

BMJ Best Practice

Hepatitis B

Directamente al punto de atención



Última actualización: Dec 11, 2024

Tabla de contenidos

| | |
|---|-----------|
| Descripción general | 3 |
| Resumen | 3 |
| Definición | 3 |
| Teoría | 4 |
| Epidemiología | 4 |
| Etiología | 5 |
| Fisiopatología | 5 |
| Clasificación | 7 |
| Antecedentes de caso | 7 |
| Diagnóstico | 9 |
| Abordaje | 9 |
| Anamnesis y examen | 12 |
| Factores de riesgo | 13 |
| Pruebas diagnósticas | 17 |
| Diferenciales | 23 |
| Criterios | 26 |
| Cribado | 29 |
| Manejo | 32 |
| Abordaje | 32 |
| Resumen del algoritmo de tratamiento | 39 |
| Algoritmo de tratamiento | 41 |
| Emergente | 52 |
| Prevención primaria | 52 |
| Prevención secundaria | 55 |
| Discusión con el paciente | 55 |
| Seguimiento | 57 |
| Monitorización | 57 |
| Complicaciones | 59 |
| Pronóstico | 60 |
| Guías de práctica clínica | 62 |
| Guías de práctica clínica para el diagnóstico | 62 |
| Guías de práctica clínica de tratamiento | 63 |
| Recursos online | 67 |
| Tablas de evidencias | 68 |
| Referencias | 77 |
| Imágenes | 95 |
| Descargo de responsabilidad | 96 |

Resumen

La infección por hepatitis B es la infección hepática más común en todo el mundo, causada por el virus de la hepatitis B (VHB).

Presentan mayor riesgo las personas que viven en zonas endémicas, las personas que se inyectan drogas ilícitas y las que practican actividades sexuales de alto riesgo.

La mayoría de las personas son asintomáticas, aunque algunas presentan complicaciones como cirrosis, carcinoma hepatocelular o insuficiencia hepática. La cirrosis y el carcinoma hepatocelular son las principales causas de muerte.

Los marcadores serológicos son esenciales para realizar el diagnóstico y evaluar la actividad de la enfermedad, que incluye la diferenciación entre personas con infección crónica y aguda y portadores crónicos asintomáticos.

El objetivo del tratamiento es mejorar la supervivencia y la calidad de vida mediante la prevención del avance de la enfermedad. Los tratamientos actuales no erradican completamente el virus. El pilar del manejo es el tratamiento antiviral, aunque algunos pacientes también necesitan ser remitidos a un centro de trasplante de hígado.

Definición

La infección hepática más frecuente a nivel mundial, causada por el virus de la hepatitis B (VHB). El VHB es un virus de ADN transmitido por vía percutánea y permucosa. La infección por VHB también es una infección de transmisión sexual. La infección por el VHB puede dar lugar a una enfermedad de resolución espontánea que no requiere tratamiento, especialmente en el caso de la infección adquirida en la edad adulta, pero también puede dar lugar a un estado de infección crónica con cirrosis, carcinoma hepatocelular o insuficiencia hepática, especialmente si se adquiere perinatalmente o en la primera infancia.

[BMJ Best Practice podcast: hepatitis B - how to approach diagnosis and management of chronic infection] (<https://soundcloud.com/bmjpodcasts/hepatitis-b?in=bmjpodcasts/sets/bmj-best-practice-clinical>)

Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud estima que a nivel mundial había 254 millones de personas que vivían con la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) en 2022, con 1.2 millones de nuevas infecciones cada año.[9] A nivel mundial, se estima que en 2022 se produjeron 1.1 millones de muertes relacionadas con el VHB, en su mayoría por cirrosis y carcinoma hepatocelular.[9] Se ha estimado que la infección por el VHB podría ser responsable del 42% de la carga mundial de cirrosis.[10]

La mayor carga de infección por el VHB se presenta en las regiones del Pacífico Occidental y África.[9] En las regiones endémicas, $\geq 8\%$ de las personas tienen una infección crónica por el VHB.[11] En áreas de baja endemicidad (p. ej., Europa occidental, América del Norte, Australia), $\leq 2\%$ de las personas presentan infección crónica por VHB. Además, el riesgo de por vida derivado de la infección por VHB varía ampliamente en todo el mundo, desde el 80% en regiones altamente endémicas hasta $< 20\%$ en regiones de baja prevalencia. La prevalencia del VHB en la población general es $< 1\%$ en la mayoría de los países.[12]

Los Estados Unidos y el Reino Unido han sido históricamente regiones de baja prevalencia.

- En Estados Unidos, se ha estimado que en 2022 se produjeron 13,800 nuevas infecciones agudas por el VHB, con 2126 casos agudos y 1797 muertes notificadas. Aproximadamente el 52% de los casos se produjeron entre personas de 40 a 59 años, y la tasa más alta se registró entre personas de raza negra no hispanas. Un total de 16,729 nuevos casos de infección crónica se notificaron en EE.UU. durante 2022. Aproximadamente el 89% de los casos se produjeron en personas de 30 años o más, y la tasa entre los asiáticos o isleños del Pacífico no hispanos fue 11 veces mayor que la tasa entre los blancos no hispanos.[13] Se ha estimado que la prevalencia de la infección crónica por VHB en los EE. UU. puede llegar a 2.4 millones de casos. La prevalencia promedio ponderada de la infección crónica por VHB para todas las personas nacidas en el extranjero fue en los EE. UU. del 3.07% en 2018.[14]
- En el Reino Unido, se informó una media de 342 casos anuales en Inglaterra entre 2015 y 2022. El número de personas que viven con infección crónica en Inglaterra en 2022 se estimó en aproximadamente 268,767 (0.58% de prevalencia).[15]

En Europa, se estima que en 2019 se produjeron 2.1 millones de casos incidentes de infección aguda por VHB en todos los grupos de edad, con 8.2 millones de casos de cirrosis relacionada con el VHB y aproximadamente 25,000 muertes debidas a cirrosis relacionada con el VHB.[16]

En todo el mundo, se estima que 6.4 millones de niños de ≤ 5 años viven con una infección crónica por el VHB.[17] Cada año se producen casi 2 millones de nuevas infecciones en niños menores de 5 años en todo el mundo y la mayoría de los casos se producen como resultado de la transmisión de madre a hijo.[18] En Estados Unidos, se informaron un total de 13 casos de infección perinatal por el VHB durante 2022.[13] En el Reino Unido, la transmisión de madre a hijo se ha eliminado en Inglaterra.[19]

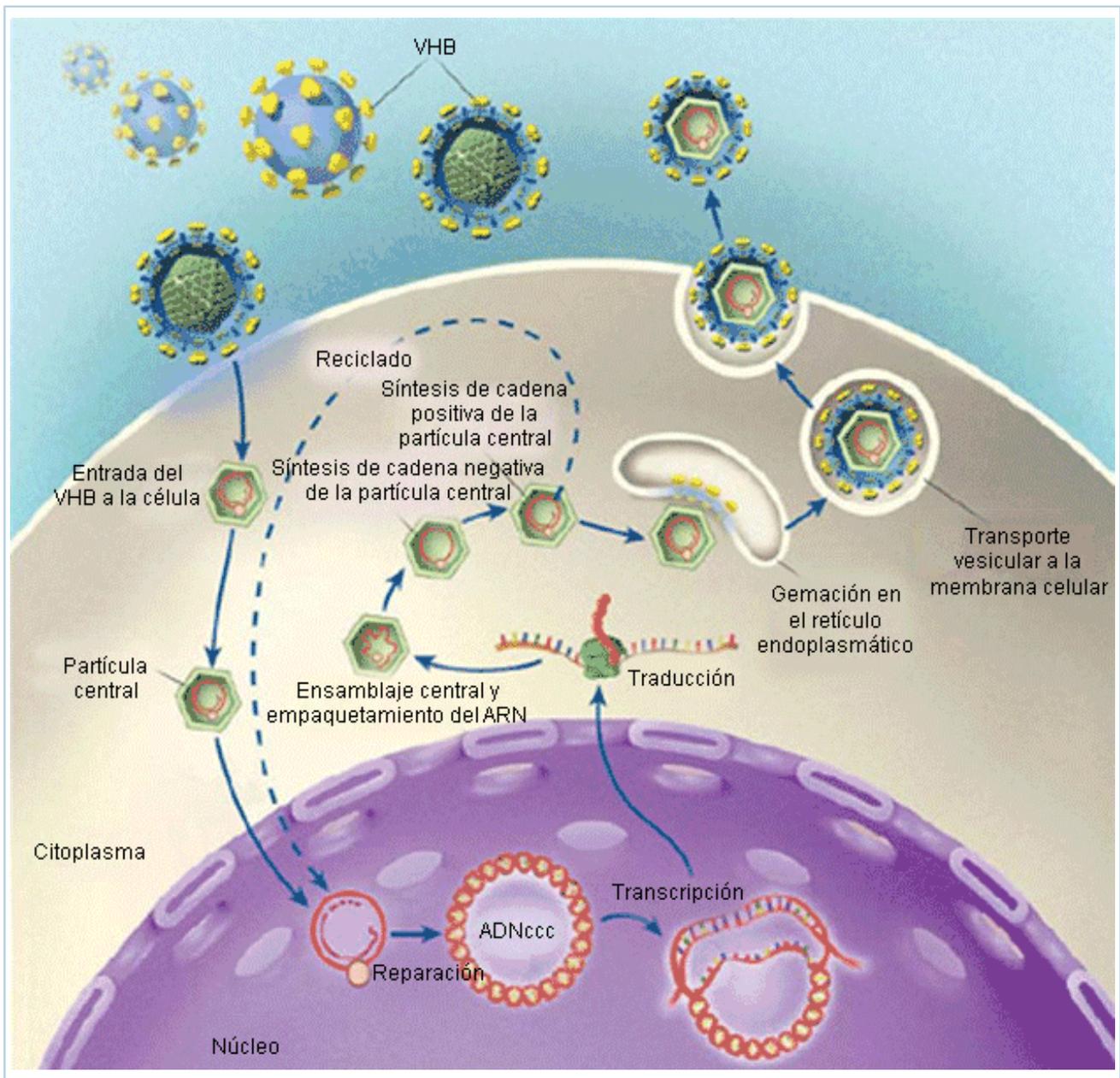
La prevalencia de infección oculta por VHB (la presencia de ADN del VHB con capacidad de replicación en el tejido hepático o en la sangre de pacientes con resultados negativos en las pruebas de detección del antígeno de superficie de la hepatitis B [HBsAg]) fue del 0.8% en la población general a nivel mundial, con una prevalencia mayor en pacientes con VIH (16%), pacientes con otras enfermedades hepáticas (14%) y pacientes en hemodiálisis (5%). Sin embargo, la prevalencia varía significativamente entre diferentes poblaciones y ubicaciones geográficas, y es mucho menor en los países occidentales.[20] La prevalencia de infección oculta por VHB en grupos de alto riesgo es sustancial: es del 5.5% en países de baja endemicidad; del 5.2% en países de endemicidad intermedia; y del 12% en países de alta endemicidad.[21]

Etiología

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus ADN envuelto, no citopático, hepatotrófico y altamente infeccioso que pertenece a la familia de los hepadnavirus.[22] [23] La envoltura exterior del virus contiene tres antígenos de superficie (HBsAg) relacionados, de los cuales el más abundante es la proteína S (antígeno de superficie de la hepatitis B [HBsAg]). El desarrollo de la inmunidad celular y humoral frente al HBsAg es de protección. Dentro de la envoltura se encuentra la nucleocápside viral, o core, que contiene el ADN circular parcialmente bicatenario (antígeno del core de la hepatitis B [HBcAg]). Los péptidos derivados del HBcAg inducen una respuesta inmune celular del huésped crucial frente al VHB. El antígeno E de la hepatitis B, una proteína viral de la hepatitis B, sirve como marcador para la replicación activa, pero se desconoce su función. La proteína X podría estar involucrada en el desarrollo del carcinoma hepatocelular. La ADN polimerasa cumple una función de transcriptasa inversa para la síntesis de cadenas de ADN del VHB, tanto positivas como negativas.[22] [23]

Fisiopatología

El virus no mata a los hepatocitos en forma directa.[23] Se cree que la respuesta inmune del huésped a los antígenos virales es la causa de lesión hepática en la infección por el virus de la hepatitis B (VHB).[24] La respuesta inmune celular parece tener participación primordial en la patogénesis de la enfermedad, no tanto así la respuesta inmune humoral. Se cree que la inducción de la respuesta antígeno-específica de linfocitos T ocurre cuando las células presentadoras de antígeno de los órganos linfáticos presentan epítomos virales a los linfocitos T huéspedes. Estas células T antígeno-específicas maduran, se expanden y luego migran al hígado. En la infección aguda por VHB, se elimina la mayoría del ADN del VHB de los hepatocitos mediante efectos no citocidales de subproductos inflamatorios de linfocitos T CD8+, estimulados por linfocitos T CD4+, especialmente interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa. Estos causan regulación a la baja de la replicación viral y desencadenan la lisis directa de los hepatocitos infectados por células T citotóxicas CD8+ específicas del VHB.[25] Por el contrario, las personas con infección crónica por VHB presentan respuestas débiles, infrecuentes y limitadas de células T específicas del VHB, y la mayoría de las células mononucleares en el hígado de infectados crónicos por VHB son no antígeno-específicas.[26]



Ciclo de vida del VHB

De Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection: natural history and clinical consequences. *N Engl J Med.* 2004; 350:1118-1129; usado con autorización.

Debido a la presencia del VHB en sitios extrahepáticos, así como a la presencia de ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc) en los hepatocitos, la erradicación del virus no es un objetivo realista en base a los fármacos que se encuentran disponibles actualmente. El ADN circular cerrado covalentemente sirve de modelo para la transcripción de ARN mensajero pregenómico, un paso inicial primordial en la replicación del VHB.[27] [28] [29] [30] La presencia continua del ADNccc en los hepatocitos se considera como marcador de persistencia viral. Por desgracia, los tratamientos actuales no han sido eficaces para erradicar el ADNccc y únicamente pueden reducir sus niveles.[31] [32] [33] [34] [35] [36] [37] Se ha demostrado que la persistencia de niveles bajos de ADNccc en el núcleo del hepatocito tiene correlación con el rebote viral después de la suspensión del tratamiento. Asimismo, la integración de ADN del VHB al núcleo del hepatocito durante el proceso de replicación podría explicar el mayor riesgo de carcinoma hepatocelular. Además, la coinfección con el virus de la hepatitis C (VHC) puede aumentar sinérgicamente la tasa de

fibrosis, cirrosis y cáncer hepatocelular, ya que tanto el VHB como el VHC pueden infectar el mismo hepatocito de forma independiente.[38] [39] [40] [41] [42]

Clasificación

Genotipo del VHB

Los genotipos del virus de la hepatitis B (VHB) se basan en el 8% de variación intertípica de la secuencia nucleotídica completa del genoma y están distribuidos geográficamente.[1] Los datos revelan que los genotipos del VHB pueden jugar un papel importante en el avance de la hepatopatía relacionada con el VHB y en la respuesta al tratamiento con interferón.[2] Los estudios han demostrado un aumento de la seroconversión del antígeno de la hepatitis B (HBeAg) tanto con el genotipo A como con el genotipo B, aunque un estudio demostró que la mejora de la seroconversión del HBeAg se limitaba solo al genotipo A.[3] [4] [5] [6] [7] Dado que se observaron mejorías en la respuesta al tratamiento con interferón y no con el tratamiento de nucleosídicos o nucleotídicos, podría ser útil realizar más estudios antes de recomendar pruebas de genotipo en la práctica clínica y de correlacionarlas con la respuesta al tratamiento. Actualmente no se recomienda el genotipado para las pruebas de rutina ni el seguimiento de pacientes con infección crónica por VHB.[2]

La distribución mundial de genotipos varía.[8]

- El genotipo A se encuentra principalmente en Estados Unidos, el noroeste de Europa y el sudeste de África.
 - El genotipo A se asocia con una tasa más elevada de seroconversión de HBeAg con tratamiento de interferón en comparación con los genotipos B, C y D.
- Los genotipos B y C se encuentran principalmente en el sudeste asiático, China y Japón.
 - El genotipo B se asocia con una edad más temprana de seroconversión de HBeAg, necroinflamación hepática menos activa, remisión más sostenida después de la seroconversión de HBeAg, una tasa más lenta de progresión a cirrosis y una reducción de las tasas de carcinoma hepatocelular (CHC), en comparación con el genotipo C.
 - El genotipo C es el genotipo más asociado con cirrosis y CHC.
- El genotipo D se encuentra principalmente en la cuenca mediterránea y algunas partes de Asia, pero se ha encontrado en todo el mundo.
- El genotipo E se encuentra principalmente en África occidental y central.
- El genotipo F se encuentra principalmente en Centro y Sudamérica.
- El genotipo G se encuentra principalmente en México.
- El genotipo H se encuentra principalmente en México.
- También se han identificado los genotipos I y J.

Antecedentes de caso

Antecedentes de caso #1

Un hombre asintomático de 40 años de edad se presenta para una consulta de rutina con un aumento de la alanina transaminasa (ALT) (55 unidades internacionales [UI]/mL). Su madre murió de carcinoma

hepatocelular y tiene una hermana de mediana edad con infección por hepatitis B. La exploración física es normal y el paciente no presenta ningún estigma crónico de hepatopatía.

Otras presentaciones

Es importante reconocer que la hepatitis B tiene diferentes presentaciones clínicas. Los pacientes pueden ser asintomáticos, presentar un hígado agrandado, signos de masa hepática o estigma de hepatopatía crónica. Algunos pacientes pueden presentarse por primera vez con síntomas de hepatitis crónica. Los pacientes con síntomas clínicos (p. ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal, ictericia, mialgias) pueden tener una presentación aguda de una enfermedad crónica.

Abordaje

La historia natural de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es variable, compleja y dinámica. El mejor método para el diagnóstico es tener una sospecha clínica en individuos en riesgo y evaluar los resultados de pruebas específicas relacionadas con el hígado y el VHB. Aproximadamente el 70% de los pacientes con infección aguda por VHB son asintomáticos y el diagnóstico es a menudo difícil.[69] Los pacientes con VHB crónica también pueden ser asintomáticos o tener signos y síntomas de hepatopatía crónica, que incluyen cirrosis y sus complicaciones, carcinoma hepatocelular (CHC) e insuficiencia hepática.

Antecedentes

Los principales factores de riesgo para la infección por VHB incluyen la exposición perinatal, la transmisión sexual (múltiples parejas sexuales, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres), el uso de drogas inyectables, vivir o viajar a una región altamente endémica, el encarcelamiento, o un historial familiar de infección por VHB, hepatopatía crónica, y/o CHC.

Los síntomas principales asociados con la infección aguda por VHB, sobre todo en adultos, son los de un síndrome similar a la enfermedad del suero: fiebre, escalofríos, malestar general, artralgias y erupción maculopapular o urticaria. Otros posibles síntomas incluyen ictericia, náuseas, vómitos y dolor en el cuadrante superior derecho (CSD), que se producen aproximadamente en el 30% de los pacientes con infección aguda por VHB.[70]

La gran mayoría de los pacientes con infección crónica por VHB son asintomáticos, pero pueden presentar síntomas si desarrollan CHC, cirrosis y sus complicaciones o insuficiencia hepática.

Exploración física

Los hallazgos físicos clave en los pacientes sintomáticos con infección aguda por VHB son hepatomegalia sensible a la palpación e ictericia. Sin embargo, los pacientes con infección crónica por VHB sin cirrosis, insuficiencia hepática ni CHC podrían presentar una exploración física normal. Algunos pacientes con infección crónica por VHB y cirrosis pueden presentar eritema palmar y angioma aracniforme, con o sin signos de hipertensión portal, e incluso ascitis, ictericia y asterixis (que sugiere encefalopatía hepática).

Análisis clínicos

Pruebas iniciales

- Solicitar un recuento sanguíneo completo, un análisis metabólico básico, un perfil de coagulación y un análisis hepático (aspartato aminotransferasa [AST], alanina aminotransferasa [ALT], bilirrubina, fosfatasa alcalina y albúmina) inicialmente en todos los pacientes.
- Revise el estado de VIH, hepatitis C y hepatitis D del paciente, ya que esto afecta las opciones de tratamiento.

Marcadores serológicos

- Se deben solicitar perfiles serológicos completos del VHB en todos los pacientes para ayudar a diferenciar entre infección aguda y crónica.
- Los marcadores serológicos incluyen:
 - Antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg)
 - Anticuerpo dirigido contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (antiHB)

- Anticuerpos IgM e IgG dirigidos contra la proteína core del virus de hepatitis B (antiHBc)
 - Antígeno E de la hepatitis B (HBeAg)
 - Anticuerpo del HBeAg (antiHBe)
 - ADN del VHB.
- El HBsAg, antiHBc y antiHB se usan generalmente para diferenciar entre infección aguda y crónica, mientras que el HBeAg y antiHBe se usan para determinar la fase de infección crónica. El ADN del VHB es esencial para el diagnóstico y para determinar la fase de infección, aunque puede ser indetectable en algunos pacientes.[38] El ADN del VHB se usa comúnmente para evaluar la carga viral y la candidatura para el tratamiento antiviral, y para monitorear la respuesta a la terapia.[38] [64] [71]
 - Un resultado positivo al HBsAg establece el diagnóstico e indica infección activa. El HBsAg se detectará un promedio de 4 semanas (rango 1-9 semanas) después de la exposición al virus. A los pacientes que son positivos para HBsAg y para IgM antiHBc en presencia del ADN del VHB se les diagnostica una infección aguda o una reactivación. A los pacientes que son positivos para HBsAg durante al menos 6 meses (negativos para antiHB y positivos para antiHBc) se les diagnostica una infección crónica. La fase de infección crónica viene determinada por los niveles séricos de ADN del VHB, el estado de HBeAg y antiHBe, y los niveles de ALT (véase la sección Criterios).[2] [38]
 - Algunos pacientes pueden presentar una reactivación aguda del estado de portador asintomático, o un brote de infección crónica por VHB, y mostrar un estado positivo para antiHBc IgM. Esto es particularmente probable en pacientes con antecedentes conocidos de ser positivos para HBsAg y en personas que reciben quimioterapia u otros fármacos inmunosupresores.[72] [73] Se recomienda obtener el HBsAg y el antiHBc total en este grupo de población, y vacunar a aquellos individuos con un estado seronegativo para VHB antes de iniciar la quimioterapia o el tratamiento inmunosupresor. Se debe tener en cuenta que puede ser necesario aumentar la dosis en pacientes inmunodeprimidos para lograr la inmunidad a la hepatitis B.[38]

Pruebas de genotipo y de resistencia

- El genotipo del VHB podría estar involucrado en el avance de la hepatopatía relacionada con el VHB y en la respuesta al tratamiento con interferón, por lo que la determinación del genotipo puede tener un valor pronóstico, pero es necesario revalidarlo con investigación adicional. El genotipado no es necesario en la evaluación inicial, y actualmente no se recomienda para las pruebas de rutina o el seguimiento de pacientes con infección crónica por VHB. Sin embargo, puede ser útil para seleccionar los pacientes a tratar con peginterferón.[2] [38]
- La prueba de resistencia a los fármacos antivirales para la hepatitis B no se recomienda en pacientes que no han recibido nunca tratamiento, pero puede ser útil en pacientes con experiencia en el tratamiento, en aquellos con viremia persistente a pesar del tratamiento antiviral o en aquellos que experimentan un avance virológico durante el tratamiento.[2]

Pruebas diagnósticas rápidas

- Las pruebas diagnósticas rápidas de HBsAg presentan una especificidad excelente y una buena sensibilidad en comparación con los inmunoensayos de laboratorio.[74]

Pruebas para detectar coinfecciones

- Se debe revisar el VIH, el virus de la hepatitis C y D del paciente, ya que esto afecta las opciones del manejo.
- Se pueden recomendar pruebas de tuberculosis ya que puede producirse una coinfección. Los pacientes que toman regímenes multimedicamentosos contra la tuberculosis tienen un mayor

riesgo de sufrir una lesión hepática inducida por fármacos, en particular aquellos con hepatopatía subyacente.[75] [76]

Estudios por imágenes

Se debe solicitar una ecografía abdominal inicial en todos los pacientes para evaluar el hígado en busca de fibrosis avanzada, cirrosis e hipertensión portal, y de CHC.[38] La tomografía computarizada de contraste trifásico o la resonancia magnética de contraste del abdomen se pueden utilizar para diagnosticar el CHC cuando se cree que es probable, con base en la anamnesis, la exploración física y los análisis clínicos que incluyen la elevación de la alfafetoproteína (AFP).

