un período de



12 meses. Se consideran niveles intermitentes los que no son persistentemente normales o anormales.

- a. En personas en tratamiento, hacer seguimiento a la pérdida de HBsAg (aunque ocurre raramente) y sero-reversión de positividad de HBsAg después de la suspensión del tratamiento.
- b. La monitorización de HBeAg/anti-HBe se aplica principalmente a aquellos que son HBeAg positivos inicialmente. Sin embargo, aquellos que ya han logrado seroconversión de HBeAg y que son HBeAg negativos pueden hacer reversión del HBeAG.
- c. Ver el Capítulo 6.
- d. Los niveles de ALT fluctúan en personas con HBC y se requiere monitorización longitudinal para determinar la tendencia. Los límites superiores de lo normal se han definido por debajo de 30 U/L para hombres y 19 U/L para mujeres, aunque los rangos normales de laboratorio pueden aplicarse (1). Lo persistentemente anormal o normal puede definirse como tres determinaciones de ALT por encima o por debajo del nivel superior de lo normal, llevadas a cabo durante un período de 6–12- meses o en intervalos predefinidos durante un período de 12 meses.
- e. Ver el Capítulo 5: Quién tratar y quién no tratar
- f. Monitorización de la respuesta a la TAR y el diagnóstico de recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013
- g. La cirrosis descompensada se define como el desarrollo de hipertensión portal (ascitis, hemorragia varicosa y encefalopatía hepática), coagulopatía, o insuficiencia hepática (ictericia). Otras características clínicas de la enfermedad hepática/cirrosis avanzada pueden incluir: hepatomegalia, esplenomegalia, prurito, fatiga, artralgia, eritema palmar y edema.

Recuadro 6. Metas de la monitorización

En personas que aún no cumplen los criterios para terapia antiviral: El objetivo de la monitorización es identificar un cambio en el estatus clínico (por ejemplo, desarrollo de características clínicas de cirrosis) o una puntuación APRI de >2 en adultos, desarrollo de CHC, o una elevación en los niveles de ALT o de ADN VHB, que pueden indicar evolución a una enfermedad activa que requiere tratamiento.

En personas en tratamiento o después de la suspensión del tratamiento: El objetivo de la monitorización durante y después del tratamiento es evaluar la efectividad de la respuesta al mismo, la adherencia al tratamiento, los efectos adversos del tratamiento, el progreso de la enfermedad hepática y el desarrollo de CHC, el potencial para el tratamiento, así como para identificar la reactivación pronta después de la suspensión del tratamiento. (Ver también el Capítulo 6: Monitorización de la adherencia a la terapia antiviral)



9.1.1. Antecedentes

La hepatitis B crónica es una enfermedad dinámica, y las personas con HBC requieren seguimiento y monitorización, antes, durante y después de la interrupción de la terapia antiviral, para progresión de la enfermedad, desarrollo de CHC, respuesta al tratamiento y toxicidad. Antes del tratamiento, el objetivo de la monitorización es identificar los patrones cambiantes, la progresión de la enfermedad y el momento de iniciar la terapia. Esto puede ser comprobado mediante seguimiento longitudinal de ALT y, cuando están disponibles, los niveles HBsAg y ADN VHB. Fluctuaciones o niveles persistentemente anormales de ALT sérica y de ADN VHB > 20 000 UI / ml pueden indicar una enfermedad progresiva y la necesidad de tratamiento. De manera inversa, la mejora espontánea puede ocurrir con disminución en la replicación del VHB, con normalización de los niveles de ALT y seroconversión de HBsAg positiva a anti-HBe. Esto confiere un buen pronóstico y no requiere tratamiento. Del mismo modo, las personas con enfermedad inactiva, que son HBeAg-negativa con niveles normales de ALT y bajos niveles de ADN VHB (anteriormente llamados portadores de HBsAg inactivos), requieren regularmente monitorización de los niveles de ADN VHB y ALT para asegurarse de que siguen siendo portadores inactivos o, para determinar el momento del tratamiento, cualquier aumento de los niveles de ALT o de ADN del VHB, o evidencia de progresión a cirrosis. La monitorización continua durante el tratamiento y después de la discontinuación del tratamiento, se requiere para evaluar la efectividad de la respuesta al tratamiento, la adherencia al tratamiento y los efectos adversos potenciales, identificar posibles puntos de parada, y la reactivación temprana después de la interrupción del tratamiento (2). Las personas con HBC también requieren monitorización para el desarrollo de CHC (ver Capítulo 9.3: monitorización para el CHC).

El momento óptimo y la frecuencia de monitorización de marcadores serológicos (HBsAg y anti-HBe, ALT en suero y ADN VHB) para determinar alteraciones en los patrones de la enfermedad antes del tratamiento, como para evaluar la respuesta al tratamiento, no están bien establecidos dado que la evidencia es limitada (2). Las pruebas que deben ser utilizadas y su frecuencia dependerán de perfil serológico del paciente (HBsAg positivo o negativo) y los niveles virales ADN VHB.

9.1.2. Resumen de la evidencia

Pregunta: El propósito de la revisión de la evidencia fue determinar los tiempos y la frecuencia óptimas para la monitorización del progreso de la enfermedad en personas que aún no están en terapia antiviral; la respuesta de aquellos que están en tratamiento, y para detectar la recaída después de la suspensión del tratamiento (ver apéndice Web 2: SRs5a y 9a). No se identificaron



estudios que hubieran comparado directamente diferentes enfoques de monitorización y de frecuencia del mismo para evaluar el progreso de la enfermedad o la respuesta al tratamiento. El resumen de la evidencia se basó, por lo tanto, en evidencia indirecta de estudios de cohorte que habían examinado el progreso de la enfermedad y los predictores de reactivación futura entre personas que aún no estaban en tratamiento, o las diferentes fases de HBC (3,4). Además, cuatro revisiones sistemáticas (5–8), dos ensayos clínicos (9,10), y tres estudios observacionales retrospectivos (11–13) evaluaron los desenlaces en diferentes momentos antes o durante el curso de la terapia antiviral. En el Capítulo 6 (Quién tratar y quién no tratar) está disponible una revisión completa de los factores iniciales de diagnóstico para desenlaces claves relacionados con el hígado.

Monitorización antes del tratamiento (ver apéndice Web 2: SR5a y Capítulo 5.2: Resumen de la evidencia – Identificación de individuos en el riesgo más alto y más bajo de progreso)

Los niveles persistentemente normales de ALT y de ADN VHB que nunca superan 20.000 UI/mL están asociados a niveles más bajos de necroinflamación y fibrosis hepática en cohortes prospectivas de grandes poblaciones (14–16), en tanto que un umbral de ADN VHB de 200.000 UI/mL se asoció significativamente con enfermedad hepática histológicamente significativa en comparación con un nivel inferior a 2000 UI/mL. Los umbrales de 2.000–20.000, y 20.000–200.000 UI/mL no fueron asociados significativamente a fibrosis severa. Un estudio de cohorte de Taiwán también mostró que, entre personas HBeAg negativas, el ALT persistentemente normal se asoció a un buen pronóstico a largo plazo, mientras que un nivel de ALT del doble del LSN durante el seguimiento se asoció a un mayor riesgo de cirrosis (17).

Portadores inactivos (HBeAg negativos y ALT normal): Los estudios para investigar la monitorización de niveles de ALT para predecir futuras exacerbaciones o elevaciones de ALT (18) sugieren que un período mínimo de monitorización de 3 meses identificaría cerca del 90% de las personas con exacerbaciones, pero la evidencia no tomó en cuenta personas con las que no se contaba para el seguimiento. Menos del 3% de aquellos con un nivel de VHB de 2000 UI/mL tuvieron la ALT elevada a los 6 meses o 1 año. Los estudios observacionales aportaron evidencia muy limitada acerca de la frecuencia de la monitorización para la reactivación, así que la evidencia se calificó como de baja o muy baja calidad debido tanto al carácter indirecto (ningún estudio investigó directamente diferentes frecuencias de monitorización) y a la imprecisión debido a pocos eventos de riesgo o de sesgo.

Monitorización durante el tratamiento (ver apéndice Web 2: SR9a): Cuatro revisiones sistemáticas (5–8), dos ensayos clínicos (9,10), y tres estudios observacionales prospectivos (11–13) evaluaron los desenlaces en diferentes momentos durante la terapia antiviral. Estos datos



mostraron que la mayoría (cerca del 80%) de las personas HBeAg positivas (y 50–70% de las personas HBeAg negativas) lograron una respuesta al tratamiento (tanto niveles indetectables de ADN VHB como niveles normalizados de ALT) con AN potentes (entecavir y tenofovir) antes de la semana 48 del tratamiento (5–8), incluso en pacientes con cirrosis descompensada (8). Se notó que los hallazgos se basaron en regímenes de monitorización durante ensayos clínicos de fase 3, y pueden no reflejar la práctica clínica o la viabilidad en los países de bajos y medianos ingresos.

9.1.3. Razones para las recomendaciones

9.1.3.1. Balance de beneficios y daños

Monitorización antes del tratamiento: En personas que aún no cumplen los criterios para terapia antiviral de conformidad con esta guía⁶ (ver el Capítulo 5: Recomendaciones acerca de a quién tratar y a quién no tratar entre personas con hepatitis B crónica), el objetivo de la monitorización periódica es permitir la evaluación continuada de la estabilidad de la enfermedad, o para identificar el progreso de la enfermedad activa que requiere tratamiento. La falta de monitorización puede dar como resultado el progreso no detectado hasta la enfermedad hepática terminal y complicaciones asociadas que podrían ser prevenibles con la detección temprana de la enfermedad progresiva y la terapia antiviral oportuna. El GDG reconoció que la evidencia de base con el fin de orientar la frecuencia óptima de la monitorización para hacer el seguimiento a los patrones de la enfermedad es limitada. La frecuencia de la monitorización debe ser adecuada según el estadio de la enfermedad (y la tasa de progreso), y suficientemente frecuente para detectar la evidencia de progreso significativo en cualquier exacerbación transitoria en la ALT que requiera tratamiento, así como evitar la pérdida del seguimiento, pero no debe dar como resultado la sobre-interpretación de las fluctuaciones de la ALT sérica, especialmente en ausencia de la medición concomitante de los niveles de ADN VHB que pueden subir o bajar. Monitorizar el HBeAg es útil por varias razones: indica la presencia de replicación activa de VHB y alta infectividad; el mejoramiento espontáneo

⁶ a Ver el Capítulo 5: Quién tratar y quién no tratar entre personas con hepatitis B crónica. La terapia antiviral no está recomendada y puede diferirse en personas sin evidencia clínica o de otra índole de cirrosis (o con base en una puntuación APRI de ≤ 2), y con niveles persistentemente normales de ALT y niveles bajos de replicación de ADN VHB (ADN VHB < 2000 UI/mL), independientemente del estatus HBeAg o de la edad. (Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad).

Cuando las pruebas de ADN VHB no están disponibles: El tratamiento puede diferirse en personas HBeAg positivas de 30 años o menos y con niveles persistentemente normales de ALT). (Recomendación condicional, evidencia de baja calidad)



puede ocurrir después de la seroconversión HBeAg positiva (anti-HBe), con una baja en la replicación de VHB, y normalización de los niveles de ALT, lo que confiere un buen pronóstico y no requiere tratamiento.

El GDG, por lo tanto, recomendó por lo menos la monitorización anual de los niveles de HBeAg y de la ALT con el fin de determinar cualquier anormalidad persistente en los niveles de ALT o de ADN VHB (con base en los umbrales de niveles elevados de ADN VHB y de ALT con respecto al riesgo posterior de progreso de la enfermedad), así como el progreso a cirrosis, con base en características clínicas o en pruebas no invasivas (APRI >2 en adultos) que serían una indicación para la terapia antiviral (ver el Capítulo 5: A quién tratar y a quién no tratar entre personas con hepatitis B crónica). También pueden repetirse las pruebas no invasivas con el fin de evaluar cambios progresivos en puntuaciones APRI y FibroScan que podrían indicar progreso a cirrosis; una indicación para el tratamiento, independientemente de los niveles de ADN VHB o de ALT.

Se recomendó más monitorización de manera condicional con base en evidencia limitada en aquellos que ya tienen niveles fluctuantes elevados de ALT o de ADN VHB (entre 2.000 UI/mL y 20.000 UI/mL) ya que están en mayor riesgo de progreso hacia la hepatitis activa y requieren tratamiento. La monitorización para personas con coinfección por VHB/VIH debe llevarse a cabo cada 6 a 12 meses de conformidad con las guías WHO ARV (19).

Monitorización durante el tratamiento y después de la suspensión del tratamiento: Se requiere la monitorización mientras se está en tratamiento para evaluar la adherencia, evaluar si la supresión viral es sostenida (donde el ADN VHB puede medirse), verificar el progreso de la enfermedad hepática, las indicaciones para suspender el tratamiento y la necesidad de volver a empezar. Los datos de múltiples ensayos clínicos muestran que los AN potentes con una barrera alta a la resistencia (por ejemplo, tenofovir y entecavir) suprimen la replicación del ADN VHB a niveles bajos o indetectables en la mayoría de las personas hacia las semanas 24–48 del tratamiento, con tasas bajas de resistencia (pero con éxito limitado en el logro de desenlaces, en particular la pérdida de HBeAg en personas HBeAg positivas o la pérdida de HBsAg). Aunque la frecuencia mínima y óptima de la monitorización de la respuesta al tratamiento durante la terapia no se ha evaluado directamente en ensayos clínicos, estos datos sugieren que se puede confirmar una buena adherencia y entonces la monitorización puede ser relativamente infrecuente. Por lo tanto, el GDG recomendó por lo menos la monitorización anual de la ALT, de HBeAg (para la seroconversión [a anti-HBe]) y niveles de ADN VHB (donde la prueba esté disponible), así como pruebas no invasivas tales como el APRI para evaluar el progreso a cirrosis. Las pruebas para la determinación del genotipo del VHB y de la resistencia no se requieren para orientar el tratamiento.



Se recomendó condicionalmente la monitorización más frecuente y cuidadosa con base en la evidencia limitada en los siguientes grupos: aquellos con enfermedad más avanzada (cirrosis compensada o descompensada) debido a que el riesgo de CHC se reduce pero no se elimina con el tratamiento, así como su mayor riesgo de eventos adversos; durante el primer año del tratamiento para evaluar la respuesta al tratamiento; cuando la adherencia a la terapia es una preocupación; y después de suspender la terapia. El GDG notó que si la monitorización es demasiado frecuente, existe un riesgo de pérdida del seguimiento, la interrupción del tratamiento o, en algunas personas, la prolongación innecesaria del tratamiento. La monitorización de la adherencia es particularmente importante en los lugares con recursos limitados, en los que los niveles de ADN VHB no pueden medirse durante el tratamiento (ver el Capítulo 6: Monitorización de la adherencia a la terapia antiviral). Los enfoques de la monitorización de los efectos secundarios se resumen en el Capítulo 9.2.

Después de suspender el tratamiento se requiere monitorización a largo plazo (ver el Capítulo 8: Cuándo detener el tratamiento). Aun cuando la evidencia de base es muy limitada, la ALT y el ADN VHB pueden medirse mensualmente durante los primeros 3 meses, y después cada tres meses durante el primer año para detectar exacerbaciones severas. Se recomienda el retratamiento si hay signos consistentes de reactivación (si el HBsAg o el HBeAg se vuelvan positivos, si los niveles de ALT aumentan, o si el ADN VHB vuelve a ser detectable).

9.1.3.2. Consideraciones sobre los recursos

Hay implicaciones de costos para la monitorización regular a la ALT y del ADN. Donde hay acceso limitado a las pruebas de ADN VHB, tal como en los países de bajos y medianos ingresos (particularmente en las áreas rurales), la monitorización requerirá, como mínimo, los niveles de la ALT sérica para establecer el riesgo de progreso. Sin embargo, la interpretación del estadio de la enfermedad y las exacerbaciones de la misma en personas HBeAg positivas y negativas requieren no solamente la prueba de la ALT sérica sino también una medida concomitante de las concentraciones de ADN VHB. Las pruebas no invasivas (tales como APRI) también pueden utilizarse para la evaluación en curso del estadio de la enfermedad hepática y la evidencia de progreso, pero debe utilizarse en conjunto con criterios clínicos y otros criterios de laboratorio (niveles de ALT y de ADN VHB) para identificar aquellos en necesidad de tratamiento debido a que su VPP para identificar a aquellos con cirrosis es bajo. Los beneficios adicionales de la integración de la monitorización rutinaria para el CHC en conjunto con la monitorización rutinaria del progreso de la enfermedad son que provee una oportunidad adicional para detectar el desarrollo de cirrosis e iniciar la terapia antiviral con el fin de evitar la



evolución a CHC o a falla hepática (ver el Capítulo 9.3: Monitorización del carcinoma hepatocelular).

Existe el potencial de brindar atención comunitaria y en clínicas dirigidas por enfermeras, a personas con enfermedad inactiva y personas estables en tratamiento, mientras que la atención especializada se reserva para personas con enfermedad avanzada, cirrosis, evolución incierta, o en aquellos en los cuales las indicaciones para el tratamiento son inciertas. Se requerirá entrenamiento adicional de los trabajadores de la salud para la interpretación de los resultados si la atención y el seguimiento los hacen personas que no son médicos.

9.1.4. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El panel de expertos consideró adecuado puntualizar en la recomendación de monitorización de la respuesta al tratamiento, el requerimiento de realizar una prueba de ADN VHB al iniciar el tratamiento, a los 3 meses, y posteriormente al menos cada año, teniendo en cuenta que, de acuerdo a las consideraciones del GDG de la guía, se define falla primaria del tratamiento como “el fracaso de un fármaco antiviral para reducir los niveles de ADN del VHB por $\geq 1 \log \times 10$ UI/mL dentro de los 3 meses de iniciar el tratamiento”, por lo cual se requiere la verificación de la carga viral al finalizar ese periodo para evaluar la respuesta del paciente al tratamiento.

Adicionalmente el panel de expertos considero, que debido a la muy baja probabilidad de progresión de la enfermedad hepática hacia cirrosis en pacientes bajo tratamiento, sin cirrosis en la línea de base, es pertinente excluir la recomendación de realizar de rutina anualmente, pruebas no invasivas para evaluar cirrosis en esta población, considerando adicionalmente que en el contexto local se recomendó es uso de pruebas que requieren una alta inversión de recursos, como el FibroScan o el FibroTest.

Se eliminó la indicación de monitorización más frecuente para personas quienes no cumplen aún los criterios para terapia antiviral con coinfección por VIH, en concordancia con la decisión consensuada de adoptar la recomendación de la GPC colombiana del MSPS, que indica tratamiento a todas las personas con coinfección VHB/VIH, independientemente del conteo de CD4, por lo cual no habría personas de esta población que no cumplieran criterios para terapia antiviral (Ver numeral 5 del Anexo 8). En esta recomendación se eliminó el condicional de la disponibilidad de las pruebas en concordancia con la decisión consensuada del panel de no tener en cuenta los escenarios de no disponibilidad de esta tecnología debido a que no es pertinente para el escenario colombiano (Ver numeral 4 del Anexo 8).

El panel aprobó los ajustes propuestos mediante consenso (Ver Anexo 8).



9.2. Monitorización de la toxicidad de tenofovir y entecavir

- La medición de la función renal basal^a y la evaluación del riesgo basal para disfunción renal^b deben ser consideradas en todas las personas antes de iniciar la terapia antiviral.
- La función renal debe ser monitorizada anualmente en personas en terapia a largo plazo con tenofovir o entecavir, y el crecimiento monitorizado cuidadosamente en los niños.
(Recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad)
- ✓ Se debe hacer un seguimiento más frecuente al anual, con evaluación clínica, en pacientes con alteración renal.

a. la medición de la función renal inicial incluye: niveles de creatinina sérica y el cálculo de la depuración de creatinina (CrCL)/índice de filtración glomerular (TFGe) haciendo uso de la ecuación Cockcroft–Gault (CG) o las fórmulas de la modificación de la dieta en enfermedad renal (MDRD. Existe una calculadora en línea en <http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi>. En el caso de los niños, puede utilizarse la fórmula de Schwarts o una similar: <http://nephron.com/bedsidepedsnic.cgi>.

Fórmula CG = $(140 - \text{edad}) \times (\text{peso en kg}) \times 0.85$ (si es mujer) / $(72 \times \text{Cr en mg\%})$

Fórmula MDRD: $\text{TFGe} = 175 \times \text{Cr sérica}^{-1.154} \times \text{edad}^{-0.203} \times 1.212$ (si el paciente es Afro) $\times 0.742$ (si es mujer).

El cálculo de la TFG con base en estas fórmulas puede subestimar el grado de la disfunción renal si la masa muscular es inferior a los estándares de edad y sexo, como es frecuentemente el caso con personas infectadas con VIH.

b. Los factores asociados a un riesgo más alto de disfunción renal incluyen: cirrosis descompensada, CrCl <50 mL/min, mayor edad, índice de masa corporal (IMC) <18.5 kg/m² (o peso corporal de <50 kg), hipertensión mal controlada, proteinuria, diabetes no controlada, glomerulonefritis activa, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos o un inhibidor de proteasa (IP) reforzado para VIH, y trasplante de órgano sólido.

Recuadro 7. Evaluación y monitorización de la función renal

1. Al inicio, considere evitar el tenofovir y utilizar entecavir a cambio, o una reducción de la dosis de tenofovir (orientada por la Tabla 9), si el índice estimado de filtración glomerular (TFGe) es <50 mL/min, o en aquellos con factores de riesgo de disfunción renal, incluyendo diabetes de larga duración, hipertensión no controlada, u osteopenia/osteoporosis severa. El uso de tenofovir no se recomienda en niños con edades entre 2–12 y en cualquier niño con deterioro renal.

2. El uso del tenofovir debe evitarse con el uso concurrente/reciente de adefovir o de otros medicamentos nefrotóxicos (por ejemplo, aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, vancomicina, cidofovir) debido al mayor riesgo de reacciones renales adversas.
 3. Durante el tratamiento, considere ajustar el intervalos de dosis de tenofovir o interrumpir la terapia (orientada por la Tabla 9) y la monitorización cercana de la función renal si la depuración de creatinina (CrCl por sus siglas en inglés) cae por debajo de 50 mL/min, o en el caso de disminución progresiva de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.
 4. Si la terapia se suspende, debe monitorizarse la función hepática muy de cerca ya que se han reportado exacerbaciones agudas severas de hepatitis al discontinuar la terapia, y puede requerirse volver a la terapia antiviral.
 5. La monitorización durante la terapia con AN puede incluir: tiras reactivas para la orina por proteinuria y glucosuria (en ausencia de diabetes o cuando la glucosa en la sangre está bien controlada), creatinina sérica, disminución estimada de TFGe, fósforo sérico, índice proteína/creatinina en orina (o excreción fraccionada de fósforo, si está disponible), así como el crecimiento de los niños que toman tenofovir. Con respecto a los individuos con función renal normal, un paquete mínimo de monitorización podría incluir la prueba anual de orina con tira reactiva y la medición de creatinina para TFGe donde sea posible.
- La frecuencia de la monitorización durante la terapia con AN depende de la presencia de factores de riesgo para disfunción renal y debe ser más frecuente en personas con riesgo más alto.
- a. Personas en alto riesgo de toxicidad renal: cada 6 meses, a menos que haya evidencia de empeoramiento. Se requiere una monitorización más detallada en personas con CrCl <50 mL/min.
 - b. Personas con riesgo bajo de toxicidad renal: ya sea no tener una monitorización de la función renal, o cada 12 meses a menos que haya evidencia de empeoramiento.
7. Si se sospecha de la densidad mineral de los huesos debido a una fractura, entonces debe hacerse una consulta apropiada.

Tabla 9. Dosis recomendadas en adultos con disfunción renal

Reducción recomendada de dosis o intervalo de dosis

Medicamento	CrCl (mL/min) ^c			
	≥50	30–49	10–29	<10, Hemodiálisis o CAPD
Tenofovir ^{a,b}	Una tableta de 300 mg cada 24 horas (7.5 cucharadas de polvo cada 24 horas)	Una tableta de 300 mg cada 48 horas (o 160 mg [3 cucharadas de polvo cada 24 horas])	Una tableta de 300 mg cada 72-96 horas (o 60 mg [1.5 cucharadas] de polvo cada 24 horas)	Cada 7 días o una tableta de 300 mg después de completar aproximadamente cada 12 horas de diálisis (o 20 mg [0.5 cucharadas] de polvo después de completar aproximadamente cada 12 horas de diálisis)
Entecavir	0.5 mg una vez al día ^d	0.25 mg una vez al día o 0.5 mg cada 48 horas	0.15 mg una vez al día o 0.5 mg cada 72 horas	0.05 mg una vez al día o 0.5 mg cada 7 días
Entecavir (enfermedad hepática descompensada)	1 mg una vez al día	0.5 mg una vez al día o 1 mg cada 48 horas	0.3 mg una vez al día o 1 mg cada 72 horas	0.1 mg una vez al día o 1 mg cada 7 días



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

CAPD diálisis peritoneal ambulatoria continua CrCl depuración de creatinina

- a. El fumarato de disoproxilo de tenofovir (TDF) 300 mg es equivalente a tenofovir disoproxilo de 245 mg o a tenofovir de 136 mg.
- b. El tenofovir también está disponible en una formulación granulada (33 mg/g en un paquete de 60 g) para que sea fácil deglutirlo. La dosis es la misma para los gránulos orales y para las tabletas.
- c. Calculada haciendo uso de un peso corporal liviano

9.2.1. Antecedentes

El tenofovir se elimina principalmente por el riñón y tiene un perfil de efectos secundarios caracterizado por disfunción de la célula tubular proximal. El rango de gravedad va de disfunción tubular renal leve e hipofosfatemia con deterioro subclínico de la función renal, hasta el síndrome de Fanconi clásico y alteración de la filtración glomerular (1-4). También se han reportado pequeños descensos en la densidad mineral ósea con osteopenia u osteoporosis durante las primeras fases del tratamiento (5-8) y, en raras ocasiones, acidosis láctica o hepatomegalia severa con esteatosis, que puede ser mortal. Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de nefrotoxicidad inducida por tenofovir incluyen disfunción renal subyacente, bajo recuento de CD4 y bajo peso corporal (9-11). Los mecanismos subyacentes a la toxicidad renal no se entienden completamente, aunque se sabe que se produce disfunción tubular. La variabilidad genética dentro del gen MRP7 puede influir en el transporte tubular renal del tenofovir y contribuir al desarrollo de toxicidad (12). Aunque la disfunción tubular es reversible en la mayoría de los casos después de la suspensión del tenofovir, se ha reportado disfunción renal persistente (13). El entecavir también se elimina principalmente por vía renal, pero proximal, pero la disfunción tubular es menos común. Además de los efectos de la terapia antiviral, la infección por el VHB también puede afectar a la función renal (14,15).

9.2.2. Resumen de la evidencia

Pregunta: El propósito de la revisión de la evidencia (ver apéndice Web 2: SR9b) fue evaluar el tipo y la frecuencia óptimos para la monitorización de la toxicidad en adultos, adolescentes y niños en tratamiento con tenofovir o entecavir para HBC. Una búsqueda inicial de la literatura no identificó ningún ensayo clínico ni otros estudios que compararan directamente los desenlaces de las diferentes estrategias de monitorización de la toxicidad y, por lo tanto, la revisión se centró en los efectos renales adversos a largo plazo relacionados con tenofovir y



entecavir en pacientes de primera vez con tratamiento de nucleósidos y pacientes experimentados. Esto incluyó ocho estudios de adultos que habían recibido tratamiento con tenofovir, dos de los cuales fueron en pacientes coinfectados con VHB/VIH; y cuatro estudios en aquellos que habían recibido entecavir (9,16–22, 24, 26–32). No se identificó ningún estudio en niños. Debido a que los datos provenían de estudios observacionales no controlados, la calidad de la evidencia se calificó como muy baja.

Ningún estudio ha comparado estrategias de monitorización para personas que reciben tenofovir, tal como una monitorización rutinaria de toxicidad versus ausencia de monitorización o monitorización focalizada en caso de necesidad clínica percibida. El ensayo clínico del Desarrollo de Terapia Antirretroviral en África (Development of Anti Retroviral Therapy in Africa-DART, por su nombre y sigla en inglés) en adultos infectados con VIH comparó la monitorización de laboratorio con la monitorización clínica, y mostró que los individuos que recibían tenofovir tuvieron un riesgo mayor de TFGe pero no tuvieron un riesgo mayor de falla renal en una media de 5 años de seguimiento (evidencia de baja calidad) (23).

Varios estudios prospectivos han reportado función renal entre los 2 y los 5 años del tratamiento con tenofovir (16–19,24). En general, un porcentaje más alto de pacientes (8.9%) tuvo un incremento en la creatinina sérica (usualmente definida como >0.5 mg/dL) durante el primer año de tratamiento, pero fue menor a lo largo de períodos más largos de seguimiento: 0.8% en el segundo año, y 0% a los tres años. A los 5 años de seguimiento, 1% o menos de los individuos tuvieron o un nivel de creatinina sérica sobre los valores iniciales, o una disminución en CrCl o fósforo sérico (19). En pacientes con enfermedad hepática descompensada, 9% de ellos tratados con tenofovir por 48 semanas tuvieron un aumento en las concentraciones de creatinina sérica, pero la suspensión del tratamiento fue rara (20). De los estudios de efectividad a largo plazo (3-5 años) de entecavir, hubo información limitada acerca de desenlaces adversos (25–31). En un ECA, 1.6% de los pacientes que recibieron monoterapia de entecavir tuvieron un incremento en la creatinina sérica a través de 96 semanas (32).