Las guías de práctica clínica de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) recomiendan la ecografía del hígado (con o sin alfafetoproteína) cada 6 meses en pacientes con cirrosis, o en adultos con alto riesgo de CHC (p. ej., hombres asiáticos o negros de más de 40 años de edad, mujeres asiáticas de más de 50 años de edad, pacientes con un miembro de la familia de primer grado con antecedentes de CHC).[2]

Estadificación de la hepatopatía

Se recomienda la estadificación de la gravedad de la hepatopatía mediante biopsia hepática o métodos no invasivos (p. ej., elastografía transitoria, biomarcadores de fibrosis) para guiar la vigilancia y ayudar a la toma de decisiones respecto al tratamiento.[2]

En algunos pacientes con infección crónica por VHB, puede ser necesario realizar una biopsia del hígado para clasificar y estadiar la hepatopatía antes de iniciar el tratamiento, y para descartar otras causas de la hepatopatía. Los pacientes con infección crónica por VHB presentan diferentes grados de fibrosis y/o inflamación. Las guías de práctica clínica de la AASLD recomiendan la biopsia en pacientes con niveles persistentes de ALT normales o ligeramente elevados, especialmente en pacientes de más de 40 años de edad que han sido infectados desde una edad temprana.[2] Las guías de práctica clínica europeas recomiendan una biopsia hepática cuando los marcadores bioquímicos y del VHB revelan resultados inconclusos.[38] En general, la biopsia hepática está indicada si es probable que influya sobre las decisiones de tratamiento posteriores. El tamaño de la biopsia hepática es de gran importancia, ya que las biopsias de tamaño pequeño posiblemente no sean adecuadas para evaluar la etapa de fibrosis y hepatopatía. Aunque existen riesgos con una biopsia hepática percutánea, el riesgo informado de complicaciones es bajo, con 1 complicación por cada 4000 a 10,000 procedimientos.[77]

En las personas que son reacias a someterse a los riesgos de un procedimiento invasivo, las opciones no invasivas para evaluar la gravedad de la enfermedad hepática incluyen la elastografía transitoria y los marcadores séricos de fibrosis hepática (p. ej., FIB-4®, FibroTest®).[2] [38] [78] [79] [80] [81] [82] [83] [84] [85] La elastografía transitoria es preferible a los marcadores de fibrosis hepática, y puede ser la prueba no invasiva preferida en entornos donde está disponible y el coste no supone un problema.[2] [64]

En Europa se utiliza con frecuencia la elastografía transitoria para identificar la cirrosis; sin embargo, se ha limitado su uso debido a los resultados de falsos positivos causados por inflamación hepática importante y por la falta de un estándar uniforme para calcular la rigidez hepática.[38] [86] [87] Se ha demostrado que la elastografía por resonancia magnética es más precisa que el Fibroscan® en el diagnóstico de la fibrosis hepática en pacientes con infección crónica por VHB.[88] Se pueden combinar pruebas no invasivas basadas en sangre y estudios por imágenes, en particular para la detección de fibrosis significativa y avanzada.[89]

En entornos con recursos limitados, se recomienda el índice de relación aspartato aminotransferasa/plaquetas (APRI) como la prueba no invasiva preferida para evaluar la fibrosis o cirrosis significativas.[64]
[90]

Anamnesis y examen

Principales factores de diagnóstico

presencia de factores de riesgo (común)

- Los principales factores de riesgo incluyen la exposición prenatal, las parejas sexuales múltiples, los hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres, el uso de drogas inyectables, los antecedentes familiares del virus de la hepatitis B o del carcinoma hepatocelular, el encarcelamiento, la vida o el viaje a una región altamente endémica, y el contacto en el hogar con una persona infectada.

Otros factores de diagnóstico

asintomático (común)

- Aproximadamente el 70% de los pacientes con infección aguda por el virus de la hepatitis B (VHB) son asintomáticos.[69] La gran mayoría de los pacientes con VHB crónico son asintomáticos hasta que desarrollan carcinoma hepatocelular, cirrosis y sus complicaciones, o insuficiencia hepática.

ictericia (infrecuente)

- Está presente en aproximadamente el 30% de los pacientes con infección aguda por el virus de la hepatitis B (VHB), y los pacientes de más de 30 años de edad tienen más probabilidades de ser sintomáticos.[70] También está presente en la infección crónica por VHB con cirrosis o insuficiencia hepática.

hepatomegalia (infrecuente)

- Es más frecuente en la infección aguda que en la infección crónica por el virus de la hepatitis B.[70]

ascitis (infrecuente)

- Es más frecuente en pacientes con cirrosis crónica relacionada con el virus de la hepatitis B.

fiebre/escalofríos moderados (infrecuente)

- Parte del síndrome de enfermedad en suero y presente en algunos pacientes con infección aguda por el virus de la hepatitis B.

malestar general (infrecuente)

- Parte del síndrome de enfermedad en suero y presente en algunos pacientes con infección aguda por el virus de la hepatitis B.

erupción maculopapular o urticaria (infrecuente)

- Parte del síndrome de enfermedad en suero y presente en algunos pacientes con infección aguda por el virus de la hepatitis B.

dolor en el cuadrante superior derecho (infrecuente)

- Puede estar presente en pacientes con infección aguda o crónica por el virus de la hepatitis B (VHB). Está presente en aproximadamente el 30% de los pacientes con infección aguda por VHB.[70]

fatiga (infrecuente)

- Está presente en pacientes con, o bien con infección crónica o aguda por VHB que incluye cirrosis hepática.

náuseas y vómitos (infrecuente)

- Es parte de un síndrome similar a la enfermedad del suero y está presente en algunos pacientes con infección aguda por virus de la hepatitis B (VHB). Está presente en aproximadamente el 30% de los pacientes con infección aguda por VHB.[70]

artralgia/artritis (infrecuente)

- Parte del síndrome de enfermedad en suero y presente en algunos pacientes con infección aguda por el virus de la hepatitis B.

eritema palmar (infrecuente)

- Es más frecuente en pacientes con cirrosis crónica relacionada con el virus de la hepatitis B.

angiomas aracniformes (infrecuente)

- Es más frecuente en pacientes con cirrosis crónica relacionada con el virus de la hepatitis B.

esplenomegalia (infrecuente)

- Es más frecuente en pacientes con cirrosis crónica relacionada con el virus de la hepatitis B.

asterixis (infrecuente)

- Es más frecuente en pacientes con cirrosis crónica relacionada con el virus de la hepatitis B (VHB) que incluye cirrosis descompensada.

Factores de riesgo

Fuerte**exposición perinatal en lactante nacido de madre infectada por el virus de la hepatitis B (VHB)**

- Los lactantes nacidos de madres infectadas por el virus de la hepatitis B (VHB) corren el riesgo de contraer la transmisión perinatal del VHB a través de sangre o fluidos infecciosos durante el parto.[43] La transmisión transplacentaria en el útero y durante el periodo de lactancia materna son causas menos probables de transmisión del VHB. La mayoría de los bebés infectados desarrollan infección crónica por el VHB si no reciben profilaxis postexposición.

comportamientos sexuales de alto riesgo

- El contacto sexual con parejas infectadas es una forma importante de transmisión. En un estudio, el 27% de los pacientes con infección aguda por el virus de la hepatitis B (VHB) tuvieron contacto heterosexual con una o varias parejas infectadas, y el 13% de los pacientes eran hombres que tenían

relaciones sexuales con otros hombres.[44] Un metanálisis encontró una prevalencia global del 2% del VHB entre las trabajadoras del sexo.[45] El VHB está presente en grandes volúmenes (entre 10^8 y 10^{10} copias/mL) en el suero de las personas infectadas y también se puede detectar en el semen, la saliva y los leucocitos.[22]

inyección por uso de drogas

- La inyección de drogas mediante agujas compartidas puede conducir a la transmisión percutánea de la infección. Se ha notificado el uso de drogas mediante inyección en el 18% de los pacientes con una infección aguda documentada por el virus de la hepatitis B.[44] A nivel mundial, el 9% de las personas que consumen drogas por vía inyectable son positivas para el antígeno de superficie de la hepatitis B.[46]

nacidos en una región altamente endémica

- Las personas nacidas en regiones de alta incidencia y prevalencia (p. ej., Asia y África) corren un riesgo mayor de infección. Las personas que viven en regiones altamente endémicas o que viajan a ellas también presentan riesgo.

antecedentes familiares de VHB, carcinoma hepatocelular y/o hepatopatía crónica

- Las personas con antecedentes familiares de infección por el virus de la hepatitis B (VHB), carcinoma hepatocelular y/o hepatopatía crónica tienen un mayor riesgo de infección.

personas con las que tienen contacto en el hogar que presenten infección por VHB

- Hacia fines de la década de 1990, en EE. UU. las personas que tenían contacto en el hogar con una persona infectada correspondían a aproximadamente el 4% de los casos de infección aguda por VHB cada año.[44] Se cree que el modo de transmisión es el contacto continuo estrecho, personal, no aparente o inadvertido de secreciones infecciosas con lesiones cutáneas o superficies mucosas, ya que el VHB permanece viable fuera del cuerpo durante un periodo de tiempo indefinido.[57] Los niños con infección crónica pueden contaminar de forma inadvertida las superficies del ambiente con heridas de corte o úlceras abiertas. Se cree que este modo de transmisión representa la mayor parte de la transmisión horizontal del VHB en niños en zonas hiperendémicas.[58]

antecedentes de encarcelamiento

- Los pacientes con antecedentes de encarcelamiento tienen un mayor riesgo de exposición al virus de la hepatitis B (VHB) debido a factores de riesgo asociados (p. ej., uso de drogas inyectables, comportamientos sexuales de riesgo, tatuajes). En una revisión sistemática realizada en Europa, la mayor prevalencia del antígeno de superficie de la hepatitis B entre tres grupos de alto riesgo (personas encarceladas, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y personas que consumen droga por vía inyectable) se encontró en las personas encarceladas (0.3% a 25.2%).[59]

Débil

sexo masculino

- Los hombres presentan 1.6 veces el riesgo de infección por el virus de la hepatitis B en comparación con las mujeres.[47]

pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

- Hasta el 10% de las personas infectadas con el VIH está coinfectada con el virus de la hepatitis B (VHB) y el 80% de los pacientes infectados por el VIH presenta evidencia serológica de exposición al VHB.[48]

infectado con el virus de la hepatitis C

- Alrededor del 10% al 15% de los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) están coinfectados con el virus de la hepatitis C (VHC).[49]
- El tratamiento de la infección por VHC con antivirales de acción directa puede causar la reactivación del VHB en pacientes coinfectados.[50] [51]

transfusión de sangre o hemoderivados

- En los Estados Unidos, la tasa de infección por el virus de la hepatitis B (VHB) relacionada con las transfusiones es de aproximadamente 0.002% por receptor de la transfusión.[52] El cribado obligatorio de hemoderivados se realiza en EE. UU. y en el Reino Unido desde principios de la década de 1970.

profesionales de salud

- Históricamente, los profesional de salud y los funcionarios públicos expuestos a sangre y fluidos corporales han tenido tasas más altas de infección por VHB en comparación con el público en general, debido a la transmisión percutánea o permucosa del virus de la hepatitis B (VHB). Sin embargo, la incidencia de la infección por VHB entre los profesional de salud inmunizados es actualmente menor que en la población general.[53] Se ha informado de transmisión del VHB a pacientes por parte de profesional de salud infectados, incluidos grandes brotes.[54] [55] Aproximadamente el 30% de los brotes se produjeron en situaciones en las que no se siguió la política de control de infecciones. Sin embargo, esto se basó en informes propios y es probable que la incidencia real sea mayor.[56]

hemodiálisis

- Se ha detectado al virus de la hepatitis B (VHB) en superficies ambientales y en pérdidas de sangre durante sesiones de diálisis.[60] Sin embargo, actualmente se informan pocos casos de infección aguda por VHB en pacientes sometidos a hemodiálisis crónica.[47] La prevalencia agrupada de infección por VHB entre pacientes en hemodiálisis fue del 7.32% a nivel mundial. Sin embargo, esto varía según la ubicación geográfica, desde el 4.32% en EE. UU. hasta el 5.52% en Europa y el 9.73% en América del Sur.[61]

trasplante de órganos sólidos

- La infección por el VHB en los receptores de trasplantes de órganos sólidos se debe a la reactivación de una infección previa por el VHB o a la transmisión derivada del donante. Los donantes deben someterse a pruebas de detección de HBsAg, HBcAb y ADN del VHB.[62] Se han informado casos infrecuentes de transmisión inesperada del VHB a partir de donantes que son negativos en el cribado del VHB. La mayoría se asocian al uso reciente de drogas intravenosas por parte del donante y a la infección por hepatitis C y pueden deberse a la infección por el VHB poco antes de la muerte del donante (infección del periodo de eclipse), o a la coinfección por el VHC que suprime la replicación del VHB (infección oculta por el VHB).[63] Para ampliar el grupo de donantes, cada vez se trasplantan más órganos de donantes con HBcAb positivo tras una discusión detallada de los riesgos y beneficios con los pacientes. La transmisión es infrecuente con el uso de profilaxis antiviral intensiva

± inmunoglobulina de la hepatitis B.[62] Todos los receptores de trasplantes deben someterse a pruebas de detección del VHB a las 4-6 semanas del trasplante, y se debe considerar la posibilidad de realizar pruebas adicionales al año o si aparecen signos y síntomas de lesión hepática. Todos los candidatos a trasplante deben recibir la vacuna contra el VHB.[63]

Pruebas diagnósticas

1ª prueba para solicitar

| Prueba | Resultado |
|--|---|
| <p>pruebas de función hepática</p> <ul style="list-style-type: none"> Se debe solicitar en todos los pacientes como parte de la evaluación inicial. Las aminotransferasas (alanina aminotransferasa [ALT]/aspartato aminotransferasa [AST]), fosfatasa alcalina o niveles de bilirrubina pueden estar elevados debido a la infección por virus de la hepatitis B (VHB) crónica y/o cirrosis, incluida la cirrosis descompensada relacionada con el VHB. El nivel de albúmina puede ser bajo. La respuesta bioquímica al tratamiento se ha definido como la normalización de la ALT basada en los valores habituales. Sin embargo, los límites superiores de lo normal para la ALT en personas sanas son más bajos que los niveles basados en la población general, incluyendo a las personas con enfermedad hepática subclínica, y la ALT también puede fluctuar con el tiempo. Se necesita al menos un año de seguimiento, con niveles a intervalos de 3 meses, para determinar las respuestas bioquímicas después de la terapia.[38] | <p>aumento de aminotransferasas (ALT/AST), fosfatasa alcalina y bilirrubina; albúmina baja</p> |
| <p>hemograma completo (HC)</p> <ul style="list-style-type: none"> Se debe solicitar en todos los pacientes como parte de la evaluación inicial. Los pacientes con bajo volumen corpuscular medio y baja hemoglobina pueden presentar posible sangrado gastrointestinal resultante de la hipertensión portal relacionada con cirrosis asociada al VHB. Un recuento plaquetario bajo es indicio de hipertensión portal causada por cirrosis relacionada con el virus de la hepatitis B. | <p>anemia microcítica y/o trombocitopenia</p> |
| <p>urea y electrolitos</p> <ul style="list-style-type: none"> Se debe solicitar en todos los pacientes como parte de la evaluación inicial. Los pacientes pueden presentar hiponatremia debido a una sobrecarga de volumen o a uso de diuréticos en pacientes que tienen cirrosis con ascitis relacionada con el virus de la hepatitis B. La urea puede estar elevada como consecuencia de una azotemia prerenal, una insuficiencia renal aguda, una insuficiencia renal crónica o un síndrome hepatorenal en caso de cirrosis hepática. | <p>hiponatremia; urea elevada</p> |
| <p>perfil de coagulación</p> <ul style="list-style-type: none"> Se debe solicitar en todos los pacientes como parte de la evaluación inicial. Es útil para determinar la capacidad funcional sintética del hígado. Un tiempo elevado de protrombina (TP) y de INR indican que el paciente podría presentar una disfunción sintética debido a cirrosis hepática o bien insuficiencia hepática relacionada con la infección por el virus de la hepatitis B. | <p>normal o elevado</p> |
| <p>antígeno de superficie de la hepatitis B</p> <ul style="list-style-type: none"> Se debe solicitar en todos los pacientes como parte de la evaluación inicial. Un resultado positivo para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) establece el diagnóstico e indica una infección activa. El | <p>positiva</p> |

| Prueba | Resultado |
|---|-----------------|
| <p>HBsAg se detectará un promedio de 4 semanas (rango 1-9 semanas) después de la exposición al virus. En la infección aguda por el virus de la hepatitis B (VHB) de resolución espontánea, el HBsAg generalmente deja de ser detectable entre los 4 y 6 meses del inicio de la infección. La persistencia del HBsAg durante >6 meses implica infección crónica por VHB.[70]</p> | |
| <p>anticuerpo contra el antígeno de superficie de la hepatitis B en suero</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se debe solicitar en todos los pacientes como parte de la evaluación inicial. • Aparece varias semanas después de que el antígeno de superficie de la hepatitis B haya desaparecido, y en la mayoría de los pacientes proporciona inmunidad de por vida, lo que sugiere una infección resuelta. También es detectable en las personas inmunizadas con la vacuna contra la hepatitis B. | positiva |
| <p>anticuerpo contra el antígeno del core de la hepatitis B en suero</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se deben solicitar anticuerpos IgM e IgG frente al antígeno del core de la hepatitis B (antiHBc) en todos los pacientes como parte de la evaluación inicial. • El antiHBc IgM aparece semanas después de la infección aguda y permanece detectable durante un plazo de 4 a 8 meses. Durante el período ventana (de varias semanas a meses) después de la desaparición del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y antes de la aparición de anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B, la detección del antiHBc IgM puede ser la única manera de diagnosticar la infección aguda por el virus de la hepatitis B (HBV). Algunos pacientes con infección crónica por VHB o algunos portadores inactivos del VHB pueden llegar a ser positivos para el anticuerpo IgM durante los brotes agudos o la reactivación aguda, lo que hace que un positivo para antiHBc IgM no sea un marcador completamente confiable para diagnosticar una infección aguda.[47] • Los anticuerpos antiHBc IgM e IgG son detectables en casi todos los pacientes que se han expuesto al virus de la hepatitis B (VHB) (infección aguda o crónica por VHB). No proporciona una inmunidad protectora. Puede ser positivo en los siguientes contextos: 1) infección aguda: durante el período ventana (principalmente IgM antiHBc); e 2) infección crónica (IgG antiHBc), cuando el HBsAg ha disminuido a niveles indetectables. Es común en áreas con alta prevalencia de infección por VHB y en aquellos pacientes que están coinfectados con VIH o con el virus de hepatitis C. Esta es la mejor prueba individual para detectar VHB en las personas con las que se tienen contacto en el hogar y determinar la necesidad de vacunación.[91] | positiva |
| <p>antígeno E de la hepatitis B en suero</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se debe solicitar en todos los pacientes como parte de la evaluación inicial. • Esta es una proteína viral soluble en el suero durante la primera etapa de la infección aguda por el virus de la hepatitis B (VHB) y generalmente desaparece cuando alcanzan el pico de la alanina aminotransferasa (ALT) o poco tiempo después. Su presencia ≥3 meses después del inicio de la enfermedad indica una alta probabilidad de desarrollo de infección crónica por VHB. • La detección de antígeno E de la hepatitis B (HBeAg) en el suero de los portadores del antígeno de superficie de la hepatitis B indica | positiva |

| Prueba | Resultado |
|---|--------------------------------|
| <p>un mayor grado de infectividad, con un alto nivel de replicación viral. La gran mayoría de los pacientes con infección crónica por VHB positivos para HBeAg presentan una hepatopatía activa; las excepciones incluyen niños y adultos jóvenes con infección adquirida perinatalmente, con ALT normal. La seroconversión espontánea de positivo para HBeAg a negativo para HBeAg con anticuerpos positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B generalmente se asocia con una reducción del ADN del VHB (≥ 3 log). Algunos pacientes (mayormente personas de edad avanzada) pueden presentar una hepatopatía activa con ADN del VHB elevado o detectable sin la presencia de HBeAg en suero, lo cual resulta en una infección crónica por VHB que es negativa para HBeAg.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En los pacientes HBeAg positivos, el estado del HBeAg debe controlarse periódicamente durante el tratamiento para la infección crónica por VHB, en especial si los niveles de ADN del VHB no son detectables en suero, para monitorizar la seroconversión.[2] | |
| <p>anticuerpo contra el antígeno E de la hepatitis B en suero</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se debe solicitar en todos los pacientes como parte de la evaluación inicial. • La seroconversión del antígeno E de la hepatitis B (HBeAg)-positivo al anticuerpo del antígeno E de la hepatitis B (antiHBe)-positivo es un indicador útil de la eliminación del virus, que sugiere la eliminación relacionada con el tratamiento del VHB. Los pacientes con seroconversión sostenida generalmente presentan una mejoría de la histología hepática. Sin embargo, algunos pacientes se vuelven antiHBe-positivos de forma espontánea sin eliminación completa del virus, debido a promotores de mutaciones en la región precore o core (VHB crónico negativo para HBeAg) o al desarrollo de un estado de portador crónico asintomático. • La seroconversión puede ser un fenómeno temporal y debe analizarse en asociación con el nivel de ADN del virus de la hepatitis B en suero. | positiva |
| <p>ADN del VHB en suero</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se debe solicitar en todos los pacientes como parte de la evaluación inicial. • Los niveles de ADN del virus de la hepatitis B (VHB) se miden generalmente mediante el ensayo de amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La nueva tecnología de PCR ha permitido mejorar la sensibilidad. • Los niveles de ADN del VHB se usan comúnmente para evaluar la carga viral y la candidatura para el tratamiento antiviral, y para monitorear la respuesta a la terapia.[38][64] [71] • Los ensayos de ADN del VHB en el punto de atención se pueden utilizar como alternativa a las pruebas de laboratorio para evaluar la elegibilidad del paciente para el tratamiento y para monitorear la respuesta al tratamiento.[64] [Evidence C] • Se puede utilizar, cuando esté disponible, la prueba de ADN del VHB refleja (es decir, la prueba que se activa automáticamente entre todas las personas que tienen una prueba de detección inicial positiva de HBsAg).[64] | no detectable o elevado |