En coinfección por VHB/VIH: La incidencia de la disfunción renal relacionada con el tenofovir entre personas infectadas con VIH es también baja entre el corto y el mediano plazo (9–11,14, 22). Esto a pesar de una alta carga de enfermedad renal crónica (hasta el 25% de aquellos que inician la TAR tienen una tasa disminuida de TFGe), incluyendo nefropatía asociada a VIH (33). Estudios de cohorte prospectivos a lo largo de 5 años de seguimiento muestran que cerca del 3% de los pacientes experimentaron un incremento en los niveles de creatinina sérica, con una reducción modesta en la función renal (un cambio de TFGe de -9.8 mL/min/1.73 m² a los 4.5 años) así como densidad mineral ósea, pero el significado clínico de estos efectos secundarios, especialmente con la terapia prolongada, no se han establecido aún (9,20).



Los factores independientes de riesgo asociados significativamente a una disminución en la TFG en pacientes mono infectados con VHB y coinfectados con VHB/VIH incluyen ser mayor edad, origen no africano, valor inicial más bajo de TFGe, duración de la terapia con tenofovir, y un nivel de ADN VHB de >2000 UI/mL (8–10).

En niños y adolescentes: Las disminuciones en la densidad mineral ósea relacionadas con el tenofovir se han observado en niños, aunque aún no es claro cómo es que la densidad mineral ósea reducida podría impactar patrones futuros de crecimiento o el riesgo de fracturas de huesos. En un ECA de tenofovir entre adolescentes (12 a <18 años), ningún paciente cumplió el desenlace de seguridad de un 6% de disminución en la densidad mineral ósea de la columna vertebral en la semana 72 (34). Existe incertidumbre acerca de cómo medir y hacer mejor seguimiento a la toxicidad ósea relacionada con el tenofovir entre los niños. La prueba de absorciometría de rayos X de energía dual no es posible de realizar en la mayoría de los lugares, y no detectará la osteomalacia, pero se recomienda una monitorización cuidadosa del crecimiento mientras los niños están recibiendo tratamiento con tenofovir. El perfil de seguridad del entecavir en los niños fue consistente con el observado en adultos, sin eventos renales adversos observados a lo largo de 48 semanas en un ensayo clínico en desarrollo con entecavir reportado en una solicitud hecha a la FDA (prueba A1463289).

Pruebas para hacer seguimiento a la toxicidad: Existen datos limitados acerca de la prueba óptima para hacer seguimiento a la toxicidad renal relacionada con el tenofovir. Los datos sugieren que algunas personas pueden tener niveles normales de creatinina sérica con disfunción renal, de modo que apoyarse demasiado en los valores absolutos de la creatinina sérica puede llevar a administrar tenofovir a personas con enfermedad renal preexistente. También se ha encontrado una alta frecuencia de glucosuria en personas sin diabetes que tuvieron una biopsia para la nefrotoxicidad del tenofovir, con mayor creatinina sérica en comparación con personas tratadas con tenofovir con un TFG normal, lo que sugiere que la prueba de glucosuria con tiras reactivas puede ser una prueba de tamización costo-efectiva para la lesión renal grave inducida por el tenofovir (35).

9.2.3. Razones para las recomendaciones

9.2.3.1. Balance de beneficios y daños

Aunque el tenofovir está asociado con un mayor riesgo de nefrotoxicidad, hipofosfatemia, pérdida de minerales en los huesos y osteopenia, la revisión de la evidencia mostró un riesgo bajo de estos efectos adversos (del 0.3% al 2% para nefrotoxicidad) con tenofovir o entecavir a



largo plazo, incluso en personas infectadas con VIH, pero especialmente en la ausencia de factores de riesgo. El GDG hizo una recomendación condicional tanto para la evaluación inicial de la función renal y la categorización del riesgo inicial de disfunción renal en personas con mono infección por VHB y para la monitorización anual de la función renal y del crecimiento en los niños, con base en evidencia limitada.

Evaluación inicial: La evaluación inicial de la función renal y la categorización del riesgo inicial de disfunción renal permite el ajuste de la dosis de tenofovir o el uso de la alternativa de entecavir en caso de una disminución de la TFGe, así como una mejor focalización de la monitorización de seguimiento para aquellos en mayor riesgo de disfunción renal (por ejemplo, con cirrosis descompensada, enfermedad renal subyacente [$\text{CrCl} < 50 \text{ mL/min}$], un índice de masa corporal (IMC) bajo y una mayor edad). La evidencia para la toxicidad renal diferencial del entecavir versus el tenofovir no se consideró en detalle, pero el entecavir se consideró la opción preferida en personas con una TFGe de $< 50 \text{ mL/min}$. El tenofovir alafenamida fumarato (TAF) es una prodroga del tenofovir biodisponible oralmente que puede tener menos toxicidad renal y ósea. Se observó que en las guías consolidadas para el uso de medicamentos antirretrovirales para tratar y prevenir infección por VIH de la OMS de 2013 (36), una medición inicial de la creatinina no es un requisito para iniciar la TAR con el régimen preferido basado en tenofovir en personas infectadas con VIH.

Monitorización: La incidencia del progreso de la disfunción renal de moderada a severa fue baja entre los usuarios de tenofovir, y hubo poca evidencia comparativa acerca de los beneficios y costo-efectividad de la monitorización rutinaria frente o no hacerlo o a una monitorización incidental en personas con hepatitis B. No obstante, el GDG consideró que la monitorización de la función renal para detectar cambios en la TFGe después de iniciar la terapia con tenofovir fue importante para prevenir el desarrollo o progreso de la enfermedad renal. Este es particularmente el caso en los países de bajos y medianos ingresos donde hay acceso limitado a la diálisis para aquellos que evolucionan a la enfermedad renal terminal. En personas en riesgo bajo de toxicidad renal se recomendó la monitorización periódica de la función renal cada 12 meses. La monitorización más frecuente (aproximadamente cada 6 meses) se recomendó en personas con una tasa TFGe deteriorada al inicio ($< 50 \text{ mL/min}$) y otros grupos en mayor riesgo de toxicidad renal (por ejemplo, aquellos que son mayores o que tienen enfermedad renal subyacente, diabetes de larga duración o hipertensión no controlada, o que están recibiendo terapia concomitante con IP reforzados o medicamentos nefrotóxicos), o en aquellos con evidencia de empeoramiento de la función renal durante el tratamiento. La mayoría de los casos de disfunción tubular son reversibles, de modo que el riesgo de la disfunción renal puede reducirse si se hacen ajustes adecuados de dosis con base en la monitorización de la función renal.



Pruebas: El GDG reconoció la limitada evidencia disponible para orientar acerca de qué pruebas utilizar con el fin de hacer seguimiento a la enfermedad renal, en especial en lugares de recursos limitados. La toxicidad renal del tenofovir se dirige usualmente a los túbulos, las pruebas de la función glomerular no miden adecuadamente la disfunción tubular, y en la actualidad no hay otras pruebas simples para detectar la toxicidad tubular renal. Además, algunas personas pueden tener niveles normales de creatinina sérica y disfunción renal, y apoyarse en los valores absolutos de la creatinina sérica puede llevar a administrar tenofovir a personas con enfermedad renal pre-existente. El Monitorización puede incluir una gama de pruebas incluyendo la creatinina sérica y, donde esté disponible, la TFGe haciendo uso de la fórmula MDRD para el cálculo, el fósforo sérico, y tiras reactivas para detectar proteinuria y glucosuria. El crecimiento también debe monitorizarse en los niños y en los adolescentes que utilizan tenofovir.

9.2.3.2. Consideraciones sobre los recursos

La medición y la monitorización a largo plazo de los niveles de creatinina sérica y de fósforo sérico, así como el escaneo de la densidad mineral ósea, aumentan los costos de la atención y del tratamiento. El acceso a las pruebas para creatinina puede estar limitado en algunos lugares, y el uso de tiras reactivas para la orina es una alternativa más simple y menos costosa en los países de bajos y medianos ingresos. También existen desafíos en la provisión de infraestructura apropiada de laboratorio y de recursos humanos para la terapia y el seguimiento de por vida (ver el Capítulo 12: Consideraciones de implementación).

9.2.4. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El panel de expertos consideró pertinente adicionar un punto de buena práctica que haga explícito, el requerimiento planteado en la guía, de hacer un seguimiento más frecuente al anual, con evaluación clínica, en pacientes con alteración renal, con el objetivo de dar mayor claridad en este punto del manejo de la enfermedad, a los diversos usuarios de la guía en el país.

El panel aprobó los ajustes propuestos mediante consenso (Ver Anexo 8).

9.2.5. Brechas de investigación

- Evaluar el impacto relativo y el costo-efectividad de la tamización y monitorización de laboratorio de la función renal en todas las personas en tratamiento a largo plazo con

tenofovir y entecavir o solamente en poblaciones de alto riesgo, tales como aquellas con hipertensión o diabetes, o aquellas que utilizan IP reforzados.

- Desarrollar y evaluar (incluyendo estudios de costo-efectividad) herramientas simplificadas de monitorización, tales como una combinación de cálculos de la TFG basados en la creatinina sérica y una tira reactiva para la orina, con el fin de identificar personas en mayor riesgo de toxicidad relacionada con el tenofovir.
- Establecer la seguridad, efectividad y toxicidad de tenofovir a largo plazo versus fumarato de disoproxilo de tenofovir en poblaciones monoinfectadas con VHB y coinfectadas con VHB/VIH.

9.3. Monitorización para el carcinoma hepatocelular (CHC)

- Se recomienda la vigilancia de rutina para el CHC con ultrasonido abdominal y prueba de alfa-fetoproteína cada seis meses para:
 - Personas con cirrosis, independientemente de la edad u otros factores de riesgo.
(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)
 - Personas con historia familiar de CHC.
(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)
 - Personas mayores de 40 años (edad inferior puede aplicar de acuerdo a la incidencia regional de CHC^a), sin evidencia clínica de cirrosis (o con base en puntuación APRI ≤ 2), y con niveles de ADN VHB > 2000 UI/mL.
(Recomendación condicional, evidencia de baja calidad)

a. El proyecto GLOBOCAN de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) (<http://globocan.iarc.fr/ia/World/atlas.html>) provee cálculos contemporáneos de la incidencia, mortalidad y prevalencia de los grandes tipos de cáncer, incluyendo el CHC, a nivel nacional, para 184 países en el mundo. Los cálculos GLOBOCAN se presentan para 2012 para cada sexo por separado. Están disponibles los datos de prevalencia a tres y cinco años solamente para la población adulta (de edades entre 15 años y más).

9.3.1. Antecedentes



La infección crónica por VHB conduce a un mayor riesgo de muerte por cirrosis hepática y cáncer hepático, con un estimado de 650 000 muertes anuales por CHC (1). En los entornos con recursos limitados y una alta carga de la enfermedad por VHB, las personas a menudo son diagnosticadas con el VHB solamente cuando consultan por primera vez con CHC. Mientras que la mayoría de ellas (80 a 90%) tienen cirrosis en el momento del diagnóstico de CHC, éste a veces puede ocurrir sin la presencia de cirrosis; lo que es especialmente cierto para el CHC por VHB. Un importante reto con CHC es que es rápidamente progresivo, y puede ser asintomático hasta que se presenta clínicamente en una fase avanzada. Las opciones de tratamiento para el CHC avanzado son limitadas y la supervivencia global es extremadamente pobre. El pronóstico del CHC es afectado por el tamaño y número de los tumores, y la función hepática subyacente, y mejora si el tratamiento se puede comenzar en una etapa temprana de la enfermedad, cuando el tumor es pequeño. Por lo tanto, se requiere la vigilancia para detectar CHC en una etapa temprana (Tamaño del tumor <3 cm de diámetro), y aumentar la probabilidad de un tratamiento efectivo. Los programas de vigilancia requieren un medio para la aplicación de dicho tratamiento para CHC en países de bajos y medianos ingresos, reconociendo que el acceso al trasplante hepático o la resección, sigue siendo limitado incluso en entornos de ingresos altos. Estos tratamientos incluirían inyección de alcohol o ablación por radiofrecuencia de tumores pequeños. Las herramientas actuales de vigilancia incluyen ultrasonido y/o la medición de la alfa-fetoproteína (AFP), pero no hay consenso sobre la mejor estrategia o la frecuencia de monitorización para CHC en personas con HBC, aunque la evidencia existente sugiere que la vigilancia semestral detecta CHC en una etapa más temprana y mejora la supervivencia.

9.3.2. Resumen de la evidencia

Pregunta: El propósito de la revisión de evidencia (ver apéndice Web 2: SR9c) fue identificar la estrategia más efectiva de vigilancia entre personas con HBC para la detección temprana de CHC. Las intervenciones incluyeron los siguientes métodos o combinaciones de métodos en diferentes intervalos de monitorización: ecografía abdominal y (USS) AFP sérica que se compararon con la ausencia de intervención o con una de estas intervenciones de tamización. Los desenlaces incluyeron mortalidad debida a enfermedades específicas o a todas las causas; diagnóstico de CHC, tamaño y estadio del CHC detectado (<3 cm o \geq 3 cm de diámetro); y costo-efectividad. Los estudios se incluyeron solamente si \geq 50% de las personas cumplieron la definición de HBC.

Se incluyeron ocho estudios en la revisión, de los que cinco fueron estudios clínicos (dos ECA hechos en China (2,3) pero reportados en varias publicaciones (2,4– 7); dos en Corea (8,9); y uno en Canadá (10), y tres evaluaciones económicas (una de los EEUU (11), una de Colombia



(12), y una del Reino Unido (13)), con una revisión Cochrane llevada a cabo en 2012 (14). Cada uno de los estudios clínicos examinó una comparación diferente de tamización: AFP cada 6 meses versus ninguna intervención (3); USS y AFP cada 6 meses versus AFP cada 6 meses (10); USS y AFP cada 6 meses versus ninguna intervención (2); o USS y AFP ≤ 6 meses versus USS y AFP > 6 meses (8). En conjunto, hubo un número limitado de estudios para cada comparación de tamización, y ninguno que incluyera niños, mujeres embarazadas o individuos coinfectados con VHB/VIH. La mayoría de los participantes en los estudios fueron hombres. La calidad general de la evidencia se calificó como baja o muy baja.

Enfoques de la tamización para CHC: En general, los datos mostraron un impacto sobre la mortalidad por enfermedades específicas de USS y AFP cada 6 meses en comparación con la ausencia de intervención (índice de probabilidad [OR] 0.57, IC 95%: 0.37–0.89) o USS y AFP ≤ 6 meses versus > 6 meses (OR 0.63, IC 95%: 0.40–0.98), pero no para la AFP cada 6 meses sola versus no intervención. Además, la supervivencia de 5 años favoreció la tamización cada seis meses versus la ausencia de intervención (31.4% vs 23.3%; $P=0.026$). Aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa en el número de casos de CHC detectados, hubo una detección significativamente más temprana en términos del estadio y del menor tamaño de la lesión (< 3 cm o < 5 cm de diámetro) ya sea con tamización USS y AFP cada 6 meses (OR 11.2, IC 95%: 6.73–18.72) o tamización > 6 meses (OR 2.13, IC 95%: 1.42–3.18), así como solo la AFP cada 6 meses en comparación con ninguna intervención. Un estudio observacional también encontró que la tamización de AFP cada 6 meses fue efectivo en la detección de la mayoría de tumores CHC en un estadio resecable y tasas significativamente prolongadas de supervivencia (15) frente a la ausencia de intervención. Una revisión sistemática publicada después de culminar esta revisión (16) identificó otros dos estudios observacionales pertinentes (17,18) – uno que comparó USS más AFP versus ausencia de tamización (17), y el otro comparó el USS frente a la ausencia de tamización (18). Ambos mostraron un beneficio general de supervivencia de la tamización cuando se comparó con la ausencia del éste, consistente con los hallazgos de la revisión principal. De los tres estudios de evaluación económica (11–13), dos encontraron que la tamización cada 6 meses utilizando tanto AFP como USS es la estrategia más costo-efectiva (12,13). El tercer estudio adelantado en el área rural de Alaska reportó que restringir el USS a las personas con niveles elevados de AFP fue menos costoso y más costo-efectivo en comparación con solamente el USS cada 6 meses en todas las personas (11).

¿Quién debe evaluarse para CHC? La evidencia clave para los factores de riesgo (o la combinación de factores) específicos para el desarrollo de CHC (ver el Capítulo 5: Quién tratar y quién no tratar) se deriva del estudio de cohorte REVEAL-VHB basado en la población de Taiwán (19–23), así como otros varios estudios de cohorte prospectivos (24–28) y retrospectivos (29–31), en pacientes coinfectados con VHB/VIH (32) y una revisión sistemática (33). Estas

cohortes longitudinales mostraron que los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de CHC son la presencia de cirrosis, positividad HBeAg, niveles persistentemente altos de ADN VHB, historia familiar de CHC, edad de >40 años (como sustituto que refleja la duración de la infección y el alcance del daño hepático acumulado), niveles de ALT de >45 U/L, y coinfección por VIH y VHC. En la cohorte REVEAL, en comparación con aquellos con una edad de <40 años, el RR para CHC fue 3.6 (2.0–6.4) para aquellos con edades entre 40–49 años, 5.1 (2.0–8.9) para aquellos entre 50–59 años, y 8.3 (4.6–15.0) para aquellos con una edad de >60 años; y, para la positividad de HBeAg fue de 4.3 (3.2–5.9) (ver el Capítulo 5) (22). Adicionalmente, existe un aumento consistente y lineal de CHC con un ADN VHB inicial de más de 10.000 copias/mL (2.000 UI/ mL) independientemente de la presencia de cirrosis. Aquellos con una historia familiar de CHC tienen el triple del riesgo, y esto fue mayor entre aquellos que también fueron HBeAg positivos (HR= 45.52; IC 95%: 22.9–90.6) (Tabla 9.1) (22). Otros factores asociados a un mayor riesgo de desarrollar CHC (el riesgo de CHC es mayor en personas en familias de origen africano o asiático), la duración de la infección (mayor riesgo en aquellos con infección neonatal/perinatal y de la infancia), aquellos con el genotipo C y mutantes del promotor “core”, y aquellos con una historia de tabaquismo, alto consumo de alcohol y diabetes.

Se han desarrollado calculadoras del riesgo que proveen una fórmula fácil de utilizar para predecir el riesgo de CHC a partir de modelos (34–36) que incluyen: edad, sexo, niveles del albúmina y bilirrubina, condición ALT y HBeAg, niveles de ADN VHB y presencia de cirrosis. Estos modelos se derivaron mayoritariamente de datos longitudinales de cohortes de pacientes asiáticos y no se han validado ampliamente en no asiáticos. La evidencia se calificó de calidad alta a moderada (debido a la imprecisión o limitaciones de la evaluación de los desenlaces). Datos más limitados estaban disponibles en pacientes coinfectados con VHB/VIH pero con conteos bajos de células CD4+ y mayor tiempo acumulado con ARN de VIH detectable se asociaron a un mayor riesgo de desarrollar CHC.

Tabla 10. . Incidencia acumulada de carcinoma hepatocelular (CHC) de acuerdo con la historia familiar de CHC, nivel inicial de ADN VHB y situación HBeAg (22)

	Incidencia acumulada (%)	HR ajustado (IC 95%)
SIN historia familiar	7.5	Referencia
Historia familiar de CHC	15.8	2.46 (1.63–3.72)
SIN historia familiar ADN VHB <10.000 copias/mL	2.5	Referencia
HBeAg positivo Historia familiar de CHC	40	45.52 (22.86–90.63)
HBeAg positivo	19.1	13.91 (9.31–

	Incidencia acumulada (%)	HR ajustado (IC 95%)
SIN historia familiar		20.77)
HBeAg negativo Historia familiar de CHC ADN VHB >10.000 copias/mL	17.6	9.90 (4.52–21.37)
HBeAg negativo SIN historia familiar ADN VHB >10.000 copias/mL	10.3	4.43 (3.02–6.50)
HBeAg negativo Historia familiar de CHC ADN VHB <10.000 copias/mL	5.4	NS

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

Todos los datos entre personas HBsAg positivas con tasa de riesgo relativo de CHB HR, IC intervalo de confianza

9.3.3. Razones para las recomendaciones

9.3.3.1. Balance de beneficios y daños

Enfoques de tamizaje: En general, la RCT y la evidencia de la evaluación económica favorecieron la combinación de monitorización con ultrasonido y de AFP en intervalos aproximados de 6 meses en comparación con la no vigilancia para detectar CHC en las primeras etapas y mejorar la supervivencia en general a través de terapias más tempranas potencialmente efectivas. El GDG también consideró que los beneficios globales del tamizaje de personas de alto riesgo con CHB sobrepasaron los daños potenciales. Los individuos afectados desarrollan CHC en la adultez mediana a tardía, y las muertes por CHC agotan los recursos de la salud y la capacidad productiva en los LMIC donde la infección es prevalente. El CHC es generalmente silencioso y asintomático (normalmente cuando es grande; por ejemplo, >10 cm de tamaño), y el pronóstico es extremadamente pobre en personas con tumores sintomáticos de estadios avanzados y disfunción hepática subyacente. Los beneficios adicionales de integrar la monitorización rutinaria del CHC en combinación con la monitorización del progreso de la enfermedad son que proveen una oportunidad adicional para detectar el desarrollo de cirrosis e iniciar terapia antiviral para evitar la evolución a CHC o a falla hepática (ver Capítulo 9.1: Monitorización en personas antes, durante y después del tratamiento). Sin embargo, el GDG



reconoció que la vigilancia sería efectiva en el mejoramiento de la supervivencia solamente si los LMIC también planean cómo tratar el CHC pequeño a través, por ejemplo, de la ablación, inyección de alcohol, quimio embolización o resección, así como el uso de terapia antiviral y el manejo de complicaciones de la enfermedad hepática avanzada. En la actualidad, hay un acceso muy limitado a dichas intervenciones en estos lugares. La terapia antiviral reduce el riesgo de CHC (37) y tiene beneficios incluso en personas con CHC, incluyendo un riesgo disminuido de recurrencia después del tratamiento para CHC, necroinflamación disminuida y riesgo reducido de descompensación hepática.

Los daños potenciales del tamizaje incluyen AFP falsa-positiva y detección con ultrasonido de lesiones pequeñas diferentes de tumores, tales como nódulos regenerativos en hígados cirróticos, que pueden no convertirse en CHC maligno, dando como resultado intervenciones innecesarias y costosas, así como la inconveniencia de asistir a citas de tamizaje. También existe una compensación en la duración de los intervalos entre las evaluaciones. Si los intervalos son muy largos esto puede demorar la detección del CHC, en especial en personas no cirróticas. En contraste, si la vigilancia del CHC se lleva a cabo con más frecuencia, habrá un incremento asociado en el costo por diagnóstico.

¿A quién evaluar? La evidencia de los estudios longitudinales muestra que los factores de riesgo más importantes para el desarrollo del CHC (asociados a un mayor riesgo aproximadamente cuadruplicado) son la presencia de cirrosis, positividad de HBeAg y una historia familiar de CHC. La mayoría de las personas (80–90%) también tienen cirrosis en el momento del diagnóstico del CHC y, por lo tanto, el GDG recomendó que aquellos con cirrosis, así como aquellos con una historia familiar de CHC, son los grupos en más alto riesgo en los que se debe focalizar el tamizaje. Aunque la edad de >40 está asociada con un riesgo mayor de CHC en poblaciones asiáticas, el GDG consideró que la edad óptima en la cual se debe iniciar la vigilancia del CHC no puede establecerse aun con certeza ya que la incidencia del CHC varía con la edad de acuerdo con la región, y ocurre en una edad media menor en los africanos en relación con los asiáticos (consultar <http://globocan.iarc.fr/ia/World/atlas.html>, IARC GLOBOCAN). Por lo tanto, no se recomendó un umbral específico de edad para el tamizaje.

9.3.3.2. Uso de recursos y consideraciones de implementación

Para que la vigilancia sea efectiva en el mejoramiento de la supervivencia, debe haber un medio para tratar el CHC pequeños. Esto incluye el acceso a experiencia en ablación, quimio embolización o resección (y trasplante), así como al manejo de la enfermedad hepática avanzada, y la provisión de terapia antiviral para prevenir el desarrollo del CHC o de la recurrencia del tumor después de la resección. La vigilancia del CHC deberá integrarse a la



monitorización existente del progreso de la enfermedad, respuesta al tratamiento, y toxicidad en aquellos en terapia antiviral. También será necesario entrenamiento adicional en el uso y en la interpretación experta de las imágenes de ultrasonido para CHC pequeños.

9.3.4. Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El panel consideró que en el contexto colombiano no es pertinente el no uso de la prueba de ADN VHB en el manejo de las personas con HBC, considerando los beneficios reportados del uso de esta tecnología en las diferentes fases del manejo de la enfermedad, y teniendo en cuenta que en el contexto nacional existe una amplia disponibilidad de la misma y que es una prueba incluida en el plan de beneficios del Sistema General de Seguridad Social en Salud. Por lo anterior los miembros del panel solicitaron eliminar el escenario de no acceso a la prueba ADN VHB, en concordancia con los ajustes aprobados por consenso en recomendaciones previas (Ver Anexo 8).

9.3.5. Brechas en la investigación

- Determinar factores de riesgo (incluyendo la edad) y los umbrales para CHC y la historia natural en poblaciones africanas a través de estudios longitudinales de cohortes en África subsahariana.
- Llevar a cabo RCT adicionales de comparaciones cara a cara entre diferentes estrategias de vigilancia del CHC, especialmente en África subsahariana.
- Evaluar estrategias de tratamiento de bajo costo, incluyendo la inyección de alcohol para CHC pequeños en los LMIC.
- Evaluar el impacto de la terapia con NA en la supervivencia sin tumores después de la resección o ablación de CHC pequeños.



10. RECOMENDACIONES A PARTIR DE OTRAS GUÍAS EXISTENTES DE LA OMS: PREVENCIÓN

10.1. Vacunación para hepatitis B en niños y neonatos

Recomendaciones para niños y neonatos^a

- ✓ Todos los niños deben recibir su primera dosis de la vacuna contra la hepatitis B lo más pronto posible después de su nacimiento, preferiblemente dentro de las primeras 24 horas^b, seguido de dos o tres dosis.

a. WHO. Hepatitis B vaccines (Vacunas de hepatitis B). Wkly Epidemiol Rec. 2009;84:405–20.

b. En países en los que existe una gran prevalencia y cuando el VHB se transmite principalmente de madre a hijo durante el nacimiento, o de niño a niño durante la primera infancia, proveer la primera dosis al nacer es particularmente importante, pero incluso en países en los que hay prevalencia intermedia o baja una proporción sustancial de infecciones crónicas se adquieren a través de transmisión temprana.

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

La serie primaria de inmunización contra hepatitis B consiste convencionalmente de tres dosis de vacuna (por ejemplo, una dosis monovalente al nacimiento seguida por dos dosis monovalentes o combinadas). Sin embargo, pueden darse cuatro dosis por razones programáticas (por ejemplo, una dosis monovalente al nacimiento seguida por tres dosis monovalentes o combinadas), administradas de acuerdo con los cronogramas de los programas nacionales ordinarios de inmunización. Con respecto a niños mayores y adultos, aplica la serie primaria de tres dosis con intervalos apropiados.

En los países en los que hay alta prevalencia y en los que el VHB se transmite de la madre al hijo en el nacimiento, o de niño a niño durante la primera infancia, es crítico aplicar la primera dosis en el nacimiento. En los lugares en los que una alta proporción de las madres son HBsAg positivas y también son HBeAg positivas, la exclusión de la dosis al nacer en el programa de inmunización contra la hepatitis B puede dar como resultado una gran proporción de infantes (hasta el 90%) nacidos de estas madres ya infectados crónicamente con VHB antes de la primera dosis programada de vacunación a las 4–8 semanas de edad. La dosis al nacimiento debe estar seguida por dos o tres dosis con el fin de completar la serie primaria. En la mayoría de los casos puede ser apropiada una de las dos opciones que aparecen a continuación: (i) un programa de tres dosis de la vacuna de la hepatitis B, dando la primera dosis (monovalente) al nacimiento, y la segunda y la tercera (vacuna monovalente o combinada) aplicada al mismo



tiempo con la primera y tercera dosis de la vacuna de difteria-tétano-tos ferina (DTP); o (ii) cuatro dosis, donde una dosis monovalente al nacimiento es seguida por tres dosis de vacuna monovalentes o combinadas, usualmente aplicadas con otras vacunas rutinarias de los infantes. Los productos de vacunas que incluyen VHB son utilizados ampliamente en Programas Ampliados de Inmunización / programas nacionales de inmunización, pero en la dosis al nacer solamente se puede utilizar la vacuna VHB monovalente.

Recuadro 8. Medidas programáticas para mejorar la implementación de la vacuna de hepatitis B al nacimiento (dentro de las 24 horas siguientes al nacimiento) (2,3)

1. Aumentar el número de infantes nacidos en instalaciones atendidas por personal de la salud entrenado para mejorar la cobertura de la dosis al nacimiento;
2. Asegurar que existe coordinación entre los servicios de inmunización y los servicios de salud materna de modo que la vacuna esté disponible en el lugar del parto o inmediatamente después del nacimiento;
3. Ampliar los sistemas de gestión de la vacuna e innovar la participación con el fin de proveer la vacuna para nacimientos en casa de modo que la vacuna para la hepatitis B esté disponible en los lugares en los que ocurren los nacimientos;
4. Desarrollo de una vacuna de la hepatitis B estable con el calor y con el frío;
5. Esfuerzos de promoción en salud focalizados en los padres, y entrenamiento enfocado en los proveedores con el fin de aumentar la conciencia acerca de la importancia de administrar la vacuna de la hepatitis B dentro de las 24 horas siguientes al nacimiento;
6. Disponibilidad de la vacuna de la hepatitis B no combinada con otras inmunizaciones de la infancia de modo que las vacunas de VHB se apliquen por separado como dosis al nacimiento;
7. La aplicación de la vacuna de la hepatitis B dentro de las 24 horas siguientes al nacimiento debe ser un indicador de desempeño para todos los programas de inmunización; igualmente, deben fortalecerse los sistemas de reporte y de monitorización para mejorar la calidad de los datos acerca de la dosis al nacimiento.

Inmunización pasiva contra hepatitis B con HBIG: la inmunidad temporal se consigue administrando HBIG para la profilaxis posterior a la exposición. La profilaxis de HBIG, en conjunto con la vacuna VHB, puede ser un beneficio adicional para los infantes recién nacidos



cuyas madres son HBsAg positivas, en especial si son también HBeAg positivas. En neonatos a término nacidos de madres que son HBsAg positivas y HBeAg negativas, la protección contra la infección adquirida perinatalmente lograda mediante la vacunación inmediata contra VHB (administrada dentro de las 24 horas) puede no verse mejorada sustancialmente por la adición de HBIG.

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

En países con prevalencia intermedia o baja, puede haber una carga sustancial de la enfermedad debido a infección aguda y crónica adquirida por niños mayores, adolescentes y adultos, muchos de los cuales pueden haber nacido antes de la vacunación universal. En estos países, la implementación de la vacunación rutinaria de infantes generará una amplia inmunización en la población a la infección por VHB y eventualmente evitará la transmisión entre todos los grupos etarios. Sin embargo, las estrategias de actualización limitadas en el tiempo focalizadas a personas no vacunadas en los grupos etarios mayores puede requerirse con el fin de acelerar el desarrollo de la inmunización basada en la población y para disminuir con más rapidez la incidencia de la hepatitis B aguda.

Los posibles grupos focales para la actualización de la inmunización incluyen cohortes de edades específicas (por ejemplo, adolescentes jóvenes) y personas con factores de riesgo para la adquisición de la infección por VHB. El establecimiento de la vigilancia de la hepatitis B aguda y llevar a cabo estudios de seroprevalencia de HBsAg para HBC pueden ayudar en la determinación de los grupos en mayor riesgo de adquirir la infección (por ejemplo, trabajadores de la salud, viajeros a las áreas en las que la infección por VHB es prevalente, las personas que se inyectan drogas, hombres que tienen sexo con hombres, y personas con múltiples compañeros sexuales). La vacunación y otros esfuerzos preventivos pueden focalizarse en estos grupos.

10.2. Prevención de la transmisión del VHB de la madre al niño usando la terapia antiviral

Ver también el Capítulo 5: A quién tratar y a quién no tratar; Capítulo 6: Terapias antivirales de primera línea; y Capítulo 11: Consideraciones de manejo en poblaciones especiales, incluyendo mujeres embarazadas.

Terapia antirretroviral



En las mujeres embarazadas-VHB monoinfectadas, las indicaciones para el tratamiento son las mismas que para otros adultos^a, y se recomienda tenofovir^b. Ninguna recomendación se hizo en el uso rutinario de la terapia antiviral para prevenir la transmisión del VHB de la madre al niño.

Recomendaciones existentes en mujeres embarazadas y mujeres lactantes infectadas con VIH^c

En mujeres embarazadas y mujeres lactantes infectadas con VIH (incluidas las mujeres embarazadas en el primer trimestre de embarazo y las mujeres en edad fértil), se recomienda como primera línea TAR: una combinación de dosis fija, una vez al día de tenofovir + emtricitabina, usando como tercer componente lopinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir. Esta recomendación se aplica tanto al tratamiento de por vida como para la TAR iniciada en la prevención de transmisión vertical.

(Recomendación fuerte, calidad de evidencia baja a moderada)

a. Ver también el Capítulo 5: A quién tratar y a quién no tratar.

b. Ver también el Capítulo 6: terapias antivirales de primera línea para hepatitis B crónica.

c. Guías consolidadas sobre el uso de medicamentos antirretrovirales para tratar y prevenir la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013.

10.2.1. Antecedentes

En las zonas de alta prevalencia, el VHB se transmite generalmente de madre a hijo en el nacimiento por exposición a la sangre y las secreciones de la madre durante el parto, o de persona a persona en la primera infancia (5). En las zonas de baja prevalencia, la transmisión de HBV perinatal y en la primera infancia, puede ser responsable de más de un tercio de las infecciones crónicas (6). La transmisión temprana en la vida, también se asocia con un mayor riesgo de infección crónica (a lo largo de la vida) (7). Por lo tanto, es importante identificar e implementar las intervenciones más efectivas para prevenir la transmisión madre a hijo del VHB. Actualmente la práctica recomendada para reducir la transmisión perinatal madre a hijo o la transmisión horizontal, se basa en la administración de la vacuna contra el VHB y, en algunos países, la administración concomitante de inmunoglobulina de hepatitis B (HBIG), aunque las prácticas de tamización y la profilaxis resultante que los bebés reciben varían en cada país (8). La vacunación contra la hepatitis B se considera segura y efectiva, y evita la transmisión en 80-95% de los casos (9,10). La transmisión *in útero* es relativamente rara y no es el principal medio de transmisión del VHB de las madres a los bebés, aunque puede ocurrir si hay fuga placentaria



intrauterina como resultado de una amenaza de parto prematuro (11). Una proporción de niños nacidos de madres HBsAg positivo adquieren hepatitis B pesar de la vacunación contra el VHB y/o la profilaxis con HBIG. Las estimaciones del riesgo de transmisión a pesar de la vacunación contra VHB y HBIG, varían, pero están relacionadas con los niveles de viremia VHB materna. Concentraciones maternas muy altas de ADN del VHB, típicamente observadas en mujeres HBeAg positivo, confieren un riesgo de transmisión de 10% o más, a pesar de la profilaxis con HBIG y de la vacunación (11-14).

En las mujeres embarazadas infectadas por el VIH, el riesgo de transmisión de madre a hijo del VIH puede reducirse sustancialmente durante el embarazo, el trabajo de parto, el parto y la lactancia, hasta un mínimo de 1-2% a través del uso de la terapia antirretroviral iniciada durante el embarazo (15). Los regímenes con tenofovir recomendadas por la OMS, también son muy efectivos contra la infección por VHB. Un cuerpo pequeño pero creciente de datos sugiere que el tratamiento materno con la terapia AN en el tercer trimestre del embarazo, además de la vacuna y HBIG para el bebé, también puede reducir la transmisión del VHB al bebé. Esto puede ayudar a resolver los problemas de adherencia a los esquemas de vacunación neonatal, y en particular a la administración de la dosis inicial de la vacuna al nacer (con o sin HBIG) en neonatos nacidos de madres con alta viremia. Sin embargo, aunque varios países han adoptado una política de tratamiento de las madres embarazadas con alta viremia, especialmente en Asia, con lamivudina, telbivudina o tenofovir, la efectividad del tratamiento adyuvante con antivirales a madres en el tercer trimestre del embarazo no está claro. Este tratamiento se administraría por un período limitado con el fin de reducir el riesgo de infección para el bebé. Si una mujer requiere tratamiento con base en su propia condición clínica, entonces el tratamiento se continuaría durante el embarazo. La lamivudina es el agente más ampliamente estudiado, entre los que son activos contra el VIH y el VHB; también hay un cuerpo considerable de datos en mujeres que han recibido tenofovir como parte de un régimen TAR.

10.2.2. Resumen de la evidencia

Pregunta: El propósito de la revisión de la evidencia (ver apéndice Web 2: SR10) fue evaluar la evidencia clínica y económica para la efectividad de la terapia antiviral durante el tercer trimestre del embarazo (definido como 27–40 semanas de gestación) para reducir la transmisión materna de la infección por VHB, y para identificar las terapias más efectivas (tenofovir, lamivudina, telbivudina, emtricitabina más tenofovir/ tenofovir más emtricitabina, entecavir, adefovir) comparadas mutuamente (ya sea como monoterapia o como terapia combinada), placebo o ausencia de intervención (con o sin el uso de la dosis de la vacuna al nacimiento). Los desenlaces claves fueron la transmisión de HBsAg, seropositividad de HBsAg y HBeAg en recién nacidos e infantes (0–9 meses y 9–15 meses); positividad para ADN VHB;



anormalidades congénitas; eventos adversos (maternos o infantiles); resistencia antiviral; costo–efectividad.

Se identificó un total de 35 estudios (12,16–54). Hubo 12 ECA, 19 estudios observacionales, y 2 revisiones sistemáticas (53,54) que evaluaron ya fuera la telbivudina o la lamivudina versus ningún tratamiento, además de 2 evaluaciones económicas (47–50). No hubo estudios específicos de personas con coinfección con VIH. La mayoría de los estudios incluyó la administración de la vacuna de la hepatitis B y HBIG a los infantes.

En general, los resultados sugieren que el tratamiento materno ya sea con lamivudina o telbivudina durante el tercer trimestre del embarazo puede ser efectivo desde el punto de vista clínico y costo-efectivo en la reducción de la transmisión vertical de la infección de la hepatitis B cuando se compara con la ausencia de tratamiento o placebo. Sin embargo, hubo un solo resultado –positividad de ADN VHB en recién nacido (una medida menos confiable de la transmisión de madre a hijo que la seropositividad de HBsAg), donde la puntuación de calidad GRADE del análisis de los ECA se calificó como alta para apoyar esta conclusión, con un beneficio estadísticamente significativo a favor del tratamiento con lamivudina versus ninguna intervención o un placebo (OR 0.25, IC 95%: 0.16–0.37). Los ensayos clínicos sin asignación aleatoria también sustentaron este hallazgo (OR 0.03, IC 95%: 0.00–0.46), con base en una puntuación GRADE moderada. Se observaron hallazgos similares estadísticamente significativos para la telbivudina versus ninguna intervención o un placebo con base en siete ensayos clínicos sin asignación aleatoria. Otros desenlaces asociados con diferencias estadísticamente significativas en favor de la lamivudina y la telbivudina, pero con puntuaciones GRADE bajas fueron: positividad de ADN en infantes, y positividad de HBsAg en recién nacidos e infantes. A partir de esta revisión, un gran ensayo clínico adicional reportó transmisión reducida de VHB y positividad reducida de HBsAg en infantes nacidos de madres HBsAg positivas tratadas con telbivudina o lamivudina 2.2% (IC 95%: 0.6–3.8%) vs 7.6% (IC 95%:4.9–10.3%) en el grupo no tratado en la semana 52 (55).

Costo–efectividad: Un total de tres evaluaciones económicas (3 de los EEUU y una de Taiwán) evaluaron la lamivudina frente a la ausencia de terapia antiviral, HBIG, y otras dos terapias antivirales (47–50). Todos los estudios mostraron que una combinación de profilaxis materna y neonatal no significa ahorro en los costos ni es costo-efectiva cuando se compara con la sola profilaxis neonatal en la prevención de la transmisión vertical de la hepatitis B.

Seguridad en el embarazo: Entre las preocupaciones potenciales acerca de la seguridad de los antivirales, incluyendo el tenofovir, están los desenlaces adversos en el nacimiento. Una revisión sistemática (56) evaluó la toxicidad de la exposición fetal al tenofovir en el embarazo. Una



revisión de los datos del Registro Antirretroviral del Embarazo muestra que, en general, la prevalencia de defectos de nacimiento con exposición al tenofovir en el primer trimestre fue de 2.4% de 1.612 nacimientos con vida y no difirió de la tasa histórica de los Estados Unidos de América (57). Un número limitado de estudios no mostró ninguna diferencia en el crecimiento fetal entre los infantes expuestos o no al tenofovir (58,59). El tenofovir tiene penetración limitada en la leche materna lo que limitaría la toxicidad potencial para el infante lactante.

10.2.3. Razones para las conclusiones

10.2.3.1. Balance de beneficios y daños

El GDG reconoció que la estrategia más importante para prevenir la transmisión de VHB de madre a hijo es aplicar la primera dosis de la vacuna de la hepatitis B tan pronto como sea posible después del nacimiento, preferiblemente dentro de las primeras 24 horas, de conformidad con las recomendaciones existentes del Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico de la OMS (SAGE, por su sigla en inglés) (1). La vacuna de la hepatitis B se considera segura y efectiva, y evita la transmisión en el 80–95% de los casos (1). Las estrategias nacionales para evitar la transmisión perinatal deben incluir el suministro de la vacuna de la hepatitis B al nacer y asegurar la alta cobertura de la dosis al nacimiento a través de una combinación de atención materna e infantil fortalecida en el nacimiento con trabajadores de la salud cualificados para administrar la vacuna, así como una innovadora proyección a la comunidad con el fin de suministrar la vacuna para los niños nacidos en casa. Adicionalmente, es crucial poner a disposición la vacuna de VHB que no está combinada con otras vacunas para infantes en todos los países en aras de la estrategia de aplicación de la dosis al nacimiento. La profilaxis de la HBIG en conjunto con la vacuna de VHB puede ser un beneficio adicional para los recién nacidos cuyas madres son HBsAg positivas, en especial si también son HBeAg positivas, pero también puede no ser posible en la mayoría de los lugares debido a las preocupaciones relacionadas con el suministro, la seguridad y el costo.

El GDG también reconoció que una proporción de infantes nacidos de madres con altas concentraciones maternas de ADN VHB adquieren la hepatitis B, a pesar tanto de la vacuna para VHB y/o la profilaxis de HBIG, y consideró la evidencia actual de base para el beneficio adicional de la terapia antiviral. El GDG no hizo una recomendación formal como resultado de evidencia actual de base, limitada y de baja calidad, con tres ensayos clínicos en curso (y uno terminado pero no publicado) que deben reportarse en 2015–2016, la evaluación limitada de los daños potenciales del uso de antivirales en el embarazo y la falta de consenso con respecto a las implicaciones programáticas de una política del uso más difundido de los antivirales en el embarazo, dado el muy limitado acceso a las pruebas de carga viral de VHB. En general, los



datos fueron limitados para comparaciones de los diferentes antivirales, y se identificaron datos adecuados solamente para tres antivirales diferentes: lamivudina, telbivudina y tenofovir. La revisión mostró que el tratamiento materno ya sea con lamivudina o telbivudina durante el tercer trimestre del embarazo puede ser clínicamente efectivo y costo-efectivo en ayudar a reducir más la transmisión vertical de la infección de hepatitis B cuando se compara con la ausencia de tratamiento o con un placebo, además de la vacuna de HVB y HBIG para el recién nacido. Sin embargo, para la lamivudina hubo solamente un resultado – positividad de ADN VHB en recién nacido con una alta puntuación GRADE de calidad, y todos los hallazgos sobre la efectividad relativa de la telbivudina versus la lamivudina se calificaron como bajos. Además, aunque podría considerarse que el tenofovir es el antiviral preferido debido a su alta potencia, su barrera más alta a la resistencia, y la evidencia de seguridad en el embarazo (riesgo teratogénico más bajo), los datos de efectividad se limitaron a un estudio observacional, y la calidad de la evidencia se calificó como muy baja; los estudios están en desarrollo y se reportarán en el año 2015.

Algunos daños potenciales del uso de antivirales en el embarazo deben ser evaluados más profundamente. Estos incluyen el riesgo de desarrollo de VIH y resistencia a los medicamentos para VHB si se utilizan medicamentos menos potentes tales como lamivudina, telbivudina o adefovir, en madres con una carga viral alta de ADN VHB, especialmente si la duración de la terapia es insuficiente para reducir la viremia a niveles bajos, así como los riesgos para el bebé, incluida la lactancia (El HBsAg puede detectarse en la leche materna). No se han reportado diferencias en las tasas de infección por VHB entre infantes que consumen leche materna o fórmulas para bebés (60) y la lactancia no está contraindicada para madres VHB positivas. Sin embargo, se conoce poco acerca de los efectos en el infante de la exposición a AN durante la lactancia (61,62). También existe un riesgo de exacerbación postparto en la madre después de la suspensión de terapia antiviral. La cirrosis es relativamente rara en el grupo etario más joven de mujeres embarazadas con buena función hepática, pero existe un pequeño riesgo mayor de exacerbaciones en la ALT sérica durante el embarazo y después del parto. Afortunadamente, los casos fatales son raros (63, 64). El GDG concluyó que la indicación principal para tratar a las madres a lo largo del embarazo debe ser la necesidad del tratamiento de HBC en la madre (ver el Capítulo 5: A quién tratar y a quién no tratar entre personas con HBC). Puede no ser necesario discontinuar el tratamiento para mujeres que ya lo tienen y que se embarazan.

Teniendo en cuenta que en Colombia, el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) en el año 2014 publicó e inició la implementación de una GPC basada en la evidencia para orientar la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes y adultos, los miembros del panel propusieron adoptar la recomendación dirigida al tratamiento de personas con coinfección



VHB/VIH, de la GPC del MSPS, incluyendo mujeres embarazadas o en lactancia, con el objetivo de alinear esta recomendación con la emitida en la GPC antes mencionada** (Ver anexo 8).

** MSPS-UNFPA. *Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años de edad o más) y adultos. Colombia 2014.*

10.2.4. Brechas en la investigación

- Llevar a cabo ECA de alta calidad, directos, cara a cara, en mujeres embarazadas para establecer la efectividad relativa de los diferentes regímenes antivirales en conjunto con la HBIG para reducir la transmisión de VHB de madre a hijo, y el umbral óptimo del ADN VHB para la terapia antiviral.
- Determinar el riesgo de exacerbación postparto en la madre después de la suspensión de la terapia antiviral, así como establecer la duración óptima de la continuación de la terapia postparto (4 semanas o 12 semanas).
- Establecer la seguridad de la exposición a diferentes terapias AN durante el embarazo y la lactancia a través de programas adicionales de vigilancia, en especial en los países de bajos y medianos ingresos.

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

Recuadro 9. Prevención de la transmisión de hepatitis B y medidas para reducir el progreso de la enfermedad en personas con hepatitis B crónica

Ver también el Capítulo 5: Puntos claves para la evaluación inicial de personas con HBC antes de la terapia

Las personas con Hepatitis B crónica deben recibir asesoramiento respecto a factores que podrían acelerar la progresión de la enfermedad (como el alcohol), el riesgo, los modos de transmisión, y la necesidad del seguimiento a largo plazo.

1. **Medidas generales para reducir la transmisión del VHB:** Las personas que son HBsAg positivo deben adoptar el uso correcto y frecuente del condón durante la relación sexual si la pareja no es VHB inmune, ni ha sido vacunado; no compartir navajas de afeitar,

cepillos de dientes, u otros artículos de cuidado personal; no donar sangre, órganos o esperma; y seguir las precauciones universales estándar con heridas abiertas o sangrado.

- 2. Vacunación VHB de familia y los contactos sexuales (fuente: Existente posición de la OMS sobre la vacuna contra la hepatitis B [2009]).** Los miembros del hogar y las parejas sexuales de las personas con hepatitis B crónica tienen un mayor riesgo de infección por el VHB y deben ser vacunadas si son negativos para HBsAg, anti-HBs y IgG anti-HBc. Los programas de dosificación dependen del tipo de vacuna, la edad en la administración, la necesidad de la inmunización rápida y la falta de respuesta a la vacunación contra el VHB. Vacunas combinadas para hepatitis A y B también están disponibles. Aunque aproximadamente el 10% de los adultos sanos no desencadene una respuesta anti-HBs (≥ 10 mUI / ml) para el programa de inmunización primaria, las pruebas post-vacunación para anti-HBs no se recomiendan. Sin embargo, en algunos grupos, como los trabajadores de la salud o los contactos sexuales de personas HBsAg positivos, las pruebas posteriores a la inmunización para anti-HBs son deseables. Las personas que no desarrollan niveles protectores de anticuerpos HBs al 1-2 meses después de la revacunación puede ser considerado para repetir la vacunación (0, 1 y 2 meses con un refuerzo de 6 meses), con el doble de la dosis estándar de la vacuna.
- 3. Reducción de alcohol para reducir la progresión de la enfermedad (fuente: Existente OMS sobre la atención y tratamiento de personas con infección por el VHC [2014]).** La ingesta significativa de alcohol (> 20 g / día en mujeres y > 30 g / día en hombres) puede acelerar la progresión de VHB y la cirrosis relacionada con el VHC. En las directrices de 2014 de la OMS para la detección, atención y tratamiento de las personas con infección por hepatitis C, se recomendó que una breve evaluación de la ingesta de alcohol debe llevarse a cabo en todas las personas con infección por el VHC, seguido por la oferta de una reducción del comportamiento de alcohol en personas con una ingesta moderada a alta de alcohol. Esto se basó en una revisión sistemática en personas con hepatitis C, pero los estudios también incluyen personas con CHB. Por lo tanto, un enfoque similar sería aplicable a aquellos con CHB.

El paquete ASSIST (Prueba de detección de consumo de alcohol, tabaco y sustancias) fue considerado un marco adecuado para diseñar intervenciones de detección y reducción



de consumo de alcohol, ya que está basada en la evidencia y propone un enfoque estandarizado, está dirigido a nivel de la atención primaria de la salud. El programa ASSIST incluye herramientas para llevar a cabo una evaluación del nivel de consumo de alcohol y otras sustancias, y las instrucciones sobre la aplicación de una breve intervención de orientación.

10.4. Prevención de la transmisión de la hepatitis B y C en los lugares en los que se presta asistencia en salud *(fuente: guías existentes de la OMS (67–69))*

Tabla 11. Recomendaciones de la OMS sobre la prevención de la infección por VHB en lugares en los que se presta asistencia en salud^a

Recomendaciones
<ul style="list-style-type: none">• Higiene de las manos: incluyendo la preparación de las manos para cirugía, lavado de las manos y uso de guantes• Manejo seguro y eliminación de elementos cortantes y desechos• Limpieza segura de los equipos• Pruebas a la sangre donada• Acceso mejorado a sangre segura• Entrenamiento de personal de la salud

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

a. Orientaciones adicionales sobre la profilaxis posterior a la exposición después de lesión con agujas/(exposición sexual/ exposición al VHB mucosa o percutánea (mordedura)

- Las heridas deben lavarse con agua y jabón, y las membranas mucosas deben enjuagarse con agua.
- El individuo fuente debe evaluarse para HBsAg, VIH y anticuerpos VHC.



Recomendaciones

- Deben chequearse HBsAg, anti-HBs e IgG anti-HBc en el individuo expuesto para evaluar si el individuo está infectado, es inmune o no inmune a la hepatitis B.
- Si el individuo fuente es HBsAg positivo o si su situación es desconocida, se debe aplicar HBIG (0.06 mL/kg o 500 UI) intramuscular e iniciar la vacunación activa (0, 1 y 2 meses) si el individuo expuesto es no inmune. Deben administrarse la HBIG y la vacuna en diferentes lugares de inyección. La HBIG se repite al mes si el contacto es HBeAg positivo, tiene niveles altos de ADN VHB o si esta información no se conoce. Si el individuo expuesto es un no respondedor conocido a la vacuna VHB, entonces deben aplicarse dos dosis de HBIG con un mes de diferencia.
- Las titulaciones de Anti-HBs deben medirse 1-2 meses después de la vacunación

10.4.1. Seguridad de las inyecciones en lugares en los que se presta asistencia en salud

La práctica de las inyecciones a nivel mundial, y especialmente en los países de bajos y medianos ingresos, incluye múltiples e inevitables prácticas no seguras que, al final, llevan a la transmisión a gran escala de virus de origen sanguíneo entre pacientes, proveedores de asistencia en salud y la comunidad en general. Las prácticas no seguras incluyen, sin limitarse a ellas, las siguientes prácticas prevalentes de alto riesgo:

1. Reutilización de equipos para aplicar inyecciones a más de una persona, incluyendo la reintroducción del equipo de inyección en viales multidosis, la reutilización del cuerpo de la jeringa o de toda la jeringa, limpieza informal y otras prácticas;
2. Heridas accidentales con las agujas en los trabajadores de la salud, que ocurren cuando se está aplicando una inyección o después de hacerlo, incluyendo volver a tapar las agujas contaminadas así como el manejo de elementos cortantes antes y después de su eliminación;
3. Uso excesivo de inyecciones para situaciones relacionadas con la salud en las que las formulaciones orales están disponibles y se recomienda como tratamiento de primera línea;
4. Manejo inseguro de elementos cortantes de desecho que pone en peligro a los trabajadores de la salud, a quienes trabajan con los materiales de desecho y a la comunidad en general. El manejo inseguro de elementos cortantes de desecho incluye la incineración incompleta, eliminación en huecos o basureros abiertos, dejar el equipo de inyección entre la ropa de cama del hospital, y otras prácticas que no aseguran los desechos de elementos cortante infectados.



Las guías de la OMS proporcionan recomendaciones acerca del uso de jeringas seguras para inyecciones terapéuticas intramusculares, intradérmicas y subcutáneas en lugares donde se presta asistencia en salud (www.who.int/injection_safety/en). Estas orientaciones ayudarán a evitar la reutilización de jeringas en pacientes y así disminuir la tasa de lesiones ocasionadas por agujas en trabajadores de la salud en relación con procedimientos para la aplicación de inyecciones. Éstas complementan las mejores prácticas existentes de la OMS y el kit para inyecciones y procedimientos relacionados, publicadas por la OMS en el año 2010 (69) que observan la importancia de un suministro suficiente de jeringas de calidad asegurada y cantidades equivalentes de cajas de seguridad.

10.5. Prevención de la hepatitis B y C y transmisión sexual en personas que se inyectan drogas *(fuente: guías existentes de la OMS (66,70,71))*

La transmisión de VHB al compartir equipo contaminado de inyecciones entre personas quienes se inyectan drogas, es una ruta importante para la transmisión de VHB y de VHC en algunos países. Por lo tanto, reducir el riesgo de transmisión es un componente esencial de la atención. Las orientaciones existentes de la OMS recomiendan un paquete global de intervenciones para la reducción del daño, incluyendo nueve actividades diseñadas específicamente para personas quienes se inyectan drogas (70) (ver la Tabla 12 y Tabla 13). La tamización y las pruebas de comorbilidades entre personas que utilizan drogas es crucial para informar los planes de tratamiento (interacciones entre drogas, hepatotoxicidad potencial, entre otras).

La Tabla 14 resume las recomendaciones de la OMS para prevenir la transmisión sexual de la infección por VHB.

Tabla 12. Paquete integral de intervenciones de la OMS/UNODC/UNAIDS para la prevención, tratamiento y cuidado de personas con VIH que se inyectan drogas (70)

Recomendaciones
1. Programas de agujas y jeringas
2. Terapia de sustitución de opioides y tratamiento para dependencia de otras drogas
3. Pruebas de VIH y asesoría

Recomendaciones
<ol style="list-style-type: none"> 4. Terapia antirretroviral 5. Prevención y tratamiento de infecciones transmitidas sexualmente 6. Programas de condones para personas que se inyectan drogas y para sus compañeros sexuales 7. Información, educación y comunicación focalizadas para personas que se inyectan drogas y para su compañeros sexuales 8. Vacunación, diagnóstico y tratamiento de hepatitis viral 9. Prevención, diagnóstico y tratamiento de tuberculosis

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

Tabla 13. Recomendaciones de la OMS para la prevención de infección por VHB y VHC entre personas que se inyectan drogas (71)

Recomendaciones
<ul style="list-style-type: none"> • Ofrecer a las personas que se inyectan drogas el régimen de vacunación rápida de hepatitis B. • Ofrecer incentivos a las personas que se inyectan drogas para aumentar el uso y completar el cronograma de vacunación de la hepatitis B. • Implementar programas de agujas y jeringas estériles que también proveen bajos espacios muertos de distribución de jeringas a personas que se inyectan drogas. • Ofrecer intervenciones de pares a personas que se inyectan drogas con el fin de reducir la incidencia de hepatitis viral. • Ofrecer una terapia de sustitución de opioides para tratar la dependencia de los opioides; reducir el comportamiento riesgoso y la transmisión de VHC a través del uso de inyección de drogas; y aumentar la adherencia al tratamiento de VHC.



Recomendaciones
<ul style="list-style-type: none">• Integrar el tratamiento de la dependencia de los opioides con los servicios médicos para la hepatitis.

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

Tabla 14. Recomendaciones de la OMS acerca de la prevención de la transmisión sexual de la infección por VHB (72,73)

Recomendaciones
<ul style="list-style-type: none">• Promoción del uso correcto y consistente del condón• Tamización rutinaria de trabajadores sexuales en lugares de alta prevalencia• Focalización en trabajadores sexuales para la actualización de las estrategias de inmunización de VHB en los lugares en los que la inmunización de los infantes no ha alcanzado la cobertura total.• Acción integrada para eliminar la discriminación y la violencia de género, así como para aumentar el acceso a los servicios médicos y sociales para las personas vulnerables.