Otras pruebas que se deben considerar

| Prueba | Resultado |
|---|---|
| <p>ultrasonido de abdomen</p> <ul style="list-style-type: none"> Se debe solicitar para todos los pacientes la evaluación del hígado para fibrosis, cirrosis e hipertensión portal, y carcinoma hepatocelular (CHC). La sensibilidad de la ecografía para la detección del CHC es del 60% y la especificidad del 97%.^[92] | <p>márgenes escasamente definidos y ecos internos irregulares granulares</p> |
| <p>biopsia hepática</p> <ul style="list-style-type: none"> En algunos pacientes con infección crónica, puede ser necesario clasificar y determinar la etapa de la enfermedad hepática antes de iniciar el tratamiento y descartar otras causas de la enfermedad hepática. También es útil para orientar la vigilancia de la evolución y ayudar en las decisiones respecto al manejo. Las guías de práctica clínica de los Estados Unidos recomiendan biopsias en pacientes con niveles persistentes de alanina transaminasa en el umbral de la normalidad o ligeramente elevados, particularmente en pacientes de más de 40 años de edad que han sido infectados a una edad temprana.^[2] Las guías de práctica clínica europeas recomiendan una biopsia hepática cuando los marcadores bioquímicos y del VHB revelan resultados inconclusos.^[38] En general, la biopsia hepática está indicada si es probable que influya sobre las decisiones de tratamiento posteriores. Aunque existen riesgos con una biopsia hepática percutánea, el riesgo informado de complicaciones es bajo, con 1 complicación por cada 4000 a 10,000 procedimientos.^[77] | <p>normal sin inflamación necrosante y/o fibrosis; inflamación necrosante leve a moderada con/ sin fibrosis; inflamación necrosante moderada a severa con fibrosis o cirrosis avanzada</p> |
| <p>elastografía transitoria</p> <ul style="list-style-type: none"> Alternativa no invasiva para evaluar la biopsia hepática. Evalúa la lesión hepática midiendo la rigidez hepática en una ecografía.^{[2] [38]} Puede ser la prueba no invasiva preferida en entornos donde está disponible y el coste no supone un problema.^[64] La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda un valor de corte de >7.0 kPa para fibrosis significativa y >12.5 kPa para cirrosis (los puntos de corte se aplican a Fibroscan®; otras técnicas de elastografía pueden tener diferentes valores de corte).^[64] En Europa, es más frecuente realizar una elastografía transitoria para identificar la cirrosis. Sin embargo, su uso ha sido limitado debido a los resultados positivos falsos secundarios a la inflamación hepática marcada, así como por la falta de un estándar uniforme para calcular la rigidez hepática.^{[38] [84] [86] [87]} Se ha demostrado que la elastografía por resonancia magnética es más precisa que el Fibroscan® en el diagnóstico de la fibrosis hepática en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B.^[88] | <p>aumento de la rigidez hepática</p> |
| <p>biomarcadores de la fibrosis hepática en suero</p> <ul style="list-style-type: none"> Alternativa no invasiva a la biopsia hepática o a la elastografía transitoria para evaluar la gravedad de la fibrosis.^{[2] [38]} | <p>positiva</p> |
| <p>índice de relación aspartato aminotransferasa/plaquetas (APRI)</p> <ul style="list-style-type: none"> En entornos con recursos limitados, se recomienda el APRI como la prueba no invasiva preferida para evaluar la fibrosis o la cirrosis significativas.^{[64] [90]} | <p>una puntuación >0.5 indica fibrosis significativa; una puntuación: >1.0 indica cirrosis</p> |

| Prueba | Resultado |
|---|---|
| <p>alfafetoproteína</p> <ul style="list-style-type: none"> Se utiliza para la detección del carcinoma hepatocelular (CHC) junto con la ecografía, cada 6 meses en pacientes con cirrosis, o en adultos con alto riesgo de CHC (p. ej., hombres asiáticos o negros de más de 40 años de edad, mujeres asiáticas de más de 50 años, pacientes con un familiar de primer grado con antecedentes de CHC).[2] El nivel de alfafetoproteína (AFP) se encuentra elevado en el 75% de los pacientes con CHC, pero también puede ser normal. La sensibilidad oscila entre el 41% y el 65% y la especificidad entre el 80% y el 94%.[93] El nivel de AFP >400 nanogramos/mL tiene una especificidad del 95% para el CHC.[94] | <p>normal o elevado</p> |
| <p>tomografía computarizada e imágenes por resonancia magnética del abdomen</p> <ul style="list-style-type: none"> Se puede utilizar una tomografía computarizada de contraste trifásica o una resonancia magnética de contraste del abdomen para diagnosticar el carcinoma hepatocelular cuando se cree que es probable, con base en los antecedentes, la exploración física y los análisis clínicos, incluyendo la presencia de alfafetoproteína elevada. | <p>patrón hipervascular típico (TC); patrón de alta intensidad en las imágenes ponderadas T2, y un patrón de baja intensidad en imágenes ponderadas T1 (IRM)</p> |
| <p>pruebas de coinfección por hepatitis D</p> <ul style="list-style-type: none"> Se pueden realizar pruebas serológicas para anticuerpos contra el virus de la hepatitis D (anti-VHD) en todos los pacientes que son HBsAg positivos. En los entornos en los que no se dispone de pruebas universales, se debe dar prioridad a las pruebas anti-VHD en los siguientes aspectos: personas nacidas en zonas endémicas del VHD; personas con hepatopatía avanzada, aquellas que reciben tratamiento antiviral contra el VHB y aquellas con características que sugieren infección por el VHD (por ejemplo, niveles bajos de ADN del VHB con niveles altos de ALT); y las personas que se considera que tienen un mayor riesgo de infección por el VHD. Si el paciente es anti-VHD positivo, se recomienda la prueba de ARN del VHD.[64] Se puede utilizar, cuando esté disponible, la prueba refleja (es decir, la prueba que se activa automáticamente entre todas las personas que tienen una prueba de detección inicial positiva de HBsAg).[64] | <p>variable</p> |
| <p>pruebas para otras coinfecciones</p> <ul style="list-style-type: none"> Se debe verificar el estado de VIH y hepatitis C del paciente, ya que esto afecta las opciones de tratamiento. Se pueden recomendar pruebas de tuberculosis ya que puede producirse una coinfección. Los pacientes que toman regímenes multimedicamentosos contra la tuberculosis tienen un mayor riesgo de sufrir una lesión hepática inducida por fármacos, en particular aquellos con hepatopatía subyacente.[75] [76] | <p>variable</p> |
| <p>pruebas de resistencia a los fármacos</p> <ul style="list-style-type: none"> La prueba de resistencia a los fármacos antivirales para la hepatitis B no se recomienda en pacientes que no han recibido nunca tratamiento, pero puede ser útil en pacientes con experiencia en el tratamiento, en aquellos con viremia persistente a pesar del tratamiento antiviral o en aquellos que experimentan un avance virológico durante el tratamiento.[2] | <p>variable</p> |

| Prueba | Resultado |
|--|---|
| genotipo del VHB <ul style="list-style-type: none">El genotipado no es necesario en la evaluación inicial, y actualmente no se recomienda para las pruebas de rutina o el seguimiento de pacientes con infección crónica por VHB. Sin embargo, puede ser útil para seleccionar los pacientes a tratar con peginterferón alfa.[2] [38] | positivos para genotipos específicos (A a J) |

Diferenciales

| Afección | Signos/síntomas diferenciadores | Pruebas diferenciadoras |
|--------------------|--|---|
| Hepatitis A | <ul style="list-style-type: none"> Es posible que no existan signos y síntomas de diferenciación. | <ul style="list-style-type: none"> Los análisis clínicos en suero serán positivos para el anticuerpo IgM del virus de la hepatitis A. |
| Hepatitis C | <ul style="list-style-type: none"> Es posible que no existan signos y síntomas de diferenciación. | <ul style="list-style-type: none"> El anticuerpo sérico contra el virus de la hepatitis C (VHC) y el ARN del VHC detectados por reacción en cadena de la polimerasa pueden ser positivos para la hepatitis C. Por lo general, los pacientes sintomáticos con VHC agudo mostrarán niveles muy altos de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y bilirrubina. Los pacientes con infección crónica pueden tener pruebas de función hepática con resultados normales o elevados con anticuerpos séricos contra el VHC y reacción en cadena de la polimerasa del ARN del VHC positivos. |
| Hepatitis D | <ul style="list-style-type: none"> Es posible que no existan signos y síntomas de diferenciación. | <ul style="list-style-type: none"> Los anticuerpos séricos contra el virus de la hepatitis D (VHD) pueden ser positivos. El ARN sérico del VHD en la reacción en cadena de la polimerasa puede ser positivo. La prueba del antígeno de superficie de la hepatitis B es positiva (el VHD no puede propagarse sin la presencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B). |
| Hepatitis E | <ul style="list-style-type: none"> Es posible que no existan signos y síntomas de diferenciación. | <ul style="list-style-type: none"> Los anticuerpos IgM contra el virus de la hepatitis E (anti-VHE) pueden ser positivos. La IgG anti-VHE puede ser positiva (pero puede indicar una infección anterior). |

| Afección | Signos/síntomas diferenciadores | Pruebas diferenciadoras |
|---|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> El ARN del VHE, el suero o las heces pueden ser positivos. |
| Hepatitis por citomegalovirus | <ul style="list-style-type: none"> Pueden existir antecedentes de inmunocompromiso, incluido el trasplante de órganos. | <ul style="list-style-type: none"> El anticuerpo IgM del citomegalovirus sérico (CMV) sérico y la reacción en cadena de la polimerasa del ADN del CMV pueden ser positivos. |
| Hepatitis por virus de Epstein Barr | <ul style="list-style-type: none"> En general, los pacientes pueden experimentar fiebre, fatiga, faringitis, malestar general, mialgia y linfadenopatía (en especial en la cadena cervical posterior). | <ul style="list-style-type: none"> Pruebas monospot y de anticuerpos heterófilos en suero positivas. El anticuerpo IgM del virus de Epstein Barr (VEB) en suero y la reacción en cadena de la polimerasa en el ADN del VEB pueden ser positivos. |
| Hepatitis por virus herpes simple | <ul style="list-style-type: none"> El paciente puede estar inmunodeprimido o estar embarazada, pero también puede ser inmunocompetente. Los pacientes pueden presentar hepatitis viral aguda con o sin insuficiencia hepática. | <ul style="list-style-type: none"> El anticuerpo IgM del virus del herpes simple (VHS) en suero y la reacción en cadena de la polimerasa del ADN del VHS pueden ser positivos. |
| Enfermedad hepática relacionada con el alcohol | <ul style="list-style-type: none"> Es posible que no existan diferencias en los signos y síntomas. Antecedentes de consumo de alcohol moderado o excesivo. | <ul style="list-style-type: none"> Pruebas serológicas negativas para la hepatitis viral. El nivel de aspartato aminotransferasa (AST) es más elevado que el de alanina aminotransferasa (ALT), con un nivel elevado de gamma glutamil transferasa. La biopsia hepática puede mostrar esteatosis, abombamiento de hepatocitos, hialina de Mallory, infiltración neutrofílica lobular, con o sin fibrosis pericelular. |
| Hepatitis inducida por fármacos o toxinas | <ul style="list-style-type: none"> Es posible que no existan diferencias en los signos y síntomas. Puede existir antecedentes de exposición a fármacos o toxinas hepatotóxicas. | <ul style="list-style-type: none"> La biopsia hepática puede mostrar características de lesión hepatocelular, colestásica o de patrón mixto, incluida la colestasis. |
| Hepatitis autoinmune | <ul style="list-style-type: none"> Es posible que no existan diferencias en los signos y síntomas. | <ul style="list-style-type: none"> Puede haber aumento de los niveles séricos de globulina, anticuerpo antinuclear, anticuerpo antimúsculo liso, |

| Afección | Signos/síntomas diferenciadores | Pruebas diferenciadoras |
|--|--|--|
| | | anticuerpos microsomales de hígado/riñón y/o anticuerpos contra antígeno soluble hepático/antígeno hepático pancreático. La histología hepática puede mostrar hepatitis de interfaz con infiltrados de células plasmáticas. |
| Obstrucción biliar | <ul style="list-style-type: none"> Entre los síntomas asociados a la obstrucción biliar se incluyen dolor en el cuadrante superior derecho, fiebre/escalofríos moderados, ictericia, prurito, náuseas y vómitos. | <ul style="list-style-type: none"> El ultrasonido, la exploración por TC o la colangiografía por IRM pueden mostrar dilatación de las vías biliares. En caso de obstrucción maligna, puede observarse una masa en el hígado. |
| Hepatopatías metastásicas | <ul style="list-style-type: none"> Los pacientes pueden ser asintomáticos o tener síntomas y signos de neoplasia maligna de otros sitios primarios, incluidas características obstructivas biliares. | <ul style="list-style-type: none"> Una exploración por TC o IRM de abdomen puede mostrar una o más masas metastásicas en el hígado. |
| Hepatitis isquémica aguda | <ul style="list-style-type: none"> Generalmente, se produce en pacientes con riesgo de hipotensión o isquemia, incluyendo shock, insuficiencia cardíaca o insuficiencia vascular. Los pacientes pueden presentar síntomas de isquemia, como insuficiencia cardíaca aguda, shock o sepsis. | <ul style="list-style-type: none"> El electrocardiograma (ECG) puede mostrar características de isquemia miocárdica o infarto de miocardio. La radiografía de tórax (RT) y el ecocardiograma pueden mostrar características de insuficiencia cardíaca congestiva. El ultrasonido Doppler del hígado puede mostrar trombosis de la vena porta u oclusión aguda de la arteria hepática. |
| Síndrome de Budd-Chiari | <ul style="list-style-type: none"> Es posible que no existan diferencias en los signos y síntomas. | <ul style="list-style-type: none"> El ultrasonido Doppler puede mostrar trombosis de la vena hepática o trombosis de la vena cava inferior. |
| Hígado graso agudo del embarazo | <ul style="list-style-type: none"> Las pacientes embarazadas pueden presentar ictericia. | <ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico de exclusión de otras enfermedades con síntomas y signos característicos en pacientes embarazadas. |
| Enfermedad de Wilson | <ul style="list-style-type: none"> Es posible que no existan diferencias en los signos y síntomas. | <ul style="list-style-type: none"> Nivel aumentado de cobre en orina, disminución de ceruloplasmina sérica y |

| Afección | Signos/síntomas diferenciadores | Pruebas diferenciadoras |
|-----------------------|---|---|
| | | anillos de Kayser-Fleischer en examen realizado con lámpara de hendidura. |
| Hemocromatosis | <ul style="list-style-type: none"> Es posible que no existan diferencias en los signos y síntomas. | <ul style="list-style-type: none"> Saturación de hierro alta (saturación de transferrina >45%) y mutaciones del gen de hemocromatosis. La biopsia hepática muestra depósito de hierro en los hepatocitos. |

Criterios

Fases de la infección crónica por VHB según la asociación Americana para el estudio de las enfermedades hepáticas (American Association for the Study of Liver Diseases o AASLD)[2]

La AASLD clasifica la infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB) en cuatro etapas, lo que refleja la relación entre la replicación viral y la evolución y la respuesta inmunitaria del huésped. Las etapas no siempre son distintas y los pacientes pueden pasar de una etapa otra y viceversa sin ningún cambio clínico.

- Hepatitis B crónica (CHB):
 - Antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg): presente durante ≥ 6 meses
 - ADN sérico del VHB: varía de indetectable a varios miles de millones de UI/mL
 - Antígeno E de la hepatitis B (HBeAg): positivo (los niveles de ADN del VHB suelen ser $>20,000$ UI/mL) o negativo (los niveles de ADN del VHB suelen ser inferiores entre 2000 y 20,000 UI/mL)
 - Niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST): normales o elevados
 - Biopsia hepática: hepatitis crónica con inflamación necrosante variable y/o fibrosis
- CHB inmunotolerante:
 - HBsAg: presente durante ≥ 6 meses
 - ADN sérico del VHB: generalmente muy elevado (>1 millón de UI/mL)
 - HBeAg: positivo
 - Niveles de ALT y/o AST: normales o mínimamente elevados
 - Biopsia hepática o pruebas no invasivas: ausencia de fibrosis y presencia de inflamación mínima
- CHB inmune activo:
 - HBsAg: presente durante ≥ 6 meses
 - ADN sérico del VHB: $>20,000$ UI/mL (positivo para HBeAg) y >2000 UI/mL (negativo al HBeAg)
 - Niveles de ALT y/o AST: elevados intermitente o persistentemente
 - Biopsia hepática o pruebas no invasivas: hepatitis crónica con necrosis moderada o grave con o sin fibrosis

- Hepatitis B crónica inmunoactiva:
 - HBsAg: presente durante ≥ 6 meses
 - ADN del VHB sérico: < 2000 IU/mL
 - HBeAg: negativo (anticuerpo contra el HBeAg [antiHBe]-positivo)
 - Niveles de ALT y/o AST: persistentemente normales
 - Biopsia hepática o pruebas no invasivas: confirman la ausencia de inflamación necrosante significativa y muestran niveles variables de fibrosis
- La reactivación del VHB se define como:
 - Pérdida del control inmunitario del VHB en pacientes positivos para HBsAg/positivos para el anticuerpo contra el antígeno core de la hepatitis B (antiHBc) o negativos para HBsAg/positivos para antiHBc en tratamiento inmunosupresor para una afección clínica concomitante
 - Un aumento en el ADN del VHB en comparación con la línea de base (o un nivel absoluto de ADN del VHB cuando no se dispone del nivel inicial); y
 - Seroconversión inversa (serorreversión) de negativo para HBsAg a positivo para HBsAg en pacientes negativos para HBsAg/positivos para antiHBc.

Fases de la infección crónica por VHB según la asociación Europea para el estudio del hígado (European Association for the Study of the Liver o EASL)[38]

Las guías de práctica clínica de la European Association for the Study of the Liver (EASL) clasifican el VHB crónico en cinco etapas, según los marcadores serológicos y la hepatopatía. Las etapas no siempre son distintas y los pacientes pueden pasar de una etapa a otra y viceversa sin ningún cambio clínico.

- Infección crónica por VHB HBeAg positiva: niveles normales de ALT; ADN del VHB elevado; biopsia hepática que muestra una inflamación y fibrosis mínimas; anteriormente conocida como fase "inmunotolerante".
- Hepatitis B crónica positiva para HBeAg: niveles elevados de ALT, ADN del VHB elevado, necroinflamación hepática moderada a grave y progresión acelerada de la fibrosis; en la mayoría de los pacientes se produce la seroconversión del HBeAg y la supresión del ADN del VHB y entran en la etapa de infección negativa para HBeAg, mientras que en otros pacientes no se produce el control VHB y progresan hasta la etapa de hepatitis B crónica negativa para HBeAg, la cual puede prolongarse durante muchos años; anteriormente conocida como etapa inmunorreactiva positiva para HBeAg.
- Infección crónica por VHB negativa para HBeAg: positiva para antiHBe; niveles normales de ALT; ADN del VHB bajo o indetectable; la biopsia hepática muestra necroinflamación mínima y fibrosis baja; previamente conocida como etapa del "portador inactivo".
- Hepatitis B crónica negativa para HBeAg: antiHBe detectable; ADN del VHB de moderado a alto; ALT elevada (persistente o intermitente); inflamación necrosante de moderada a grave y fibrosis.
- HBsAg negativo: el paciente es HBsAg negativo, anti-HBc-positivo y puede tener anti-HBe detectable; niveles normales de ALT; generalmente ADN del VHB indetectable; la inmunosupresión en estos pacientes puede llevar a la reactivación; fase también conocida como infección por VHB oculta.

Centers for Disease Control and Prevention: definiciones de caso[95]

Criterios clínicos

- En ausencia de un diagnóstico alternativo más probable, de inicio agudo o de una nueva detección de al menos uno de los siguientes síntomas:
 - Ictericia.
 - Bilirrubina total ≥ 51.3 micromoles/L (≥ 3 mg/dL)
 - Niveles séricos elevados de alanina aminotransferasa (ALT) > 200 UI/L

Hepatitis B aguda

- Pruebas de laboratorio confirmatorias (nivel 1):
 - Detección del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y detección de anticuerpos contra el antígeno central de la hepatitis B (IgM anti-HBc); O
 - Detección del antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) y detección de anti-HBc IgM; O
 - Detección de ADN del VHB y detección de anti-HBc IgM; O
 - Detección de HBsAg, HBeAg o ADN del VHB en los 12 meses (365 días) posteriores a un resultado negativo de la prueba de HBsAg (es decir, seroconversión de HBsAg)
- Evidencia de laboratorio confirmatoria (nivel 2):
 - La detección de HBsAg y la prueba de anti-HBc IgM no se realizó o el resultado no está disponible; O
 - La detección del ADN del VHB y la prueba de anti-HBc IgM no se ha realizado o el resultado no está disponible
- Evidencias de laboratorio que indican sospecha:
 - Detección de anti-HBc IgM; Y
 - Resultado negativo o prueba no realizada para HBsAg, ADN del VHB o HBeAg

Un caso probable cumple con los criterios clínicos y las presuntas pruebas de laboratorio de infección aguda por el VHB. Un caso confirmado cumple con las pruebas de laboratorio confirmatorias de nivel 1 de infección aguda por el VHB; O cumple con los criterios clínicos y la evidencia de laboratorio confirmatoria de nivel 2 de infección aguda por el VHB.

Hepatitis B crónica

- Evidencias de laboratorio confirmatorias:
 - Detección de HBsAg en dos muestras clínicas tomadas con ≥ 6 meses de diferencia; O
 - Detección de HBeAg en dos muestras clínicas tomadas con ≥ 6 meses de diferencia; O
 - Detección de HBsAg o HBeAg y anti-HBc total; O
 - Detección de HBsAg y HBeAg; O
 - Detección de ADN del VHB
- Evidencias de laboratorio que indican sospecha:
 - La detección de HBsAg o HBeAg Y la prueba de anti-HBc IgM es negativa, no se ha realizado o el resultado no está disponible.

Un caso probable cumple con la presunción de evidencia de laboratorio de infección crónica por el VHB. Un caso confirmado cumple con las pruebas de laboratorio confirmatorias de infección crónica por VHB.

Consulte la definición completa del caso para obtener información más detallada:

- [\[CDC: hepatitis B, acute and chronic 2024 case definition\] \(https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/hepatitis-b-acute-and-chronic-2024\)](https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/hepatitis-b-acute-and-chronic-2024)

Cribado

El cribado en personas con riesgo elevado puede reducir la incidencia y la prevalencia, y el diagnóstico y el tratamiento tempranos pueden evitar el avance de la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. El cribado universal de adultos es rentable en comparación con el cribado basado en el riesgo y reduce el riesgo de enfermedad hepática y muerte.[96]

Para el cribado se recomienda el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y el anticuerpo contra el HBsAg (anti-HB). El anticuerpo contra el antígeno central de la hepatitis B (anti-HBc) también puede ser recomendado por algunas organizaciones.

Las recomendaciones y orientaciones de las distintas organizaciones pueden variar. Consulte las guías de práctica clínica locales para obtener más información.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Los CDC recomiendan el cribado (mediante un panel triple de HBsAg, anti-HBs y anti-HBc total) en las siguientes personas:[96]

- Todos los adultos ≥ 18 años al menos una vez en la vida (cribado universal)
- Todas las mujeres embarazadas durante cada embarazo (preferiblemente en el primer trimestre), independientemente del estado de vacunación o de los antecedentes de pruebas (las mujeres embarazadas con antecedentes de cribado de triple panel en el momento adecuado y sin riesgo posterior de exposición sólo necesitan el cribado de HBsAg).

Las pruebas basadas en el riesgo se recomiendan en:[96]

- Personas con antecedentes de riesgo de infección por hepatitis B si han podido ser susceptibles durante el periodo de riesgo, y personas susceptibles con riesgo continuo mientras persista el riesgo (pruebas periódicas), independientemente de la edad
- Personas que tienen un mayor riesgo de contraer la infección por el virus de la hepatitis B:
 - Lactantes nacidos cuya madre ha dado un resultado positivo a la prueba de HBsAg
 - Personas nacidas en regiones con una prevalencia de infección por el virus de la hepatitis B $\geq 2\%$
 - Personas nacidas en EE.UU. no vacunadas de bebés cuyos padres nacieron en regiones con una prevalencia de infección por el virus de la hepatitis B $\geq 8\%$
 - Consumidores de drogas inyectables o personas con antecedentes de consumo de drogas inyectables
 - Reclusos o personas que han sido reclusas en un centro penitenciario u otro tipo de centro de detención
 - Las personas con infección por VIH
 - Personas con infección actual o pasada por el virus de la hepatitis C
 - Personas con una infección de transmisión sexual actual o pasada o con múltiples parejas sexuales
 - Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres
 - Contactos actuales o anteriores en el hogar de personas con infección conocida por el virus de la hepatitis B
 - Compartir agujas o contactos sexuales de personas con infección conocida por el virus de la hepatitis B

- Personas en diálisis de mantenimiento (incluyendo hemodiálisis en el centro o en casa y diálisis peritoneal)
- Personas con niveles elevados de alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa de origen desconocido.
- Cualquier persona que solicite someterse a las pruebas, independientemente del riesgo de revelación.

A las personas que no hayan recibido una serie completa de vacunas contra la hepatitis B se les debe ofrecer la vacunación según las recomendaciones actuales, después de la extracción de sangre para las pruebas serológicas.

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)

La AASLD recomienda que se examine a las siguientes personas:[2]

- Personas nacidas en regiones de endemicidad intermedia o alta de infección por el virus de la hepatitis B (es decir, prevalencia de HBsAg $\geq 2\%$).
- Personas nacidas en EE.UU. que no han sido vacunadas en la infancia y cuyos padres nacieron en regiones con alta endemicidad de infección por el virus de la hepatitis B (es decir, $\geq 8\%$).
- Personas que alguna vez se han inyectado drogas
- Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres
- Personas que mantienen múltiples parejas sexuales
- Personas que se someten a tratamiento inmunosupresor
- Personas con pruebas de función hepática elevada de etiología desconocida
- Donantes de sangre, plasma, órganos, tejidos o semen
- Personas con enfermedad renal en etapa terminal que requieren diálisis
- Mujeres embarazadas.
- Bebés nacidos de madres positivas para el HBsAg
- Personas que presentan hepatopatía crónica
- Las personas con infección por VIH
- Contactos (p. ej., en el hogar, sexuales, compartiendo agujas) de personas positivas para HBsAg
- Personas que buscan tratamiento para una infección de transmisión sexual
- Profesionales de la salud o de la seguridad pública en riesgo de exposición laboral
- Residentes y personal de centros para personas con discapacidades del desarrollo
- Viajeros a países con una prevalencia intermedia o alta de infección por el virus de la hepatitis B
- Internos de centros penitenciarios
- Personas no vacunadas con diabetes de 19 a 59 años de edad
- Personas que son la fuente de exposición a sangre o fluidos corporales que pueden requerir profilaxis postexposición.

Las personas que son negativas para antiHB deben ser vacunadas.