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



11. CONSIDERACIONES DE MANEJO PARA POBLACIONES ESPECÍFICAS

Ver también el Capítulo 5: A quién tratar y a quién no tratar; y el Capítulo 6: Terapias antivirales de primera línea

Un enfoque integral del manejo incluye medidas para prevenir la transmisión futura de hepatitis B, la tamización de VIH, hepatitis C y D, la provisión de la vacuna de la hepatitis B, así como la atención y tratamientos generales. El manejo también requiere abordar las necesidades adicionales de las poblaciones especiales con HBC, incluyendo las personas coinfectadas con VIH, VHD o VHC; aquellos con enfermedad hepática avanzada o descompensada así como con manifestaciones extrahepáticas, aquellos con hepatitis B aguda, y niños y adolescentes, mujeres embarazadas, y personas quienes se inyectan drogas. El próximo capítulo provee un resumen de consideraciones clave en el tratamiento y cuidado de estas poblaciones para la implementación de las recomendaciones incluidas en los Capítulos 4 a 10.

11.1. Coinfecciones

Los virus VHB, VIH, VHC y VHD comparten rutas similares de transmisión. La infección concurrente con estos virus usualmente da como resultado enfermedad hepática más severa y progresiva, así como una incidencia más alta de cirrosis, CHC y mortalidad. Las personas coinfectadas, por lo tanto, tienen más probabilidad de requerir tratamiento. En general, debe identificarse el virus dominante responsable de la enfermedad hepática y el tratamiento debe focalizarse en este virus. Por ejemplo, si el virus VHC es dominante, el tratamiento debe focalizarse primero en el logro de la eliminación y cura del mismo, seguido por una decisión de si el tratamiento para la hepatitis B está garantizado con base en los niveles de ALT y ADN VHB.

11.1.1. Coinfección por VHB/VIH

Capítulo 5.2: A quién tratar y a quién no tratar entre personas con HBC – Resumen de la evidencia – Coinfección por VHB/VIH

Capítulo 6.2: Terapias antivirales de primera línea para HBC – Resumen de la evidencia – Otras poblaciones

Capítulo 9.2.2: Monitorización de la toxicidad de tenofovir y de entecavir – Resumen de la Evidencia, y

Capítulo 10.2: Prevención de la transmisión de VHB de madre a hijo utilizando terapia antiviral – Antecedentes



Se ha observado que la coinfección con VIH tiene un impacto profundo en casi todos los aspectos de historia natural de la infección por VHB e incluye progreso más rápido hacia la cirrosis y el CHC, mayor mortalidad relacionada con el hígado, y menor respuesta al tratamiento en comparación con personas sin coinfección con VIH (1–7). Otros retos con la coinfección incluyen la resistencia cruzada entre el VIH y los medicamentos para VHB (8,9) mayor lesión hepática, ya sea debido a hepatotoxicidad directa (10,11) o hepatitis de reconstitución inmunitaria relacionada con la TAR, con elevación de ALT e incluso hepatitis fulminante si la TAR no cubre las infecciones de VIH y VHB de manera adecuada (12–14).

Tamización de VHB y vacunación: (ver también el Capítulo 10.1: Actualización de estrategias de vacunación de hepatitis B) El riesgo de infección por VHB puede ser más alto en adultos infectados con VIH y, por lo tanto, todas las personas recientemente diagnosticadas con VIH deben evaluarse para HBsAg y para anti-HBs para identificar aquellos con HBC, y ser vacunados si no son inmunes (por ejemplo, ningún marcador de infección por VHB resuelta – positividad de HBsAg y anti- HBs). La respuesta a la vacuna de VHB es menor en personas con VIH o con conteo bajo de células CD4, y un metaanálisis mostró que un programa de cuatro dosis dobles (40 µg) de la vacuna proveen un título protector más alto de anti-HBs que el programa regular de 3 dosis de 20 µg (15).

Cuándo iniciar la TAR en personas coinfectadas con VHB/VIH: El panel de expertos que evaluó la aplicabilidad de las recomendaciones en el contexto local, llegó a consenso respecto a la pertinencia de acoger la recomendación que en este sentido emitió la GPC para la atención de adolescentes y adultos con infección por VIH**, en la cual se recomienda TAR en todas las personas con coinfección VHB/VIH independientemente del conteo de CD4 (Ver Anexo 8).

** MSPS-UNFPA. *Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años de edad o más) y adultos. Colombia 2014.*

Otras consideraciones: Un incremento en el nivel de ALT en personas coinfectadas con VIH puede ser el resultado de infecciones oportunistas relacionadas con el VIH, hepatotoxicidad de la TAR o de medicamentos para TB, uso del alcohol, eliminación de VHB, reconstitución inmunitaria, aparición de resistencia a los medicamentos, reactivación después de retirarse de la terapia, o superinfección con VHD, VHA, VHC, o incluso HEV en regiones endémicas. Con la enfermedad hepática avanzada pueden ocurrir mayores niveles de efavirenz lo que aumenta el riesgo de toxicidad del sistema nervioso central. Adicionalmente, ciertos ARV, tales como tipranavir o nevirapina tienen un riesgo mayor de hepatotoxicidad y deben evitarse en personas con enfermedad hepática avanzada.



Elección del régimen de TAR: En el año 2013 la OMS actualizó sus recomendaciones sobre el uso de la TAR en adultos, adolescentes, mujeres embarazadas y niños (16), incluyendo aquellos con coinfección por VIH/VHB. Estas guías recomendaron que las personas coinfectadas con VIH/VHB deben tratarse simultáneamente para la infección por VIH y para la infección por VHB, y recibir la TAR que es activa contra los dos virus con el fin de reducir los riesgos de resistencia. Un régimen basado en tenofovir es la terapia recomendada, que debe incluir tenofovir/lamivudina, o tenofovir/emtricitabina (siempre y cuando no haya contraindicación para el tenofovir), en conjunto con un tercer medicamento: efavirenz, con el fin de evitar la selección de mutantes resistentes del VIH. El tenofovir está disponible combinado con lamivudina o emtricitabina y efavirenz. Esta estrategia de tratamiento logró altas tasas de supresión de ADN VHB (90%), pérdida de HBeAg (46%), y pérdida de HBsAg (12%) en pacientes HBeAg positivos después de 5 años de tratamiento, sin evidencia de resistencia, y progreso reducido a la cirrosis (17), sin diferencias significativas en la respuesta en aquellos con o sin coinfección con VIH (18). A la fecha, no se ha descrito resistencia viral al tenofovir in vivo, aunque se han identificado cepas resistentes in vitro. Aunque el riesgo de desarrollar cirrosis es insignificante en personas coinfectadas con VHB/VIH en tratamiento a largo plazo con tenofovir combinado con terapia de emtricitabina o lamivudina, el riesgo de CHC persiste aunque es bajo.

La función renal (y posiblemente la función ósea) debe(n) monitorizarse por lo menos anualmente debido al impacto sobre el metabolismo renal y óseo (ver el Capítulo 9.2: Monitorización de la toxicidad de tenofovir y entecavir). Si la toxicidad renal asociada al tenofovir ocurre, debe ajustarse la dosis de tenofovir de acuerdo con la eliminación renal. Si el tenofovir está absolutamente contraindicado, hay pocos datos acerca del mejor tratamiento alternativo. El entecavir puede ser una opción, como parte de un régimen activo de TAR (y no solo debido a su actividad viral débil contra el VIH), en personas en quienes el tenofovir está contraindicado y quienes no han estado expuestas nunca a la lamivudina (o no tienen resistencia a la polimerasa de VHB asociada a la lamivudina).

El tratamiento del VIH sin el uso de tenofovir en el régimen puede llevar a exacerbaciones de la hepatitis B debido a la reconstitución inmune asociada a la TAR. De manera similar, la suspensión del tratamiento, especialmente de lamivudina, se ha asociado a la reactivación del VHB, exacerbaciones de ALT y, en casos raros, a descompensación hepática. Si es necesario cambiar los medicamentos ARV debido a la resistencia a los medicamentos del VIH o a toxicidad, entonces deben continuarse el tenofovir y la lamivudina o tenofovir/emtricitabina en conjunto con los nuevos medicamentos ARV (16).

Niños: Los retos adicionales de manejo en niños coinfectados con VHB/VIH incluyen la elección del régimen de TAR en niños que inician la TAR para su infección por VIH pero que no requieren tratamiento para su infección por VHB. En niños menores de 12 años no puede utilizarse el tenofovir y sería un reto desde el punto de vista logístico utilizar un régimen sin lamivudina. En estos niños, el uso de un régimen estándar de TAR (que puede incluir el uso de lamivudina) puede ser aconsejable la modificación posterior a un régimen basado en tenofovir cuando el niño cumpla 12 años de edad.

Tabla 15. Resumen de regímenes de TAR de primera línea recomendado para adultos, adolescentes, mujeres embarazadas y lactantes, incluyendo personas con coinfección por VHB/VIH (16)

TAR de primera línea	Regímenes preferidos de primera línea	Regímenes alternativos de primera línea ^{a,b}
Adultos y adolescentes (incluyendo mujeres embarazadas y lactantes ^c y adultos con coinfección de TB y coinfección de VHB)	TDF + 3TC (o FTC) + EFV como una combinación de dosis fija (Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)	AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (o FTC) + NVP (Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)
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

Fuente: Modificado de: Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection; World Health Organization; 2015.

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

a. ABC o IP reforzados (ATV/r, DRV/r, LPV/r) pueden utilizarse en circunstancias especiales.

b. Los países deben suspender el uso de d4T en regímenes de primera línea debido a sus bien reconocidas toxicidades metabólicas (Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). Para adultos que utilizan d4T como una opción en el tratamiento de primera línea debe discontinuarse y restringirse a casos especiales en los que otros medicamentos ARV no pueden utilizarse y en el menor tiempo posible con monitorización cercana. Con respecto a los niños, el uso de d4T debe restringirse a situaciones en las que hay toxicidad sospechosa o confirmada al AZT y a la falta de acceso al ABC o TDF. La duración de la terapia con esta droga debe limitarse al menor tiempo posible.



c. En mujeres embarazadas y lactantes se recomienda el uso de de lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, o nevirapina, como tercer componente.

11.1.2. Coinfección por VHB/VHD

Ocurren dos grandes tipos de infección VHD: coinfección aguda (las personas están infectadas simultáneamente con VHB y VHD, lo que puede llevar a hepatitis de leve a severa, o incluso a hepatitis fulminante (19, 20), pero la recuperación es usualmente completa y es raro el desarrollo de hepatitis crónica delta (21). En contraste, la superinfección con VHD (en una persona que ya está infectada crónicamente con VHB), acelera el curso de la enfermedad crónica en todos los grupos etarios que se desarrolla en el 70–90% de las personas con superinfección VHD (22–25). La coinfección activa o infección crónica con VHD se diagnóstica por altos títulos de IgG y de IgM anti-VHD, y se confirma con la detección de VHD ARN en el suero (26, 27). Sin embargo, el diagnóstico de VHD no está disponible de manera generalizada y también ha habido estandarización limitada de las pruebas de VHD ARN (26, 28), que también pueden utilizarse para la monitorización de la respuesta a la terapia antiviral. La prevención y el control de la VHD requieren la prevención de la infección de VHB a través de la inmunización de la hepatitis B (29), aunque no hay protección para aquellos que ya están infectados con VHB.

Existen datos limitados para informar la orientación definitiva acerca del manejo de personas con infección VHD. La replicación persistente de VHD es el predictor más importante de mortalidad y de la necesidad de terapia antiviral. El PEG-IFN es el único medicamento efectivo contra el VHD (29–33) y los AN antivirales no tienen efecto alguno o limitado sobre la replicación de VHD (33, 34). La duración óptima de la terapia no está bien definida y tampoco qué tanto tiempo requieren los pacientes ser VHD ARN negativos después del final de la terapia para lograr una respuesta virológica sostenida; sin embargo, puede ser necesario más de 1 año de terapia. La tasa general de la respuesta virológica sostenida sigue siendo baja, incluso en niños (31, 32), y la mayoría de los pacientes recaen después de suspender la terapia (33). Se necesitan nuevos agentes y estrategias terapéuticos(as), así como medicamentos nuevos, tales como inhibidores de la prenilación o de la entrada de VHB, que han mostrado resultados iniciales prometedores.

11.1.3. Coinfección con VHB/VHC



En personas infectadas con VHB, la coinfección con VHC acelera la evolución de la enfermedad hepática y aumenta el riesgo de CHC (35–37). Los niveles de ADN VHB son usualmente bajos o indetectables y, debido a que el VHC es responsable de la actividad de la hepatitis crónica en la mayoría de las personas, ellos deben recibir, en general, tratamiento inicial para la infección VHC. Si no hay acceso a las mediciones de la carga viral de VHC y de VHB, puede ser difícil determinar qué virus es responsable de las aminotransferasas anormales y puede requerirse el tratamiento de ambas infecciones. Los regímenes óptimos son inciertos y se requieren más estudios de tratamiento en personas coinfectadas. El PEG-IFN y la ribavirina pueden ser efectivos (38–41) pero el tratamiento de la hepatitis B y C ahora se basa ampliamente en tratamientos con antivirales de acción directa, y siguen las guías actuales de la OMS (42). La monitorización del ADN VHB es necesaria ya que existe un riesgo potencial de reactivación del VHB durante el tratamiento o después de la eliminación del VHC, que puede tratarse con los AN (37).

11.1.4. VHB/Tuberculosis

Los grupos en mayor riesgo de infección están también en riesgo de infección de TB, más que todo debido a que viven en regiones del mundo que son endémicas para ambas infecciones. Esto puede presentar un reto particular para el manejo clínico y para garantizar vigilancia clínica adicional (43). Las personas que se inyectan drogas y la población privada de la libertad, tienen un alto riesgo de contraer VHB y VHC, y también están en un riesgo mayor de coinfección con TB (43,44). La tamización de pacientes VIH positivos se recomienda haciendo uso de un algoritmo de tamización de cuatro síntomas para descartar la TB activa. En ausencia de tos, pérdida de peso, fiebre y sudoración nocturna puede descartarse la TB con confianza. De lo contrario, se recomendarían investigaciones adicionales de TB y de otra enfermedad (45–47). La lesión hepática inducida por medicamentos con elevación de aminotransferasas es de tres a seis veces más alta en personas coinfectadas con VHB, VHC o VIH que están recibiendo medicamentos contra la tuberculosis debido a hepatotoxicidad con isoniazid, rifampicina y pirazinamida (48).

11.2. Cirrosis descompensada y enfermedad hepática avanzada

Las personas mayores, en especial, pueden presentar cirrosis y complicaciones de enfermedad hepática crónica y CHC. La falla hepática y el CHC se ven raramente menos de 20 años después de la infección. La cirrosis compensada puede evolucionar en el tiempo a cirrosis descompensada con pérdida de peso asociada, debilidad, emaciación, orina oscura e ictericia, ascitis, hepatomegalia, peritonitis bacteriana espontánea, várices esofágicas o encefalopatía, y



eventualmente falla hepática, falla renal y sepsis, todos los cuales son una amenaza para la vida. Con la enfermedad progresiva y el desarrollo de cirrosis, las pruebas de laboratorio se vuelven progresivamente más anormales. Generalmente existe un aumento en el índice de AST: ALT; un conteo bajo de plaquetas (que sugiere el desarrollo de hipertensión portal); un aumento en la ALP y en la gGT, un descenso en la albúmina sérica, y una prolongación del tiempo protrombina con un empeoramiento de la función hepatocelular. La hiperbilirrubinemia con la albúmina deprimida y tiempo prolongado de protrombina son hallazgos diagnósticos pobres en HBC y están asociados a un riesgo mayor de muerte relacionada con el hígado. Las exacerbaciones asociadas con una baja en la replicación viral o con reactivación de la replicación viral y la recurrencia de la enfermedad pueden ser severas y una amenaza para la vida. De hecho, el patrón de la reactivación recurrente con múltiples remisiones y recurrencias es una forma particularmente severa de HBC que con frecuencia lleva a la cirrosis y, en últimas, a la falla hepática.

El examen y la monitorización clínica regular (cada 6–12 meses) de la bilirrubina sérica, de la albúmina, de la Razón Normalizada Internacional (INR) y el ultrasonido del hígado antes y durante el tratamiento son una parte esencial del cuidado continuado de las personas con cirrosis relacionada con VHB con el fin de detectar el progreso adicional de la enfermedad, incluyendo la descompensación y la evidencia de CHC. Todas las personas con cirrosis descompensada deben considerarse para una terapia antiviral urgente con tenofovir o entecavir, incluso si el nivel de ADN VHB es bajo o indetectable, con el fin de mejorar los desenlaces clínicos, así como para prevenir exacerbaciones/reactivación (ver los Capítulos 6 y 7: terapias antivirales de primera línea para HBC, y Regímenes antivirales de segunda línea para el manejo de la falla en el tratamiento). La supresión del ADN VHB también disminuirá el riesgo de recurrencia de la hepatitis B después de un trasplante de hígado. En personas inestables con función renal en deterioro puede utilizarse entecavir con una dosis recomendada de 1 mg diario y las personas deben ser monitorizadas para acidosis láctica. Usualmente, la terapia con AN debe continuarse indefinidamente en personas con cirrosis. El riesgo de desarrollar CHC es alto en estas personas, incluso con la terapia efectiva de AN y, por lo tanto, es obligatoria la vigilancia del CHC a largo plazo. La terapia con IFN está generalmente contraindicada debido a los efectos adversos significativos por las infecciones bacterianas graves y la posible exacerbación de la enfermedad hepática, incluso con dosis bajas. El manejo de las personas con complicaciones de cirrosis y enfermedad hepática avanzada, tal como la evaluación y el manejo de las varices esofágicas, y la profilaxis para prevenir hemorragias varicosas y peritonitis bacteriana espontánea también requerirán el cuidado de personas entrenadas de manera apropiada.

11.3. Manifestaciones extra-hepáticas



Las personas HBsAg positivas con manifestaciones extra-hepáticas relacionadas con el VHB (manifestaciones cutáneas, poliarteritis nodosa y glomerulonefritis) y con replicación activa de VHB pueden no responder a la terapia antiviral con los AN. Hacen falta ensayos clínicos comparativos de la terapia antiviral, y la efectividad reportada en informes de caso es variable. La lamivudina ha sido la que más se ha utilizado, y se esperaría que el entecavir y el tenofovir tengan una efectividad mejorada en este grupo. El PEG-IFN puede empeorar algunas manifestaciones extra-hepáticas inmunomediadas y es aconsejable evitar su uso.

11.4. Hepatitis B aguda

La terapia antiviral no es necesaria para la hepatitis B aguda sintomática no complicada ya que el >95% de los adultos inmuno competentes eliminan la infección de VHB de manera espontánea (49). Las personas con hepatitis fulminante o aguda severa pueden beneficiarse de la terapia AN con entecavir o tenofovir para mejorar la supervivencia y reducir el riesgo de hepatitis B recurrente (50–52). La duración del tratamiento no está establecida pero generalmente se recomienda la continuación de la terapia antiviral durante por lo menos 3 meses después de la seroconversión a anti-HBs, o por lo menos 12 meses después de la seroconversión anti-HBe sin pérdida de HBsAg.

11.5. Niños y adolescentes *(ver también el Capítulo 3.9: Antecedentes: Poblaciones especiales)*

La HBC es usualmente benigna y asintomática en niños ya que ellos están, en general, en la etapa inmuno-tolerante. Además, hay bajos índices de respuesta curativa con el tratamiento tanto con los AN (necesitando una terapia a largo plazo) como con el IFN, y las preocupaciones están sobre la seguridad a largo plazo y los riesgos de resistencia a los medicamentos. Por estas razones se indica un enfoque conservador para el tratamiento a menos que haya otros criterios para el mismo, tales como cirrosis o evidencia de enfermedad necroinflamatoria en curso en la biopsia de hígado. Aunque la mayoría de los niños no requerirá terapia antiviral, la identificación temprana y la monitorización de los niños en riesgo para ver el progreso de la enfermedad hepática orientada por la histología hepática y por una historia familiar de CHC sigue siendo importante. El uso de pruebas no invasivas y la identificación de cortes adecuados no se han definido aún para niños. Solamente se han evaluado el IFN convencional, la lamivudina y el adefovir con respecto a la seguridad y la efectividad pero los niños tienen, en general, una respuesta similar a la de los adultos (53–56). El IFN no puede utilizarse en infantes menores de 1 año. La FDA ha aprobado el uso del tenofovir en adolescentes y en niños



mayores de 12 años para el tratamiento de VHB (y 3 años o más para el tratamiento de VIH). En marzo de 2014 la FDA aprobó el entecavir para niños con HBC mayores de 2 años. Por lo tanto, las opciones de tratamiento para niños menores de 12 años, y especialmente menores de 2 años, siguen siendo limitadas. Los estudios con AN están en curso para definir mejor las estrategias de tratamiento.

11.6. Mujeres embarazadas (*ver también el Capítulo 5: A quién tratar y a quién no tratar entre personas con HBC, Capítulo 6: Terapias antivirales de primera línea para HBC, y Capítulo 10.2: Prevención de la transmisión de VHB de madre a hijo utilizando terapia antiviral*)

Las indicaciones para el tratamiento en adultos con HBC también son aplicables para las mujeres embarazadas. Con base en datos de seguridad del Registro Antirretroviral del Embarazo en mujeres VIH positivas que han recibido tenofovir y/o lamivudina o emtricitabina (16), el tenofovir es el antiviral preferido porque tiene un mejor perfil de resistencia y más cantidad de datos sobre seguridad en mujeres embarazadas que son VIH positivas. No se conoce la seguridad del entecavir en el embarazo y la terapia basada en IFN está contraindicada.

Para evitar la transmisión de VHB de madre a hijo, la mejor estrategia es administrar la primera dosis de la vacuna de hepatitis B tan pronto como sea posible, preferiblemente dentro de las 24 horas, seguida por lo menos de dos dosis posteriores administradas oportunamente, de acuerdo con la recomendación existente del Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico de la OMS (SAGE) (57). El GDG no hizo una recomendación formal acerca del uso de la terapia antiviral para evitar la transmisión de madre a hijo, ya que los ensayos clínicos clave están aún en curso, y no hay consenso acerca de las implicaciones programáticas de una política para un uso más generalizado de antivirales en el embarazo. Si una mujer embarazada no se trata o si la terapia anti-VHB se suspende durante el embarazo o poco después del parto por cualquier razón, se requiere monitorización cercana ya que hay un riesgo de exacerbaciones hepáticas, en especial después del parto.

Teniendo en cuenta que en Colombia, el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) en el año 2014 publicó e inició la implementación de una GPC basada en la evidencia para orientar la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes y adultos, los miembros del panel propusieron adoptar la recomendación dirigida al tratamiento de personas con coinfección VHB/VIH, de la GPC del MSPS, incluyendo mujeres embarazadas o en lactancia, con el objetivo de alinear esta recomendación con la emitida en la GPC antes mencionada** (Ver anexo 8).



** MSPS-UNFPA. *Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años de edad o más) y adultos. Colombia 2014.*

11.7. Personas que se inyectan drogas *(Ver también el Capítulo 10.5: Prevención de la transmisión de hepatitis en personas que se inyectan drogas)*

El uso de drogas inyectadas es prevalente en muchos países alrededor del mundo, afectando a personas en países de ingresos bajos y medios. Las personas que se inyectan drogas están en un riesgo mayor de infección por VHB aguda y crónica (además de infección con VIH y VHC) y enfermedad relacionada con el hígado, así como morbilidad y mortalidad relacionadas con todas las causas. Al prestar atención a las personas que se inyectan drogas, deben seguirse los principios centrales del respeto y la no discriminación, así como adherencia adicional y apoyo psicológico en la medida en que sea necesario.

11.8. Diálisis y pacientes con trasplante renal *(ver la Tabla 9.1: Dosis recomendadas en adultos con insuficiencia renal)*

El VHB es prevalente en personas con enfermedad terminal, incluyendo receptores de trasplante de riñón, quienes deben evaluarse para infección por VHB, y personas VHB seronegativas vacunadas. Todos los AN (lamivudina, tenofovir y entecavir) requieren el ajuste de las dosis y deben utilizarse con cuidado en personas con insuficiencia renal o en receptores de trasplantes renales. Debe monitorizarse la función renal durante la terapia antiviral. El deterioro inesperado de la función renal durante la terapia antiviral puede requerir un cambio de tratamiento o un ajuste adicional de la dosis. La terapia basada en el IFN no está recomendada en receptores de trasplante renal debido al riesgo de rechazo del injerto. Todas las personas HBsAg positivas que se someten a un trasplante renal deben recibir terapia profiláctica de AN para evitar la reactivación del VHB.

11.9. Trabajadores de la salud *(ver también el Capítulo 10.4: Prevención de la transmisión de la hepatitis B y C en lugares en los que se presta asistencia en salud)*

Los trabajadores de la salud necesitan consideración especial para la tamización de VHB y para la vacunación de VHB; sin embargo, esto no se ha implementado de manera generalizada en los países de bajos y medianos ingresos. Aquellos que son HBsAg positivos y que realizan procedimientos de alto riesgo de exposición, tales como los cirujanos, ginecólogos, enfermeras, flebotomistas, auxiliares de la atención personal y odontólogos, deben considerarse para



terapia antiviral con el fin de reducir la transmisión directa a las personas. De conformidad con las recomendaciones ARV de 2013 (16), ellos deben recibir un agente antiviral potente con una alta barrera a la resistencia (por ejemplo, entecavir o tenofovir) para reducir los niveles de ADN VHB idealmente a niveles indetectables o por lo menos de <2000 UI/mL antes de reanudar la realización de los procedimientos de alto riesgo de exposición. La profilaxis posterior a la exposición debe considerarse después de exposiciones a punciones con agujas u otras exposiciones ocupacionales.

11.10. Poblaciones indígenas

Las poblaciones indígenas son un grupo poblacional especial que consiste de personas que son oriundas de una región y que retienen características sociales, culturales, económicas y políticas que son diferentes de aquellas de las sociedades dominantes en las que viven. Diseminados alrededor del mundo desde el Ártico hasta el Pacífico Sur, son los descendientes –de acuerdo con una definición común- de aquellos que habitaron un país o una región geográfica en el momento en el que llegaron personas de diferentes culturas u orígenes étnicos. También son un grupo con una alta prevalencia de infección por VHB en muchas partes del mundo; este grupo incluye pueblos de Nueva Zelanda y Australia (58–61). Con frecuencia, estos pueblos también están o se sienten excluidos de los servicios de salud, ya que pueden vivir en comunidades remotas lejos de los hospitales y de clínicas bien equipadas, y tienen acceso bajo a la atención médica. Las necesidades de estas comunidades deben considerarse cuando los países planean los programas de tratamiento de la hepatitis y así implementar las recomendaciones de manejo.



12. CONSIDERACIONES DE IMPLEMENTACIÓN PARA PROGRAMAS NACIONALES

12.1. Introducción

La implementación exitosa de las recomendaciones en estas guías y el establecimiento de tamización asequible, los programas de tratamiento y atención en los sectores público y privado para personas con infecciones de hepatitis B (y C) en países de bajos y medianos ingresos dependerá de un proceso bien planeado de adaptación e integración en las estrategias nacionales y en los lineamientos regionales y nacionales relevantes. Hay varias consideraciones clave para las partes interesadas a nivel nacional y para los legisladores, y este capítulo provee un marco de evaluación para ser utilizado por los organizadores a nivel nacional con el fin de identificar qué insumos y sistemas están disponibles en la actualidad, y cuáles áreas requieren inversión adicional. Los seis bloques de construcción para los sistemas de salud identificados por la OMS proveen una base útil. (1). Muchos de los mismos retos ya fueron abordados por programas para TB y TAR, y es probable que enfoques similares sean pertinentes para los programas de hepatitis.

12.2. Principios clave

Los principios clave para mejorar la efectividad y sostenibilidad de los programas de hepatitis incluyen lo siguiente:

1. Consideración de las respuestas nacionales para la atención y el tratamiento de la hepatitis al interior de los contextos más amplios de la salud y del desarrollo, incluyendo el fortalecimiento de los lazos con otros programas de salud y de otra índole (2);
2. Asegurar que se abordan los derechos humanos y los principios de ecuanimidad, igualdad y urgencia que orienten el desarrollo de políticas nacionales de tratamiento, en especial entre ciertas poblaciones;
3. Definir las necesidades de los programas con base en un proceso amplio, incluyente y consultivo;



4. Asegurar los recursos financieros y el apoyo político necesarios que se requieren para implementar estas recomendaciones.

Recuadro 10. Lista de verificación de asuntos clave del sistema de salud

1. Comunicación, liderazgo y apoyo

- ¿Quién será responsable del desarrollo o de la actualización de las guías o protocolos nacionales para el manejo y la monitorización de los pacientes, y de los materiales de entrenamiento para el trabajador de la salud?
- ¿Cómo se comunicarán las recomendaciones a (1) las instituciones donde se presta atención en salud, incluyendo instituciones públicas, sin ánimo de lucro y privadas; (2) trabajadores de la salud; y, (3) otras partes relevantes interesadas, tales como las personas que viven con HBC?
- ¿Quién asumirá la responsabilidad general del apoyo con las partes interesadas tales como los líderes políticos, el personal de la salud y los medios de comunicación?

2. Dotación de personal y recursos humanos

- ¿Cuántos trabajadores de la salud adicionales se necesitarán para implementar las recomendaciones? ¿Qué plantillas de trabajadores de la salud (médicos, funcionarios de la salud, enfermeras, parteras, trabajadores comunitarios de la salud y asistentes de laboratorio) se necesitan y cómo se pueden contratar?
- ¿Cómo puede emplearse la delegación de funciones o compartir las funciones para optimizar los recursos humanos disponibles y ampliar la prestación de los servicios?
- ¿Qué entrenamiento, construcción de capacidad y de habilidades se requieren y para quiénes? ¿Cómo se pueden cumplir y pagar?
- ¿Qué estrategias se pondrán en marcha para hacer seguimiento y apoyar la adherencia a la terapia para toda la vida y la retención en la atención, y recuperar aquellos que se han perdido de la monitorización?

3. Drogas y suministros

- ¿Qué sistemas se requieren para el pronóstico de las necesidades de tratamiento y la consecución de los medicamentos recomendados (tenofovir y/o entecavir) y otros bienes primarios a los mejores precios posibles?
- ¿Se ha desarrollado un plan de transición para eliminar medicamentos sub-óptimos (tales como la lamivudina, telbivudina o adefovir) e introducir el tenofovir y el entecavir?
- ¿Deben reforzarse los sistemas de gestión de los suministros para manejar la mayor demanda de diagnóstico y medicamentos?
- ¿Existe un proceso regulador vigente para aprobar y registrar estos medicamentos y el diagnóstico de manera oportuna? ¿Quién es responsable de gestionarlo?
- ¿Existen sistemas vigentes de control de calidad en laboratorio y de calidad externa que sean plenamente funcionales?
- ¿Las leyes nacionales permiten la compra e importación de todos los bienes necesarios?
- ¿Existen asuntos relacionados con las patentes?

4. Organización del sistema

- ¿Los sistemas de enlaces y remisiones entre los servicios de pruebas y de tratamiento son adecuados?
- ¿Deben integrarse y/o descentralizarse los servicios para apoyar la implementación de las recomendaciones?
- ¿Se han desarrollado planes de acceso a tratamientos en consulta con los gerentes de otros programas pertinentes (ARV, TB, salud materna e infantil, y servicios para la dependencia de los medicamentos)?
- ¿Qué estrategias se implementarán a nivel de las políticas y de la prestación de los servicios para asegurar que las desigualdades posibles en el acceso a la

atención se aborden?

- ¿Qué sistemas estarán vigentes para asegurar que se les dé la prioridad adecuada a las personas más enfermas?
- ¿Qué intervenciones se implementarán para promover y reforzar la adherencia y la retención con respecto a la atención?

4. Infraestructura

- ¿Qué infraestructura adicional (tal como espacio en clínicas, laboratorios, farmacias, áreas administrativas y equipo) se requiere para soportar la implementación? ¿Está disponible a partir de programas existentes de ARV o de otros programas de salud, o se requiere una nueva inversión?
- ¿Qué infraestructura adicional de transporte (tal como vehículos) se necesita?
- ¿Qué infraestructura adicional de comunicación se requiere, incluyendo aquella entre las instituciones de salud, trabajadores de la salud, laboratorios y pacientes?
- ¿Qué programas de entrenamiento y kits se requieren para sustentar los programas de gestión de VHB?

5. Costos

- ¿Cuál es la inversión anual total estimada para la implementación de las nuevas recomendaciones?
- ¿Cuáles son los costos unitarios de:
 - medicamentos antivirales
 - vacunación neonatal y de infantes de VHB
 - pruebas de hepatitis, estadificación y asesoría
 - cuidado general para hepatitis, incluyendo el manejo de la enfermedad hepática avanzada
 - monitorización clínica y de laboratorio

- entrenamiento, orientación, aseguramiento de la calidad y monitorización
- servicios a nivel comunitario?

6. Financiación

- ¿De dónde procederán los fondos, tales como el presupuesto gubernamental, seguridad social o seguros de salud, gastos extras, o fundaciones privadas?
- ¿Qué se hará para movilizar recursos adicionales para cubrir las necesidades estimadas de inversión?
- ¿Qué ahorro potencial de costos puede lograrse a través de economías de escala o sinergia con otras intervenciones y programas?

7. Monitorización y evaluación

- ¿Qué indicadores se necesitan a nivel de las instituciones y de los programas para hacer seguimiento adecuadamente a la cobertura y evaluar el impacto de la terapia antiviral y otras intervenciones? ¿Cuáles son los requisitos de recursos humanos, equipo e infraestructura?
- ¿Los sistemas de monitorización y evaluación son operables entre sí (entre los niveles local y nacional) para evitar la duplicación y asegurar la consistencia?
- ¿Qué sistemas de control de calidad, aseguramiento de la calidad, y mejoramiento de la calidad están vigentes para optimizar la entrega de los servicios?

8. Plan de implementación

- ¿El plan tiene metas y objetivos con tiempos definidos?
- ¿El plan tiene desenlaces específicos?
- ¿El plan identifica claramente los roles y responsabilidad de las diferentes



partes interesadas (tales como el gobierno en los niveles central, provincial y local, organizaciones no gubernamentales, socios técnicos, comunidades y personas con HBC) involucradas en el proceso de ampliación del tratamiento?



Referencias del proceso de adopción

1. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection; World Health Organization; 2015.
2. de la Hoz F, Perez L, de Neira M, Hall AJ. Eight years of hepatitis B vaccination in Colombia with a recombinant vaccine: factors influencing hepatitis B virus infection and effectiveness. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2008 Mar;12(2):183-9. PubMed PMID: 17913535. Epub 2007/10/05. eng.
3. Tanaka J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. *Vaccine*. 2000 Feb 18;18 Suppl 1:S17-9. PubMed PMID: 10683537. Epub 2000/02/23. eng.
4. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2007;45(2):507-39.
5. 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. *Journal of hepatology*. 2006 Oct;45(4):529-38. PubMed PMID: 16879891. Epub 2006/08/02. eng.
6. Diez-Padrisa N, Castellanos LG. Viral hepatitis in Latin America and the Caribbean: a public health challenge. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*. 2013 Oct;34(4):275-81. PubMed PMID: 24301739. Epub 2013/12/05. eng.
7. Zampino R, Boemio A, Sagnelli C, Alessio L, Adinolfi LE, Sagnelli E, et al. Hepatitis B virus burden in developing countries. *World journal of gastroenterology*. 2015 Nov 14;21(42):11941-53. PubMed PMID: 26576083. Pubmed Central PMCID: PMC4641116. Epub 2015/11/18. eng.
8. Sarri G, Westby M, Bermingham S, Hill-Cawthorne G, Thomas H. Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people, and adults: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2013 6/26/2013;346:f3893. doi: 10.1136/bmj.f3893.f3893.
9. The AGREE Research Trust. Instrumento AGREE II. Mayo 2009.



10. Ministerio de Salud y de la Protección Social, Fundación Santafé de Bogotá. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano Versión completa final MARZO DE 2014.

Referencias de la guía completa – Capítulo 4

1. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2007;47(4):598–607.
2. Basar O, Yimaz B, Ekiz F, Ginis Z, Altinbas A, Aktas B, et al. Non-invasive tests in prediction of liver fibrosis in chronic hepatitis B and comparison with post-antiviral treatment results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013;37(2):152–8.
3. Cardoso AC, Carvalho-Filho 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(4):612–21.
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 follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(4):455–65.
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(15-16):453–60.
6. Chan HLY, Wong GLH, Choi PCL, Chan AWH, Chim AML, Yiu KKL, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2009;16(1):36–44.
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 VHB infection and their evaluation. *J Clin Lab Anal*. 2013;27(1):5–11.
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(1):61–6.



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(7):1219–26.
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(3):492–500.
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(4):389–96.
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(6):1013–21.
14. Dogan U, Akin M. AST-platelet ratio index may be a useful marker in the exclusion of cirrhosis in patients with HBC. *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 non-invasive tests for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013;73(4):300–8.
16. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Donato MF, Ronchi G, Conte D, et al. Etiology-related determinants of liver stiffness values in chronic viral hepatitis B or C. *J Hepatol*. 2011;54(4):621–8.
17. Fung J, Lai CL, Cheng C, Wu R, Wong DKH, Yuen MF. Mild-to-moderate elevation of alanine aminotransferase increases liver stiffness measurement by transient elastography in patients with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(3):492–6.
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 non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *J Hepatol*. 2011;54(1):64–71.
19. Ganne-Carrie 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(6):1511–17.
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(11):1738–45.



21. Gui HI, Gao CF, Wang H, Liu XE, Xie Q, Dewaele S, et al. Altered serum N-glycomics in chronic hepatitis B patients. *Liver Int.* 2010;30(2):259–67.
22. Gumusay O, Ozenirler S, Atak A, Sonmez C, Ozkan S, Tuncel AF, et al. Diagnostic potential of serum direct markers and non-invasive fibrosis models in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2013;43(3):228–37.
23. Guzelbulut F, Sezikli M, Akkan-Cetinkaya Z, Yasar B, Ozkara S, Kurdas-Ovunc AO. AST-platelet ratio index in the prediction of significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Turk J Gastroenterol.* 2012;23(4):353–8.
24. Hongbo L, Xiaohui L, Hong K, Wei W, Yong Z. Assessing routine and serum markers of liver fibrosis in HBC patients using parallel and serial interpretation. *Clin Biochem.* 2007;40(8):562–6.
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 (1):22.
26. Kim BK, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK, et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver Int.* 2010;30(4):546–53.
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(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(7):969–76.
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(8):1758–63.
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 B-viral liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(3):267–71.
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 Biomedicine*. 2013;7(5):609–17.

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(1):134–43.

34. Kwok R, Gonzalez-Arce 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(3):278–85.

36. Lemoine M, Shimakawa Y, Goldin R, Khalil M, Lloyd J, Suso P, et al. Validation and comparison of non-invasive markers of liver fibrosis in West-African patients with chronic hepatitis B living in the Gambia. *J Hepatol*. 2014;1:S414–S415.

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(10):916–20.

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(12):930–7.

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(7):569–75.

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(1–2):33–7.

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(4):428–34.

42. Mallet V, Dhalluin-Venier V, Roussin C, Bourliere M, Pettinelli ME, Giry C, et al. The accuracy of the FIB-4 index for the diagnosis of mild fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(4):409–15.

43. Marcellin P, Zioli M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, De Ledinghen V, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2009;29(2):242–7.



44. Miallhes 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 VIH/VHB-coinfected patients. *J Viral Hepat.* 2011;18(1):61–9.
45. Myers RP, Elkashab M, Ma M, Crotty P, Pomier-Layrargues G. Transient elastography for the noninvasive assessment of liver fibrosis: a multicentre Canadian study. *Can J Gastroenterol.* 2010;24(11):661–70.
46. Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2003;39(2):222–30.
47. Ogawa E, Furusyo N, Murata M, Ohnishi H, Toyoda K, Tani H, et al. Longitudinal assessment of liver stiffness by transient elastography for chronic hepatitis B patients treated with nucleoside analog. *Hepatol Res.* 2011;41(12):1178–88.
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(11):1324–34.
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(11):311–14.
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(7):517–24.
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 (FibroTest-ActiTest) in patients infected by hepatitis B virus. *J Viral Hepat.* 2009;16(3):203–13.
52. Raftopoulos SC, George J, Bourliere M, Rossi E, de Boer WB, Jeffrey GP, et al. Comparison of noninvasive models of fibrosis in chronic hepatitis B. *Hepatol Int.* 2012;6(2):457–67.
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 non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2007;13(4):525–31.



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(8):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(4):267–74.
57. Shoaie SD, Sali S, Karamipour M, Riahi E. Non-invasive histologic markers of liver disease in patients with chronic hepatitis B. *Hepat Mon*. 2014;14(2):e14228.
58. Shrivastava R, Sen S, Banerji D, Praharaj AK, Chopra GS, Gill SS. Assessment of non-invasive models for liver fibrosis in chronic hepatitis B virus related liver disease patients in resource-limited settings. *Indian J Pathol Microbiol*. 2013;56(3):196–9.
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;45:340–7.
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:S140–S141.
61. Sokucu S, Gokce S, Gulluoglu M, Aydogan A, Celtik C, Durmaz O. The role of the non-invasive 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(9):699–703.
62. Sporea I, Sirli R, Deleanu A, Tudora A, Popescu A, Curescu M, et al. Liver stiffness measurements in patients with VHB vs VHC chronic hepatitis: a comparative study. *World J Gastroenterol*. 2010;16(38):4832–7.
63. Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danila M. Acoustic radiation force impulse (ARFI)—a new modality for the evaluation of liver fibrosis. *Medicine*. 2010;12(1):26–31.
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(6):430–8.
65. Ucar F, Sezer S, Ginis Z, Ozturk G, Albayrak A, Basar O, et al. APRI, the FIB-4 score, and Forn's index have noninvasive diagnostic value for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(9):1076–81.



66. Uyar C, Akcam FZ, Ciris M, Kaya O, Kockar C, Isler M. Comparison of FibroTest-ActiTest with histopathology in demonstrating fibrosis and necroinflammatory activity in chronic hepatitis B and C. *Indian J Pathol Microbiol.* 2010;53(3):470–5.
67. Vigano M, Paggi S, Lampertico P, Fraquelli M, Massironi S, Ronchi G, et al. Dual cut-off transient elastography to assess liver fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(3):353–62.
68. Wang H, Xue L, Yan R, Zhou Y, Wang MS, Cheng MJ, et al. Comparison of FIB-4 and APRI in Chinese VHB-infected patients with persistently normal ALT and mildly elevated ALT. *J Viral Hepat.* 2013;20(4):e3–e10.
69. Wang Y, Xu MY, Zheng RD, Xian JC, Xu HT, Shi JP, et al. Prediction of significant fibrosis and cirrhosis in hepatitis B e-antigen negative patients with chronic hepatitis B using routine parameters. *Hepatol Res.* 2013;43(5):441–51.
70. Wong GLH, Wong VWS, Choi PCL, Chan AWH, Chan HLY. Development of a non-invasive algorithm with transient elastography (Fibroscan) and serum test formula for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(10):1095–103.
71. Wong GLH, Wong VWS, Choi PCL, Chan AWH, Chim AML, Yiu KKL, et al. Evaluation of alanine transaminase and hepatitis B Virus ADN to predict liver cirrhosis in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B using transient elastography. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(12):3071–81.
72. Wong GLH, Wong VWS, Choi PCL, Chan AWH, Chim AML, Yiu KKL, et al. On-treatment monitoring of liver fibrosis with transient elastography in chronic hepatitis B patients. *Antiviral Ther.* 2011;16(2):165–72.
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(1):360–8.
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 VHB-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(46):7117–21.
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(9):1569–77.



77. Zhu CL, Li WT, Li Y, Gao RT. Serum levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are correlated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Dig Dis*. 2012;13(11):558–63.
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(1):306.
79. Bonnard P, Sombie R, Lescure FX, Bougouma A, Guiard-Schmid JB, Poynard T, et al. Comparison of elastography, serum marker scores, and histology for the assessment of liver fibrosis in hepatitis B virus (VHB)-infected patients in Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;82(3):454–8.
80. Bottero J, Lacombe K, Guechot J, Serfaty L, Miaillhes P, Bonnard P, et al. Performance of 11 biomarkers for liver fibrosis assessment in VIH/VHB co-infected patients. *J Hepatol*. 2009;50(6):1074–83.
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(7):968–73.

Referencias de la guía completa – 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(1):1–10.
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 ADN nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang*. 2001;80:63–71.
3. The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): manual for use in primary care. Geneva: World Health Organization.
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(7):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(2):396–400.



6. Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evans AA. Chronic hepatitis B virus infection and mortality from non-liver causes: results from the Haimen City cohort study. *Int J Epidemiol.* 2005;34(1):132–7.
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 co-infected subjects in VHB endemic area: a community-based 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 ADN level. *J Am Med Assoc.* 2006;295(1):65–73.
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(5):1747–54.
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(12):1636–45.
11. Chen CF, Lee WC, Yang HI, Chang HC, Jen CL, Iloeje UH, et al. Changes in serum levels of ADN VHB and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2011;141(4):1240–8, 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(3):678–86.
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(2):474–82.
14. McMahon BJ, Bulkow L, Simons B, Zhang Y, Negus S, Homan C, et al. Relationship between level of hepatitis B virus ADN and liver disease: a population-based study of hepatitis B e antigen-negative persons with hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(4):701–6.
15. Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(4):628–38.
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(11):1610–14.
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(5):1458–65.



18. Chu CM, Chen YC, Tai DI, Liaw YF. Level of hepatitis B virus ADN in inactive carriers with persistently normal levels of alanine aminotransferase. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(6):535–40.
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(82-83):578–81.
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(5):1193–8.
21. Montazeri G, Rahban M, Mohamadnejad M, Zamani F, Hooshyar A, Fazlolahi A, et al. Liver histology and ADN VHB levels in chronically VHB infected patients with persistently normal alanine aminotransferase. *Arch Iranian Med*. 2010;13(3):193–202.
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(7):e191–e9.
23. Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis EK. Longitudinal changes in serum ADN VHB levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*. 2008;15(6):434–41.
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(6):1859–67.
25. Wong GL, Wong VW. Risk prediction of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in the fue of antiviral therapy. *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6515–22.
26. Ganne-Carrie N, Williams V, Kaddouri H, Trinchet JC, Dziri-Mendil 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(3):335–40.
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(15):2319–27.



28. Krarup H, Andersen S, Madsen PH, Christensen PB, Laursen AL, Bentzen-Petersen 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(12):1484–91.
29. Ribes J, Cleries R, Rubio A, Hernandez JM, Mazzara R, Madoz P, et al. Cofactors associated with liver disease mortality in an HBsAg-positive Mediterranean cohort: 20 years of follow-up. *Int J Cancer.* 2006;119(3):687–94.
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(1):124–30.
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(6):1242–9.
32. Yang HI, Yuen MF, Chan HL, Han KH, Chen PJ, Kim DY, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol.* 2011;12(6):568–74.
33. Chen YC, Chu CM, Liaw YF. Age-specific prognosis following spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2010;51(2):435–44.
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(1):45–52.
35. Seo Y, Yoon S, Truong BX, Kato H, Hamano K, Kato M, et al. Serum hepatitis B virus ADN levels differentiating inactive carriers from patients with chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(7):753–7.
36. Tseng KC, Cheng PN, Wu IC, Chang CK, Chou AL, Liu WC, et al. ADN VHB level as an important determinant of e antigen seroconversion of chronic hepatitis B during adefovir dipivoxil therapy. *Hepatogastroenterology.* 2009;56(91-92):813–18.
37. Chen CJ, Iloeje UH, Yang HI. Long-term outcomes in hepatitis B: the REVEAL-VHB study. *Clin Liver Dis.* 2007;11(4):797–816, viii.
38. Manolakopoulos S, Bethanis S, Koutsounas S, Goulis J, Vlachogiannakos J, Christias E, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil in hepatitis B e antigen-negative patients developing resistance to lamivudina. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(3):266–73.



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 HBeAg-negative carriers. *Liver Int.* 2012;32(5):796–802.
40. Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology.* 2008;134(5):1376–84.
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 antigen-negative chronic hepatitis B. *Clin Nutr.* 2011;30(5):647–52.
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(6):968–73.
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. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol.* 2012;57(1):196–202.
45. Yang R, Gui X, Xiong Y, Gao S, Zhang Y, Deng L, et al. Risk of liver-associated morbidity and mortality in a cohort of VIH and VHB coinfecting Han Chinese. *Infection.* 2011;39(5):427–31.
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(15):1521–31.
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 5-year open-label follow-up study. *Lancet.* 2013;381(9865):468–75.
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(5):1537–47.
49. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2013;58(1):98–107.
50. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing VIH infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013.



Referencias de la guía completa – Capítulo 6

1. Rule AD. Understanding estimated glomerular filtration rate: implications for identifying chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007;16(3):242–9.
2. Dusheiko G. Treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B: interferon or nucleoside analogues. *Liver Int*. 2013;33 (Suppl 1):137–50.
3. Zhao P, Liu W, Zhao J, Guan Q. Comparison of the 48-week efficacy between entecavir and adefovir in HBeAg-positive nucleos(t)ide-naïve Asian patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Virology*. 2011;8(1):75.
4. Liang J, Tang YF, Wu FS, Deng X. Entecavir versus lamivudina for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review. *Pharmazie*. 2012;67(11):883–90.
5. Zhang JC. [De novo combination therapy with lamivudina and adefovir dipivoxil versus entecavir monotherapy for naïve chronic hepatitis B patients with high viral loads]. *Zhong Hua Lin Chuang Gan Ran Bing Xue Za Zhi*.142–4.
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(23):2442–55.
7. Ye XG, Su QM. Effects of entecavir and lamivudina for hepatitis B decompensated cirrhosis: meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6665–78.
8. Peng H, Liu J, Yang M, Tong S, Yin W, Tang H, et al. Efficacy of lamivudina combined with adefovir dipivoxil versus entecavir monotherapy in patients with hepatitis B-associated decompensated cirrhosis: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol*. 2014;52(2):189–200.
9. Snow-Lampart 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(3):763–73.
10. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*. 2009;49(5):1503–14.
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 antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;51(2):422–30.



12. Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol.* 2010;52(6):791–9.
13. 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(7):1264–71.
14. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2013;58(1):98–107.
15. Seto WK, Lam YF, Fung J, Wong DK, Huang FY, Hung IF, et al. Changes of HBsAg and ADN VHB levels in Chinese chronic hepatitis B patients after 5 years of entecavir treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(5):1028–34.
16. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2011;140(1):132–43.
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(9865):468–75.
18. Kitrinos KM, Corsa A, Liu Y, Flaherty J, Snow-Lampart 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(2):434–42.
19. de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology.* 2010;139(6):1934–41.
20. Price H, Dunn D, Pillay D, Bani-Sadr F, de Vries-Sluijs T, Jain MK, et al. Suppression of VHB by tenofovir in VHB/VIH coinfecting patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(7):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(6):2018–26.
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(3):365–72.



23. Akarca US, Ersoz G, Gunsar F, Karasu Z, Saritas E, Yuce G, et al. Interferon-lamivudina combination is no better than lamivudina alone in anti-HBe-positive chronic hepatitis B. *Antiviral Ther.* 2004;9(3):325–34.
24. Barbaro G, Zechini F, Pellicelli AM, Francavilla R, Scotto G, Bacca D, et al. Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudina in combination compared to lamivudina monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial. *J Hepatol.* 2001;35(3):406–11.
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(11):745–54.
26. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudina for HBeAg- positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006;354(10):1001–10.
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(17):1256–63.
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(10):988–92.
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(10):1087–91.
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(2):127–33.
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 lamivudina therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Antiviral Ther.* 2006;11(2):255–61.
32. Fung J, Lai CL, Yuen J, Cheng C, Wu R, Wong DK, et al. Randomized trial of lamivudina versus entecavir in entecavir-treated patients with undetectable hepatitis B virus ADN: outcome at 2 years. *Hepatology.* 2011;53(4):1148–53.
33. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudina for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet.* 2005;365(9454):123–9.



34. Jonas MM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IBJ, Areias JA, Schwarz KB, et al. A double-blind placebo controlled study of lamivudina in children with chronic hepatitis B (HBC): overall efficacy and effect of YMDD variant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33(3):358–70.
35. Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Clinical trial of lamivudina in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2002;346(22):1706–13.
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(6):1863–71.
37. Jonas MM, Little NR, Gardner SD, Alonso EM, Alvarez F, Areias J, et al. Long-term lamivudina treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat.* 2008;15(1):20–7.
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(6):2192–205.
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 long-term adefovir dipivoxil therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(6):578–82.
41. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudina for chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 1998;339(2):61–8.
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(4):513–18.
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)ide-naive patients with chronic hepatitis B (HBC): the BELOW study. *Hepatology.* 2011;54:471A.
44. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. Two-year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudina in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2009;136(2):486–95.



45. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2003;348(9):808–16.
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 (HBC) patients. *J Hepatol.* 2005;42 (Suppl 2):31–2.
47. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Piratvisuth T, et al. Sustained response to peginterferon alfa-2a (40 KDA) (Pegasys) in HBbeAg-negative chronic hepatitis B. One-year follow-up data from a large, randomised multinational study. *J Hepatol.* 2005;42 (Suppl 2):185–6.
48. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2008;48(3):750–8.
49. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane EJ, Krastev Z, de Man RA, et al. Four-year efficacy and safety of tenofovir df treatment in HBeAg-negative and HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B (HBC). *Hepatol Int.* 2011;5(1):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 5-year open-label follow-up study. *Lancet.* 2013;381(9865):468–75.
51. Peters MG, Andersen J, Lynch P, Liu T, Alston-Smith B, Brosgart CL, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and VIH infection: ACTG A5127. *Hepatology.* 2006;44(5):1110–16.
52. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudina-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007;45(2):307–13.
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 12- week randomized exploratory study with patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):1242–7.
54. Zheng MH, Shi KQ, Dai ZJ, Ye C, Chen YP. A 24-week, parallel-group, open-label, randomized clinical trial comparing the early antiviral efficacy of telbivudine and entecavir in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B virus infection in adult Chinese patients. *Clin Ther.* 2010;32(4):649–58.
55. Hepatitis B (chronic): diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults [CG165].



London: National Institute for Health and Care Excellence; 2013.

56. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han K, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/ cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;52(3):886–93.
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(5):1537–47.
58. Hosaka T, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2013;58:98–107.
59. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing VIH infection: recommendations for a public health approach. Geneva: WHO; 2013.
60. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudina in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology*. 1999;30(5):1302–6.
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(6):139–5.

Referencias de la guía completa – Capítulo 7

1. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, et al. Antiviral drug-resistant VHB: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology*. 2007;46(1):254–65.
2. Locarnini S. Primary resistance, multidrug resistance, and cross-resistance pathways in VHB as a consequence of treatment failure. *Hepatol Int*. 2008;2:147–51.
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(2):283–90.
4. Yim HJ, Hussain M, Liu Y, Wong SN, Fung SK, Lok AS. Evolution of multi-drug resistant hepatitis B virus during sequential therapy. *Hepatology*. 2006;44(3):703–12.



5. Lee JM, Park JY, Kim do Y, Nguyen T, Hong SP, Kim SO, et al. Long-term adefovir dipivoxil monotherapy for up to 5 years in lamivudina-resistant chronic hepatitis B. *Antivir Ther.* 2010;15(2):235–41.
6. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudina treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2003;125(6):1714–22.
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 lamivudina. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology.* 1998;27(6):1670–7.
8. Pallier C, Castera L, Soulier A, Hezode C, Nordmann P, Dhumeaux D, et al. Dynamics of hepatitis B virus resistance to lamivudina. *J Virol.* 2006;80(2):643–53.
9. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int.* 2008;2(3):263–83.
10. Leung N. Recent data on treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues. *Hepatol Int.* 2008;2(2):163–78.
11. Chan HL, Wang H, Niu J, Chim AM, Sung JJ. Two-year lamivudina treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: a double-blind, placebo-controlled trial. *Antivir Ther.* 2007;12(3):345–53.
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(15):1521–31.
13. Leung NW, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, et al. Extended lamivudina treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology.* 2001;33(6):1527–32.
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 lamivudina therapy. *Hepatology.* 1999;30(2):567–72.
15. Yeh CT, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Clearance of the original hepatitis B virus YMDD-motif mutants with emergence of distinct lamivudina-resistant mutants during prolonged lamivudina therapy. *Hepatology.* 2000;31(6):1318–26.
16. Huang ZB, Zhao SS, Huang Y, Dai XH, Zhou RR, Yi PP, et al. Comparison of the efficacy of lamivudina plus adefovir versus entecavir in the treatment of lamivudina-resistant chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther.* 2013;35(12):1997–2006.



17. Lim Y-S, Lee J-Y, Lee D, Shim JH, Lee HC, Lee YS, et al. Entecavir plus adefovir in lamivudina-resistant chronic hepatitis B patients who fail lamivudina plus adefovir. *Hepatology*. 2012;6(1):134.
18. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, et al. Entecavir for treatment of lamivudina-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2006;130(7):2039–49.
19. Heo J, Park JY, Lee HJ, Tak WY, Um SH, Kim do Y, et al. A 96-week randomized trial of switching to entecavir in chronic hepatitis B patients with a partial virological response to lamivudina. *Antiviral Ther*. 2012;17:1563–70.
20. Sherman M, Yurdaydin C, Simsek H, Silva M, Liaw YF, Rustgi VK, et al. Entecavir therapy for lamivudina-refractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks. *Hepatology*. 2008;48(1):99–108.
21. Lim Y-S, Lee J-Y, Lee D, Shim JH, Lee HC, Lee YS, et al. Randomized trial of entecavir plus adefovir in patients with lamivudina-resistant chronic hepatitis B who show suboptimal response to lamivudina plus adefovir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(6):2941–7.
22. Huang ZB, Zhao SS, Huang Y, Dai XH, Zhou RR, Yi PP, et al. Comparison of the efficacy of lamivudina plus adefovir versus entecavir in the treatment of lamivudina-resistant chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*. 2013;35(12):1997–2006.
23. Yim HJ, Seo YS, Yoon EL, Kim CW, Lee CD, Park SH, et al. Adding adefovir vs. switching to entecavir for lamivudina-resistant chronic hepatitis B (ACE study): a 2-year follow-up randomized controlled trial. *Liver Int*. 2013;33(2):244–54.
24. Aizawa M, Tsubota A, Fujise K, Sato K, Baba M, Takamatsu M, et al. Overlap/switch to adefovir monotherapy for lamivudina-resistant patients who responded to combination therapy: a pilot controlled study. *Intern Med*. 2010; 49(12):1067–72.
25. Akyildiz M, Gunsar F, Ersoz G, Karasu Z, Ilter T, Batur Y, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudina for three months in patients with lamivudina resistant compensated chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci*. 2007; 52(12):3444–7.
26. Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, Cianciara J, Rizzetto M, Schiff ER, et al. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in lamivudina-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology*. 2005;129(4):1198–209.
27. Hann HW, Dunn SR, Ahn M, Park SY. Question of ALT flare during switch to adefovir from lamivudina: a single center open-label, randomized, safety study. *J Med Virol*. 2010; 82(9):1489–93.