Las orientaciones de la AASLD se basan principalmente en recomendaciones anteriores de los CDC que se han actualizado en 2023 (véase la sección anterior). La guía actual de la AASLD difiere de la nueva guía de los CDC al recomendar el cribado de: personas diabéticas no vacunadas de entre 19 y 59 años; viajeros a países con una prevalencia intermedia o alta de infección por el virus de la hepatitis B; y residentes y personal de centros para personas con discapacidades del desarrollo. La AASLD solo recomienda la prueba anti-HBc para determinados grupos (es decir, siempre que los que den positivo se sometan a pruebas adicionales de HBsAg y anti-HBs para diferenciar la infección actual de la exposición previa al virus de la hepatitis B).

US Preventive Services Task Force (USPSTF)

La USPSTF recomienda realizar pruebas de HBsAg a los adolescentes y adultos con mayor riesgo de infección.[97] También recomiendan que todas las mujeres embarazadas se sometan a pruebas de detección de la infección por el virus de la hepatitis B.[97]

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

La ASCO recomienda que todos los pacientes que reciban tratamiento anticanceroso sistémico se sometan a un cribado debido al riesgo de reactivación de la hepatitis B. Las pruebas no deben retrasar la terapia anticancerosa.[98]

El Colegio estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG)

El ACOG recomienda la detección prenatal universal temprana de HBsAg en todas las mujeres embarazadas en cada embarazo, independientemente del historial de pruebas o del estado de vacunación. El ACOG recomienda el cribado de panel triple (es decir, HBsAg, anti-HBs y anti-HBc total) para todas las mujeres embarazadas que no tengan un resultado negativo documentado de cribado triple después de los 18 años, o que no hayan completado una serie de vacunas contra la hepatitis B o en pacientes con factores de riesgo actuales de infección por VHB, independientemente del historial de pruebas o del estado de vacunación.[66]

Abordaje

El objetivo principal del tratamiento es mejorar la supervivencia y la calidad de vida previniendo el avance de la enfermedad y el desarrollo de complicaciones. El tratamiento específico depende de si la infección es aguda o crónica. La infección aguda casi siempre se trata solo con cuidados de soporte, aunque puede necesitarse un tratamiento antiviral en pacientes seleccionados. La infección crónica se trata con tratamiento antiviral a largo plazo. Algunos pacientes pueden requerir un trasplante de hígado.

Tratamiento de la infección aguda

Más del 95% de los adultos inmunocompetentes con infección aguda alcanzarán la seroconversión con la aparición de anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (anti-HBs) en ausencia de tratamiento. Por lo tanto, los cuidados de soporte suelen ser todo lo que se necesita en la mayoría de los pacientes.[2] [38]

Algunos pacientes pueden requerir tratamiento antiviral. Se debe iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática aguda o en aquellos que presentan una evolución severa y prolongada (es decir, un nivel total de bilirrubina >51.3 micromoles/L (>3 mg/dL), relación normalizada internacional (INR) >1.5 , encefalopatía o ascitis). Entecavir, tenofovir alafenamida y disoproxilo de tenofovir son los fármacos de elección en pacientes con infección aguda; el peginterferón está contraindicado. Se debe continuar el tratamiento hasta que se confirme la eliminación del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), o indefinidamente en aquellos pacientes que se someten a un trasplante de hígado. Al mismo tiempo, se debe evaluar al paciente en cuanto a la necesidad de un trasplante de hígado, ya que existe un alto riesgo de mortalidad en pacientes con insuficiencia hepática que no se someten a un trasplante.[2] [38]

Actualmente no existen evidencias del beneficio de ningún tratamiento farmacológico en la infección aguda por el virus de la hepatitis B (VHB).[99]

Tratamiento de las infecciones crónicas: principios generales

La necesidad de un tratamiento antiviral en los pacientes con infección crónica por VHB se basa en los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), los niveles séricos de ADN del VHB y la gravedad de la hepatopatía, y es importante realizar un seguimiento regular para determinar la etapa de la infección. Los factores adicionales que se deben considerar antes de comenzar el tratamiento incluyen la edad del paciente, la probabilidad de respuesta, los posibles eventos adversos, los antecedentes familiares de cáncer hepatocelular (CHC) y las manifestaciones extrahepáticas.[2] [38]

A quién tratar

- La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda iniciar el tratamiento antiviral en todos los adultos (incluidas las mujeres embarazadas) y adolescentes ≥ 12 años de edad con:[64][Evidence B]
 - Evidencia de fibrosis o cirrosis significativa (basada en la elastografía transitoria o en las puntuaciones del índice de relación entre aspartato aminotransferasa y plaquetas), independientemente de los niveles de ADN del VHB o ALT; O
 - Nivel de ADN del VHB >2000 UI/mL y un nivel de ALT por encima del límite superior de lo normal (LSN). En el caso de los adolescentes, esto debe basarse en el nivel de ALT $>LSN$ en al menos dos ocasiones en un período de 6 a 12 meses; O

- Presencia de: coinfecciones (p. ej., VIH, hepatitis C, hepatitis D); antecedentes familiares de cáncer de hígado o cirrosis; inmunosupresión (p. ej., trasplante de órgano sólido o de células madre, uso prolongado de corticosteroides); comorbilidades (p. ej., diabetes, enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica); o manifestaciones extrahepáticas (p. ej., vasculitis, glomerulonefritis), independientemente de la puntuación del índice de la relación aminotransferasa/plaquetas, el ADN del VHB o los niveles de ALT; O
- Niveles de ALT persistentemente anormales (es decir, dos valores de ALT por encima del LSN a intervalos no especificados durante un período de 6 a 12 meses) en ausencia de acceso a un ensayo de ADN del VHB, e independientemente de la puntuación del índice de la relación aminotransferasa/plaquetas.
- Si los niveles de ALT son persistentemente normales, el ADN del VHB es de <2000 UI/mL, y hay ausencia de coinfecciones, comorbilidades, inmunosupresión, manifestaciones extrahepáticas y antecedentes familiares de cáncer de hígado o cirrosis, se puede aplazar el tratamiento.[64]
- La evidencia es insuficiente para respaldar el uso de estos criterios de elegibilidad para el tratamiento en niños de 2 a 11 años. El tratamiento en este grupo de edad generalmente se ofrece según cada caso a niños seleccionados (p. ej., presencia de cirrosis, fibrosis hepática avanzada, brote persistente de hepatitis o comorbilidades).[64]

Objetivos del tratamiento

- El objetivo final del tratamiento es la mejora de la disfunción hepática y el desarrollo de un estado libre de enfermedad, marcado por la seroconversión de positivo para HBsAg a negativo para HBsAg y la producción de anticuerpos contra la hepatitis B (HB).
- En ocasiones, el tratamiento puede provocar la pérdida del antígeno E de la hepatitis B (HBeAg) y la seroconversión de HBeAg a anticuerpos contra HBeAg (antiHBe) en pacientes con VHB crónico positivo para HBeAg. Sin embargo, la erradicación total del VHB es rara con los tratamientos disponibles actualmente, de modo que la meta principal del tratamiento en la mayoría de los pacientes con infección crónica por VHB consiste en la supresión duradera y sostenida de ADN del VHB sérico a niveles no detectables.
- El grado de supresión del ADN del VHB está inversamente relacionado con la aparición de la resistencia asociada a fármacos. Por lo tanto, una mayor supresión de ADN del VHB sérico es mejor para resultados a largo plazo sin producir resistencia al virus. La supresión prolongada puede reducir la tasa de cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes con VHB crónico, pero no elimina completamente el riesgo.[100] [101] [102] [103] Sin embargo, no existen ensayos aleatorizados controlados que respalden esto, ya que tales ensayos serían prohibitivamente costosos y llevarían 20-30 años.

Tratamientos antivirales

- Hay varios fármacos que se usan para el tratamiento del VHB crónico, como el peginterferón alfa 2a, los análogos nucleosídicos (por ejemplo, entecavir) y los análogos nucleotídicos (por ejemplo, tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamida).[104]
- Las opciones preferidas son los análogos nucleosídicos/nucleotídicos con una alta barrera genérica a la resistencia a los medicamentos (por ejemplo, tenofovir disoproxil, entecavir). Por lo general, no se recomiendan los análogos nucleosídicos con una barrera genética baja a la resistencia (por ejemplo, lamivudina, adefovir), ya que pueden provocar resistencia a los fármacos.[64]
- La tenofovir alafenamida es más estable en el plasma en comparación con el disoproxil de tenofovir y por lo tanto libera el metabolito activo a los hepatocitos de manera más eficaz. Esto permite utilizar una dosis más baja, lo que resulta en una menor exposición sistémica y un

menor riesgo de toxicidad renal y ósea. Hay algunos datos que sugieren que el cambio de disopropilo de tenofovir a tenofovir alafenamida puede llevarse a cabo sin pérdida de eficacia en pacientes con supresión vírica.[105] [106] Los datos de cinco años de dos ensayos aleatorizados controlados encontraron una eficacia comparable entre tenofovir alafenamida y tenofovir disoproxil (cambiando a tenofovir alafenamida después de 2 o 3 años), con altas tasas de supresión viral y sin resistencia documentada. La mejora de la seguridad ósea y renal con tenofovir alafenamida se mantuvo durante los cinco años y se observaron mejoras en el grupo de comparación después del cambio.[107] Entecavir también se puede usar en pacientes con osteoporosis establecida y/o insuficiencia renal.[64] [Evidence B]

- Mientras que el peginterferón generalmente se administra durante un plazo predeterminado, los análogos nucleosídicos o nucleotídicos se administran hasta lograr objetivos específicos, lo cual podría equivaler a un tratamiento a largo plazo. En los pacientes positivos para HBeAg, la supresión viral se puede mantener con tratamientos actualmente aprobados en entre el 50% y el 90% de los pacientes si se suspende el tratamiento después de la seroconversión del HBeAg.[108] Sin embargo, en los pacientes negativos para HBeAg se produce con frecuencia una recidiva, incluso cuando el ADN del VHB se suprime a niveles no detectables durante más de 1 año, lo cual hace poco claros los objetivos para el tratamiento y podría ser necesario un tratamiento de por vida. La dosis de análogos nucleosídicos/nucleotídicos debe ajustarse en base a la función renal, y la función renal debe ser monitorizada durante el tratamiento.[2]

Las guías de práctica clínica para el tratamiento del VHB crónico evolucionan constantemente, especialmente con la llegada de nuevos y potentes fármacos antivirales que tienen un menor riesgo de resistencia.

- Las recomendaciones en este tema, incluidos los regímenes antivirales, se basan principalmente en las guías de práctica clínica publicadas por la American Association for the Study of Liver Diseases en 2018 y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado publicada en 2017.[2] [38]
- Las guías de práctica clínica más recientes publicadas por la OMS siguen apoyando el uso de entecavir, tenofovir disoproxil y tenofovir alafenamida, pero también recomiendan regímenes alternativos para determinadas situaciones.[64]
- Las guías de práctica clínica pueden diferir de país a país, y deben consultarse las guías de práctica clínica locales.[109]

Tratamiento de la infección crónica: sin cirrosis

La necesidad de iniciar el tratamiento depende de la etapa de la infección.

Infección crónica por VHB en fase inmunoactiva

- Se debe iniciar el tratamiento antiviral en pacientes con niveles elevados de ALT ≥ 2 el LSN o bien evidencia de enfermedad histológica con niveles elevados de ADN del VHB >2000 UI/mL (si es negativo para HBeAg) o $>20,000$ UI/mL (si es positivo para HBeAg). Se debe considerar el tratamiento antiviral en pacientes de más de 30 a 40 años de edad (la edad límite depende de las directrices) o con antecedentes familiares de CHC si los niveles de ALT son <2 LSN y están por debajo de los umbrales de ADN del VHB.[2] [38]
- Entecavir, disoproxil de tenofovir o tenofovir alafenamida, o peginterferon alfa 2a son los fármacos de primera línea que se recomiendan. El tenofovir alafenamida o entecavir se prefieren en pacientes que presentan riesgo de disfunción renal o enfermedad ósea. No se recomienda el tratamiento combinado con peginterferón alfa 2a y un análogo nucleosídico/nucleotídico debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.[2] [38]

- Ningún tratamiento muestra superioridad sobre otro en cuanto a la reducción del riesgo de descompensación hepática.[2] [38] Los metanálisis arrojan resultados contradictorios sobre el riesgo de CHC debido a las poblaciones de pacientes incluidas y las diferencias en los criterios de inclusión de los estudios. Algunos han descubierto que tenofovir disoproxil se asoció con un riesgo significativamente menor de CHC en comparación con entecavir, particularmente en pacientes que eran HBeAg positivos.[110] [111] Sin embargo, un metanálisis no encontró diferencias significativas entre tenofovir disoproxil y entecavir en su asociación con la incidencia de CHC.[112] [113] [114] Tenofovir disoproxil se asoció con un menor riesgo de recurrencia y mortalidad después de la resección o ablación del CHC en comparación con entecavir.[115] [116]
- La elección del tratamiento depende de factores específicos del paciente, entre los que se incluyen: el deseo de una terapia finita; la tolerabilidad anticipada de los posibles efectos adversos; la presencia de comorbilidades (p. ej., el peginterferón está contraindicado en la enfermedad autoinmune, la enfermedad cardíaca grave, las convulsiones no controladas, la enfermedad psiquiátrica no controlada, la citopenia); los antecedentes de resistencia a la lamivudina (p. ej., el entecavir no se recomienda en estos pacientes); el genotipo del virus de la hepatitis B (VHB); los costes; y los factores de planificación familiar.[2] [38] Los factores que predicen una respuesta al interferón incluyen ALT en la línea inicial >5 veces que el LSN, el ADN del VHB en la línea inicial <20,000,000 UI/mL, y genotipo A o B del VHB.[117]
- El curso de tratamiento es variable. Peginterferon alfa 2a presenta un ciclo de tratamiento finito de 48 semanas de duración. La duración del tratamiento con análogos nucleotídicos/nucleosídicos es variable y depende del estado del HBeAg y de la supresión del ADN del VHB. Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en pacientes seropositivos para HBeAg que se seroconvierten en antiHBe durante el tratamiento después de un período de consolidación (es decir, 12 meses de niveles persistentemente normales de ALT y ADN sérico indetectable del VHB). Algunos expertos tratan hasta que se produce la pérdida de HBsAg. Se debe continuar el tratamiento indefinidamente en pacientes negativos para HBeAg, a menos que exista una razón de peso para suspender el tratamiento después de sopesar cuidadosamente los riesgos y beneficios.[2] [38]
- En pacientes con una recaída viral confirmada, se debe considerar cambiar a otro fármaco antiviral con una alta barrera a la resistencia, o añadir un segundo antiviral con un perfil de resistencia complementaria. Actualmente, no hay evidencias suficientes para recomendar un enfoque sobre el otro.[2]
- Se debe monitorizar a los pacientes que interrumpen el tratamiento cada 3 meses durante al menos 1 año por viremia, brotes de ALT, seroconversión y descompensación clínica.[2]

Infección crónica por VHB en fase inmunotolerante

- No se recomienda el tratamiento antiviral en pacientes con infección crónica por VHB inmunotolerante (es decir, positivo para HBeAg, ADN sérico del VHB >1 millón de UI/mL, niveles normales o persistentemente elevados de ALT y/o aspartato aminotransferasa), excepto en personas de más de 40 años de edad con niveles normales de ALT, ADN del VHB elevado y una biopsia hepática que muestre necroinflamación o fibrosis significativa. Se debe evaluar los niveles de ALT al menos cada 6 meses para monitorizar la posible transición a la infección crónica por VHB inmunoactiva o inmunoinactiva.[2]

Infección crónica por VHB inmunoinactivo

- No se recomienda el tratamiento antiviral en pacientes negativos para HBeAg con niveles normales de ALT y viremia de bajo nivel (es decir, nivel de ADN del VHB <2000 UI/mL).[2]

Tratamiento de la infección crónica: en presencia de cirrosis

Todos los pacientes con cirrosis compensada o descompensada requieren tratamiento, independientemente de los niveles de ALT. El tratamiento mejora la supervivencia y reduce la morbilidad y mortalidad relacionadas con el hígado al prevenir la insuficiencia hepática o la necesidad de un trasplante de hígado.

Cirrosis compensada

- Se debe iniciar el tratamiento antiviral en pacientes con viremia de bajo nivel (es decir, niveles de ADN del VHB <2000 UI/mL), independientemente de los niveles de ALT, para reducir el riesgo de descompensación. Se debe tratar a los pacientes con viremia de alto nivel de la misma manera que trataría a los pacientes con infección crónica por VHB inmunoactiva.[2] [38] Los estudios han demostrado que la supresión de los niveles de ADN del VHB puede detener el avance natural de la enfermedad hepática hacia la cirrosis descompensada y, en algunas circunstancias, producir mejorías en la histología hepática.[118] [119] [120]
- Entecavir, disoproxilo de tenofovir y tenofovir alafenamida son los fármacos de primera línea recomendados debido a su potencia y riesgo mínimo de efectos adversos, descompensación y resistencia. Aunque el peginterferón alfa 2a no está contraindicado en estos pacientes, los análogos nucleosídicos/nucleotídicos se consideran más seguros. El tratamiento con peginterferón alfa 2a solo se puede considerar en pacientes que no presenten hipertensión portal.[2] [38] [121]
- No existe una duración óptima del tratamiento. Se debe monitorizar a los pacientes (al menos cada 3 meses durante 1 año) después de interrumpir el tratamiento para comprobar si hay rebote viral que podría llevar a una descompensación.[2] [38] La interrupción del tratamiento antiviral en estos pacientes se asoció con un alto riesgo de recidiva (recidiva virológica 55%, recidiva clínica 44%), pero la incidencia de eventos adversos fue generalmente baja y controlada. La tasa de CHC después de la interrupción del tratamiento antiviral fue del 9%.[122]

Cirrosis descompensada

- Se debe iniciar el tratamiento antiviral lo antes posible y evaluar al paciente para el trasplante de hígado. Se ha demostrado que el tratamiento antiviral mejora los resultados (p. ej., mejora de la función hepática, aumento de la supervivencia y aumento de la supervivencia libre de trasplante) en pacientes con cirrosis descompensada, especialmente con el tratamiento temprano.[2] [38]
- Entecavir (administrado en una dosis más elevada que la dosis usada para otros pacientes) y disoproxilo de tenofovir son los fármacos de primera línea recomendados. La tenofovir alafenamida no ha sido estudiada en estos pacientes, pero puede ser considerada en pacientes en los que el disoproxilo de tenofovir o entecavir no son una opción (p. ej., pacientes con disfunción renal o enfermedad ósea).[2] [38]
- El peginterferón alfa 2a está contraindicado en estos pacientes por razones de seguridad. Se han informado altas tasas de eventos adversos graves, incluida la sepsis y el riesgo de descompensación hepática.[123]
- Se recomienda un tratamiento de por vida, independientemente de los niveles de ALT o de ADN del VHB, o del estado de HBeAg.[2] [38]
- Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar el desarrollo de acidosis láctica y disfunción renal.[2] [38] La acidosis láctica se ha asociado con el uso de entecavir y tenofovir, y el riesgo aumenta en pacientes con cirrosis descompensada.[124]

Tratamiento de las infecciones crónicas: en presencia de coinfecciones

Infección por VIH

- El VHB no tiene ningún efecto significativo en la evolución natural de la infección por VIH, pero la infección por VIH y su tratamiento pueden afectar profundamente la evolución natural del VHB. La reactivación del VHB puede ocurrir en la infección por VIH.[125]
- Se debe iniciar la terapia antirretroviral (TARV), independientemente del recuento celular CD4, de acuerdo con las guías de práctica clínica vigentes sobre el VIH y bajo la orientación de un especialista. El régimen de tratamiento antirretroviral (TARV) debe incluir fármacos que sean activos frente a ambos virus, con dos fármacos que presenten alguna actividad frente al VHB. El régimen de elección debe incluir disoproxilo de tenofovir o tenofovir alafenamida más emtricitabina o lamivudina como el régimen fundamental. En los pacientes que ya reciben tratamiento antirretroviral (TARV), se debe revisar el régimen para asegurarse de que incluye medicamentos con actividad frente al VHB.[2] [38] [126] Las decisiones sobre el mejor régimen de tratamiento deben tomarse en conjunto con un especialista en VIH.
- Véase Infección por VIH

Infección por virus de la hepatitis C

- Se debe iniciar el tratamiento antiviral en pacientes con niveles detectables de ARN del virus de la hepatitis C (VHC). Si los niveles de ADN del VHB también son detectables, el tratamiento se determina por los niveles de ADN del VHB y de ALT. El tratamiento antiviral del VHB debe iniciarse al mismo tiempo que el tratamiento antiviral de acción directa (AAD) para el VHC, de acuerdo con las guías de práctica clínica actuales sobre la hepatitis C y bajo la orientación de un especialista.[2] [38]
- Se debe monitorizar los niveles de ADN del VHB cada 4 a 8 semanas durante el tratamiento (y durante 3 meses después del tratamiento), ya que los pacientes positivos para HBsAg presentan un riesgo de reactivación de la hepatitis B con la terapia AAD del VHC.[2] [38]
- La tasa de reactivación es mayor en los pacientes que reciben tratamiento con AAD en comparación con los que reciben tratamiento con interferón para el tratamiento de la hepatitis C.[127]
- Véase Hepatitis C

Infección por virus de la hepatitis D

- La hepatitis fulminante generalmente se observa en pacientes coinfectados por el VHB y el virus de la hepatitis D (VHD).[128] Se debe derivar al paciente a un centro especializado que ofrezca acceso a tratamientos experimentales para la infección por el VHD. El peginterferón alfa 2a (o bulevirtida en los lugares donde esté disponible) es el tratamiento de elección en pacientes con niveles elevados de ARN del VHD y ALT. Si los niveles del ADN del VHB son elevados, se puede añadir entecavir, disoproxilo de tenofovir o tenofovir alafenamida.[2] [38]
- Véase Hepatitis D .