28. Lim Y-S, Lee J-Y, Lee D, Shim JH, Lee HC, Lee YS, et al. Randomized trial of entecavir plus adefovir in patients with lamivudina-resistant chronic hepatitis B who show suboptimal response to lamivudina plus adefovir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(6):2941–7.
29. Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudina in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology*. 2004;126(1):81–90.
30. Peters MG, Hann HH, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudina in patients with lamivudina-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2004; 26(1):91–101.
31. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudina-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45(2):307–13.
32. Vassiliadis TG, Giouleme O, Koumerkeridis G, Koumaras H, Tziomalos K, Patsiaoura K, et al. Adefovir plus lamivudina are more effective than adefovir alone in lamivudina-resistant HBeAg- chronic hepatitis B patients: a 4-year study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25(1):54–60.
33. Hepatitis B (chronic): diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults [CG165].
London: National Institute for Health and Care Excellence; 2013.
34. Thibault V, Aubron-Olivier C, Agut H, Katlama C. Primary infection with a lamivudina-resistant hepatitis B virus. *AIDS*. 2002;16(1):131–3.
35. Lim LG, Aung MO, Seet BL, Tan C, Dan YY, Lee YM, et al. Alanine aminotransferase is an inadequate surrogate marker for detecting lamivudina resistance. *World J Gastroenterol*. 2010;16(37):4691–6.

Referencias de la guía completa – 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(1):1–10.
2. Byun KS, Kwon OS, Kim JH, Yim HJ, Chang YJ, Kim JY, et al. Factors related to post-treatment relapse in chronic hepatitis B patients who lost HBeAg after lamivudina therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(12):1838–42.



3. Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM, Liaw YF. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudina therapy. *Hepatology*. 2003;38(5):1267–73.
4. Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S, Kowdley KV, Willems B, Plisek S, et al. Durability of serologic response after lamivudina treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2003;37(4):748–55.
5. Fung J, Lai CL, Tanaka Y, Mizokami M, Yuen J, Wong DK, et al. The duration of lamivudina therapy for chronic hepatitis B: cessation vs. continuation of treatment after HBeAg seroconversion. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(8):1940–6.
6. Fung SK, Wong F, Hussain M, Lok AS. Sustained response after a 2-year course of lamivudina treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2004;11(5):432–8.
7. Jin YJ, Kim KM, Yoo DJ, Shim JH, Lee HC, Chung YH, et al. Clinical course of chronic hepatitis B patients who were off- treated after lamivudina treatment: analysis of 138 consecutive patients. *Virology*. 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 lamivudina discontinuation. *Dig Dis Sci*. 2009;54(7):1572–7.
9. Kwon JH, Jang JW, Choi JY, Park CH, Yoo SH, Bae SH, et al. Should lamivudina 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(1):34–42.
10. Lee CM, Ong GY, Lu SN, Wang JH, Liao CA, Tung HD, et al. Durability of lamivudina-induced HBeAg seroconversion for chronic hepatitis B patients with acute exacerbation. *J Hepatol*. 2002;37(5):669–74.
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(2):415–21.
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 anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(3):344–52.



13. Paik YH, Kim JK, Kim dY, Park JY, Ahn SH, Han KH, et al. Clinical efficacy of a 24-months course of lamivudina therapy in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B: a long-term prospective study. *J Korean Med Sci.* 2010;25(6):882–7.
14. Ryu SH, Chung YH, Choi MH, Kim JA, Shin JW, Jang MK, et al. Long-term additional lamivudina therapy enhances durability of lamivudina-induced HBeAg loss: a prospective study. *J Hepatol.* 2003;39(4):614–19.
15. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long-term follow-up of patients with anti- HBe/ADN VHB-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudina. *J Hepatol.* 2000;32(2):300–6.
16. Song BC, Suh DJ, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudina therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology.* 2000;32(4 Pt 1):803–6.
17. Wang L, Liu F, Liu YD, Li XY, Wang JB, Zhang ZH, et al. Stringent cessation criterion results in better durability of lamivudina treatment: a prospective clinical study in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat.* 2010;17(4):298–304.
18. Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Bae SH, Choi JY, Choi SW, et al. Long-term results of lamivudina monotherapy in Korean patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: response and relapse rates, and factors related to durability of HBeAg seroconversion. *Intervirol.* 2005;48(6):341–9.
19. Liu F, Wang L, Li XY, Liu YD, Wang JB, Zhang ZH, et al. Poor durability of lamivudina effectiveness despite stringent cessation criteria: a prospective clinical study in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(3):456–60.
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, lamivudina-resistant chronic hepatitis B patients. *Korean J Hepatol.* 2009;15(1):52–8.
21. Jung YK, Yeon JE, Lee KG, Jung ES, Kim JH, Kim JH, et al. Virologic response is not durable after adefovir discontinuation in lamivudina-resistant chronic hepatitis B patients. *Korean J Hepatol.* 2011;17(4):261–7.
22. Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg- negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology.* 2012;143(3):629–36.
23. Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, Hsu CW, Chien RN, Chu CM, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology.* 2013;58(6):1888–96.



24. Shouval D, Lai CL, Chang TT, Cheinquer H, Martin P, Carosi G, et al. Relapse of hepatitis B in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment: the case for continuous antiviral therapy. *J Hepatol.* 2009;50(2):289–95.
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(3):300–4.
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(2):491–8.
27. Song MJ, Song DS, Kim HY, Yoo SH, Bae SH, Choi JY, et al. Durability of viral response after off-treatment in HBeAg positive chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol.* 2012;18(43):6277–83.
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(10):865–70.
29. Fung SK, Andreone P, Han SH, Rajender Reddy K, Regev A, Keeffe EB, et al. Adefovir-resistant hepatitis B can be associated with viral rebound and hepatic decompensation. *J Hepatol.* 2005;43(6):937–43.
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(3):719–27.
31. Chien RN, Lin CH, Liaw YF. The effect of lamivudina therapy in hepatic decompensation during acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2003;38(3):322–7.
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(4):597–9.

Referencias de la guía completa – 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(1):1–10.
2. Andersson KL, Chung RT. Monitoring during and after antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology.* 2009;49 (5 Suppl):S166–S173.



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(5):1458–65.
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(2):483–90.
5. Liang J, Tang YF, Wu FS, Deng X. Entecavir versus lamivudina for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review. *Pharmazie*. 2012;67(11):883–90.
6. Liu H, Wang X, Wan G, Yang Z, Zeng H. Telbivudine versus entecavir for nucleos(t)ide-naïve HBeAg-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Am J Med Sci*. 2014;347(2):131–8.
7. Su QM, Ye XG. Effects of telbivudine and entecavir for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(43):6290–301.
8. Ye XG, Su QM. Effects of entecavir and lamivudina for hepatitis B decompensated cirrhosis: meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6665–78.
9. Heo J, Park JY, Lee HJ, Tak WY, Um SH, Kim DY, et al. A 96-week randomized trial of switching to entecavir in chronic hepatitis B patients with a partial virological response to lamivudina. *Antivir Ther*. 2012;17(8):1563–70.
10. Hyun JJ, Seo YS, Yoon E, Kim TH, Kim DJ, Kang HS, et al. Comparison of the efficacies of lamivudina versus entecavir in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2012;32(4):656–64.
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(7):600–5.
12. Hass HG, Bock T, Nehls O, Kaiser S. Rapid ADN VHB decrease (week 12) is an important prognostic factor for first-line treatment with adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol*. 2009;44(8):871–7.
13. Reijnders JG, Leemans WF, Hansen BE, Pas SD, de Man RA, Schutten M, et al. On-treatment monitoring of adefovir therapy in chronic hepatitis B: virologic response can be assessed at 24 weeks. *J Viral Hepat*. 2009;16(2):113–20.
14. McMahon BJ, Bulkow L, Simons B, Zhang Y, Negus S, Homan C, et al. Relationship between level of hepatitis B virus ADN and liver disease: a population-based study of hepatitis B e antigen-negative persons with hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(4):701–6.



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, 2001–2010. *J Clin Virol.* 2013;58(2):396–400.
16. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol.* 2012;57(1):196–202.
17. 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(6):1859–67.
18. Feld JJ, Ayers M, El-Ashry D, Mazzulli T, Tellier R, Heathcote EJ. Hepatitis B virus ADN prediction rules for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007;46(4):1057–70.
19. Monitoring response to TAR and the diagnosis of treatment failure (Section 7.3). In: Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing VIH infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013.

Referencias de la guía completa – Capítulo 9.2

1. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Snachez-Nino M, Izquierdo M, Poveda J, et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat.* 2011; Article ID 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(3):242–9.
3. Rodriguez-Novoa S, Alvarez E, Labarga P, Soriano V. Renal toxicity associated with tenofovir use. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9(4):545–59.
4. Sax PE, Gallant JE, Klotman PE. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Read.* 2007;17(2):90–2, 9–104, C3.
5. Mateo L, Holgado S, Marinoso ML, Perez-Andres R, Bonjoch A, Romeu J, et al. Hypophosphatemic osteomalacia induced by tenofovir in VIH-infected patients. *Clin Rheumatol.* 2014;May 3. [Epub ahead of print]



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(7):825–31.
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(5):554–61.
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 antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *J Am Med Assoc*. 2004;292(2):191–201.
9. Pradat P, Le Pogam MA, Okon JB, Trolliet P, Mialhes P, Brochier C, et al. Evolution of glomerular filtration rate in VIH-infected, VIH-VHB-coinfected and VHB-infected patients receiving tenofovir disoproxil fumarate. *J Viral Hepat*. 2013;20(9):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 VIH infection. *AIDS*. 2012;26(7):867–75.
11. Tourret J, Deray G, Isnard-Bagnis C. Tenofovir effect on the kidneys of VIH-infected patients: a double-edged sword? *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(10):1519–27.
12. Pushpakom SP, Liptrott NJ, Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V, Albalater M, et al. Genetic variants of ABCC10, a novel tenofovir transporter, are associated with kidney tubular dysfunction. *J Infect Dis*. 2011;204(1):145–53.
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(2):169–74.
14. Mocroft A, Neuhaus J, Peters L, Ryom L, Bickel M, Grint D, et al. Hepatitis B and C co-infection are independent predictors of progressive kidney disease in VIH-positive, antiretroviral-treated adults. *PLoS One*. 2012;7(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 VIH-Infected adults. *Clin Infect Dis*. 2014;59(12):1757–60.
16. Petersen J, Heyne R, Mauss S, Schlaak J, Schiffelholz W, Eisenbach C. Effectiveness of tenofovir for chronic hepatitis B in field practice – 2-year interim results from the prospective German Multicenter Non-Interventional Study (GEMINIS). *J Hepatol*. 2013(58):S313.



17. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2011;140(1):132–43.
18. Lampertico P, Soffredini R, Viganò M, Yurdaydin C, Idilman R, Papatheodoridis GV. 2-year effectiveness and safety of tenofovir in 302 NUC-naive patients with chronic hepatitis B: a multicentre European study in clinical practice. *Dig Liver Dis*. 2012;44(Suppl 1):S16–S17.
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 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013;381(9865):468–75.
20. Liaw YF, Sheen IS, Lee CM, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing WF, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/ TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology*. 2011;53(1):62–72.
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(3):e89789.
22. de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaier HL, Prins JM, Pas SD, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1934–41.
23. Stohr W, Reid A, Walker S, Ssali F, Munderi P, Mambule I, et al. Glomerular dysfunction and associated risk factors over 4–5 years following antiretroviral therapy initiation in Africa. *Antiviral Ther*. 2011;16:1011–20.
24. Seto WK, Liu K, Wong DK, Fung J, Huang FY, Hung IF, et al. Patterns of hepatitis B surface antigen decline and ADN VHB suppression in Asian treatment-experienced chronic hepatitis B patients after three years of tenofovir treatment. *J Hepatol*. 2013;59(4):709–16.
25. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han K, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/ cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;52(3):886–93.
26. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naive patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*. 2009;49(5):1503–14.
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(5):933–44.



28. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2013;58(1):98–107.
29. Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol*. 2010;52(6):791–9.
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(7):1264–71.
31. Seto WK, Lam YF, Fung J, Wong DK, Huang FY, Hung IF, et al. Changes of HBsAg and ADN VHB levels in Chinese chronic hepatitis B patients after 5 years of entecavir treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(5):1028–34.
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 (HBC): the BELOW study. *Hepatology*. 2011;54:471A.
33. Naicker S. End-stage renal disease in sub-Saharan and South Africa. *Kidney Int Suppl*. 2003(83):S119–22.
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(6):2018–26.
35. Bonjoch A, Echeverria P, Perez-Alvarez N, Puig J, Estany C, Ciotet B, et al. High rate of reversibility of renal damage in a cohort of VIH-infected patients receiving tenofovir-containing antiretroviral therapy. *Antiviral Res*. 2012;96(1):65–9.
36. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing VIH infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013.

Referencias de la guía completa – 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(9859):2095–128.



2. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130(7):417–22.
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(4):204–9.
4. Yang B, Zhang B, Tang Z, Yang B, Zhang B, Tang Z. [Randomized controlled prospective study of secondary prevention for primary liver cancer]. [Chinese]. *Chung-Hua i Hsueh Tsa Chih [Chinese Medical Journal]*. 1999;79(12):887–9.
5. Yang B, Zhang B, Xu Y, Yang B, Zhang B, Xu Y. [A prospective study of early detection for primary liver cancer]. [Chinese]. *Chung-Hua Chung Liu Tsa Chih [Chinese Journal of Oncology]*. 1996;18(6):442–4.
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(6):357–60.
7. Zhang B, Yang B. [Evaluation of surveillance for high-risk population of liver cancer in Shanghai]. *Zhong Guo Zhong Liu*. 2001;10:199–203.
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 15-year prospective study. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(6):538–44.
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(1):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(2):432–8.
11. Gounder BP. Comparing the cost of screening for hepatocellular carcinoma in persons with chronic hepatitis B virus infection by ultrasound alone versus a two-step approach using alpha-fetoprotein followed by ultrasound. *Hepatology*. 2013;58 (Suppl.1):388A–9A.
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:iii–135.
14. Aghoram R, Cai P, Dickinson JA, Aghoram R, Cai P, Dickinson JA. Alpha-foetoprotein and/or liver ultrasonography for screening of hepatocellular carcinoma in patients with chronic



hepatitis B. [Review][Update of 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 16-year population-based study. *Hepatology*. 2000;32(4 Pt 1):842–6.

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(4):261–9.

17. Tong MJ, Sun HE, Hsien C, Lu DS. Surveillance for hepatocellular carcinoma improves survival in Asian-American patients with hepatitis B: results from a community-based clinic. *Dig Dis Sci*. 2010;55:826–35.

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(5):317–25.

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 liver-related death. *Gastroenterology*. 2010;138(5):1747–54.

20. Chen CF, Lee WC, Yang HI, Chang HC, Jen CL, Iloeje UH, et al. Changes in serum levels of ADN VHB and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1240–8.

21. Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(4):628–38.

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 ADN level. *J Am Med Assoc*. 2006;295(1):65–73.

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(12):1636–45.

24. 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(7):e191–e199.

25. Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, Cholongitas E, Manesis EK. Longitudinal changes in serum ADN VHB levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*. 2008;15(6):434–41.



26. Wong GL, Wong VW. Risk prediction of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in the face of antiviral therapy. *World J Gastroenterol.* 2013;19(39):6515–22.
27. 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(6):1859–67.
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(11):1610–14.
29. Ribes J, Cleries R, Rubio A, Hernandez JM, Mazzara R, Madoz P, et al. Cofactors associated with liver disease mortality in an HBsAg-positive Mediterranean cohort: 20 years of follow-up. *Int J Cancer.* 2006;119(3):687–94.
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(1):124–30.
31. 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(15):2319–27.
32. Yang R, Gui X, Xiong Y, Gao S, Zhang Y, Deng L, et al. Risk of liver-associated morbidity and mortality in a cohort of VIH and VHB coinfecting Han Chinese. *Infection.* 2011;39(5):427–31.
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(7):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 (REACH-B): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol.* 2011;12(6):568–74.
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(1):80–8.
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(10):1660–5.



37. Sherman M. Does hepatitis B treatment reduce the incidence of hepatocellular carcinoma? *Hepatology*. 2013;58(1):18–20.

Referencias de la guía completa – Capítulo 10

1. WHO. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;84:405–20.
2. Dumolard L. Implementation of newborn hepatitis B vaccination - worldwide, 2006. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep*. 2008;57:1249–52.
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(6):456–61.
4. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing VIH infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 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(6):1329–39.
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(15):1201–8.
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(8359):1099–102.
8. Chen DS. Toward the elimination and eradication of hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(1):19–25.
9. Chen DS. Hepatitis B vaccination: the key towards elimination and eradication of hepatitis B. *J Hepatol*. 2009;50(4):805–16.
10. del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA, Heijntink RA, Hop WC, Gerards LJ, et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982–1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine*. 1997;15(15):1624–30.



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 case-control study. *J Med Virol.* 2002;67(1):20-6.
12. Li XM, Yang YB, Hou HY, Shi ZJ, Shen HM, Teng BQ, et al. Interruption of VHB intrauterine transmission: a clinical study. *World J Gastroenterol.* 2003;9(7):1501-3.
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(4):294-7.
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(6):1418-23.
15. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Benifla JL, Burgard M, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of VIH-1. *JAMA.* 2001;285(16):2083-93.
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(2):94-103.
17. Yang S, Liu M, Wang L. [Effect of high viral hepatitis B virus ADN loads on vertical transmission of hepatitis B virus in late- pregnant women]. *Zhonghua fu chan ke za zhi.* 2008;43:329-31.
18. Zhang YF. The clinical observation of effect of lamivudina on interrupting mother to infant transmission of chronic VHB on 50 mothers. *J Prat Obstet Gynecol.* 2010;26:367-8.
19. Shi ZJ, Li XM, Yang YB, Ma L, editors. Clinical research on the interruption of mother to child transmission of VHB- a randomized, double-blind, placebo-control study. *Unite for Site 6th Annual Global Health Conference, New Haven (CT): Yale University; 2009.*
20. Guo YZ, Li SX, Ge SL, Wang JH. Effect of lamivudina treatment combined with active-passive immunization on interrupting mother to infant transmission of VHB. *Clin Focus.* 2008;23:1730-1.
21. Xiang GJ, Sun JW, Jiang SQ, Hu XB, Qu AL. Evaluation of therapeutic effect in VHB vertical transmission by lamivudina treatment combined with active-passive immunization for pregnant women. *Chinese Prac Med.* 2007;2:14-16.
22. Feng HF, Zhang SF. Effect on interruption of hepatitis B virus vertical transmission by lamivudina. *J Appl Clin Pediatr.* 2007;22:1019-20.



23. Li WF, Jiang R, Wei Z, Li Y. Clinical effect and safety of lamivudina in interruption of chronic VHB maternal to infant transmission. *Chin Hepatol*. 2006;11:106–7.
24. Han ZH, Chen YH, Li LW, Sun XW, Sun YG, Zhao H, et al. Effect and safety of preventing VHB vertical transmission by lamivudina 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 lamivudina in interruption of VHB intrauterine infection. *Clin Med Chin*. 2005;21:77–8.
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 VHB]. [Chinese]. *Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih*. 2012;20(9):703–4.
27. Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, et al. A prospective and open-label 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(6):1215–21.
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]. [Chinese]. *Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih*. 2012;20(3):201–5.
29. Han G-RZ. 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 (Suppl. 1):58.
30. Jiang HX, Han GR, Wang CM, Ji Y. [Maternal–fetal outcomes of lamivudina treatment administered during late pregnancy to highly viremic mothers with HBeAg+ chronic hepatitis B]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2012;20(12):888–91.
31. Liu YW. Early application of telbivudine to block pregnant mother with high viral load of chronic VHB to child transmission. *Hepatology*. 2013;58 (Suppl. 1):664A.
32. Pan CZ. Real world data on the efficacy and safety of telbivudine (LDT) or lamivudina (LAM) use in late pregnancy for the prevention of perinatal transmission (VT) of hepatitis B virus (VHB) to the infants. *Hepatology*. 2012;56 (Suppl. 1):345A.
33. Tan PKC. Lamivudine in pregnancy: impact on hepatitis B flares and HBeAg seroconversion post partum. *Hepatology*. 2012;56 (Suppl. 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 (Suppl. 1):660A–1A.
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 open-labeled study. *Hepatology*. 2011;54:1017A.
36. Yi WL. The efficacy of lamivudina use in the second vs. third trimester of pregnancy in preventing vertical transmission of VHB in highly viremic mothers. *Hepatology*. 2013;58 (Suppl. 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 lamivudina to stop the vertical transmission of hepatitis B virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(9):2211–18.
38. Yuen LA. Short duration of lamivudina for prevention of VHB transmission in pregnancy: lack of potency and selection of resistance mutations. *Hepatology*. 2013;58 (Suppl. 1):699A.
39. Zhang LJ, Wang L. [Blocking intrauterine infection by telbivudine in pregnant chronic hepatitis B patients]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi [Chinese Journal of Hepatology]*. 2009;17:561–3.
40. Zhou YJ, Zheng JL, Pan HJ, Jiang S. [Efficacy and safety of telbivudine in pregnant chronic hepatitis B patients]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi [Chinese Journal of Hepatology]*. 2011;19:861–2.
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(3):502–7.
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(5):520–6.
43. Chen XQ, Yao ZC, Wu LP, Chen MC, Zhang YP, Wu Y. Clinical study on telbivudine in preventing mother-to-infant VHB transmission during the late pregnancy. *J Clin Hepatol*. 2011;27:1282–4.
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;4:259–61.



45. Cao MK, Han GR, Jiang HX, Sun M, Wang CM. Effect of telbivudine treatment on placenta VHB infection pregnant women with HBeAg+ ADN VHB high titer. *Jiangsu Med J.* 2011;37:419–21.
46. Zhang YF, Hu YH. [Efficacy and safety of telbivudine in preventing mother-to-infant VHB transmission]. *ADRJ.* 2010;12:157–9.
47. Nayeri UA, Werner EF, Han CS, Pettker CM, Funai EF, Thung SF, et al. Antenatal lamivudina to reduce perinatal hepatitis B transmission: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(3):231–7.
48. Tsai PJS. Cost effectiveness of antiviral therapies in the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus (VHB) in highly viremic women. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210 (1 Suppl):S229–S230.
49. Hung HF, Chen HH. Cost-effectiveness analysis of prophylactic Lamivudine use in preventing vertical transmission of hepatitis B virus infection. *Pharmacoeconomics.* 2011;29(12):1063–73.
50. Unal ER, Lazenby GB, Lintzenich AE, Simpson KN, Newman R, Goetzl L. Cost-effectiveness of maternal treatment to prevent perinatal hepatitis B virus transmission. *Obstet Gynecol.* 2011;118(3):655–62.
51. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang Z-Q, Li M, et al. Efficacy and safety of lamivudina in late pregnancy for the prevention of mother-child transmission of hepatitis B: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Hepatology.* 2004;40 (4 Suppl 1):272A–273A.
52. Yu M, Jiang Q, Ji Y, Jiang H, Wu K, Ju L. A study of antiviral therapy with lamivudina beginning in the second or last trimester of pregnancy in preventing vertical transmission of hepatitis B virus. *J Hepatol.* 2011;54:S304–S305.
53. Han L, Zhang HW, Xie JX, Zhang Q, Wang HY, Cao GW. A meta-analysis of lamivudina for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol.* 2011;17(38):4321–33.
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 meta-analysis. *Ann Saudi Med.* 2013;33(2):169–76.
55. Zhang H, Pan CQ, Pang Q, Tian R, Yan M, Liu X. Telbivudine or lamivudina use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice. *Hepatology.* 2014;60(2):468–76.



56. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing VIH infection: recommendations for a public health approach: web annexes. Geneva: World Health Organization; 2013. (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes/en/>, accessed 13 February 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(5):953–9.
58. Siberry G, Williams PL, Mendez H, Seage GR 33rd, Jacobson DL, Hazra R, et al.; Pediatric VIH/AIDS Cohort Study (PHACS). Safety of tenofovir use during pregnancy: early growth outcomes in VIH-exposed uninfected infants. *AIDS.* 2012;26(9):1151–9.
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 VIH-uninfected children born to VIH-infected mothers. *Antivir Ther.* 2011;16(8):1259–66.
60. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol.* 2002;99(6):1049–52.
61. Hill JB, Sheffield JS, Zeeman GG, Wendel GD, Jr. Hepatotoxicity with antiretroviral treatment of pregnant women. *Obstet Gynecol.* 2001;98(5 Pt 2):909–11.
62. Johnson MA, Moore KH, Yuen GJ, Bye A, Pakes GE. Clinical pharmacokinetics of lamivudina. *Clin Pharmacokinet.* 1999;36(1):41–66.
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(15):2305–6.
64. Rawal BK, Parida S, Watkins RP, Ghosh P, Smith H. Symptomatic reactivation of hepatitis B in pregnancy. *Lancet.* 1991;337(8737):364.
65. WHO guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization; 2014.
66. The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): manual for use in primary care. Geneva: World Health Organization.
67. WHO guidelines on hand hygiene in health care. Geneva: World Health Organization; 2009.



68. Standard precautions in health care: Aide memoire. Geneva: World Health Organization; 2007.
69. WHO best practices for injections and related procedures toolkit. Geneva: World Health Organization; 2010.
70. WHO, UNODC, UNAIDS. Technical guide for countries to set targets for universal access to VIH prevention, treatment and care for injecting drug users. 2012 Revision. Geneva: World Health Organization; 2012.
71. Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Geneva: World Health Organization; 2012.
72. Prevention and treatment of VIH and other sexually transmitted infections among men who have sex with men and transgender people. Geneva: World Health Organization, Department of VIH/AIDS; 2011.
73. Prevention and treatment of VIH and other sexually transmitted infections for sex workers in low- and middle-income countries: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2012.

Referencias de la guía completa – Capítulo 11

1. Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of VIH and hepatitis B co-infection in Asia and Africa. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(6):402–9.
2. Easterbrook P, Sands A, Harmanci H. Challenges and priorities in the management of VIH/VHB and VIH/VHC coinfection in resource-limited settings. *Semin Liver Dis*. 2012;32(2):147–57.
3. Colin JF, Cazals-Hatem D, Lorient MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Auperin A, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology*. 1999;29(4):1306–10.



4. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis B and VIH: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*. 2005;19(6):593–601.
5. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, Donato F, Zaltron S, Putzolu V, et al. Mortality for liver disease in patients with VIH infection: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;24(3):211–17.
6. Hawkins C, Christian B, Ye J, Nagu T, Aris E, Chalamilla G, et al. Prevalence of hepatitis B co-infection and response to antiretroviral therapy among VIH-infected patients in Tanzania. *AIDS*. 2013;27(6):919–27.
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 VIH cohort study. *J Infect Dis*. 2013;208(9):1454–8.
8. Zollner B, Petersen J, Puchhammer-Stockl E, Kletzmayer J, Sterneck M, Fischer L, et al. Viral features of lamivudina resistant hepatitis B genotypes A and D. *Hepatology*. 2004;39(1):42–50.
9. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudina in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology*. 1999;30(5):1302–6.
10. Nunez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology*. 2010;52(3):1143–55.
11. Labarga P, Soriano V, Vispo ME, Pinilla J, Martin-Carbonero L, Castellares C, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in VIH-infected patients. *J Infect Dis*. 2007;196(5):670–6.
12. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in VIH-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med*. 2000;133(6):447–54.
13. Shelburne SA, 3rd, Hamill RJ, Rodriguez-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(3):213–27.
14. Lacombe K, Rockstroh J. VIH and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut*. 2012;61:47–58.



15. Ni JD, Xiong YZ, Wang XJ, Xiu LC. Does increased hepatitis B vaccination dose lead to a better immune response in VIH- infected patients than standard dose vaccination: a meta-analysis? *Int J STD AIDS*. 2013;24(2):117–22.
16. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing VIH infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 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 co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1934–41.
18. Plaza Z, Aguilera, A, Mena A, Vispo, E, Sierra-Enguita R, Tome S, et al. Influence of VIH infection on response to tenofovir in patients with chronic hepatitis B. *AIDS*. 2013;27(14):2219–24.
19. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011;378(9785):73–85.
20. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat*. 2010;17(11):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(5):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(8305):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(3):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(5 Pt 1):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(1):4–7.
26. Le Gal F, Gordien E, Affolabi D, Hanslik T, Alloui C, Deny P, et al. Quantification of hepatitis delta virus ARN 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(5):2363–9.
27. Richmann DD WR, Hayden FG, Eds. *Clinical virology: Hepatitis delta virus*. Washington DC: ASM Press; 2002:1227–40.