Tratamiento de las infecciones crónicas: grupos de pacientes especiales

Embarazo

- Se recomienda la profilaxis antiviral en todas las mujeres embarazadas HBsAg positivas con un nivel de ADN del VHB >200,000 UI/mL o HBeAg positivo para reducir el riesgo de transmisión perinatal (en entornos donde se dispone de pruebas de ADN o HBeAg del VHB).[2] [38] [64][66]
 - Se ha demostrado que la profilaxis antiviral periparto es muy eficaz para reducir el riesgo de transmisión de madre a hijo, sin que aumente el riesgo de que se produzcan consecuencias para la seguridad del lactante o de la madre.[129]
 - Sin embargo, una revisión de la Cochrane no encontró evidencia que demuestre o refute algún beneficio del tratamiento antiviral para la prevención de la transmisión materno-infantil del virus de la hepatitis B en mujeres embarazadas VIH positivas con coinfección por hepatitis B.[130]
- El disoproxilo de tenofovir es el fármaco de elección para minimizar el riesgo de resistencia viral durante el tratamiento, y muestra una alta eficacia en la prevención de la transmisión perinatal. Por lo general, se inicia en el segundo trimestre o a las 28-32 semanas de gestación (según las guías de práctica clínica), y se interrumpe desde el nacimiento hasta los 3 meses después del nacimiento o al finalizar la serie de vacunación infantil contra el VHB.[2] [38][64]
 - Las revisiones han demostrado que el disoproxilo de tenofovir reduce significativamente la tasa de transmisión de madre a hijo y se considera seguro para la madre y el bebé.[131] [132] [133] El tenofovir alafenamida puede convertirse en una opción a medida que surja evidencia.[134]
- La lamivudina se puede administrar durante el tercer trimestre del embarazo y ha demostrado seguridad y una reducción en la transmisión intrauterina y perinatal del VHB cuando se administra con la vacuna y la inmunoglobulina contra la hepatitis B.[135] [136] [137] [138] [139]
- Las mujeres que quedan embarazadas mientras reciben peginterferón alfa 2a o entecavir deben cambiar a un régimen más seguro.
- Las mujeres embarazadas con infección crónica por VHB inmunoactiva deben ser tratadas de la misma manera que los hombres y las mujeres adultas no embarazadas.
- Se puede considerar el parto por cesárea para reducir el riesgo de transmisión de madre a hijo.[140]
 - El Colegio estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) sugiere que el parto por cesárea se reserve para indicaciones obstétricas de parto por cesárea.[66]
 - Las guías de práctica clínica europeas no recomiendan la cesárea para reducir el riesgo de transmisión materno-infantil en mujeres HBsAg positivas. Sin embargo, se puede considerar la cesárea en mujeres asiáticas HBeAg positivas con un título alto de ADN del VHB que no han recibido tratamiento antiviral durante el embarazo. Las recomendaciones para pacientes con coinfección por VHD son las mismas que para aquellos con infección por VHB.[141]

Amamantamiento

- El amamantamiento no está contraindicado.[2] [38] Se debe fomentar la lactancia materna en los bebés nacidos de madres HBsAg positivas, a menos que existan contraindicaciones o la madre presente pezones agrietados y/o el bebé tenga úlceras orales y la madre tenga ADN del VHB detectable.[66] [141]
- Los antivirales se excretan mínimamente en la leche materna y es poco probable que representen un riesgo significativo para el bebé; sin embargo, se desconocen los riesgos asociados con la exposición a niveles bajos. La lactancia materna posterior a inmunoprofilaxis neonatal adecuada

no incrementa las tasas de transmisión en comparación con la no lactancia materna, según una revisión sistemática.[142]

Niños

- La hepatitis B crónica tiene una evolución asintomática en la mayoría de los niños. Generalmente es aceptable un abordaje conservador para el tratamiento del VHB, debido a la escasez de datos clínicos y opciones terapéuticas. El tratamiento debe indicarlo un proveedor con experiencia en el tratamiento de niños con VHB. Es importante realizar un seguimiento de los niños con VHB crónico hasta la edad adulta.[2] [38]
- Se debe considerar el tratamiento antiviral en niños positivos para HBeAg ≥ 2 años que presentan niveles elevados de ALT (>1.3 veces el límite superior de normalidad [LSN] durante al menos 6 meses) y niveles mensurables de ADN del VHB. Los niveles de ADN del VHB suelen ser muy elevados en niños. El tratamiento puede aplazarse hasta que se excluyan otras etiologías de enfermedad hepática y seroconversión espontánea de HBeAg en pacientes con niveles de ADN del VHB $<10^4$ UI/mL.[2]
- El entecavir, el tenofovir disoproxil y la lamivudina están aprobados para su uso en niños ≥ 2 años de edad. El tenofovir alafenamida está aprobado para niños ≥ 6 años de edad. El peginterferón alfa 2a está aprobado para el uso en niños de ≥ 3 años de edad.
- El ciclo de tratamiento para el peginterferón alfa 2a es de 48 semanas en niños. La duración del tratamiento que se ha estudiado para los antivirales orales es de 1 a 4 años; la seroconversión de HBeAg se puede utilizar como punto final terapéutico para los antivirales orales, continuando durante otros 12 meses de consolidación (como en los adultos).[2]
- Se ha demostrado que el tratamiento combinado con interferón y análogo de nucleosídicos/nucleotídicos es más eficaz que la monoterapia con interferón en niños en términos de respuesta serológica y supresión viral. Sin embargo, las guías de práctica clínica no recomiendan el tratamiento combinado y se necesitan más estudios.[143]

Resumen del algoritmo de tratamiento

Tenga en cuenta que las formulaciones/vías y dosis pueden diferir entre los nombres y marcas de los fármacos, las fórmulas de los fármacos o las localizaciones. Las recomendaciones de tratamiento son específicas para cada grupo de pacientes: [ver aviso legal](#)

| Agudo | (Resumen) | |
|--|----------------|---|
| infección aguda por virus de la hepatitis B (VHB) | | |
| | 1ª | cuidados de soporte |
| | adjunto | tratamiento antiviral + evaluación para trasplante de hígado |

| En curso | | (Resumen) | |
|---|----------------|---|--|
| infección crónica por VHB: hombre adulto o mujer no embarazada sin coinfección ni cirrosis | | | |
| | 1ª | terapia antiviral | |
| infección crónica por VHB: mujer adulta no embarazada con cirrosis | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ con cirrosis compensada ■ con cirrosis descompensada | 1ª | terapia antiviral | |
| | 1ª | terapia antiviral | |
| | adjunto | se debe evaluar para el trasplante de hígado | |
| infección crónica por VHB: mujer adulta no embarazada con coinfección por VIH | | | |
| | 1ª | terapia antiviral | |
| infección crónica por VHB: hombre adulto o mujer no embarazada con coinfección por hepatitis C | | | |
| | 1ª | terapia antiviral | |
| infección crónica por VHB: mujer adulta no embarazada con coinfección por hepatitis D | | | |
| | 1ª | terapia antiviral | |
| infección crónica por VHB: mujer adulta embarazada o en período de lactancia materna | | | |
| | 1ª | terapia antiviral | |
| | adjunto | parto por cesárea | |
| infección crónica por VHB: niños | | | |
| | 1ª | cuidados de soporte | |
| | adjunto | terapia antiviral | |

Algoritmo de tratamiento

Tenga en cuenta que las formulaciones/vías y dosis pueden diferir entre los nombres y marcas de los fármacos, las fórmulas de los fármacos o las localizaciones. Las recomendaciones de tratamiento son específicas para cada grupo de pacientes: [ver aviso legal](#)

Agudo

infección aguda por virus de la hepatitis B (VHB)

1ª

cuidados de soporte

» Más del 95% de las personas inmunocompetentes con infección aguda lograrán la seroconversión con la aparición de anticuerpos para el antígeno de superficie de la hepatitis B en ausencia de tratamiento. Por lo tanto, los cuidados de soporte suelen ser todo lo que se necesita en la mayoría de los pacientes.[2] [38]

adjunto

tratamiento antiviral + evaluación para trasplante de hígado

Se recomienda el tratamiento para ALGUNOS pacientes en un grupo de pacientes seleccionados

Opciones primarias

» **entecavir**: niños: consultar a un especialista para obtener información sobre la dosis; adultos: 0.5 mg/día por vía oral una vez al día

O

» **disoproxilo de tenofovir**: niños: consultar al especialista para orientación sobre la dosis; adultos: 300 mg por vía oral una vez al día

O

» **tenofovir alafenamida**: niños: consultar al especialista para orientación sobre la dosis; adultos: 25 mg por vía oral una vez al día

» Se debe iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática aguda o en aquellos que presentan una evolución severa y prolongada (es decir, nivel total de bilirrubina >51.3 micromoles/L (>3 mg/dL), relación normalizada internacional (INR) >1.5, encefalopatía o ascitis).[2] [38]

» Al mismo tiempo, se debe evaluar al paciente en cuanto a la necesidad de un trasplante de hígado, ya que existe un alto riesgo de mortalidad en pacientes con insuficiencia

Agudo

hepática que no se someten a un trasplante.[2] [38]

» Entecavir, tenofovir alafenamida y disoproxilo de tenofovir son los fármacos de elección. Se debe continuar el tratamiento hasta que se confirme la eliminación del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), o indefinidamente en aquellos pacientes que se someten a un trasplante de hígado.[2] [38]

En curso

infección crónica por VHB: hombre adulto o mujer no embarazada sin coinfección ni cirrosis

1ª terapia antiviral

Opciones primarias

» **entecavir**: 0.5 mg por vía oral una vez al día
La dosis es de 1 mg por vía oral una vez al día en pacientes que han experimentado la lamivudina.

○

» **disoproxilo de tenofovir**: 300 mg por vía oral una vez al día

○

» **tenofovir alafenamida**: 25 mg por vía oral una vez al día

○

» **peginterferón alfa-2a**: 180 microgramos por vía subcutánea una vez a la semana durante 48 semanas

» Se debe iniciar el tratamiento antiviral en pacientes con infección crónica por VHB inmunactiva (es decir, niveles elevados de alanina aminotransferasa [ALT] ≥ 2 el límite superior de lo normal [LSN] o evidencia de enfermedad histológica con niveles elevados de ADN del VHB >2000 UI/mL si es negativo para el antígeno E de la hepatitis B [HBeAg], o $>20,000$ UI/mL si es positivo para HBeAg). Se debe considerar el tratamiento antiviral en pacientes de más de 30 a 40 años de edad (la edad límite depende de las guías de práctica clínica) o con antecedentes familiares de carcinoma hepatocelular si los niveles de ALT son <2 LSN y están por debajo de los umbrales de ADN del VHB.[2] [38] Por lo general, no se recomienda el tratamiento antiviral en pacientes con infección por VHB crónico inmunotolerante o inmunoactivo.

» Entecavir, disoproxilo de tenofovir o tenofovir alafenamida, o peginterferon alfa 2a son los fármacos de primera línea que se recomiendan. El tenofovir alafenamida o entecavir se prefieren en pacientes que presentan riesgo de disfunción renal o enfermedad ósea. Hay algunos datos que sugieren que el cambio de disoproxilo de

En curso

tenofovir a tenofovir alafenamida puede llevarse a cabo sin pérdida de eficacia en pacientes con supresión vírica.[105][106] Los datos de cinco años de dos ensayos aleatorizados controlados encontraron una eficacia comparable entre tenofovir alafenamida y tenofovir disoproxil (cambiando a tenofovir alafenamida después de 2 o 3 años), con altas tasas de supresión viral y sin resistencia documentada. La mejora de la seguridad ósea y renal con tenofovir alafenamida se mantuvo durante los cinco años y se observaron mejoras en el grupo de comparación después del cambio.[107]

» Ningún tratamiento muestra superioridad sobre otro en cuanto a la reducción del riesgo de descompensación hepática.[2] [38] Los metanálisis arrojan resultados contradictorios sobre el riesgo de CHC debido a las poblaciones de pacientes incluídas y las diferencias en los criterios de inclusión de los estudios. Algunos han descubierto que tenofovir disoproxil se asoció con un riesgo significativamente menor de CHC en comparación con entecavir, particularmente en pacientes que eran HBeAg positivos.[110][111] Sin embargo, otros no encontraron diferencias significativas entre tenofovir disoproxil fumarato y entecavir en su asociación con la incidencia de CHC.[112] [113] [114] Tenofovir disoproxil se asoció con un menor riesgo de recurrencia y mortalidad después de la resección o ablación del CHC en comparación con entecavir.[115][116]

» El curso de tratamiento es variable. El curso de tratamiento del peginterferón alfa 2a es de 48 semanas. Se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento antiviral oral en los pacientes HBeAg-positivos que seroconvierten a anticuerpos contra el HBeAg durante el tratamiento tras un período de consolidación (es decir, 12 meses de niveles de ALT persistentemente normales e de ADN del VHB indetectables en suero). Algunos expertos siguen el tratamiento hasta que se produce la pérdida del antígeno de superficie de la hepatitis B. Se debe continuar el tratamiento indefinidamente en pacientes negativos para HBeAg, a menos que exista una razón de peso para suspenderlo.[2] [38]

infección crónica por VHB: mujer adulta no embarazada con cirrosis

■ con cirrosis compensada

1^a

terapia antiviral

Opciones primarias

En curso

» **entecavir**: 0.5 mg por vía oral una vez al día
La dosis es de 1 mg por vía oral una vez al día en pacientes que han experimentado la lamivudina.

O

» **disoproxilo de tenofovir**: 300 mg por vía oral una vez al día

O

» **tenofovir alafenamida**: 25 mg por vía oral una vez al día

Opciones secundarias

» **peginterferón alfa-2a**: 180 microgramos por vía subcutánea una vez a la semana

» Se debe iniciar el tratamiento antiviral en pacientes con viremia de bajo nivel (es decir, niveles de ADN del virus de la hepatitis B [VHB] <2000 UI/mL), independientemente de los niveles de alanina aminotransferasa. Se debe tratar a los pacientes con viremia de alto nivel de la misma manera que trataría a los pacientes con infección crónica por VHB inmunoactiva.[2] [38]

» Entecavir, disoproxilo de tenofovir y tenofovir alafenamida son los fármacos de primera línea recomendados. El tratamiento con peginterferón alfa 2a solo se puede considerar en pacientes que no presenten hipertensión portal.[2] [38] [121] No existe una duración óptima del tratamiento.

» Se debe monitorizar a los pacientes (al menos cada 3 meses durante 1 año) después de interrumpir el tratamiento para comprobar si hay rebote viral que podría llevar a una descompensación.[2] [38] La interrupción del tratamiento antiviral en estos pacientes se asoció con un alto riesgo de recidiva (recidiva virológica 55%, recidiva clínica 44%), pero la incidencia de eventos adversos fue generalmente baja y controlada. La tasa de CHC después de la interrupción del tratamiento antiviral fue del 9%.[122]

■ **con cirrosis descompensada**

1^a**terapia antiviral****Opciones primarias**

» **entecavir**: 1 mg por vía oral una vez al día

En curso

O

» **disoproxilo de tenofovir**: 300 mg por vía oral una vez al día

Opciones secundarias

» **tenofovir alafenamida**: 25 mg por vía oral una vez al día

» Se debe iniciar el tratamiento antiviral lo antes posible. Se ha demostrado que el tratamiento antiviral mejora los resultados (p. ej., mejora de la función hepática, aumento de la supervivencia y aumento de la supervivencia libre de trasplante) en pacientes con cirrosis descompensada, especialmente con el tratamiento temprano.[2] [38]

» Entecavir (administrado en una dosis más elevada que la dosis usada para otros pacientes) y disoproxilo de tenofovir son los fármacos de primera línea recomendados. La tenofovir alafenamida se puede considerar en pacientes en los que el disoproxilo de tenofovir o el entecavir no son una opción (p. ej., pacientes con disfunción renal o enfermedad ósea).[2] [38]El peginterferón alfa 2a está contraindicado en estos pacientes por razones de seguridad.[123]

» Se recomienda un tratamiento de por vida, independientemente de los niveles de la alanina aminotransferasa o de ADN del virus de la hepatitis B (VHB), o del estado del antígeno E de la hepatitis B.[2] [38]

» Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar el desarrollo de acidosis láctica y disfunción renal.[2] [38] La acidosis láctica se ha asociado con el uso de entecavir y tenofovir, y el riesgo aumenta en pacientes con cirrosis descompensada.[124]

adjunto

se debe evaluar para el trasplante de hígado

Se recomienda el tratamiento para ALGUNOS pacientes en un grupo de pacientes seleccionados

» En los pacientes con VHB crónico y cirrosis descompensada, es necesario remitirlos a un centro de trasplante de hígado.

**infección crónica por VHB:
mujer adulta no embarazada con
coinfección por VIH**

En curso

1ª **terapia antiviral**

» Se debe iniciar la terapia antirretroviral (TARV), independientemente del recuento de células CD4, de acuerdo con las guías de práctica clínica vigentes sobre el VIH y bajo la orientación de un especialista. El régimen de tratamiento antirretroviral debe incluir fármacos que sean activos frente a ambos virus, con dos fármacos que tengan actividad frente al VHB. El régimen preferido debe incluir disoproxilo de tenofovir o tenofovir alafenamida más emtricitabina o lamivudina como el régimen fundamental. En los pacientes que ya reciben tratamiento antirretroviral, se debe revisar el régimen para asegurarse de que incluye medicamentos con actividad frente al VHB.[2] [38] [126] Véase Infección por VIH

infección crónica por VHB: hombre adulto o mujer no embarazada con coinfección por hepatitis C
1ª **terapia antiviral**

» Se debe iniciar el tratamiento antiviral en pacientes con niveles detectables de ARN del virus de la hepatitis C (VHC). Si los niveles de ADN del virus de la hepatitis B (VHB) también son detectables, el tratamiento se determina por los niveles de ADN del VHB y de alanina aminotransferasa. El tratamiento antiviral contra el VHB debe iniciarse al mismo tiempo que el tratamiento antiviral de acción directa (AAD) contra el VHC, de acuerdo con las guías de práctica clínica actuales sobre la hepatitis C y bajo la orientación de un especialista.[2] [38] Véase Hepatitis C

» Se deben monitorizar los niveles de ADN del VHB cada 4-8 semanas durante el tratamiento (y durante 3 meses después del tratamiento), ya que los pacientes con resultados positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B están en riesgo de reactivación de la hepatitis B con la terapia AAD para el VHC.[2] [38]

infección crónica por VHB: mujer adulta no embarazada con coinfección por hepatitis D
1ª **terapia antiviral**

» El peginterferón alfa 2a (o bulevirtida en los lugares donde esté disponible) es el tratamiento de elección en pacientes con niveles elevados de ARN del virus de la hepatitis D (VHD) y de alanina aminotransferasa. Si los niveles de ADN

En curso

del virus de la hepatitis B (VHB) son elevados, se puede agregar entecavir, disoproxilo de tenofovir o tenofovir alafenamida.[2] [38]
Se debe derivar al paciente a un centro especializado que ofrezca acceso a tratamientos experimentales para la infección por el VHD. Véase Hepatitis D .

infección crónica por VHB: mujer adulta embarazada o en período de lactancia materna
1^a**terapia antiviral****Opciones primarias**

» **disoproxilo de tenofovir**: 300 mg por vía oral una vez al día

Opciones secundarias

» **lamivudina**: 100 mg por vía oral una vez al día

» Se recomienda la profilaxis con tratamiento antiviral en todas las mujeres embarazadas con antígeno de superficie de la hepatitis B positivo, con un nivel de ADN del virus de la hepatitis B (VHB) >200,000 UI/ml o antígeno e de la hepatitis B positivo (HBeAg), para reducir el riesgo de transmisión perinatal (en entornos donde se dispone de pruebas de ADN del VHB o HBeAg). Las mujeres embarazadas y con infección crónica por VHB inmunoactiva deben ser tratadas de la misma manera que los hombres adultos y mujeres no embarazados.[2] [38] [64] [66]

Se ha demostrado que la profilaxis antiviral periparto es muy eficaz para reducir el riesgo de transmisión de madre a hijo, sin que aumente el riesgo de que se produzcan consecuencias para la seguridad del lactante o de la madre.[129]

Sin embargo, una revisión de la Cochrane no encontró evidencia que demuestre o refute algún beneficio del tratamiento antiviral para la prevención de la transmisión materno-infantil del virus de la hepatitis B en mujeres embarazadas VIH positivas con coinfección por hepatitis B.[130]

» El disoproxilo de tenofovir es el fármaco de elección para minimizar el riesgo de resistencia viral durante el tratamiento, y muestra una alta eficacia en la prevención de la transmisión perinatal. Por lo general, se inicia en el segundo trimestre o a las 28-32 semanas de gestación (según las guías de práctica clínica), y se interrumpe desde el nacimiento hasta los 3 meses después del nacimiento

En curso

o al finalizar la serie de vacunación infantil contra el VHB.[2] [38] [64] Las revisiones han demostrado que el disoproxilo de tenofovir reduce significativamente la tasa de transmisión de madre a hijo y se considera seguro para la madre y el bebé.[131][132][133] El tenofovir alafenamida puede convertirse en una opción a medida que surja evidencia.[134]

» La lamivudina se puede administrar durante el tercer trimestre del embarazo y ha demostrado ser segura y eficaz para reducir la transmisión intrauterina y perinatal del VHB cuando se administra con la vacuna y la inmunoglobulina frente a la hepatitis B n el periodo neonatal.[135] [136] [137] [138] [139]

» Las mujeres que quedan embarazadas mientras reciben peginterferón alfa 2a o entecavir deben cambiar a un régimen más seguro.

» La lactancia materna no está contraindicada. Se debe fomentar la lactancia materna en los bebés nacidos de madres HBsAg positivas, a menos que existan contraindicaciones o la madre presente pezones agrietados y/o el bebé tenga úlceras orales y la madre tenga ADN del VHB detectable.[66][141] Los antivirales se excretan mínimamente en la leche materna y es poco probable que representen un riesgo significativo para el bebé; sin embargo, se desconocen los riesgos asociados con la exposición a niveles bajos.[2] [38]

adjunto parto por cesárea

Se recomienda el tratamiento para ALGUNOS pacientes en un grupo de pacientes seleccionados

» Se puede considerar el parto por cesárea para reducir el riesgo de transmisión de madre a hijo.[140]

» El Colegio estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) sugiere que el parto por cesárea se reserve para indicaciones obstétricas de parto por cesárea.[66]

» Las guías de práctica clínica europeas no recomiendan la cesárea para reducir el riesgo de transmisión maternoinfantil en mujeres HBsAg positivas. Sin embargo, se puede considerar la cesárea en mujeres asiáticas HBeAg positivas con un título alto de ADN del VHB que no han recibido tratamiento antiviral durante el embarazo. Las recomendaciones para pacientes con coinfección por VHD son

En curso

las mismas que para aquellos con infección por VHB.[141]

infección crónica por VHB: niños

1ª **cuidados de soporte**

» Generalmente la hepatitis B crónica tiene una evolución asintomática en niños y es aceptable un abordaje conservador, debido a la escasez de datos clínicos y opciones terapéuticas.

adjunto **terapia antiviral**

Se recomienda el tratamiento para ALGUNOS pacientes en un grupo de pacientes seleccionados

Opciones primarias

» **entecavir**: niños ≥ 2 años de edad: consulte a un especialista para obtener información sobre la dosis

○

» **disoproxilo de tenofovir**: niños ≥ 2 años de edad: consulte a un especialista para obtener información sobre la dosis

○

» **tenofovir alafenamida**: niños ≥ 6 años de edad: consulte a un especialista para obtener información sobre la dosis

○

» **peginterferón alfa-2a**: niños ≥ 3 años de edad: consultar a un especialista para obtener información sobre la dosis

Opciones secundarias

» **lamivudina**: niños ≥ 2 años de edad: consulte a un especialista para obtener información sobre la dosis

» Se debe considerar el tratamiento antiviral en niños positivos para el antígeno E de la hepatitis B (HBeAg) ≥ 2 años de edad que presentan niveles elevados de alanina aminotransferasa (>1.3 veces el límite superior de lo normal durante al menos 6 meses) y niveles mensurables de ADN del VHB. Los niveles de ADN del VHB suelen ser muy elevados en niños. El tratamiento puede aplazarse hasta que se excluyan otras etiologías de enfermedad hepática y seroconversión

En curso

espontánea de HBeAg en pacientes con niveles de ADN del VHB $<10^4$ UI/mL.[2] El tratamiento debe ser iniciado por un profesional con experiencia en el tratamiento de niños infectados con el virus de la hepatitis B (VHB).

» El ciclo de tratamiento para el peginterferón alfa 2a es de 48 semanas en niños. La duración del tratamiento que se ha estudiado para los antivirales orales es de 1 a 4 años. Sin embargo, la seroconversión de HBeAg puede utilizarse como criterio de valoración terapéutico para los antivirales orales, continuando durante otros 12 meses de consolidación (como en los adultos).[2]

Emergente

Terapias experimentales

Se están desarrollando varios tratamientos novedosos, incluyendo fármacos de moléculas pequeñas, análogos nucleosídicos/nucleotídicos de próxima generación con toxicidad reducida y barreras más altas a la resistencia, antivirales de acción directa (p. ej., inhibidores del núcleo, inhibidores de entrada, polímeros de ácido nucleico, moduladores del ensamblaje de la cápside, inhibidores de la traducción), y vacunas terapéuticas.[144] La genoterapia también ha demostrado resultados prometedores, y se han utilizado diferentes estrategias, incluyendo la edición de genes, el silenciamiento génico específico del virus de la hepatitis B y la vacunación basada en ácidos nucleicos.[145] Las nuevas clases de fármacos, como los inhibidores de la entrada (p. ej., la bulevirtida), los inhibidores de la prenilación (p. ej., el lonafarnib) y los polímeros de ácidos nucleicos son prometedoros para el tratamiento de la coinfección por hepatitis B/hepatitis D.[146] Otros fármacos en desarrollo incluyen REP 2139 (inhibidor del antígeno de superficie de la hepatitis B); selgantolimod, CB06 y GSK 5251738 (agonistas del receptor tipo Toll-8); ruzotolimod y PRTX007 (agonistas del receptor tipo Toll-7); xalnesiran, imdurisan, BW-20507, ALG-125755, BB-103, JNJ-3989 y VIR-2218 (silenciadores del gen ARNi); clevudina 3 (inhibidor de la polimerasa del VHB); ZM-H1505R, ALG-000184, ABI-H4334 y EDP-514 (inhibidores de la cápside o del núcleo); bepirovirsén y AHB-137 (moléculas antisentido); envafohimab, RG6084 y AB-101 (inhibidores de puntos de control); y VIR-3434, burfiralimab, BJT-778 y RG6449VIR-3434, burfiralimab, BJT-778 y RG6449 (anticuerpo monoclonal).[147]

Estatinas

El uso de estatinas se ha asociado con una menor incidencia de cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes con hepatitis viral. Una revisión sistemática encontró que el uso de estatinas se asoció con una reducción del 42% en el riesgo de cirrosis, con un efecto protector más pronunciado en los países asiáticos.[148] Un estudio de cohorte sueco de más de 16,000 pacientes encontró que los pacientes que usaron estatinas lipofílicas (p. ej., atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, lovastatina) presentaron una menor incidencia acumulativa de carcinoma hepatocelular a 10 años (3.3%) en comparación con los pacientes que no tomaron estatinas (8.1%). Sin embargo, no se observó el mismo efecto con las estatinas hidrofílicas. Las tasas de mortalidad a diez años fueron significativamente menores con ambos tipos de estatinas.[149] Un metanálisis de gran tamaño muestral que incluía a más de 195,000 pacientes con hepatitis vírica crónica descubrió que el riesgo de CHC, fibrosis y cirrosis disminuía en un 53%, 45% y 41% respectivamente, en los usuarios de estatinas en comparación con los que no las utilizaban. Las tasas de mortalidad global no difirieron entre los grupos, aunque hubo una reducción del 39% de la mortalidad en los usuarios de estatinas que tuvieron un seguimiento de más de 3 años. La revisión no encontró una reducción significativa de la función hepática relacionada con el tratamiento con estatinas.[150] Otros metanálisis también respaldan el hallazgo de que las estatinas reducen el riesgo de CHC en pacientes con infección por VHB.[151]

Prevención primaria

La prevención primaria puede efectuarse mediante la inmunización pasiva con inmunoglobulina antihepatitis B (IGHB) o mediante la inmunización activa con la vacuna de la hepatitis B (antígeno de superficie de la hepatitis B recombinante inactivo[HBsAg]).