28. Yamashiro T, Nagayama K, Enomoto N, Watanabe H, Miyagi T, Nakasone H, et al. Quantitation of the level of hepatitis delta virus ARN in serum, by real-time polymerase chain reaction--and its possible correlation with the clinical stage of liver disease. *J Infect Dis.* 2004;189(7):1151–7.
29. Farci P. Treatment of chronic hepatitis D: new advances, old challenges. *Hepatology.* 2006;44(3):536–9.
30. Niro GA, Rosina F, Rizzetto M. Treatment of hepatitis D. *J Viral Hepat.* 2005;12(1):2-9.
31. Di Marco V, Giacchino R, Timitilli A, Bortolotti F, Crivellaro C, Calzia R, et al. Long-term interferon-alpha treatment of children with chronic hepatitis delta: a multicentre study. *J Viral Hepat.* 1996;3(3):123–8.
32. Dalekos GN, Galanakis E, Zervou E, Tzoufi M, Lapatsanis PD, Tsianos EV. Interferon-alpha treatment of children with chronic hepatitis D virus infection: the Greek experience. *Hepatogastroenterology.* 2000;47(34):1072–6.
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(2):546–9.
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(5):1529–33.
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(11):783–91.
37. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(4):512–20.
38. Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, Berg T, Zeuzem S, Arnold J, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: a prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha 2b and ribavirin in patients with VHB/VHC co- infection. *J Hepatol.* 2008;49(5):688–94.



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(3):568–76.
40. Zhou J, Dore GJ, Zhang F, Lim PL, Chen YM; TREAT Asia VIH Observational Database. Hepatitis B and C virus coinfection in The TREAT Asia VIH Observational Database. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(9):1510–18.
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(7):931–4.
42. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization; 2014.
43. Getahun H, Gunneberg C, Sculier D, Verster A, Raviglione M. Tuberculosis and VIH in people who inject drugs: evidence for action for tuberculosis, VIH, prison and harm reduction services. *Curr Opin VIH AIDS*. 2012;7(4):345–53.
44. Getahun H, Baddeley A, Raviglione M. Managing tuberculosis in people who use and inject illicit drugs. *Bull World Health Organ*. 2013;91(2):154–6.
45. Blal CA, Passos SRL, Horn C, Georg I, Bonecini-Almeida MG, Rolla VC, et al. High prevalence of hepatitis B virus infection among tuberculosis patients with and without VIH in Rio de Janeiro, Brazil. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:41–3.
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(5):1198–203.
47. Sirinak C, Kittikraisak W, Pinjeesekikul D, Charusuntornsri P, Luanloed P, Srisuwannvilai L, et al. Viral hepatitis and VIH- 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 co- infection in individuals infected with human immunodeficiency virus and effect of anti-tuberculosis drugs on liver function. *J Postgrad Med*. 2006;52:92–6.
49. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology*. 1987;92(6):1844–50.
50. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, et al. Safety and efficacy of lamivudina in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat*. 2006;13(4):256–63.



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(4):544–53.
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(6):2192–205.
54. Jonas MM, Little NR, Gardner SD, International Pediatric Lamivudine Investigator G. Long-term lamivudina treatment of children with chronic hepatitis B: durability of therapeutic responses and safety. *J Viral Hepat.* 2008;15(1):20–7.
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(6):1863–71.
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(4):512–17.
57. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84:405–20.
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 meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2013;13:403.
59. Batham A. Systematic review and meta-analysis of prevalence of hepatitis B in India. *Indian Pediatr.* 2007;44:663–74.
60. Scott JD. Chronic liver disease in aboriginal North Americans. *World J Gastroenterol.* 2008;14(29):4607–15.
61. McMahon BJ. Viral hepatitis in the Arctic. *Int J Circumpolar Health.* 2004;63(suppl 2):41–8.



1. Monitoring the building blocks of health systems: a handbook of indicators and their measurement strategies. Geneva: World Health Organization; 2010.
2. A framework for national health policies, strategies and plans. Geneva: World Health Organization; 2010.



ANEXOS

ANEXO 1. Declaración de conflictos de interés

Esta declaración fue realizada específicamente en el inicio de las actividades de la adopción de la guía y en las reuniones de consenso para la formulación de las recomendaciones. Se empleó el formato para la declaración de intereses sugerido por la Guía Metodológica, que incluye la declaración de intereses económicos personales, personales de un familiar, económicos no personales o no económicos personales.

Adicional a estos requisitos, los participantes enviaron la hoja de vida actualizada, excepto los representantes de pacientes y cuidadores en quienes no aplica.

Las declaraciones de conflictos de intereses fueron analizadas por un comité conformado para tal fin el cual emitió una calificación sobre los potenciales conflictos estableciendo si corresponden a conflictos inexistentes, probables o confirmados

Según el reglamento de inhabilidades e incompatibilidades y conflictos de intereses del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS -, la clasificación supone:

Categoría	Definición	Implicación
A	Identifica el conflicto como INEXISTENTE. Esta condición ocurre cuando la persona no declara ningún interés particular o cuando se declara algún interés que no guarda ninguna relación con el tema en discusión o en deliberación.	Se permite la participación de la persona en la totalidad de las actividades para las que fue convocada o requerida
B	Identifica el conflicto como PROBABLE. Esta condición ocurre cuando la persona declara un interés particular que, a consideración del comité, podría afectar la independencia de la persona de alguna manera, pero que no le impide completamente su participación en algunas etapas del proceso	Se permite una participación limitada en los procesos en los que se identifique que su participación no estará afectada por el conflicto.

Categoría	Definición	Implicación
C	Identifica el conflicto como CONFIRMADO. Esta situación ocurre cuando el comité identifica un claro conflicto de los intereses de la persona con el proceso en cuestión.	No se permite la participación de la persona en el desarrollo de una temática específica debido a la naturaleza de sus intereses.

El proceso de evaluación de conflictos de interés se llevó a cabo para todos los miembros del grupo de adopción y los participantes en el panel de expertos, quienes completaron su componente ético haciendo entrega del formato de declaración de conflicto de intereses acompañado de la hoja de vida respectiva.

Grupo de adopción

Expertos metodológicos

Nombre	Entidad	Calificación
Ángela Viviana Pérez (AP)	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, Médica magister en epidemiología clínica, especialista en epidemiología general, especialista en gestión de salud pública y seguridad social	A
Carlos Eduardo Pinzón Flórez (CP)	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, Médico, magister en epidemiología clínica, doctor en Salud Pública con área de concentración en Sistemas de Salud	A
Fabio Alexander Sierra Matamoros	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, Psicólogo, magister en epidemiología clínica	A
Juan Camilo Fuentes Pachón (JF)	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, Médico, magister en Salud y seguridad del trabajo	A
Carolina Castillo Cañón (CC)	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, Enfermera, especialista en epidemiología general	A



Nombre	Entidad	Calificación
Paola Avellaneda	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, Economista	A

Expertos Temáticos

Nombre	Especialidad / Entidad	Calificación
Carlos Álvarez	Médico Infectólogo, magister epidemiología clínica. Clínicas Colsanitas S.A, Profesor titular, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.	A
Juan Mauricio Pardo	Médico, especialista en medicina, especialista en medicina crítica y cuidado intensivo y especialista en filosofía, Hospital Universitario Mayor Mederi.	A
Mauricio Orrego Beltrán	Médico, especialista en medicina interna, fellowship en hepatología y trasplante de hígado, fellowship en gastroenterología y endoscopia, Salud Sura Industriales, Consultor Privado	A

Panel de expertos

Nombre	Especialidad / Entidad	Calificación
Sandra Valderrama Beltrán	Vicepresidente de la Asociación Colombiana de Infectología, Médico-Cirujano, Especialista en Infectología, Magister en Ciencias Médicas con mención en Infecciones Intrahospitalarias y Epidemiología Hospitalaria.	A
Juan Carlos Restrepo	Presidente de la Asociación Colombiana de Hepatología, Médico-Cirujano, Especialista en Medicina Interna, Maestría en Trasplante de Órganos y tejidos, PhD) Biopatología en Medicina	A



Nombre	Especialidad / Entidad	Calificación
	(Enfermedades Hepáticas y Gastroenterológicas), Especialista en Hepatología Clínica.	
Yanette Suarez Quintero	Asociación Colombiana de Hepatología, Médica Gastroenteróloga y Hepatóloga.	A
Mónica Tapias	Médico Cirujano, especialista en medicina interna, Fellow Ship en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático. Asociación Colombiana de Hepatología	A
Luis Guillermo Toro	Médico cirujano, especialista en medicina interna, subespecialista en hepatología clínica y trasplante hepático.	A
Iván Zuluaga de León	Médico General, especialista en administración hospitalaria, especialista en medicina interna, especialista en infectología.	A
Álvaro Serrano Sepúlveda	Asociación Colombiana de Enfermos Hepáticos y Renales-Paciente	A
Myriam Peraza Salazar	Paciente de la Asociación de Enfermedades Hepáticas	A
Manuel Gutiérrez	Paciente de la Asociación de Enfermedades Hepáticas	A
Víctor Hugo Forero	Director de Investigaciones de la Clínica Juan N Corpas, Médico Cirujano, Especialista en Medicina Familiar Integral, Especialista en Gerencia en Salud, Master en Epidemiología.	A
Mauricio Orrego	Médico Cirujano, especialista en medicina interna, fellowship posdoctoral Gastroenterología y Hepatología y Trasplante Hepático.	A
Nohora Villalobos	Enfermera, especialista en epidemiología.-	A



Nombre	Especialidad / Entidad	Calificación
	Hospital de suba ESE II nivel Salud Pública.	
Iván Cárdenas	Profesional especializado del Ministerio de Salud y Protección Social	Observador
Carmen Elisa Ojeda	Profesional especializado del Ministerio de Salud y Protección Social	Observador
Carolina Peralta	Consultora-Ministerio de salud y protección social y OPS	Observador
Cielo Yaneth Ríos Hincapié	Profesional especializado del Ministerio de Salud y Protección Social/SET	Observador
Milton Cardozo Cruz	Consultor-Ministerio de salud y protección social y OPS	Observador



ANEXO 2. Fuentes para la búsqueda de GPC

Fuentes de Guías de Práctica Clínica

Tipo de fuente	Fuente	Dirección electrónica
Organismos recopiladores de Guías	NGC, National Guideline Clearinghouse	http://www.guideline.gov/
	GIN (Guideline International	http://www.g-i-n.net/
	CISMeF, Catalogageetl'IndexationdesSites M édicauX	http://www.chu-rouen.fr/cismef/
	GermanAgency for Quality in Medicine	www.aeqz.de/
Organismos que producen GPC	NZGG (New Zeland Guidelines Group)	http://www.nzgg.org.nz
	NICE (National Institute for Clinical Excell ence)	www.nice.org.uk/Guidance/Topic
	SIGN (Scottish Intercollegiate Network)	http://www.sign.ac.uk/
Guías de práctica Clínica nacionales o iberoamericanas.	Guia Salud:	http://www.guiasalud.es/home.asp
	Redsalud	http://www.redsalud.gov.cl/gesauge/ges_descargas.html
	Cenetec	www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html
Bases de datos generales	PubMed:	http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi
	Medline	HTTP://WWW.NCBI.NIH.GOV
	EMBASE	http://www.embase.com/



Tipo de fuente	Fuente	Dirección electrónica
	TripDatabase	http://www.tripdatabase.com/index.html

Fuentes opcionales para búsqueda complementaria de Guías de Práctica Clínica

Tipo de fuente	Fuente	Dirección electrónica
Organismos recopiladores de Guías	NeLH, National Electronic Library for Health:	http://www.nelh.nhs.uk/clinical_evidence.asp
	CMA Infobase, Canadian Medical Association:	http://www.cma.ca/index.cfm/ci_id/54316/la_id/1.htm
Organismos que producen GPC	NHMRC, National Health and Medical Research Council:	http://nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm
	ICSI, Institute for Clinical Systems Improvement:	http://www.icsi.org/guidelines_and_more/
	AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality:	http://www.ahrq.gov/clinic/cpg_online.htm#Products
	ACP, American College of Physicians:	http://www.acponline.org/clinical_information/guidelines/
	ESC, European Society of Cardiology:	http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-



ANEXO 3. Estrategias de Búsqueda

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE (incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	14/12/2015
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 Guideline [Publication Type] #2 Guideline as Topic[MeSH] #3 Practice Guideline [Publication Type] #5 #1 OR #2 OR #3 149455 #6 Hepatitis B [MeSH] #7 Hepatitis B, Chronic [MeSH] #8 #5 OR #6 48236 #9 #4 AND #8 706 #9 limit published in the last 3 years
Referencias identificadas	108

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	14/12/2015
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 guideline as topic #2 practice guideline/EXP #3 recommend* AND [embase]/lim AND [2009- 2011]/py #4 #1 OR #2 OR #3



	#5 'hepatitis B #6 #4 AND #5
Referencias identificadas	39

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	14/12/2015
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	"GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA" Hepatitis B
Referencias identificadas	1

ORGANISMO COMPILADOR	Hepatitis B
National Guideline Clearinghouse	1
National Electronic Library for Health	0
Catalogage et l'indexation des Sites Médicaux	0
Infobase Canadian Medical Association	1
Guía Salud	0
German Agency for Quality in Medicine	0
CENETEC	1
ORGANISMO DESARROLLADOR	Hepatitis B
Guideline International Network	0
New Zealand Guidelines Group	0
National Institute for Clinical Excellence	1
Scottish Intercollegiate Network	0
Agency for Healthcare Research and Quality	0
American College of PhysiCIAN	1
WHOLIS - Sistema de Información de la Biblioteca de la OMS	1



ORGANISMO COMPILADOR	Hepatitis B
National Health and Medical Research Council	0
Institute for clinical Systems improvement	0
South African department of Health	1
Asociación española de gastroenterología	1*
Singapore Ministry of health Guidelines	0
TOTAL	19

* Es una GPC que aborda los dos temas



ANEXO 4. Selección de Guías de Práctica Clínica

Una vez realizada la búsqueda, se aplicó un filtro general mediante la herramienta 7 recomendada por la guía metodológica, excluyendo aquellas GPC que no cumplieran con uno o varios de los criterios definidos por la herramienta para una GPC, considerando además la relevancia del mismo; de esta manera se seleccionaron aquellas guías que continúan en el proceso para la evaluación de calidad mediante el instrumento AGREEII.

Criterios definidos en la herramienta de tamización:

1. ¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?
2. ¿Es una GPC basada en la evidencia?
¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?
3. ¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?
4. ¿Establece recomendaciones?
5. ¿Año de publicación \leq 4 años?

La herramienta fue aplicada a 24 referencias identificadas en la búsqueda, posterior a la eliminación de duplicados. Los títulos de las 24 referencias (**R#**) se nombran a continuación. Las tablas siguientes muestran el resultado de la aplicación de la herramienta 7 de la guía metodológica.

R9: Diagnosis and therapy of chronic hepatitis B: Czech national guidelines

R13: American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy

R27: Recommendations for the management of acute hepatitis B: position paper of the Italian Society for the Study of Infectious and Tropical Diseases (SIMIT)

R35: Screening for hepatitis B virus infection in nonpregnant adolescents and adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement

R37: Screening for hepatitis B virus infection in adolescents and adults: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation

R44: Summary of the NHG guideline 'The STD consultation'



R46: Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B and D. Hungarian national consensus guideline

R69: Therapeutic recommendations for 2013: antiviral treatment for chronic hepatitis B

R72: South African guideline for the management of chronic hepatitis B: 2013
R87: Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

R91: Argentine consensus on hepatitis B

R105: Management of chronic hepatitis B: Canadian Association for the Study of the Liver consensus guidelines

R106: Updates of EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection

R113: The 2012 revised Dutch national guidelines for the treatment of chronic hepatitis B virus infection

R122: KASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B

R128: Consensus document of the Spanish Association for the Study of the Liver on the treatment of hepatitis B infection (2012)

R131: Treatment for hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection - Danish national guidelines 2011

R140: EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

R142: Hungarian consensus guideline for the diagnosis and treatment of B, C, and D viral hepatitis

R144: Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update

R145: Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection

R146: Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults

R147: AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B



Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	Diagnosis and therapy of chronic hepatitis B: Czech national guidelines			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?			El documento no está publicado en inglés o español	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?				
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?				
¿Establece recomendaciones?				
Año de publicación > 2011				

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	Recommendations for the management of acute hepatitis B: position paper of the Italian Society for the Study of Infectious and Tropical Diseases (SIMIT)			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	Screening for hepatitis B virus infection in nonpregnant adolescents and adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si		¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	Screening for hepatitis B virus infection in adolescents and adults: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?		No	Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	Summary of the NHG guideline 'The STD consultation'			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?			Documento no publicado en inglés o español	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?				
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?				
¿Establece recomendaciones?				
Año de publicación > 2011				



Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B and D. Hungarian national consensus guideline			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?			Documento no publicado en inglés o español	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?				
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?				
¿Establece recomendaciones?				
Año de publicación > 2011				

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	SASLT practice guidelines for the management of hepatitis B virus			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisión sistemática de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	Therapeutic recommendations for 2013: antiviral treatment for chronic hepatitis B			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?		No	Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	South African guideline for the management of chronic hepatitis B: 2013			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?		No	Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	Argentine consensus on hepatitis B			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011		No	Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	Management of chronic hepatitis B: Canadian Association for the Study of the Liver consensus guidelines			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	Updates of EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	The 2012 revised Dutch national guidelines for the treatment of chronic hepatitis B virus infection			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	KASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	Consensus document of the Spanish Association for the Study of the Liver on the treatment of hepatitis B infection (2012)			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisión sistemática de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	Treatment for hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection - Danish national guidelines 2011			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisión sistemática de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011		No	Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	Hungarian consensus guideline for the diagnosis and treatment of B, C, and D viral hepatitis			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?			El documento no está publicado en Inglés o Español	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?				
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?				
¿Establece recomendaciones?				
Año de publicación > 2011				

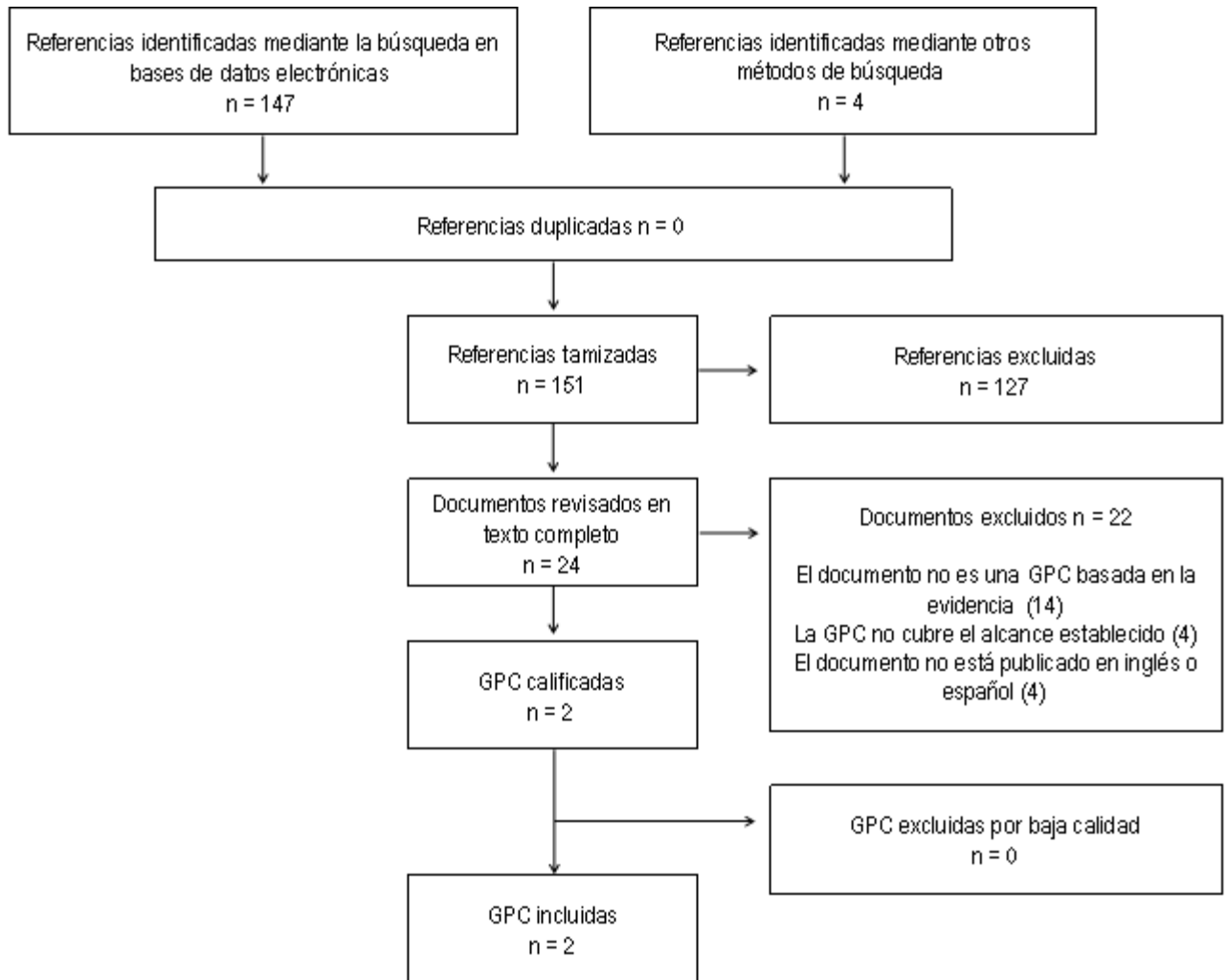
Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection			SI
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si		¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults			SI
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si		¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si		¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

ANEXO 5. Diagrama PRISMA





ANEXO 6. Listado de referencias excluidas

Se excluyeron 22 documentos revisados en texto completo, por los motivos que se presentan a continuación.

El documento no es una GPC basada en la evidencia

1. Bruno R, Carosi G, Coppola N, Gaeta GB, Puoti M, Santantonio T, et al. Recommendations for the management of acute hepatitis B: position paper of the Italian Society for the Study of Infectious and Tropical Diseases (SIMIT). *Infection*. 2014 10/2014;42(5):811-5.
2. Chou R, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Khangura J, Zakher B. Screening for hepatitis B virus infection in adolescents and adults: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med*. 2014 7/1/2014;161(1):31-45.
3. Abaalkhail F, Elsiey H, AlOmair A, Alghamdi MY, Alalwan A, AlMasri N, et al. SASLT practice guidelines for the management of hepatitis B virus. *Saudi J Gastroenterol*. 2014 1/2014;20(1):5-25.
4. Juszczak J, Boron-Kaczmarek A, Cianciara J, Flisiak R, Gladysz A, Halota W, et al. Therapeutic recommendations for 2013: antiviral treatment for chronic hepatitis B. *Przegł Epidemiol*. 2013 2013;67(2):287-91.
5. Spearman CW, Sonderup MW, Botha JF, van der Merwe SW, Song E, Kassianides C, et al. South African guideline for the management of chronic hepatitis B: 2013. *S Afr Med J*. 2013 5/2013;103(5 Pt 2):337-49.
6. Fainboim H, Marciano S, Di BN, Gadano A. [Argentine consensus on hepatitis B]. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2013 3/2013;43(1):59-74.
7. Coffin CS, Fung SK, Ma MM, Liver CAftSot. Management of chronic hepatitis B: Canadian Association for the Study of the Liver consensus guidelines. *Can J Gastroenterol*. 2012 12/2012;26(12):917-38.



8. Zhuang H. [Updates of EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection]. Zhonghua Gan ZangBing Za Zhi. 2012 6/2012;20(6):427-9.
9. Buster EH, Baak BC, Bakker CM, Beuers UH, Brouwer JT, Drenth JP, et al. The 2012 revised Dutch national guidelines for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. NethJ Med. 2012 10/2012;70(8):381-5.
10. KASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. Clin MolHepatol. 2012 6/2012;18(2):109-62.
11. Buti M, Garcia-Samaniego J, Prieto M, Rodriguez M, Sanchez-Tapias JM, Suarez E, et al. [Consensus document of the Spanish Association for the Study of the Liver on the treatment of hepatitis B infection (2012)]. GastroenterolHepatol. 2012 8/2012;35(7):512-28.
12. Christensen PB, Clausen MR, Krarup H, Laursen AL, Schlichting P, Weis N. Treatment for hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection - Danish national guidelines 2011. DanMed J. 2012 6/2012;59(6):C4465.
13. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012 7/2012;57(1):167-85.
14. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. Hepatology international. 2008 Sep;2(3):263-83. PubMed PMID: 19669255. Pubmed Central PMCID: PMC2716890. Epub 2009/08/12. eng.

El documento no aborda el diagnóstico y el tratamiento de la hepatitis B en población general

1. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis



B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015 1/2015;148(1):215-9.

2. LeFevre ML. Screening for hepatitis B virus infection in nonpregnant adolescents and adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014 7/1/2014;161(1):58-66.

3. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol*. 2013 10/2013;59(4):814-29.

4. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2016;63(1):261-83.

El documento no está publicado en inglés o español

1. Husa P, Sperl J, Urbanek P, Plisek S, Kumpel P, RoZnovsky L. [Diagnosis and therapy of chronic hepatitis B: Czech national guidelines]. *Klin Mikrobiol InfekcLek*. 2014 12/2014;20(4):121-32.

2. Verlee EL, van Bergen JE, Dekker JH, Boeke AJ, Burgers JS, Bouma M. [Summary of the NHG guideline 'The STD consultation']. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2014 2014;158:A7277.:A7277.

3. Horvath G, Hunyady B, Gervain J, Lengyel G, Makara M, Par A, et al. [Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B and D. Hungarian national consensus guideline]. *Orv Hetil*. 2014 3/2014;155 Suppl:25-36. doi: 10.1556/OH.2013.29894.:25-36.

4. Makara M, Horvath G, Gervain J, Par A, Szalay F, Telegdy L, et al. [Hungarian consensus guideline for the diagnosis and treatment of B, C, and D viral hepatitis]. *Orv Hetil*. 2012 3/11/2012;153(10):375-94.



ANEXO 7. Calificación de GPC AGREE II



AGREE II

Evaluación crítica de:
145. GUIDELINES FOR THE PREVENTION, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION
Utilizando el instrumento AGREE II

Realizado con la herramienta online AGREE II de evaluación de guías de práctica clínica

Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Dominio 6	EG 1	EG 2
67%	63%	70%	68%	49%	70%	60%	Sí - 4, Sí con modificaciones - 0, No - 0



<i>Dominio 1. Alcance y Objetivo</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 1	7	5	7	5
Item 2	6	6	7	7
Item 3	7	7	7	4

<i>Dominio 2. Participación de los implicados</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 4	7	7	5	5
Item 5	6	5	4	6
Item 6	7	7	7	6

<i>Dominio 3. Rigor en la elaboración</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 7	7	7	7	6
Item 8	7	6	7	6
Item 9	7	6	7	5
Item 10	7	7	7	6
Item 11	6	7	7	6
Item 12	7	7	7	7
Item 13	7	7	7	6
Item 14	6	4	7	6

<i>Dominio 4. Claridad de la presentación</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 15	7	7	7	6



Item 16	7	6	7	7
Item 17	7	7	7	1

Dominio 5. Aplicabilidad

	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 18	6	4	7	3
Item 19	6	4	5	3
Item 20	6	6	6	6
Item 21	6	5	3	3

Dominio 6. Independencia editorial

	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 22	7	7	7	5
Item 23	7	7	7	5

Evaluación global

	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
EG1	6	6	6	5

Realizado online en www.agreetrust.org 29 Diciembre de 2015



AGREE II

Evaluación crítica de:
146. Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults
Utilizando el instrumento AGREE II

Realizado con la herramienta online AGREE II de evaluación de guías de práctica clínica

Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Dominio 6	EG 1	EG 2
66%	70%	71%	73%	36%	72%	70%	Sí - 4, Sí con modificaciones - 0, No - 0



<i>Dominio 1. Alcance y Objetivo</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 1	7	6	7	4
Item 2	2	7	7	6
Item 3	7	7	7	7

<i>Dominio 2. Participación de los implicados</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 4	7	7	7	7
Item 5	7	6	7	5
Item 6	7	7	7	4

<i>Dominio 3. Rigor en la elaboración</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 7	7	7	7	7
Item 8	7	7	7	7
Item 9	6	7	7	7
Item 10	7	7	7	6
Item 11	6	6	7	7
Item 12	7	7	7	7
Item 13	7	7	7	6
Item 14	4	6	5	5

<i>Dominio 4. Claridad de la presentación</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 15	7	7	7	7



Item 16	6	6	7	7
Item 17	7	7	7	6

Dominio 5. Aplicabilidad

	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 18	5	4	4	1
Item 19	5	1	3	6
Item 20	7	6	4	6
Item 21	6	1	3	1

Dominio 6. Independencia editorial

	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 22	7	7	7	5
Item 23	7	6	7	7

Evaluación global

	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
EG1	6	7	7	6

Realizado online en www.agreertrust.org 29 Diciembre de 2015



ANEXO 8. Resultados del consenso de expertos para la adopción

1. Recomendación original

El APRI (índice de relación aminotransferasa [AST] / plaquetas) se recomienda como la prueba no invasiva preferida para evaluar la presencia de cirrosis (puntuación APRI de >2 en adultos) en entornos de recursos limitados. La elastografía transitoria (por ejemplo, FibroScan) o el FibroTest pueden ser las pruebas no invasivas preferidas en lugares en los que están disponibles y el costo no es una gran limitación.

Recomendación condicional, evidencia de baja calidad

1.1. Discusión del panel

Los miembros del panel de expertos discutieron la pertinencia de implementar en el contexto colombiano cada una de las pruebas diagnósticas recomendadas para la evaluación para el tratamiento, de las personas con HBC.

Los expertos del panel expusieron evidencia actual que muestra que las características operativas de la elastografía transitoria (FibroScan) y del FibroTest, son mejores que las del índice APRI y del FIB4 para la evaluación de la fibrosis hepática en personas con HBC.