Bebés, niños y adolescentes ≤18 años

- La Organización Mundial de la Salud recomienda que todos los lactantes reciban una serie de vacunas de la hepatitis B, y que la primera dosis se administre lo antes posible después del nacimiento, preferiblemente en un plazo de 24 horas, seguida de dos o tres dosis administradas de acuerdo con los programas nacionales de vacunación sistemática.[64]
- La vacuna monovalente se debe utilizar para la dosis inicial después del nacimiento, mientras que las vacunas monovalentes o combinadas se pueden utilizar en lactantes de más de 6 semanas.

- En los EE. UU., el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomienda que los bebés reciban una primera dosis de la vacuna monovalente de la hepatitis B en las 24 horas siguientes al nacimiento, con una segunda dosis a los 1-2 meses (intervalo mínimo después de la primera dosis de 4 semanas) y una tercera dosis a los 6-18 meses (al menos 8 semanas después de la segunda dosis y al menos 16 semanas después de la primera dosis). Si no se administra ninguna dosis al nacer, se deben administrar tres dosis de una vacuna que contenga hepatitis B según un programa de 0, 1-2 y 6 meses, comenzando tan pronto como sea posible. Se permite una serie de cuatro dosis cuando se administra una vacuna combinada que contiene hepatitis B después de la dosis inicial tras el nacimiento. La última (tercera o cuarta) dosis no debe administrarse antes de las 24 semanas de edad. La vacuna monovalente debe usarse para dosis administradas antes de las 6 semanas de edad.[65]
 - Los bebés nacidos de madres con HBsAg positivo deben recibir tanto la vacuna contra la hepatitis B (vacuna monovalente solamente) y IGHB (en miembros separados) dentro de las 12 horas siguientes al nacimiento, independientemente del peso del bebé. Los bebés de menos de 2000 g deben recibir tres dosis adicionales de la vacuna (un total de cuatro dosis), a partir de la edad de 1 mes. Los bebés deben someterse a la prueba del HBsAg y de los anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B a la edad de 9 a 12 meses, o si la vacunación se retrasa, a los 1 o 2 meses de haber completado la serie de vacunas contra la hepatitis B.
 - Los bebés nacidos de madres con un estado de HBsAg desconocido deben recibir la vacuna contra la hepatitis B dentro de las 12 horas posteriores al nacimiento, independientemente del peso al nacer, y los que pesen <2000 g deben recibir también IGHB (en miembros separados) y tres dosis adicionales de la vacuna (un total de cuatro dosis), a partir del primer mes de edad. En el caso de los bebés que pesan ≥ 2000 g, debe determinarse el estado del HBsAg de la madre lo antes posible y, si es positivo, administrar la IGHB al bebé lo antes posible y en un plazo de 7 días. Si hay indicios de infección materna por hepatitis B, tratar a los lactantes como si se obtuviera un resultado positivo de la prueba HBsAg para la madre.
 - Los bebés nacidos de madres negativas al HBsAg deben recibir una dosis de la vacuna contra la hepatitis B dentro de las 24 horas siguientes al nacimiento si están médicamente estables y el peso al nacer es ≥ 2000 g. Los bebés <2000 g deben recibir una dosis a la edad cronológica de 1 mes o al alta hospitalaria (lo que ocurra antes, aunque el peso siga siendo <2000 g).
 - Vacunación de puesta al día: los niños y adolescentes que no hayan recibido previamente la vacuna contra la hepatitis B deben recibir el esquema estándar de tres vacunas a los 0, 1-2 y 6 meses. Los adolescentes de 11 a 15 años pueden recibir una serie alternativa de dos dosis de Recombivax HB® para adultos con un intervalo mínimo de 4 meses entre las dosis. Los adolescentes ≥ 18 años pueden recibir una serie de dos dosis de Heplisav-B® con un intervalo mínimo de 4 semanas, una serie de tres dosis de PreHevbrio® a los 0, 1 y 6 meses, o la vacuna combinada contra la hepatitis A y la hepatitis B (Twinrix®) como serie de tres o cuatro dosis.
- El Colegio estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) apoya la recomendación de que los neonatos de madres con HBsAg positivo (o cuyo estado se desconoce en el momento del parto) reciban tanto la vacuna contra la hepatitis B como la IGHB dentro de las 12 horas posteriores al nacimiento.[66]
- En el Reino Unido, el programa de vacunación infantil sistemática incluye la hepatitis B en la vacuna combinada contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la poliomielitis y el Haemophilus influenzae tipo B (DTaP/IPV/Hib/HepB).[67]
 - La vacunación con DTaP/IPV/Hib/HepB se recomienda a las edades de 8, 12 y 16 semanas, pero se puede administrar desde las 6 semanas hasta los 10 años de edad.
 - Los bebés nacidos de madres infectadas por la hepatitis B deben recibir una vacuna monovalente contra la hepatitis B al nacer (en las primeras 24 horas) y a las 4 semanas,

seguida de una vacuna multivalente a las 8, 12 y 16 semanas; los bebés se someten a la prueba del HBsAg al año de edad y reciben otra dosis de la vacuna monovalente contra la hepatitis B.

- Los bebés nacidos de madres infectadas con hepatitis B también deben recibir HBIG dentro de las 24 horas posteriores al nacimiento de la dosis de la vacuna contra la hepatitis B y dentro de los 7 días posteriores al nacimiento, a menos que la madre sea HBsAg positiva y anti-HBe positiva y HBeAg negativa, o la madre sea HBsAg positiva y el bebé también pese >1500 g al nacer.
- Los niños menores de 10 años que hayan completado su ciclo de inmunización contra la difteria, el tétanos, la tos ferina y la poliomielitis, pero que no hayan recibido la vacuna contra la hepatitis B, deben recibir oportunamente un ciclo de vacunación contra la hepatitis B, mientras que a los que están expuestos a la hepatitis B o que se encuentran en un grupo de alto riesgo se les debe ofrecer de forma proactiva un ciclo de vacunación contra la hepatitis B.
- Consulte el programa de vacunación del Reino Unido para obtener información más detallada sobre la vacunación contra la hepatitis B.
- La cobertura mundial con la tercera dosis de la vacuna contra la hepatitis B se situó entre el 82% y el 85% entre 2016 y 2020. La cobertura fue $\geq 90\%$ tanto para la dosis de nacimiento como para la serie de 3 dosis en el 41% de los países con datos disponibles en 2020.[17]
- Los calendarios de vacunación difieren según los países. Consulte los protocolos de locales de inmunización para obtener más información.

Adultos

- En EE. UU., el ACIP recomienda la vacunación universal en adultos de 19 a 59 años con una serie de dos, tres o cuatro dosis. Los adultos ≥ 60 años de edad con factores de riesgo de infección conocidos (véase más abajo) deben recibir una serie completa de vacunas. Los adultos ≥ 60 años sin factores de riesgo conocidos pueden recibir una serie completa de vacunas si así lo desean o si lo solicitan. La pauta de administración depende de la vacuna utilizada (p. ej., Engerix-B®, Recombivax HB®, Hepisav-B®, Twinrix®, Twinrix®). Consulte el calendario de vacunación para obtener información más detallada. Los adultos de ≥ 60 años de edad con diabetes deben recibir la vacuna sobre la base de la toma de decisiones clínicas compartidas.[68]
- Las poblaciones de riesgo son:
 - Personas con enfermedad hepática crónica (p. ej., hepatitis C, cirrosis, enfermedad hepática grasa, enfermedad hepática alcohólica, hepatitis autoinmunitaria, nivel de alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa superior al doble del límite superior de la normalidad)
 - Personas infectadas por el VIH o que han consumido drogas inyectables en la actualidad o recientemente
 - Personas con riesgo de exposición sexual (p. ej., parejas sexuales de personas con HBsAg positivo, personas sexualmente activas que no tienen relaciones monógamas mutuas, hombres que tienen sexo con hombres, personas que buscan evaluación o tratamiento de una infección de transmisión sexual)
 - Personas con riesgo percutáneo o mucoso de exposición a la sangre (p. ej., pacientes con diabetes, pacientes en diálisis, contactos domésticos de personas con HBsAg positivo, personal sanitario)
 - Reclusos
 - Personas que viajan a países con hepatitis B endémica alta o intermedia.
- El ACOG apoya el uso de la vacuna contra la hepatitis B con una vacuna adecuada durante el embarazo para los grupos de pacientes recomendados.[66]
- En el Reino Unido, se administra un programa acelerado en la mayoría de los grupos de riesgo, con la vacuna administrada a los 0, 1, 2 y 12 meses, o, alternativamente, a los 0, 1 y 6 meses cuando

no se requiere una protección rápida y es probable el cumplimiento del tratamiento.[67] Consulte el programa de vacunación del Reino Unido para obtener información más detallada sobre la vacunación contra la hepatitis B.

- Los calendarios de vacunación difieren según los países. Consulte los protocolos de locales de inmunización para obtener más información.

Prevención secundaria

Se recomiendan las siguientes medidas de prevención secundaria:[2] [38]

- Se debe examinar a las mujeres embarazadas para realizar un cribado del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). También se debe animar a las mujeres embarazadas a que hablen con su obstetra sobre la necesidad del tratamiento antiviral materno, así como sobre la vacunación de los recién nacidos frente a la hepatitis B y la inmunoglobulina de la hepatitis B (IgHB), para prevenir la transmisión de madre a hijo.
- Se debe aconsejar a los profesionales de salud con infección por VHB que realizan procedimientos que son propensos a la exposición para que busquen asesoramiento y consejo de un panel de expertos, ya que puede recomendarse la profilaxis antiviral.
- Iniciar profilaxis antiviral en pacientes que estén iniciando tratamiento inmunosupresor (incluida quimioterapia o inmunoterapia) para prevenir la reactivación de la hepatitis B.
- Se debe iniciar la profilaxis antiviral durante toda la vida, con un análogo nucleosídico/nucleotídico (con o sin IGHB) en todos los pacientes con HBsAg sometidos a trasplante hepático, independientemente del estado del antígeno E de la hepatitis B anterior al trasplante, o del nivel de ADN del VHB. Se recomienda un enfoque individualizado para el uso de IGHB.
- Se debe iniciar un tratamiento antiviral a largo plazo en pacientes negativos para HBsAg para que reciben hígados de donantes con evidencias de infección por VHB anterior (anticuerpo contra el antígeno core de la hepatitis B) para prevenir la reactivación del VHB.

Discusión con el paciente

Se debe aconsejar a los pacientes sobre la prevención de la transmisión del virus de la hepatitis B (VHB) a otras personas y sobre la importancia de la vigilancia permanente. Se recomiendan modificaciones en el estilo de vida para optimizar el peso corporal y tratar las complicaciones metabólicas con el fin de prevenir el desarrollo del síndrome metabólico y del hígado graso. No se recomiendan precauciones especiales para los niños en entornos comunitarios (p. ej., guarderías, escuelas, deportes de contacto), a menos que sean propensos a morder. Se debe aconsejar a los pacientes que sean positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B a:[2]

- Vacunar a los contactos domésticos y sexuales que den negativo en las pruebas de detección de los marcadores serológicos del VHB
- Se debe usar protección de barrera durante las relaciones sexuales si su pareja no está vacunada o no es inmune de forma natural
- No se debe compartir cepillos de dientes, maquinillas de afeitar, equipos de inyección o equipos para medir la glucosa
- No se debe donar sangre, órganos o semen
- Se deben cubrir los cortes abiertos y los arañazos, y limpiar los derrames de sangre con blanqueador
- Se debe vacunar contra la hepatitis A si es necesario
- Se debe abstenerse o limitar el consumo de alcohol.

Los programas de intervención de asesoramiento a veces incluyen intervenciones que apuntan a cambiar conductas de riesgo. Sin embargo, una revisión sistemática encontró que las intervenciones

de asesoramiento dirigidas a cambiar conductas de riesgo (p. ej., relaciones sexuales sin protección, inyección de drogas) entre poblaciones clave no cambian conductas ni reducen nuevas infecciones de hepatitis viral. No se recomiendan intervenciones de asesoramiento que promuevan la abstinencia, la rehabilitación, el cese del trabajo sexual o una 'cura' para la homosexualidad (por ejemplo, terapia de conversión), ya que crean barreras para que las poblaciones clave accedan a los servicios.^[173]

Monitorización

Monitorización

En los pacientes que no cumplen con los criterios locales para el tratamiento con terapia antiviral, el objetivo de la monitorización es identificar un cambio en el estado clínico que indique el avance al estado de la enfermedad que requiere tratamiento. El objetivo de la monitorización en aquellos que han recibido terapia antiviral es evaluar la respuesta al tratamiento, los efectos secundarios y la progresión o la reactivación de la enfermedad.[2] [38][171]

Las siguientes recomendaciones se basan en las guías de práctica clínica de la American Association for the Study of Liver Diseases y de las guías de práctica clínica de la European Association for the Study of the Liver.[2] [38] Las guías de práctica clínica locales para el monitoreo pueden variar.

Pacientes que no están actualmente en tratamiento

- Infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) inmunotolerante (positivo para antígeno E de la hepatitis B [HBeAg], niveles elevados de ADN del VHB y nivel de alanina aminotransferasa [ALT] persistentemente normal): se debe monitorizar la ALT cada 3-6 meses. Se debe monitorizar con mayor frecuencia, junto con los niveles de ADN del VHB, si el nivel de ALT se eleva. Se debe revisar el estado de HBeAg cada 6-12 meses. Se debe considerar la posibilidad de iniciar el tratamiento antiviral en pacientes con enfermedad hepática compensada que siguen siendo positivos para HBeAg con niveles de ADN del VHB >20,000 UI/mL; después de un período de 3 a 6 meses de niveles elevados de ALT superiores a 2 veces el límite superior de lo normal. Se debe considerar la posibilidad de realizar una biopsia hepática (o pruebas alternativas no invasivas) en pacientes con niveles persistentes de ALT normales o ligeramente elevados, especialmente en pacientes de más de 40 años de edad que hayan sido infectados desde una edad temprana. Se debe iniciar el tratamiento antiviral en pacientes con inflamación moderada a severa y/o fibrosis.
- Infección crónica por VHB inmunoinactiva (negativa para HBeAg, ALT normal y ADN del VHB <2000 UI/mL): monitorizar los niveles de ALT y ADN del VHB cada 3 meses durante el primer año para confirmar que el paciente se encuentra en la fase inactiva, a partir de entonces cada 6-12 meses. Se debe monitorizar más frecuentemente (es decir, cada 3-6 meses) si el nivel de ALT se eleva. Si la elevación de la ALT es persistente o recurrente, se debe evaluar al paciente en busca de otras causas de enfermedad hepática. Si el ADN del VHB es >2000 UI/mL, evaluar la gravedad de la enfermedad mediante biopsia hepática (o métodos no invasivos) e iniciar el tratamiento en pacientes con inflamación moderada a severa o fibrosis significativa. Se debe evaluar anualmente las pérdidas de HBsAg.
- Infección crónica por VHB resuelta: incluye a los pacientes que han alcanzado la pérdida del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) espontáneamente o con terapia (también conocida como cura funcional). No se requiere la monitorización rutinaria del ADN de la ALT y del VHB. Sin embargo, la vigilancia del carcinoma hepatocelular (CHC) debe continuar si la persona tiene cirrosis, un miembro de la familia de primer grado con CHC o una larga duración de la infección (es decir, >40 años para los hombres y >50 años para las mujeres que han sido infectadas desde una edad temprana).

Pacientes en tratamiento

- Análogos nucleosídicos/nucleotídicos: realizar hemograma completo (HC), panel hepático, función renal y ADN del VHB al inicio del tratamiento y regularmente durante el mismo. Se debe monitorizar el panel hepático cada 3-4 meses durante el primer año, y cada 6 meses a partir de entonces. Se debe monitorizar el ADN del VHB cada 3-4 meses durante el primer año, y cada 6-12

meses a partir de entonces. Se debe comprobar el estado de HBsAg anualmente. Monitorizar los niveles de ácido láctico si existe una preocupación clínica de acidosis láctica (p. ej., con el uso de entecavir o tenofovir en pacientes con cirrosis descompensada). Se debe considerar el estudio de la densidad ósea al inicio y durante el tratamiento si el paciente tiene antecedentes de fractura o riesgos de osteopenia (tenofovir disoproxil).

- Peginterferón: monitorizar el hemograma completo (HC) cada 1-3 meses, la hormona estimulante de la tiroides cada 3 meses y el panel hepático cada mes. Se deben revisar los niveles de ADN del VHB y el estado del HBsAg (así como del HBeAg y de los anticuerpos contra el HBeAg en pacientes con resultados positivos) a los 3, 6 y 12 meses durante el tratamiento, y a los 6 y 12 meses después del tratamiento. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de complicaciones neuropsiquiátricas, autoinmunitarias, isquémicas e infecciosas.

Cribado para carcinoma hepatocelular (CHC)

- El tratamiento con antivirales no elimina el riesgo de CHC y la vigilancia del CHC debe continuar. Todos los pacientes con cirrosis o en alto riesgo de CHC (p. ej., hombres asiáticos o de raza negra con más de 40 años, mujeres asiáticas de más de 50 años, personas con un familiar de primer grado con antecedentes de CHC, personas con infección por virus de la hepatitis D) deben ser examinados mediante una ecografía abdominal, con o sin alfafetoproteína (AFP), cada 6 meses. En áreas donde no está fácilmente disponible una prueba de ecografía, se debe realizar una prueba de cribado con alfafetoproteína (AFP) cada 6 meses.

Los pacientes que abandonan el tratamiento con disoproxil de tenofovir a largo plazo pueden permanecer en un estado replicativo bajo (es decir, nivel bajo del ADN del VHB y ALT normal), pero existe aproximadamente un 30% de riesgo de elevación de la ALT, por lo que los pacientes deben ser monitorizados estrechamente.^[172]

Complicaciones

| Complicaciones | Calendario | Probabilidad |
|--|----------------------|--------------|
| insuficiencia hepática fulminante | Corto plazo | baja |
| <ul style="list-style-type: none"> Se cree que la causa de la hepatitis fulminante asociada con infección aguda por hepatitis B es un aumento en la respuesta inmune al virus de la hepatitis B (VHB), que ocasiona una lisis inmunomediada masiva de hepatocitos infectados.[22] Ocurre en <1% (aproximadamente entre el 0.1% y el 0.5%) de casos de infección aguda por VHB. La coinfección con el virus de la hepatitis C o D aumenta el riesgo de desarrollar hepatitis fulminante.[166] [167] La remisión a trasplante de hígado es esencial para evitar la morbilidad y la mortalidad. | | |
| cirrosis | A largo plazo | medio |
| <ul style="list-style-type: none"> La cirrosis se produce en aproximadamente el 20% de los pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB) y se cree que su causa es el ataque inmunitario permanente de células infectadas en el hígado, lo cual provoca el desarrollo de fibrosis y nódulos regenerativos.[23] Los factores de riesgo asociados con la progresión a cirrosis incluyen coinfección (con hepatitis C o D y/o VIH), edad avanzada, niveles altos de ADN del VHB y la toma de alcohol habitual.[154] El tratamiento puede iniciarse en la mayoría de los pacientes con VHB crónico y cirrosis. | | |
| carcinoma hepatocelular | A largo plazo | medio |
| <ul style="list-style-type: none"> La incidencia de cáncer hepatocelular (CHC) relacionado con el virus de la hepatitis B (VHB) ha aumentado y representa el 50% de la totalidad de CHC en todo el mundo.[155] La infección dual por VHB y hepatitis D puede aumentar el riesgo de CHC en comparación con la mono infección por VHB.[156] Se debe iniciar el cribado para CHC según lo sugieren las guías recomendadas.[2] Se cree que el CHC asociado con la hepatitis B es resultado de una inflamación crónica y regeneración celular.[22] La cirrosis parece ser el mayor factor de riesgo para desarrollar CHC, aunque entre el 30% y el 50% de los CHC relacionados con el VHB ocurre sin cirrosis.[157] El sexo masculino, la edad avanzada, la diabetes mellitus, la coinfección con hepatitis D, la coinfección con hepatitis C, las mutaciones en la región promotora del core, los antecedentes familiares de CHC, la presencia del antígeno de superficie de la hepatitis B y los altos niveles de ADN del VHB son factores de riesgo para el desarrollo del CHC.[158] [159] [160] [161][162] El trasplante de hígado se puede considerar en las etapas tempranas, cuando el CHC es pequeño y sin ninguna evidencia de metástasis. Las terapias no curativas, como la quimioembolización transarterial (TACE), la radioembolización transarterial (TARE) y la quimioterapia/inmunoterapia sistémica, tienen como objetivo retardar el avance del tumor y, en consecuencia, prolongar la supervivencia. | | |
| glomerulonefritis asociada a la hepatitis B | A largo plazo | baja |
| <ul style="list-style-type: none"> La glomerulonefritis relacionada con el virus de la hepatitis B (asociado al VHB) no es una complicación frecuente de la infección por VHB, y la causa de la glomerulonefritis en la infección por VHB es tema de controversia. El tratamiento óptimo tampoco está bien definido. Una revisión sistemática y un metanálisis que evaluaron la seguridad y la eficacia del interferón y la lamivudina en pacientes infectados por VHB con glomerulonefritis informaron una remisión del síndrome nefrítico con aclaramiento de la replicación del VHB, lo cual sugiere una función causal del VHB en el desarrollo de la glomerulonefritis.[168] | | |

| Complicaciones | Calendario | Probabilidad |
|---|----------------------|--------------|
| neoplasia maligna extrahepática | A largo plazo | baja |
| <p>La infección crónica por el VHB es un factor de riesgo para diversas neoplasias primarias extrahepáticas (p. ej., cervicales, gástricas).[169] El tratamiento antiviral a largo plazo se ha asociado a un menor riesgo de desarrollar neoplasias malignas extrahepáticas.[170]</p> | | |
| Reactivación del VHB | variable | medio |
| <ul style="list-style-type: none"> • La reactivación se está convirtiendo en una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes que están, o han estado, expuestos a la infección por el virus de la hepatitis B (VHB), especialmente en aquellos que requieren terapias inmunosupresoras o biológicas (incluida la quimioterapia o las inmunoterapias), personas con infección por hepatitis C o D que están recibiendo tratamiento antiviral y pacientes con infección por VIH.[163] [164] Los pacientes HBsAg positivos con CHC tienen un riesgo intermedio o alto de reactivación del VHB, según el tipo de terapia utilizada para tratar el CHC.[165] • Definido como la pérdida del control inmunitario del VHB en caso de positividad al antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg)/positividad al anticuerpo del antígeno core de la hepatitis B (antiHBc) o en pacientes negativos para HBsAg/positivos para antiHBc-que reciben tratamiento inmunosupresor por una afección médica concomitante. Los criterios diagnósticos incluyen: (a) un aumento del ADN del VHB en comparación con el nivel inicial (o un nivel absoluto de ADN del VHB cuando no se disponga de un nivel inicial); y (b) seroconversión inversa (serorreversión) de negativo para HBsAg a positivo para HBsAg para los pacientes negativos para HBsAg/positivos para antiHBc. Después de la reactivación, puede producirse un brote de hepatitis (indicado por un aumento en los niveles de alanina aminotransferasa [ALT]).[2] • El inicio es variable; puede ser hasta 2 semanas después de iniciar el tratamiento inmunosupresor, o hasta un año después de suspender el tratamiento inmunosupresor. El riesgo de reactivación depende de múltiples factores, incluidos los factores del huésped (p. ej., la edad avanzada, el sexo masculino, la cirrosis), los factores virológicos (p. ej., el estado del antígeno de la hepatitis B e, el nivel de ADN del VHB) y el tipo y el grado del tratamiento inmunodepresor.[163] • Se recomienda la detección de HBsAg y antiHBc (total o IgG) antes de iniciar cualquier tratamiento inmunosupresor, citotóxico o inmunomodulador a un paciente.[2] • La profilaxis antiviral es necesaria en pacientes con alto riesgo de reactivación (positivo para el HBsAg/positivo para antiHBc) antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor. Los pacientes de menor riesgo (negativo para HBsAg/positivo para antiHBc) pueden ser monitorizados (niveles de ALT, ADN del VHB y HBsAg) para reactivación e iniciar profilaxis si es necesario. La profilaxis debe iniciarse lo antes posible, continuar durante el tratamiento inmunosupresor y durante al menos 6 a 12 meses después del cese del tratamiento inmunosupresor, dependiendo del tipo de tratamiento.[2] | | |
| fracaso virológico (fracaso del tratamiento) | variable | baja |
| <ul style="list-style-type: none"> • La recaída virológica, definida como un aumento >1 log10 (10 veces) en el ADN del virus de la hepatitis B en suero con respecto al nadir tras la respuesta virológica inicial, puede estar relacionada con mutaciones de resistencia antiviral o el no cumplimiento del tratamiento. Considere la posibilidad de realizar pruebas de resistencia a los medicamentos y cambiar a otro medicamento antiviral con una alta barrera a la resistencia (por ejemplo, tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamida), o agregar un segundo antiviral con un perfil de resistencia complementario.[2] [64] | | |

Pronóstico

A nivel mundial, en 2022 se produjeron 1.1 millones de muertes relacionadas con el virus de la hepatitis B (VHB), en su mayoría por cirrosis y carcinoma hepatocelular.[9]

Pacientes con infección aguda por VHB

Más del 95% de los adultos inmunocompetentes con infección aguda lograrán la seroconversión con la aparición de anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (anti-HBs) en ausencia de tratamiento.[2] [38]

Pacientes con hepatitis B e infección crónica por VHB con antígeno positivo

El objetivo principal del tratamiento está bien definido en esta población de pacientes, en base a la previsibilidad y durabilidad de la seroconversión al anticuerpo del antígeno E de la hepatitis B (antiHBe). Cuando se suspende el tratamiento después de lograr la seroconversión, la supresión viral se mantiene entre el 50% y el 90% de los pacientes. La seroconversión está asociada con una mejoría sostenida a largo plazo en la histología hepática.[152] Sin embargo, la verdadera curación (pérdida del antígeno de superficie de la hepatitis B y de los antiHBs) se produce en un porcentaje muy bajo de pacientes tratados (1% a 5%).[23] [153]

Pacientes con infección crónica por VHB y con antígeno de superficie de la hepatitis B negativo

El objetivo principal del tratamiento para este grupo de pacientes no está bien definido. Por lo tanto, la duración del tratamiento es prolongada y probablemente debe ser de por vida, a menos que exista una razón de peso para interrumpir el tratamiento después de sopesar cuidadosamente los riesgos y beneficios. Además, la recidiva en este grupo de pacientes es frecuente incluso cuando hay supresión viral completa después de la suspensión de fármacos (ADN del VHB no detectable) durante >1 año.[2]

Guías de práctica clínica para el diagnóstico

Reino Unido

Hepatitis B (chronic): diagnosis and management (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg165>)

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicación: 2017

Europa

European Guideline for the screening, prevention and initial management of hepatitis B & C infections in sexual health settings (<https://iusti.org/treatment-guidelines>)

Publicado por: International Union against Sexually Transmitted Infections

Última publicación: 2017

Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection (<http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines>)

Publicado por: European Association for the Study of the Liver

Última publicación: 2017

Internacional

Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection (<https://www.who.int/publications/item/9789240090903>)

Publicado por: World Health Organization

Última publicación: 2024

América del Norte

Sexually transmitted infections treatment guidelines: hepatitis B (<https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/hbv.htm>)

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicación: 2021

Treatment of chronic hepatitis B (<https://www.aasld.org/publications/practice-guidelines>)

Publicado por: American Association for the Study of Liver Disease

Última publicación: 2018

Asia

Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B (<http://apasl.info/guidelines>)

Publicado por: Asian Pacific Association for the Study of the Liver

Última publicación: 2015

Guías de práctica clínica de tratamiento

Reino Unido

Hepatitis B: guidance, data and analysis (<https://www.gov.uk/government/collections/hepatitis-b-guidance-data-and-analysis>)

Publicado por: UK Health Security Agency (UKHSA)

Última publicación: 2023

Management of hepatitis B in pregnancy and the exposed infant (<https://www.basl.org.uk/index.cfm/content/page/cid/3>)

Publicado por: British Association for the Study of the Liver

Última publicación: 2022

BBVs in healthcare workers: health clearance and management (<https://www.gov.uk/government/publications/bbvs-in-healthcare-workers-health-clearance-and-management>)

Publicado por: Public Health England

Última publicación: 2020

Hepatitis B (chronic): diagnosis and management (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg165>)

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicación: 2017

Interim update of the 2015 national guidelines for the management of the viral hepatitis (<http://www.bashh.org/guidelines>)

Publicado por: British Association for Sexual Health and HIV

Última publicación: 2017

Sexually transmitted infections in primary care (<https://www.rcgp.org.uk/clinical-and-research/resources/a-to-z-clinical-resources.aspx?l=S>)

Publicado por: Royal College of General Practitioners; British Association for Sexual Health and HIV

Última publicación: 2013

Europa

Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection (<http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines>)

Publicado por: European Association for the Study of the Liver

Última publicación: 2017

European Guideline for the screening, prevention and initial management of hepatitis B & C infections in sexual health settings (<https://iusti.org/treatment-guidelines>)

Publicado por: International Union against Sexually Transmitted Infection

Última publicación: 2017

Internacional

Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection (<https://www.who.int/publications/item/9789240090903>)

Publicado por: World Health Organization

Última publicación: 2024

Practice guideline - hepatitis B (<http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines>)

Publicado por: World Gastroenterology Organisation

Última publicación: 2015

América del Norte

CDC yellow book: health information for international travel - hepatitis B (<https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home>)

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicación: 2023

Viral hepatitis in pregnancy (<https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/clinical-practice-guideline>)

Publicado por: The American College of Obstetricians and Gynecologists

Última publicación: 2023

Sexually transmitted infections treatment guidelines: hepatitis B (<https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/hbv.htm>)

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicación: 2021

Adult immunization schedule by age: recommendations for ages 19 years or older, United States, 2025 (<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-schedules/adult-age.html>)

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicación: 2024

Child and adolescent immunization schedule by age: recommendations for ages 18 years or younger, United States, 2025 (<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-schedules/child-adolescent-age.html>)

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicación: 2024

Treatment of chronic hepatitis B (<https://www.aasld.org/practice-guidelines>)

Publicado por: American Association for the Study of Liver Diseases

Última publicación: 2018

Management of hepatitis B virus infection (<https://canlivj.utpjournals.press/toc/canlivj/1/4>)

Publicado por: Canadian Association for the Study of Liver Disease; Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada

Última publicación: 2018

Serological testing for suspected viral hepatitis (<https://actt.albertadoctors.org/CPGs/Pages/default.aspx>)

Publicado por: Alberta Clinical Practice Guidelines

Última publicación: 2006 (re-affirmed 2014)

Latinoamérica

Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of hepatitis B (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867020301173?via%3Dihub>)

Publicado por: Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases

Última publicación: 2020

Asia

Hepatitis B virus in pregnancy (<https://link.springer.com/article/10.1007/s12072-021-10285-5>)

Publicado por: Asian Pacific Association for the Study of the Liver

Última publicación: 2022

Prevention and treatment for chronic hepatitis B (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5719188>)

Publicado por: Chinese Society of Hepatology; Chinese Medical Association (CMA); Society of Infectious Diseases

Última publicación: 2021

Taiwan consensus statement on the management of chronic hepatitis B (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30527436>)

Publicado por: Taiwan Association for the Study of Liver

Última publicación: 2019

Management of hepatitis B in pregnancy (<https://www.ranzcog.edu.au/Statements-Guidelines>)

Publicado por: Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists

Última publicación: 2019

Position statements on prevention, diagnosis and management of hepatitis B virus infection in India: the Andaman statements ([https://www.jcehepatology.com/issue/S0973-6883\(18\)X0002-4](https://www.jcehepatology.com/issue/S0973-6883(18)X0002-4))

Publicado por: The Indian National Association for Study of the Liver

Última publicación: 2018

Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B (<http://apasl.info/guidelines>)

Publicado por: Asian Pacific Association for the Study of the Liver

Última publicación: 2015

Oceanía

Australian consensus recommendations for the management of hepatitis B (<https://www.gesa.org.au/education/clinical-information>)

Publicado por: Gastroenterological Society of Australia

Última publicación: 2022

Recursos online

1. BMJ Best Practice podcast: hepatitis B - how to approach diagnosis and management of chronic infection (<https://soundcloud.com/bmjpodcasts/hepatitis-b?in=bmjpodcasts/sets/bmj-best-practice-clinical>) (*external link*)
 2. CDC: hepatitis B, acute and chronic 2024 case definition (<https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/hepatitis-b-acute-and-chronic-2024>) (*external link*)
-

Tablas de evidencias

¿Tienen las pruebas de carga viral de ADN de la hepatitis B en el punto de atención (POC, por sus siglas en inglés) un rendimiento comparable en comparación con las pruebas de carga viral convencionales en laboratorio?[64]

i Esta tabla es un resumen del análisis que figura en una directriz (respaldada por una revisión sistemática) que se centra en la importante cuestión clínica arriba citada.

Ver la directriz fuente completa (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240090903>)

Evidencia C * La confianza en las evidencias es muy baja o escasa cuando se ha realizado el ensayo GRADE y la intervención puede ser más eficaz/beneficiosa que la comparación de los resultados clave. Sin embargo, este punto no está claro y las nuevas evidencias podrían modificarlo en el futuro.

Población: Adultos con antígeno de superficie positivo/identificado para la carga viral de ADN de la hepatitis B, ya sea para la evaluación de la elegibilidad para el tratamiento o el seguimiento de la respuesta al tratamiento o el seguimiento del avance de la enfermedad (no en tratamiento)

Intervención: Ensayo de carga viral en el POC para el VHB

Comparación: Ensayos centralizados de carga viral del VHB en laboratorio

| Resultado | Eficacia (clasificación BMJ) [†] | Confianza en las evidencias (GRADE) [‡] |
|---|---|--|
| Sensibilidad de la prueba de carga viral del VHB | Véase la nota ^a | Moderada a alta |
| Especificidad de la prueba de carga viral del VHB | Véase la nota ^a | Moderada a alta |
| Tiempo necesario: tiempo desde la prueba de anticuerpos hasta la prueba de ADN | Los resultados se presentan de forma narrativa ^b | Muy bajo |
| Tiempo necesario: tiempo desde la prueba de ADN hasta que estén disponibles los resultados de la prueba | Los resultados se presentan de forma narrativa ^b | Muy bajo |
| Tiempo necesario: tiempo desde que los resultados están disponibles hasta el inicio del tratamiento | Los resultados se presentan de forma narrativa ^b | Muy bajo |

| Resultado | Eficacia (clasificación BMJ) [†] | Confianza en las evidencias (GRADE) [‡] |
|--|---|--|
| Tiempo necesario: tiempo desde que la prueba de anticuerpos da positivo hasta el inicio del tratamiento hasta la prueba de ARN | Los resultados se presentan de forma narrativa ^b | Muy bajo |

Las recomendaciones que figuran en la directriz fuente

Las pruebas de ácido nucleico (NAT, por sus siglas en inglés) de ADN del VHB en el POC se pueden utilizar como un enfoque alternativo a las pruebas de ADN del VHB en laboratorio para evaluar el nivel de ADN del VHB para la elegibilidad del tratamiento y para monitorear la respuesta al tratamiento (recomendación condicional; evidencia de certeza baja).

Nota

El grupo de la guía de práctica clínica señaló que, si bien los ensayos cuantitativos de NAT ADN del VHB basados en laboratorio han sido generalmente los ensayos estándar para el diagnóstico y el seguimiento del ADN del VHB, no están ampliamente disponibles en entornos con recursos limitados debido al alto costo y los requisitos de laboratorio. Sin embargo, también señalaron que existen algunos desafíos con los NAT para el VHB en los POC, incluido el costo de la prueba, la necesidad de incineración a alta temperatura para la eliminación segura del tiocianato de guanidinio contenido en algunos ensayos, y que las plataformas de los POC tienen un rendimiento de prueba más limitado que las plataformas basadas en laboratorios, lo que significa que es posible que sea necesario priorizar a las personas y las condiciones para las pruebas en los POC.

a Se informó de una alta precisión diagnóstica de las pruebas en los POC (sensibilidad del 96-98% y especificidad del 98-99%). Véase la guía de práctica clínica para más información.

b El grupo de las guías de práctica clínica solo identificó un estudio con un grupo de comparación, por lo que los resultados también se basaron en pruebas indirectas de estudios de un solo grupo. En general, los resultados del tiempo de respuesta favorecieron los ensayos en los POC; no se informó la significación estadística de los resultados. Consulte el Capítulo 10 de la guía de práctica clínica completa para obtener más información.

¿Cuáles son los efectos del tratamiento antiviral en personas con hepatitis

B (HBC) crónica sin cirrosis y sin tratamiento antiviral concomitante que se sometieron a cuantificación de ADN del virus de la hepatitis B (VHB) y medición de alanina aminotransferasa (ALT) al inicio?[64]

i Esta tabla es un resumen del análisis que figura en una directriz (respaldada por una revisión sistemática) que se centra en la importante cuestión clínica arriba citada.

Ver la directriz fuente completa (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240090903>)

Evidencia B ***** La confianza en la evidencia es moderada o de baja a moderada cuando se ha realizado el GRADE y la intervención puede ser más eficaz/beneficiosa que la comparación de los principales resultados.

Población: Personas de cualquier edad con HBC, sin cirrosis y sin tratamiento antiviral concomitante, que se sometieron a la cuantificación del ADN del VHB y a la medición de ALT al inicio

Intervención: Tratamiento antiviral (por ejemplo, tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, entecavir)

Comparación: Sin tratamiento, ni placebo

| Resultado | Eficacia (clasificación BMJ) [†] | Confianza en las evidencias (GRADE) [‡] |
|--|--|--|
| Carcinoma hepatocelular (CHC) | | |
| Carga viral (CV): CV: <2000 CV: 2000–20,000 CV: 2 millones–20 millones ^a | No hay diferencias estadísticamente significativas | Muy bajo |
| CV: 20,000–200,000 CV: 20 millones–200 millones ^a | Favorece una intervención | Bajo |
| CV: 200,000–2 millones | Favorece una intervención | Muy bajo |
| Empeoramiento de la fibrosis ^b | | |
| CV: 20,000–200,000 | No hay diferencias estadísticamente significativas | Moderada |
| CV: >2 millones | Favorece una intervención | Bajo |
| Niveles de ALT: 1–2 veces el límite superior de normalidad (LSN) | No hay diferencias estadísticamente significativas | Moderada |

| Resultado | Eficacia (clasificación BMJ) [†] | Confianza en las evidencias (GRADE) [‡] |
|---|--|--|
| ALT: 2–5 veces el LSN | Favorece una intervención | Moderada |
| Mejora de la fibrosis ^c | | |
| CV: 20,000–200,000 | No hay diferencias estadísticamente significativas | Moderada |
| CV: 2 millones–20 millones CV: 20 millones–200 millones ^a | Favorece una intervención | Alto |
| ALT: 1–2 veces el LSN | No hay diferencias estadísticamente significativas | Moderada |
| ALT: 2–5 veces el LSN | Favorece una intervención | Alto |
| Normalización de ALT ^c | | |
| CV: 20,000–200,000 CV: 2 millones–20 millones ^a | Favorece una intervención | Moderada |
| CV: 200,000–2 millones | Favorece una intervención | Bajo |
| CV: 20 millones–200 millones | Favorece una intervención | Alto |
| ALT: 1-2 veces el LSN | Favorece una intervención | Moderada |
| ALT: 2-5 veces el LSN | Favorece una intervención | Alto |
| Seroconversión de HBeAg ^d | | |
| CV: 200,000–2 millones CV: 20 millones–200 millones ^a | Favorece una intervención | Alto |
| CV: 2 millones–20 millones | No hay diferencias estadísticamente significativas | Muy bajo |
| ALT: <LSN | No hay diferencias estadísticamente significativas | Muy bajo |
| ALT: 1–2 veces el LSN | No hay diferencias estadísticamente significativas | Bajo |
| ALT: 2–5 veces el LSN | Favorece una intervención | Bajo |
| CV indetectable ^e | | |

| Resultado | Eficacia (clasificación BMJ) [†] | Confianza en las evidencias (GRADE) [‡] |
|---|---|--|
| CV: 20,000–200,000 CV: 200,000–2 millones ^a | Favorece una intervención | Moderada |
| CV: 20 millones–200 millones | Favorece una intervención | Alto |
| ALT: <LSN | Favorece una intervención | Bajo |
| ALT: 1–2 veces el LSN ALT: 2–5 veces el LSN ^a | Favorece una intervención | Alto |

Las recomendaciones que figuran en la directriz fuente

Se recomienda el tratamiento para todos los adultos y adolescentes (de ≥ 12 años) con CHB (incluidas las mujeres embarazadas y las niñas y las mujeres no embarazadas en edad reproductiva) con:

1. Evidencia de fibrosis significativa ($\geq F2$) basada en una puntuación APRI de >0.5 o un valor de elastografía transitoria de >7 kPa o evidencia de cirrosis (F4) basada en criterios clínicos (o una puntuación APRI de >1 o un valor de elastografía transitoria de >12.5 kPa), independientemente de los niveles de ADN o ALT del VHB (adultos: recomendación fuerte, evidencia de certeza moderada; adolescentes: recomendación fuerte, evidencia de certeza baja) O

2. ADN del VHB >2000 UI/mL y un nivel de ALT por encima del LSN (30 U/L para hombres y niños y 19 U/L para mujeres y niñas). En el caso de los adolescentes, esto debe basarse en ALT $>LSN$ en al menos dos ocasiones en un período de 6 a 12 meses (adultos: recomendación fuerte, evidencia de alta certeza [ADN del VHB $>20,000$ UI/mL] y evidencia de certeza baja [ADN del VHB 2000–20,000]; adolescentes: recomendación condicional, evidencia de baja certeza) O

3. Presencia de coinfecciones (como VIH, hepatitis D o hepatitis C); antecedentes familiares de cáncer de hígado o cirrosis; inmunosupresión (como corticosteroides a largo plazo, trasplante de órganos sólidos o de células madre); comorbilidades (como diabetes o enfermedad hepática esteatótica asociada a la disfunción metabólica); o manifestaciones extrahepáticas (como glomerulonefritis o vasculitis), independientemente de la puntuación APRI o de los niveles de ADN del VHB o ALT (adultos: recomendación fuerte, evidencia de certeza moderada; adolescentes: recomendación condicional, evidencia de certeza baja) O

En ausencia de acceso a una prueba de ADN del VHB:

4. Niveles de ALT persistentemente anormales (definidos como dos valores de ALT por encima del LSN a intervalos no especificados durante un período de 6 a 12 meses), independientemente de la puntuación APRI (adultos y adolescentes: recomendación condicional, evidencia de certeza muy baja).

Nota

El grupo de la guía señaló que las recomendaciones actualizadas priorizan a quién tratar en lugar de a quién no tratar y que las nuevas opciones para cumplir con la elegibilidad para el tratamiento capturan una mayor proporción (al menos el 50%) de todas las personas HBsAg positivas en comparación con el 20% anterior.

La población evaluada aquí son personas de cualquier edad. Sin embargo, el grupo de las guías de práctica clínica señaló además que había lagunas significativas en la evidencia para los niños y que el tratamiento para los niños de <12 años de edad debe ser solo según cada caso.

La evidencia para la recomendación 1 se incluyó a partir de una revisión de la sensibilidad de la APRI y la elastografía transitoria (consulte la guía de práctica clínica para obtener más información) y se estima que solo puede capturar entre el 20 y el 25%. El punto 2 se incluye en esta tabla y se estima que capta entre el 20 y el 35% de todas las personas HBsAg positivas. El punto 3 se basó en la experiencia clínica sobre la necesidad de tratamiento en estos grupos de riesgo, y que incluirlos en la recomendación captará un estimado del 5-8%. Para el punto 4, el grupo de desarrollo de la guía de práctica clínica señaló que la base de evidencia para guiar el tratamiento en ausencia de niveles de ADN del VHB es muy limitada, pero que era importante incluir una recomendación para el inicio del tratamiento en este grupo, ya que capta alrededor del 20% de todas las personas HBsAg positivas.

El grupo de desarrollo de la guía de práctica clínica destacó la importancia de adoptar un enfoque caso por caso, abordar las circunstancias individuales y ser lo suficientemente flexible como para considerar el tratamiento para las personas que no cumplen con los criterios de tratamiento actuales. También subrayaron que es necesario un seguimiento continuo tanto para los que inician el tratamiento como para los que aún no cumplen con los criterios de tratamiento actuales.

a El grupo de la guía de práctica clínica informa de los resultados de cada nivel de CV y ALT en filas separadas. Hemos combinado grupos en filas individuales donde los resultados de efectividad del tratamiento y las calificaciones GRADE son los mismos para simplificar y resumir los resultados de manera más sucinta en esta tabla.

^b En ninguno de los estudios evaluados se incluyeron subgrupos poblacionales con CV de <2000, 2000–20,000 o 200,000–2 millones.

^c En ninguno de los estudios evaluados se incluyeron subgrupos poblacionales con CV de <2000 o 2000–20,000.

^d En ninguno de los estudios evaluados se incluyeron subgrupos poblacionales con CV de <2000, 2000–20,000 o 20,000–200,000.

^e En ninguno de los estudios evaluados se incluyeron subgrupos poblacionales con CV de <2000, 2000–20,000 o 2 millones–20 millones.

¿Cuál es el régimen más eficaz (tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil o entecavir) para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis B?^[64]

i Esta tabla es un resumen del análisis que figura en una directriz (respaldada por una revisión sistemática) que se centra en la importante cuestión clínica arriba citada.

Ver la directriz fuente completa (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240090903>)

Evidencia B ***** La confianza en la evidencia es moderada o baja a moderada cuando se ha realizado el ensayo GRADE y existe un equilibrio entre los beneficios y daños de la intervención.

Población: Personas HBsAg positivas sin tratamiento previo estratificadas según el estado del VIH y diferentes permutaciones de los factores de riesgo basales de los estudios de tratamiento, incluido el estado del HBeAg, la presencia o ausencia de cirrosis, el estadio de fibrosis y el nivel de ADN del VHB

Intervención: Tratamiento del VHB con fármacos muy activos y una alta barrera a la resistencia (tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil, entecavir)

Comparación: Entre ellos

| Resultado | Eficacia (clasificación BMJ) [†] | Confianza en las evidencias (GRADE) [‡] |
|---|--|--|
| Tenofovir alafenamida frente a tenofovir disoproxil | | |
| Negatividad del ADN del VHB | No hay diferencias estadísticamente significativas | Moderada |
| Normalización de ALT | Favorece al tenofovir alafenamida | La evaluación de GRADE no se realizó para este resultado |
| Pérdida de HBeAg o HBsAg | No hay diferencias estadísticamente significativas | La evaluación de GRADE no se realizó para este resultado |
| Cambios porcentuales medios en la densidad mineral del hueso de la cadera y la columna vertebral ^a | Favorece al tenofovir alafenamida | La evaluación de GRADE no se realizó para este resultado |
| Elevación del LDL | Favorece al tenofovir disoproxil | La evaluación de GRADE no se realizó para este resultado |
| Empeoramiento de los biomarcadores renales a las 96 semanas | Favorece al tenofovir alafenamida | La evaluación de GRADE no se realizó para este resultado |
| fracturas óseas | No hay diferencias estadísticamente significativas | La evaluación de GRADE no se realizó para este resultado |

| Resultado | Eficacia (clasificación BMJ) [†] | Confianza en las evidencias (GRADE) [‡] |
|---|---|--|
| Algún evento adverso | No hay diferencias estadísticamente significativas | La evaluación de GRADE no se realizó para este resultado |
| Eventos adversos de grado 3–4 | No hay diferencias estadísticamente significativas | La evaluación de GRADE no se realizó para este resultado |
| Eventos adversos graves | No hay diferencias estadísticamente significativas | La evaluación de GRADE no se realizó para este resultado |
| Tenofovir disoproxil frente a entecavir | | |
| Avance de la enfermedad renal crónica | Los resultados se presentan de forma narrativa ^b | La evaluación de GRADE no se realizó para este resultado |
| Reducción de la TFGe | Favorece al entecavir | La evaluación de GRADE no se realizó para este resultado |

Las recomendaciones que figuran en la directriz fuente

El entecavir y el tenofovir alafenamida se recomiendan para personas con osteoporosis establecida y/o deterioro de la función renal, y para niños (de dos años o más para entecavir) o adolescentes (de 12 años o más para tenofovir alafenamida como régimen alternativo) para quienes se indica el tratamiento antiviral (recomendación fuerte; evidencia de certeza moderada).