El panel consideró que en el contexto nacional es viable la implementación de estas tecnologías, y que es pertinente, dados los beneficios que representan para los pacientes, recomendarlas como la primera alternativa en este escenario clínico, y desarrollar estrategias para su implementación; sin embargo, se consideró necesario recomendar como segunda opción la utilización del índice APRI o el FIB 4 en contextos de recursos limitados y dificultad para el acceso a la elastografía transitoria o al FibroTest.

Los miembros del panel consideraron pertinente hacer explícitas las indicaciones de biopsia hepática e incluir en la recomendación la posibilidad de realizar pruebas complementarias invasivas, en caso de ser requeridas como resultado de la valoración por un experto, teniendo en cuenta que en el contexto colombiano es viable la implementación de la biopsia hepática dado la disponibilidad de la infraestructura, dispositivos médicos y personal médico entrenado requeridos.

Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
1	0	0	2	5
13%	0%	0%	25%	63%

Se realizó votación y se alcanzó consenso.

1.2. Recomendación ajustada

Se recomienda la elastografía transitoria (FibroScan) o el fibroTest para la evaluación de cirrosis hepática; y en contextos de recursos limitados y dificultad para el acceso se podrá usar el índice Aspartato-Aminotransferasa/Plaquetas (APRI por sus siglas en inglés), con puntuación >2 en adultos, o pruebas FIB4. **

Recomendación condicional, evidencia de baja calidad

***Se deberá realizar una evaluación clínica completa por parte de un experto para decidir el uso de pruebas diagnósticas invasivas complementarias como la biopsia hepática, en caso de que estén indicadas, y así definir el inicio de la terapia farmacológica.*

*** Se debe realizar APRI a todos los pacientes como parte de la evaluación inicial de los pacientes con hepatitis B crónica.*

*** Los criterios para realizar biopsia hepática son⁷:*

- *Considerar biopsia para confirmar el nivel de fibrosis en adultos con una elastografía transitoria con puntaje entre 6 – 10 kPa, o puntaje intermedio de APRI.*
- *Ofrecer biopsia hepática en adultos con una elastografía transitoria con puntaje inferior a 6 kPa, o puntaje intermedio de APRI; si son pacientes menores de 30 años y tienen ADN VHB superior a 2000 UI/ml y ALT anormal (mayor que o igual a 30 UI / L*

⁷ De acuerdo con las recomendaciones del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en: Sarri G, Westby M, Bermingham S, Hill-Cawthorne G, Thomas H. Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people, and adults: summary of NICE guidance. BMJ. 2013 6/26/2013;346:f3893. doi: 10.1136/bmj.f3893.:f3893.



para los hombres y mayor o igual a 19 UI / L para las mujeres) en 2 pruebas consecutivas realizadas con 3 meses de diferencia.

- *Considerar biopsia hepática para evaluar la enfermedad hepática y la necesidad de tratamiento antiviral en los niños y los jóvenes con ADN VHB superior a 2000 UI/ml y ALT anormal (mayor o igual a 30 UI / L para los hombres y mayor o igual a 19 UI / L para las mujeres) en 2 pruebas consecutivas realizadas con 3 meses de diferencia. Ofrecer biopsia bajo anestesia general a los niños que son demasiado jóvenes para tolerar el procedimiento con anestesia local.*

Recomendación condicional, evidencia de baja calidad

2. Recomendación original

Como prioridad, todos los adultos, adolescentes y niños con CHB y evidencia clínica de cirrosis compensada o descompensada (o cirrosis basada en una puntuación APRI de >2 en adultos) deben tratarse independientemente de los niveles de ALT, el estatus HBeAg o los niveles de ADN VHB.

Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada

2.1. Discusión del panel

Los miembros del panel aclararon que todo paciente con evidencia de cirrosis debe iniciar tratamiento.

No se propusieron modificaciones a la recomendación.

Los miembros del panel consideraron pertinente adicionar un punto de buena práctica clínica para aclarar las pruebas complementarias requeridas en la evaluación inicial de los pacientes con diagnóstico de hepatitis B crónica, con el propósito de hacer mayor claridad en este punto del manejo de la enfermedad, a los diversos usuarios de la guía.

2.2. Recomendación ajustada

Como prioridad, todos los adultos, adolescentes y niños con CHB y evidencia clínica de cirrosis compensada o descompensada (o cirrosis basada en una puntuación APRI de >2 en adultos) deben tratarse independientemente de los niveles de ALT, el estatus HBeAg o los niveles de ADN VHB.



Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada

Punto de buena práctica clínica: Una vez se realice el diagnóstico de hepatitis B crónica, se hace necesario solicitar pruebas para VIH, Hepatitis C y Hepatitis delta.

3. Recomendación original

El tratamiento se recomienda para adultos con HBC quienes no tienen evidencia clínica de cirrosis (o con base en un puntaje APRI de ≤ 2 en adultos), pero que tienen más de 30 años de edad (en particular), y que tienen niveles persistentemente anormales de ALT y evidencia de alto nivel de replicación de VHB (ADN VHB $>20\,000$ UI/mL), independientemente del estatus HBeAg.

Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada

3.1. Discusión del panel

Los miembros del panel consideraron que es muy limitada la evidencia para soportar el criterio de edad > 30 años para el inicio del tratamiento, y propusieron eliminarlo de la recomendación, teniendo en cuenta los beneficios clínicos del tratamiento a nivel individual y de salud pública, y el hecho de que en el contexto colombiano existe la disponibilidad de los medicamentos recomendados para el tratamiento y estos hacen parte del plan de beneficios del Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Los miembros del panel de expertos propusieron hacer explícito el requerimiento de tratamiento en el caso específico de adultos con hepatitis HBeAg negativo, evidencia de fibrosis hepática, transaminasas persistentemente anormales y una carga viral >2000 UI/mL, debido al alto riesgo de progresión de la enfermedad en esta población.

Se propuso hacer explícitos en un punto de buena práctica los requerimientos de información al paciente en el momento de decidir si tratar o no, la importancia de las decisiones consensuadas con el paciente y del seguimiento de la adherencia al tratamiento.



3.2. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
0	0	0	2	6
0%	0%	0%	25%	75%

Se realizó votación y se alcanzó consenso.

3.3. Recomendación ajustada

Se recomienda brindar tratamiento a adultos con HBC que no tienen evidencia clínica de cirrosis (o con base en un puntaje APRI ≤ 2 en adultos), **pero** que tienen niveles de ALT persistentemente anormales **y** evidencia de un nivel alto de replicación de VHB (ADN $>20\ 000$ UI/mL), independientemente del estado de HBeAg.

Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada

***Se debe ofrecer tratamiento a los adultos con hepatitis HBeAg negativo, evidencia de fibrosis hepática, con transaminasas persistentemente anormales y una carga viral >2000 UI/mL*

*** Se debe ofrecer información completa al paciente en relación al tratamiento, adherencia, continuidad y eventos adversos.*

4. Recomendación

Donde las pruebas de ADN VHB no están disponibles: El tratamiento puede considerarse solamente con base en niveles persistentemente anormales de ALT, independientemente del estatus HBeAg.

Recomendación condicional, evidencia de baja calidad

4.1. Discusión del panel

Los miembros del panel discutieron la pertinencia de implementar en el contexto colombiano las recomendaciones dirigidas a escenarios donde no hay acceso a la prueba de ADN VHB. El panel consideró que en el contexto colombiano no es pertinente el no uso de la prueba de



ADN VHB en el manejo de las personas con HBC, considerando los beneficios reportados del uso de esta tecnología en las diferentes fases del manejo de la enfermedad, y teniendo en cuenta que en el contexto nacional existe una amplia disponibilidad de la misma y que es una prueba incluida en el plan de beneficios del Sistema General de Seguridad Social en Salud. Por lo anterior se propuso eliminar de las recomendaciones la alternativa de no disponibilidad de la prueba ADN VHB.

Los miembros del panel discutieron la pertinencia de implementar en el contexto colombiano las recomendaciones dirigidas a escenarios donde no hay acceso a la prueba de ADN VHB.

4.2. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
8	0	0	0	0
100%	0%	0%	0%	0%

Se realizó votación y se alcanzó consenso en desacuerdo. Los miembros del panel acordaron por unanimidad eliminar de las recomendaciones el escenario de no disponibilidad de la prueba ADN VHB.

5. Recomendación original

El los individuos coinfectados con VHB/VIH, la TAR debe iniciarse en todos aquellos con evidencia de enfermedad hepática severa, independientemente del conteo de células CD4; y en todos aquellos con un conteo de células CD4 ≤ 500 células/mm³, independientemente del estadio de la enfermedad hepática.

Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad

5.1. Discusión del panel

Teniendo en cuenta que en Colombia, el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) en el año 2014 publicó e inició la implementación de una GPC basada en la evidencia para orientar la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes y adultos, los miembros del panel propusieron adoptar la recomendación dirigida al tratamiento de personas con coinfección VHB/VIH, de la GPC del MSPS, incluyendo mujeres embarazadas y en lactancia, con el objetivo de alinear esta recomendación con la emitida en la GPC antes mencionada.



5.2. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
0	0	0	0	8
0%	0%	0%	0%	100%

Se realizó votación y se alcanzó consenso.

5.3. Recomendación ajustada

Se recomienda iniciar ART en individuos con coinfección VHB/VIH, independientemente del conteo de CD4.

Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad

6. Recomendación original

No se recomienda la terapia antiviral, y puede ser diferida, en personas sin evidencia clínica de cirrosis (o con base en un puntaje APRI ≤ 2 en adultos), **y** con niveles persistentemente normales de ALT, **y** bajo nivel de replicación de VHB (ADN VHB <2000 UI/mL), independientemente del estatus HBeAg o la edad.

Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad

6.1. Discusión del panel

Los miembros del panel no hicieron propuestas de modificación o ajuste de la recomendación.

7. Recomendación original

Donde las pruebas ADN VHB no estén disponibles: El tratamiento puede diferirse en personas HBeAg positivas de 30 años o menos **y** niveles persistentemente normales de ALT.

Recomendación condicional, evidencia de baja calidad



7.1. Discusión del panel

Los miembros del panel de expertos discutieron y consideraron pertinente aclarar en un punto de buena práctica clínica, que de acuerdo a la identificación de conductas sexuales de riesgo del individuo, podría evaluarse la necesidad de iniciar tratamiento, con el objetivo de disminuir el riesgo de infección a parejas ocasionales.

El panel consideró que se debe aclarar en punto de buena práctica clínica el requerimiento de hacer seguimiento con ALT cada tres meses a los pacientes con HBC que no cumplen con criterios para iniciar tratamiento.

El panel propuso adicionar en el texto la definición de niveles “persistentemente normales”.

7.2. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
1			1	6
13%	0%	0%	13%	75%

Se realizó votación y se alcanzó consenso.

7.3. Recomendación ajustada

Se sugiere diferir el tratamiento en personas con HBeAg positivo de 30 años o menos **y** niveles persistentemente normales de ALT, en aquellos lugares en los cuales no esté disponible la prueba de ADN de VHB**.

Recomendación condicional, evidencia de baja calidad

***Se definen niveles de ALT persistentemente normales o anormales como tres determinaciones de ALT por encima o por debajo del límite superior de la normalidad, realizadas a intervalos no especificados durante un período de 6 a 12 meses o intervalos predefinidos durante un período de 12 meses.*



Punto de buena práctica clínica: De acuerdo a la identificación de conductas sexuales de riesgo del individuo, podría evaluarse la necesidad de iniciar tratamiento, con el objetivo de disminuir el riesgo de infección a parejas ocasionales.

Punto de buena práctica clínica: Se deberá realizar un seguimiento de pruebas hepáticas (ALT) cada tres meses.

8. Recomendación original

La monitorización continua es necesaria en todas las personas con HBC, pero en particular, en aquellos quienes actualmente no cumplen los criterios recomendados para quién tratar o no tratar, para determinar si la terapia antiviral puede ser indicada en el futuro para prevenir enfermedad hepática progresiva. Estos incluyen:

- Personas sin cirrosis con 30 años de edad o menos, con niveles de ADN VHB >20000 UI/mL **pero** niveles ALT persistentemente normales;
- Personas HBeAg negativas sin cirrosis con 30 años de edad o menos, con niveles de ADN VHB que fluctúan entre 2000 -20000 UI/mL, o quienes tienen niveles intermitentemente anormales de ALT.
- Donde no está disponible la prueba de ADN VHB: las personas con cirrosis de 30 años de edad o menos, con niveles de ALT persistentemente normales, independientemente del estatus HBeAg.

8.1. Discusión del panel

Los miembros del panel consideraron que es muy limitada la evidencia para soportar el criterio de edad > 30 años para el inicio del tratamiento, y propusieron eliminarlo de la recomendación, teniendo en cuenta los beneficios clínicos del tratamiento a nivel individual y de salud pública, y el hecho de que en el contexto colombiano existe la disponibilidad de los medicamentos recomendados para el tratamiento y estos hacen parte del plan de beneficios del Sistema General de Seguridad Social en Salud.

El panel consideró que en el contexto colombiano no es pertinente el no uso de la prueba de ADN VHB en el manejo de las personas con HBC, considerando los beneficios reportados del uso de esta tecnología en las diferentes fases del manejo de la enfermedad, y teniendo en cuenta que en el contexto nacional existe una amplia disponibilidad de la misma y que es una prueba incluida en el plan de beneficios del Sistema General de Seguridad Social en Salud. Por lo anterior se propuso eliminar el tercer punto.

Se propuso cambiar “niveles intermitentemente anormales” por “niveles intermitentemente normales”, con el objetivo de dar más claridad a los diversos usuarios de la guía.

8.2. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
1	0	1	4	2
13%	0%	13%	50%	25%

Se realizó votación y se alcanzó consenso.

8.3. Recomendación ajustada

La monitorización continua es necesaria en todas las personas con HBC, pero en particular, en aquellos quienes actualmente no cumplen los criterios recomendados para tratar o no tratar. El seguimiento permitirá determinar si la terapia antiviral puede ser indicada en el futuro para prevenir enfermedad hepática progresiva. Estos incluyen:

- Personas sin cirrosis, con niveles de ADN de VHB >20 000 UI/mL **pero** niveles de ALT persistentemente normales.
- Personas HBeAg negativas sin cirrosis, con niveles de ADN VHB que fluctúan entre 2000 -20000 UI/mL, **o** quienes tienen niveles intermitentemente normales de ALT. **

** Se definen niveles de ALT persistentemente normales o anormales como tres determinaciones de ALT por encima o por debajo del límite superior de la normalidad, realizadas a intervalos no especificados durante un período de 6 a 12 meses o intervalos predefinidos durante un período de 12 meses. Se consideran niveles intermitentes los que no son persistentemente normales o anormales.

9. Recomendación original

En todos los adultos, adolescentes y niños con edad de 12 años o más en quienes la terapia antiviral están indicada, se recomiendan los análogos nucleósidos/nucleótidos (AN) que tienen una amplia barrera a la resistencia a los medicamentos (tenofovir o entecavir). El entecavir se recomienda en niños con edad de 2–11 años. **



Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada

***Tanto el Tenofovir como el Entecavir tienen registro sanitario en Colombia para la indicación de tratamiento de hepatitis B crónica en adultos.*

9.1. Discusión del panel

El panel no hizo comentarios o propuestas de modificación de la recomendación.

10. Recomendación original

Los AN con una baja barrera de resistencia (lamivudina, adefovir o telbivudina) pueden llevar a resistencia a los medicamentos y no se recomiendan.

Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada

10.1. Discusión del panel

El panel de expertos consideró pertinente hacer explícito que es recomendable en aquellos pacientes que todavía reciben lamivudina, el cambio al esquema recomendado, lo anterior soportado en la evidencia disponible relacionada con la efectividad y seguridad de las nuevas terapias y el riesgo de resistencia asociada.

10.2. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
0	0	0	3	5
0%	0%	0%	38%	63%

Se realizó votación y se alcanzó consenso.

10.3. Recomendación ajustada

No se recomiendan los AN con baja barrera a la resistencia (lamivudina, adefovir o telbivudina), ya que pueden desencadenar resistencia al medicamento.



Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada

*** Es recomendable en el paciente que recibe lamivudina migrar al esquema recomendado por la guía, a pesar de que tenga respuesta clínica, dado el riesgo de resistencia.*

11. Recomendación original

En adultos, adolescentes y niños de 3 años o más, coinfectados con VHB/VIH, se recomienda tenofovir + lamivudina (o emtricitabina) + efavirenz como una combinación de dosis fija, como la opción preferida para iniciar la TAR.

Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada

11.1. Discusión del panel

Los miembros del panel propusieron eliminar como opción de tratamiento el esquema con lamivudina y ajustar la recomendación de dosis para niños o personas con un peso inferior a 40 Kg, con el objetivo de alinear la recomendación con las conductas clínicas basadas en la evidencia, implementadas en el país para el manejo de pacientes con VIH/SIDA. Se propuso de igual manera alinear la recomendación del esquema recomendado en mujeres embarazadas y en lactancia, con la emitida para esta población por la Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años de edad o más) y adultos. Colombia 2014.

11.2. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
1	0	0	1	6
13%	0%	0%	13%	75%

Se realizó votación y se alcanzó consenso.

11.3. Recomendación ajustada

Se recomienda como opción para iniciar TAR en adultos, adolescentes y niños de 3 años de edad o más con coinfección VHB/HIV: Tenofovir + emtricitabina+ Efavirenz como una



combinación de dosis fija en pacientes mayores de 40 Kg y en menores de 40 Kg en dosis ajustada al peso.

Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada

12. Recomendación original

En personas con sospecha o confirmación de resistencia antiviral (por ejemplo, historia de exposición previa o de no respuesta primaria) a la lamivudina, entecavir, adefovir o telbivudina, se recomienda el cambio a tenofovir.

Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad

12.1. Discusión del panel

El panel no hizo comentarios o propuestas de modificación de la recomendación.

13. Recomendación original

Todas las personas **con cirrosis** basada en evidencia clínica (o en una puntuación APRI >2 en adultos) requieren tratamiento de por vida con análogos nucleósidos/nucleótidos (AN) y no deben discontinuar la terapia antiviral por el riesgo de reactivación, la cual puede causar lesión hepática severa aguda sobre crónica.

Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad

13.1. Discusión del panel

El panel no hizo comentarios o propuestas de modificación de la recomendación.

14. Recomendación original

La interrupción del tratamiento con AN puede ser considerada excepcionalmente en:

- Personas sin evidencia clínica de cirrosis (o basado en puntuación APRI ≤ 2 en adultos)
- Y que pueden ser seguidas cuidadosamente a largo plazo para reactivación.

- Y si hay evidencia de pérdida de HBeAg y seroconversión a anti-HBe (en personas inicialmente HBeAg-positivo) y después de la finalización de al menos un año adicional de tratamiento.
- Y en asociación con niveles de ALT persistentemente normales y niveles de ADN VHB persistentemente indetectables (donde las pruebas estén disponibles)
- Dónde las pruebas de ADN VHB no están disponibles: La interrupción del tratamiento con AN puede ser considerada en personas que tienen evidencia de pérdida persistente de HBsAg y después de la finalización de al menos un año adicional de tratamiento, independientemente de su estatus HBeAg previo.

Recomendación condicional, evidencia de baja calidad

14.1. Discusión del panel

El panel consideró que en el contexto colombiano no es pertinente el no uso de la prueba de ADN VHB en el manejo de las personas con HBC, considerando los beneficios reportados del uso de esta tecnología en las diferentes fases del manejo de la enfermedad, y teniendo en cuenta que en el contexto nacional existe una amplia disponibilidad de la misma y que es una prueba incluida en el plan de beneficios del Sistema General de Seguridad Social en Salud. Por lo anterior los miembros del panel solicitaron eliminar el escenario de no acceso a la prueba ADN VHB, en concordancia con los ajustes aprobados por consenso en recomendaciones previas.

14.2. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
0	0	0	2	6
0%	0%	0%	25%	75%

Se realizó votación y se alcanzó consenso.

14.3. Recomendación ajustada

La interrupción del tratamiento con AN puede ser considerada excepcionalmente en:

- Personas sin evidencia clínica de cirrosis (o basado en la puntuación APRI ≤ 2 en adultos)
- Y que pueden ser seguidas cuidadosamente a largo plazo para determinar reactivación



- Y si hay evidencia de pérdida de HBeAg y seroconversión a anti-HBe (en personas inicialmente HBeAg-positivo) y después de la finalización de al menos un año adicional de tratamiento.
- Y en asociación con niveles de ALT persistentemente normales y niveles de ADN VHB persistentemente indetectables

Recomendación condicional, evidencia de baja calidad

15. Recomendación original

La recaída puede ocurrir después de suspender la terapia con AN. Se recomienda reiniciar el tratamiento si hay signos consistentes de reactivación (El HBsAg o HBeAg se convierte en positivo, los niveles de ALT aumentan, o el ADN VHB se convierte en detectable de nuevo) (donde las pruebas de ADN VHB están disponibles).

Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad

15.1. Discusión del panel

El panel consideró que en el contexto colombiano no es pertinente el no uso de la prueba de ADN VHB en el manejo de las personas con HBC, considerando los beneficios reportados del uso de esta tecnología en las diferentes fases del manejo de la enfermedad, y teniendo en cuenta que en el contexto nacional existe una amplia disponibilidad de la misma y que es una prueba incluida en el plan de beneficios del Sistema General de Seguridad Social en Salud. Por lo anterior los miembros del panel solicitaron eliminar la posibilidad del escenario de no disponibilidad de la prueba de ADN VHB, en concordancia con la modificación correspondiente consensuada en recomendaciones previas.

15.2. Recomendación ajustada

La recaída puede ocurrir después de suspender la terapia con AN. Se recomienda reiniciar el tratamiento si hay signos consistentes de reactivación (El HBsAg o HBeAg se convierte en positivo, los niveles de ALT aumentan, o el ADN VHB se convierte en detectable de nuevo).

Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad

16. Recomendación original



Se recomienda monitorizar lo siguiente, por lo menos anualmente:

- Niveles de ALT (y AST para APRI), HBsAg, HBeAg, y niveles de ADN VHB (donde las pruebas ADN VHB estén disponibles)
- Pruebas no invasivas (puntuación APRI o FibroScan) para evaluar la presencia de cirrosis, en aquellos sin cirrosis en la línea de base;
- Si se está en tratamiento, la adherencia debe monitorizarse regularmente y en cada visita.

Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada

16.1. Discusión del panel

El panel de expertos consideró adecuado puntualizar en la recomendación de monitorización de la respuesta al tratamiento, el requerimiento de realizar una prueba de ADN VHB al iniciar el tratamiento, a los 3 meses, y posteriormente al menos cada año, teniendo en cuenta que, de acuerdo a las consideraciones del GDG de la guía, se define falla primaria del tratamiento como “el fracaso de un fármaco antiviral para reducir los niveles de ADN del VHB por $\geq 1 \log \times 10$ UI/mL dentro de los 3 meses de iniciar el tratamiento”, por lo cual se requiere la verificación de la carga viral al finalizar ese periodo para evaluar la respuesta del paciente al tratamiento.

Adicionalmente el panel de expertos considero, que debido a la muy baja probabilidad de progresión de la enfermedad hepática hacia cirrosis en pacientes bajo tratamiento, sin cirrosis en la línea de base, es pertinente excluir la recomendación de realizar de rutina anualmente, pruebas no invasivas para evaluar cirrosis en esta población, considerando adicionalmente que en el contexto local se recomendó es uso de pruebas que requieren una alta inversión de recursos, como el FibroScan o el FibroTest.

16.2. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
0	0	0	2	4
0%	0%	0%	33%	67%

Se realizó votación y se alcanzó consenso.

16.3. Recomendación ajustada



Se recomienda monitorizar lo siguiente, por lo menos anualmente:

- Los niveles de ALT (y AST para APRI), HBsAg, HBeAg, y los niveles de ADN de VHB.
- La adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico debe ser controlada regularmente y en cada visita.
- En el paciente que inicia tratamiento se debe realizar medición de los niveles de ADN de VHB al inicio, a los tres meses, y posteriormente por lo menos una vez al año.

Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada

17. Recomendación original

En personas quienes no cumplen aún los criterios para terapia antiviral: Monitorización más frecuente para el progreso de la enfermedad, puede estar indicada en: personas que tienen niveles intermitentemente anormales de ALT o niveles de ADN VHB que fluctúan entre 2000 UI/mL y 20000 UI/mL (donde las pruebas de ADN VHB estén disponibles) y en personas coinfectadas con VIH.

Recomendación condicional, evidencia de baja calidad

17.1. Discusión del panel

El panel no hizo comentarios o propuestas de modificación de la recomendación, adicionales a las consensuadas en recomendaciones previas.

Se eliminó la indicación de monitorización más frecuente para personas quienes no cumplen aún los criterios para terapia antiviral con coinfección por VIH, en concordancia con la decisión consensuada de adoptar la recomendación de la GPC colombiana del MSPS, que indica tratamiento a todas las personas con coinfección VHB/VIH, independientemente del conteo de CD4, por lo cual no habría personas de esta población que no cumplieran criterios para terapia antiviral (Ver numeral 5). En esta recomendación se eliminó el condicional de la disponibilidad de las pruebas en concordancia con la decisión consensuada del panel de no tener en cuenta los escenarios de no disponibilidad de esta tecnología debido a que no es pertinente para el escenario colombiano (Ver numeral 4).

17.2. Recomendación ajustada



En personas quienes no cumplen aún los criterios para terapia antiviral: Monitorización más frecuente para el progreso de la enfermedad, puede estar indicada en: personas que tienen niveles intermitentemente anormales de ALT o niveles de ADN VHB que fluctúan entre 2000 UI/mL y 20000 UI/mL.

Recomendación condicional, evidencia de baja calidad

18. Recomendación original

En personas en tratamiento o después de la interrupción del tratamiento: Monitorización más frecuente durante el tratamiento (por lo menos cada 3 meses por el primer año) está indicada en: personas con enfermedad más avanzada (cirrosis compensada o descompensada); durante el primer año de tratamiento para evaluar la respuesta al tratamiento y la adherencia; donde la adherencia al tratamiento es una preocupación; en personas coinfectadas con VIH; y en personas después de la interrupción del tratamiento.

Recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad

18.1. Discusión del panel

El panel no hizo comentarios o propuestas de modificación de la recomendación.

19. Recomendación original

La medición de la función renal basal y la evaluación del riesgo basal para disfunción renal deben ser consideradas en todas las personas antes de iniciar la terapia antiviral.

19.1. Discusión del panel

El panel no hizo comentarios o propuestas de modificación de la recomendación.

20. Recomendación original

La función renal debe ser monitorizada anualmente en personas en terapia a largo plazo con tenofovir o entecavir, y el crecimiento monitorizado cuidadosamente en los niños.



Recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad

20.1. Discusión del panel

El panel no hizo comentarios o propuestas de modificación de la recomendación.

El panel de expertos consideró pertinente adicionar un punto de buena práctica que haga explícito, el requerimiento planteado en la guía, de hacer un seguimiento más frecuente al anual, con evaluación clínica, en pacientes con alteración renal, con el objetivo de dar mayor claridad en este punto del manejo de la enfermedad, a los diversos usuarios de la guía en el país.

20.2. Recomendación ajustada

La función renal debe ser monitorizada anualmente en personas en terapia a largo plazo con tenofovir o entecavir, y el crecimiento monitorizado cuidadosamente en los niños.

Recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad

Punto de buena práctica clínica: Se debe hacer un seguimiento más frecuente al anual, con evaluación clínica, en pacientes con alteración renal.

21. Recomendación original

Se recomienda la vigilancia de rutina para el CHC con ultrasonido abdominal y prueba de alfa-fetoproteína cada seis meses para:

- Personas con cirrosis, independientemente de la edad u otros factores de riesgo.

Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad

- Personas con historia familiar de CHC.

Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad

- Personas mayores de 40 años (edad inferior puede aplicar de acuerdo a la incidencia regional de CHC), sin evidencia clínica de cirrosis (o con base en puntuación APRI ≤ 2), y



con niveles de ADN VHB > 2000 UI/mL (Donde las pruebas de ADN del VHB estén disponibles).

Recomendación condicional, evidencia de baja calidad

21.1. Discusión del panel

El panel consideró que en el contexto colombiano no es pertinente el no uso de la prueba de ADN VHB en el manejo de las personas con HBC, considerando los beneficios reportados del uso de esta tecnología en las diferentes fases del manejo de la enfermedad, y teniendo en cuenta que en el contexto nacional existe una amplia disponibilidad de la misma y que es una prueba incluida en el plan de beneficios del Sistema General de Seguridad Social en Salud. Por lo anterior los miembros del panel solicitaron eliminar el escenario de no acceso a la prueba ADN VHB, en concordancia con los ajustes aprobados por consenso en recomendaciones previas (Ver numeral 4).

21.2. Recomendación ajustada

Se recomienda la vigilancia de rutina para el CHC con ultrasonido abdominal y prueba de alfa-fetoproteína cada seis meses para:

- Personas con cirrosis, independientemente de la edad u otros factores de riesgo.

Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad

- Personas con historia familiar de CHC.

Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad

- Personas mayores de 40 años (edad inferior puede aplicar de acuerdo a la incidencia regional de CHC), sin evidencia clínica de cirrosis (o con base en puntuación APRI ≤ 2), y con niveles de ADN VHB > 2000 UI/mL.

Recomendación condicional, evidencia de baja calidad