Nota

a El grupo de elaboración de las guías de práctica clínica señaló que se desconoce la importancia clínica de estos cambios, ya que no se dispone de datos sobre la osteoporosis o las fracturas óseas.

b El grupo de las guías de práctica clínica indicó que las personas tratadas con tenofovir disoproxil tenían un riesgo ligeramente mayor de avance de la enfermedad renal crónica. Observaron que la incidencia acumulada de avance a 5 años para los grupos tratados con tenofovir disoproxil frente a entecavir y un grupo no tratado fue del 48% (IC del 95%: 45–51%) frente al 43% (IC del 95%: 40–46%) frente al 43% (IC del 95%: 39–47%) respectivamente.

* Niveles de evidencia

El nivel de evidencia es una clasificación interna aplicada por BMJ Best Practice. Véase el/la [Kit de herramientas EBM \(https://bestpractice.bmj.com/info/evidence-tables/\)](https://bestpractice.bmj.com/info/evidence-tables/) para más información.

Confianza en la evidencia

- A - Alto o moderado a alto
- B - Moderado o bajo a moderado
- C - Muy bajo o bajo

† Eficacia (clasificación BMJ)

Basado en el significado estadística, que demuestra que es poco probable que los resultados se deban al azar, pero que no se traduce necesariamente en una importancia clínica.

‡ Clasificaciones de certeza de GRADE

| | |
|----------|--|
| alto | Los autores tienen mucha confianza que el verdadero efecto sea cercano al efecto estimado. |
| Moderada | Los autores tienen una confianza moderada que el verdadero efecto sea cercano al efecto estimado. |
| Bajo | Los autores tienen una confianza limitada en la estimación del efecto y el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente. |
| Muy bajo | Los autores tienen muy poca confianza en la estimación del efecto y es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente. |

BMJ Best Practice Kit de herramientas de MBE: ¿Qué es GRADE? (<https://bestpractice.bmj.com/info/toolkit/learn-ebm/what-is-grade/>)

Artículos principales

- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018 Apr;67(4):1560-99. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5975958\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5975958) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29405329?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29405329?tool=bestpractice.bmj.com)
- European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017 Aug;67(2):370-98. [Texto completo \(http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)30185-X/fulltext\)](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)30185-X/fulltext) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427875?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427875?tool=bestpractice.bmj.com)
- World Health Organization. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection. Mar 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.who.int/publications/i/item/9789240090903\)](https://www.who.int/publications/i/item/9789240090903)

Referencias

1. Mohanty SR, Kupfer SS, Khiani V. Treatment of chronic hepatitis B. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006 Aug;3(8):446-58. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16883349?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16883349?tool=bestpractice.bmj.com)
2. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018 Apr;67(4):1560-99. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5975958\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5975958) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29405329?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29405329?tool=bestpractice.bmj.com)
3. Chu CJ, Lok AS. Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. *Hepatology*. 2002 May;35(5):1274-6. [Texto completo \(http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1053/jhep.2002.33161/pdf\)](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1053/jhep.2002.33161/pdf) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11981779?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11981779?tool=bestpractice.bmj.com)
4. Erhardt A, Blondin D, Hauck K, et al. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut*. 2005 Jul;54(7):1009-13. [Texto completo \(http://gut.bmj.com/content/54/7/1009.long\)](http://gut.bmj.com/content/54/7/1009.long) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951551?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15951551?tool=bestpractice.bmj.com)
5. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet*. 2005 Jan 8-14;365(9454):123-9. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15639293?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15639293?tool=bestpractice.bmj.com)
6. Kao JH, Wu NH, Chen PJ, et al. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol*. 2000 Dec;33(6):998-1002. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11131465?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11131465?tool=bestpractice.bmj.com)

7. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005 Jun 30;352(26):2682-95. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15987917?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15987917?tool=bestpractice.bmj.com)

8. Liu Z, Zhang Y, Xu M, et al. Distribution of hepatitis B virus genotypes and subgenotypes: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Dec 17;100(50):e27941. [Texto completo \(https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2021/12170/distribution_of_hepatitis_b_virus_genotypes_and.18.aspx\)](https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2021/12170/distribution_of_hepatitis_b_virus_genotypes_and.18.aspx) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34918643?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34918643?tool=bestpractice.bmj.com)

9. World Health Organization. Hepatitis B: fact sheet. Apr 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b)

10. Alberts CJ, Clifford GM, Georges D, et al. Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Aug;7(8):724-35. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9259503\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9259503) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35576953?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35576953?tool=bestpractice.bmj.com)

11. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol*. 2003;39 Suppl 1:S64-9. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14708680?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14708680?tool=bestpractice.bmj.com)

12. Trickey A, Bivegete S, Duffell E, et al. Estimating hepatitis B virus prevalence among key population groups for European Union and European Economic Area countries and the United Kingdom: a modelling study. *BMC Infect Dis*. 2023 Jul 10;23(1):457. [Texto completo \(https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-023-08433-3\)](https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-023-08433-3) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37430220?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37430220?tool=bestpractice.bmj.com)

13. Centres for Disease Control and Prevention. 2022 Viral hepatitis surveillance report. Apr 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2022surveillance/index.htm\)](https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2022surveillance/index.htm)

14. Wong RJ, Brosgart CL, Welch S, et al. An updated assessment of chronic hepatitis B prevalence among foreign-born persons living in the United States. *Hepatology*. 2021 Aug;74(2):607-26. [Texto completo \(https://journals.lww.com/hep/fulltext/2021/08000/an_updated_assessment_of_chronic_hepatitis_b.8.aspx\)](https://journals.lww.com/hep/fulltext/2021/08000/an_updated_assessment_of_chronic_hepatitis_b.8.aspx) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33655536?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33655536?tool=bestpractice.bmj.com)

15. UK Health Security Agency. Hepatitis B (in England). 22 Aug 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-b-in-england\)](https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-b-in-england)

16. GBD 2019 Europe Hepatitis B & C Collaborators. Hepatitis B and C in Europe: an update from the global burden of disease study 2019. *Lancet Public Health*. 2023 Sep;8(9):e701-16. [Texto completo \(https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667\(23\)00149-4/fulltext\)](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(23)00149-4/fulltext) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37633679?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37633679?tool=bestpractice.bmj.com)

17. Khetsuriani N, Lesi O, Desai S, et al. Progress toward the elimination of mother-to-child transmission of hepatitis B virus - worldwide, 2016-2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022

- Jul 29;71(30):958-63. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9345178\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9345178)
[Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35900928?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35900928?tool=bestpractice.bmj.com)
-
18. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jun;4(6):466-76. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30982722?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30982722?tool=bestpractice.bmj.com)
-
19. UK Health Security Agency. Mother-to-child transmission of hepatitis B eliminated in England. Feb 2023 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.gov.uk/government/news/mother-to-child-transmission-of-hepatitis-b-eliminated-in-england\)](https://www.gov.uk/government/news/mother-to-child-transmission-of-hepatitis-b-eliminated-in-england)
-
20. Ji DZ, Pang XY, Shen DT, et al. Global prevalence of occult hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2022 May;29(5):317-29. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35253969?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35253969?tool=bestpractice.bmj.com)
-
21. Im YR, Jagdish R, Leith D, et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Oct;7(10):932-42. [Texto completo \(https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(22\)00201-1/fulltext\)](https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(22)00201-1/fulltext) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35961359?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35961359?tool=bestpractice.bmj.com)
-
22. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 1997 Dec 11;337(24):1733-45. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9392700?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9392700?tool=bestpractice.bmj.com)
-
23. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection - natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004 Mar 11;350(11):1118-29. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15014185?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15014185?tool=bestpractice.bmj.com)
-
24. Guidotti LG, Rochford R, Chung J, et al. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HBV infection. *Science*. 1999 Apr 30;284(5415):825-9. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10221919?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10221919?tool=bestpractice.bmj.com)
-
25. Guidotti LG, Ishikawa T, Hobbs MV, et al. Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes. *Immunity*. 1996 Jan;4(1):25-36. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8574849?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8574849?tool=bestpractice.bmj.com)
-
26. Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol*. 1995;13:29-60. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7612225?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7612225?tool=bestpractice.bmj.com)
-
27. Tuttleman JS, Pourcel C, Summers J. Formation of the pool of covalently closed circular viral DNA in hepadnavirus-infected cells. *Cell*. 1986 Nov 7;47(3):451-60. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3768961?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3768961?tool=bestpractice.bmj.com)
-
28. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2000 Mar;64(1):51-68. [Texto completo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC98986\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC98986) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10704474?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10704474?tool=bestpractice.bmj.com)
-
29. Seeger C, Ganem D, Varmus HE. Biochemical and genetic evidence for the hepatitis B virus replication strategy. *Science*. 1986 Apr 25;232(4749):477-84. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3961490?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3961490?tool=bestpractice.bmj.com)
-

30. Newbold JE, Xin H, Tencza M, et al. The covalently closed duplex form of the hepadnavirus genome exists in situ as a heterogeneous population of viral minichromosomes. *J Virol.* 1995 Jun;69(6):3350-7. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC189047/pdf/693350.pdf\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC189047/pdf/693350.pdf) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7745682?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7745682?tool=bestpractice.bmj.com)
31. Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol.* 2005 Mar;42(3):302-8. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15710212?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15710212?tool=bestpractice.bmj.com)
32. Yuen MF, Wong DK, Sum SS, et al. Effect of lamivudine therapy on the serum covalently closed-circular (ccc) DNA of chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroenterol.* 2005 May;100(5):1099-103. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15842584?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15842584?tool=bestpractice.bmj.com)
33. Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, et al. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2006 Sep;44(3):675-84. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16941693?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16941693?tool=bestpractice.bmj.com)
34. Wong DK, Yuen MF, Ngai VW, et al. One-year entecavir or lamivudine therapy results in reduction of hepatitis B virus intrahepatic covalently closed circular DNA levels. *Antivir Ther.* 2006;11(7):909-16. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17302253?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17302253?tool=bestpractice.bmj.com)
35. Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology.* 2004 Jun;126(7):1750-8. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15188170?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15188170?tool=bestpractice.bmj.com)
36. Sung JJ, Wong ML, Bowden S, et al. Intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA can be a predictor of sustained response to therapy. *Gastroenterology.* 2005 Jun;128(7):1890-7. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15940624?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15940624?tool=bestpractice.bmj.com)
37. Bourne EJ, Dienstag JL, Lopez VA, et al. Quantitative analysis of HBV cccDNA from clinical specimens: correlation with clinical and virological response during antiviral therapy. *J Viral Hepat.* 2007 Jan;14(1):55-63. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17212645?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17212645?tool=bestpractice.bmj.com)
38. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017 Aug;67(2):370-98. [Texto completo \(http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)30185-X/fulltext\)](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)30185-X/fulltext) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427875?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427875?tool=bestpractice.bmj.com)
39. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Apr;23(4):512-20. [Texto completo \(http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1746.2008.05384.x/full\)](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1746.2008.05384.x/full) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18397482?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18397482?tool=bestpractice.bmj.com)
40. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer.* 1998 Jan 30;75(3):347-54. [Texto completo \(http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/%28SICI\)](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/%28SICI)

%291097-0215%2819980130%2975:3%3C347::AID-IJC4%3E3.0.CO;2-2/pdf) Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9455792?tool=bestpractice.bmj.com>)

41. Jamma S, Hussain G, Lau DT. Current concepts of HBV/HCV coinfection: coexistence, but not necessarily in harmony. *Curr Hepat Rep.* 2010;9(4):260-9. [Texto completo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3023453\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3023453) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21258658?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21258658?tool=bestpractice.bmj.com)
42. Bellecave P, Gouttenoire J, Gajer M, et al. Hepatitis B and C virus coinfection: a novel model system reveals the absence of direct viral interference. *Hepatology.* 2009 Jul;50(1):46-55. [Texto completo \(http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.22951/full\)](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.22951/full) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19333911?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19333911?tool=bestpractice.bmj.com)
43. Ghendon Y. Perinatal transmission of hepatitis B virus in high-incidence countries. *J Virol Methods.* 1987 Aug;17(1-2):69-79. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3312269?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3312269?tool=bestpractice.bmj.com)
44. Goldstein ST, Alter MJ, Williams IT, et al. Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982-1998: implications for vaccination programs. *J Infect Dis.* 2002 Mar 15;185(6):713-9. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920288?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920288?tool=bestpractice.bmj.com)
45. Rashti R, Alavian SM, Moradi Y, et al. Global prevalence of HCV and/or HBV coinfections among people who inject drugs and female sex workers who live with HIV/AIDS: a systematic review and meta-analysis. *Arch Virol.* 2020 Sep;165(9):1947-58. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1007/s00705-020-04716-1\)](https://www.doi.org/10.1007/s00705-020-04716-1) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32617764?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32617764?tool=bestpractice.bmj.com)
46. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health.* 2017 Dec;5(12):e1192-e1207. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5683738\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5683738) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29074409?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29074409?tool=bestpractice.bmj.com)
47. Wasley A, Miller JT, Finelli L. Surveillance for acute viral hepatitis: United States, 2005. *MMWR Surveill Summ.* 2007 Mar 16;56(3):1-24. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17363893?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17363893?tool=bestpractice.bmj.com)
48. Thio CL. Hepatitis B in the human immunodeficiency virus-infected patient: epidemiology, natural history, and treatment. *Semin Liver Dis.* 2003 May;23(2):125-36. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12800066?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12800066?tool=bestpractice.bmj.com)
49. Strader DB. Understudied populations with hepatitis C. *Hepatology.* 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S226-36. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12407598?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12407598?tool=bestpractice.bmj.com)
50. Chen G, Wang C, Chen J, et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2017 Jul;66(1):13-26. [Texto completo \(https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.29109\)](https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.29109) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28195337?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28195337?tool=bestpractice.bmj.com)

51. Mücke MM, Backus LI, Mücke VT, et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Mar;3(3):172-80. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29371017?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29371017?tool=bestpractice.bmj.com)
52. Dodd RY, Notari EP, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion*. 2002 Aug;42(8):975-9. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12385406?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12385406?tool=bestpractice.bmj.com)
53. Mahoney FJ, Stewart K, Hu H, et al. Progress toward the elimination of hepatitis B virus transmission among health care workers in the United States. *Arch Intern Med*. 1997 Dec 8-22;157(22):2601-5. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9531229?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9531229?tool=bestpractice.bmj.com)
54. Harpaz R, Von Seidlein L, Averhoff FM, et al. Transmission of hepatitis B virus to multiple patients from a surgeon without evidence of inadequate infection control. *N Engl J Med*. 1996 Feb 29;334(9):549-54. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8569821?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8569821?tool=bestpractice.bmj.com)
55. Lettau LA, Smith JD, Williams D, et al. Transmission of hepatitis B with resultant restriction of surgical practice. *JAMA*. 1986 Feb 21;255(7):934-7. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3945000?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3945000?tool=bestpractice.bmj.com)
56. Singh J, Stoitsova S, Zakrzewska K, et al. Healthcare-associated hepatitis B and C transmission to patients in the EU/EEA and UK: a systematic review of reported outbreaks between 2006 and 2021. *BMC Public Health*. 2022 Dec 3;22(1):2260. [Texto completo \(https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-022-14726-0\)](https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-022-14726-0) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36463162?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36463162?tool=bestpractice.bmj.com)
57. Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, et al. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet*. 1981 Mar 7;1(8219):550-1. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6111645?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6111645?tool=bestpractice.bmj.com)
58. Davis LG, Weber DJ, Lemon SM. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet*. 1989 Apr 22;1(8643):889-93. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2564960?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2564960?tool=bestpractice.bmj.com)
59. Falla AM, Hofstraat SHI, Duffell E, et al. Hepatitis B/C in the countries of the EU/EEA: a systematic review of the prevalence among at-risk groups. *BMC Infect Dis*. 2018 Feb 12;18(1):79. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5809955\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5809955) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29433454?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29433454?tool=bestpractice.bmj.com)
60. Cendoroglo Neto M, Draibe SA, Silva AE, et al. Incidence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among hemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10(2):240-6. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7538651?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7538651?tool=bestpractice.bmj.com)

61. Khaledi Z, Razizadeh MH, Javadi M, et al. Global epidemiology of HBV infection among hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog.* 2023 Jun;179:106080. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36948364?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36948364?tool=bestpractice.bmj.com)
62. Malinis M, Boucher HW, AST Infectious Diseases Community of Practice. Screening of donor and candidate prior to solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 Sep;33(9):e13548. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1111/ctr.13548\)](https://www.doi.org/10.1111/ctr.13548) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30900327?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30900327?tool=bestpractice.bmj.com)
63. Bixler D, Annambhotla P, Montgomery MP, et al. Unexpected hepatitis B virus infection after liver transplantation - United States, 2014-2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Jul 9;70(27):961-6. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.15585/mmwr.mm7027a1\)](https://www.doi.org/10.15585/mmwr.mm7027a1) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34237046?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34237046?tool=bestpractice.bmj.com)
64. World Health Organization. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection. Mar 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.who.int/publications/i/item/9789240090903\)](https://www.who.int/publications/i/item/9789240090903)
65. Centers for Disease Control and Prevention. Child and adolescent immunization schedule by age: recommendations for ages 18 years or younger - United States, 2025. Nov 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-schedules/child-adolescent-age.html\)](https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-schedules/child-adolescent-age.html)
66. American College of Obstetricians and Gynecologists. Clinical practice guideline no. 6: viral hepatitis in pregnancy. Sep 2023 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/clinical-practice-guideline/articles/2023/09/viral-hepatitis-in-pregnancy\)](https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/clinical-practice-guideline/articles/2023/09/viral-hepatitis-in-pregnancy)
67. Public Health England. Hepatitis B: the green book, chapter 18. Aug 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-b-the-green-book-chapter-18\)](https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-b-the-green-book-chapter-18)
68. Centers for Disease Control and Prevention. Adult immunization schedule by age: recommendations for ages 19 years or older - United States, 2025. Nov 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-schedules/adult-age.html\)](https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-schedules/adult-age.html)
69. Liang TJ. Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology.* 2009 May;49(5 suppl):S13-21. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2809016\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2809016) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19399811?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19399811?tool=bestpractice.bmj.com)
70. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis.* 1985 Apr;151(4):599-603. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3973412?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3973412?tool=bestpractice.bmj.com)
71. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, et al; WHO Collaborative Study Group. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang.* 2001 Jan;80(1):63-71. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11339072?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11339072?tool=bestpractice.bmj.com)

72. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology*. 1991 Jan;100(1):182-8. [Texto completo \(https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085\(91\)90599-G/pdf?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F\)](https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085(91)90599-G/pdf?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1983820?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1983820?tool=bestpractice.bmj.com)
73. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, et al. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2003 Jul;62(7):686-7. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1754595/pdf/v062p00686.pdf\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1754595/pdf/v062p00686.pdf) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12810441?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12810441?tool=bestpractice.bmj.com)
74. Amini A, Varsaneux O, Kelly H, et al. Diagnostic accuracy of tests to detect hepatitis B surface antigen: a systematic review of the literature and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017 Nov 1;17(suppl 1):698. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5688498\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5688498) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29143619?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29143619?tool=bestpractice.bmj.com)
75. Chou C, Veracruz N, Chitnis AS, et al. Risk of drug-induced liver injury in chronic hepatitis B and tuberculosis co-infection: a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2022 Dec;29(12):1107-14. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36138556?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36138556?tool=bestpractice.bmj.com)
76. Wong RJ, Hubbard A, Bagley L, et al. Estimating prevalence of hepatitis B virus coinfection among adults with tuberculosis: a systematic review with meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2022 Aug 1;56(7):601-17. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34009841?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34009841?tool=bestpractice.bmj.com)
77. West J, Card TR. Reduced mortality rates following elective percutaneous liver biopsies. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1230-7. [Texto completo \(http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(10\)00874-7/fulltext\)](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(10)00874-7/fulltext) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20547160?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20547160?tool=bestpractice.bmj.com)
78. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Marcellin P. Transient elastography in chronic viral hepatitis: a critical appraisal. *Gut*. 2011 Jun;60(6):759-64. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21450696?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21450696?tool=bestpractice.bmj.com)
79. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2012 Apr;32(4):612-21. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22103765?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22103765?tool=bestpractice.bmj.com)
80. Castéra L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepatol*. 2009 May;16(5):300-14. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19254351?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19254351?tool=bestpractice.bmj.com)
81. Castéra L, Bernard PH, Le Bail P, et al. Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Feb;33(4):455-65. [Texto completo \(http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/\)](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/)

- j.1365-2036.2010.04547.x/full) Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21235598?tool=bestpractice.bmj.com>)
82. Fraquelli M, Branchi F. The role of transient elastography in patients with hepatitis B viral disease. *Dig Liver Dis.* 2011 Jan;43 Suppl 1:S25-31. Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21195369?tool=bestpractice.bmj.com>)
83. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2009 Feb;29(2):242-7. Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18637064?tool=bestpractice.bmj.com>)
84. Poynard T, Morra R, Halfon P, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2007;7:40. Texto completo (<http://www.biomedcentral.com/1471-230X/7/40>) Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17937811?tool=bestpractice.bmj.com>)
85. Yin Z, Zou J, Li Q, et al. Diagnostic value of FIB-4 for liver fibrosis in patients with hepatitis B: a meta-analysis of diagnostic test. *Oncotarget.* 2017 Apr 4;8(14):22944-53. Texto completo (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5410276>) Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28060754?tool=bestpractice.bmj.com>)
86. Arena U, Vizzutti F, Corti G, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology.* 2008 Feb;47(2):380-4. Texto completo (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.22007/full>) Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18095306?tool=bestpractice.bmj.com>)
87. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, et al. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol.* 2011 Apr;54(4):650-9. Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21146892?tool=bestpractice.bmj.com>)
88. Xiao H, Shi M, Xie Y, et al. Comparison of diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography and Fibroscan for detecting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017 Nov 6;12(11):e0186660. Texto completo (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5673175>) Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29107943?tool=bestpractice.bmj.com>)
89. Sterling RK, Duarte-Rojo A, Patel K, et al. AASLD Practice Guideline on imaging-based non-invasive liver disease assessments of hepatic fibrosis and steatosis. *Hepatology.* 15 Mar 2024 [Epub ahead of print]. Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38489518?tool=bestpractice.bmj.com>)
90. Sterling RK, Patel K, Duarte-Rojo A, et al. AASLD Practice Guideline on blood-based non-invasive liver disease assessments of hepatic fibrosis and steatosis. *Hepatology.* 15 Mar 2024 [Epub ahead of print]. Texto completo (https://journals.lww.com/hep/citation/9900/aasld_practice_guideline_on_blood_based.810.aspx) Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38489523?tool=bestpractice.bmj.com>)
91. Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Service inter-agency guidelines for screening donors of blood, plasma, organs, tissues, and semen for evidence of hepatitis

B and hepatitis C. MMWR Recomm Rep. 1991 Apr 19;40(RR-4):1-17. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1850496?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1850496?tool=bestpractice.bmj.com)

92. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006 Mar;101(3):513-23. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16542288?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16542288?tool=bestpractice.bmj.com)
93. Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann Intern Med*. 2003 Jul 1;139(1):46-50. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12834318?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12834318?tool=bestpractice.bmj.com)
94. Soresi M, Magliarisi C, Campagna P, et al. Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res*. 2003 Mar-Apr;23(2C):1747-53. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12820452?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12820452?tool=bestpractice.bmj.com)
95. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B, acute and chronic 2024 Case Definition. Feb 2024 [internet publication]. [Texto completo \(https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/hepatitis-b-acute-and-chronic-2024\)](https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/hepatitis-b-acute-and-chronic-2024)
96. Connors EE, Panagiotakopoulos L, Hofmeister MG, et al. Screening and testing for hepatitis B virus infection: CDC recommendations - United States, 2023. *MMWR Recomm Rep*. 2023 Mar 10;72(1):1-25. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9997714\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9997714) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36893044?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36893044?tool=bestpractice.bmj.com)
97. US Preventive Services Task Force. Final recommendation statement. Hepatitis B virus infection in adolescents and adults: screening. Dec 2020 [internet publication]. [Texto completo \(https://uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/hepatitis-b-virus-infection-screening\)](https://uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/hepatitis-b-virus-infection-screening)
98. Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, et al. Hepatitis B virus screening and management for patients with cancer prior to therapy: ASCO provisional clinical opinion update. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 1;38(31):3698-715. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1200/JCO.20.01757\)](https://www.doi.org/10.1200/JCO.20.01757) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32716741?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32716741?tool=bestpractice.bmj.com)
99. Mantzoukis K, Rodríguez-Perálvarez M, Buzzetti E, et al. Pharmacological interventions for acute hepatitis B infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 21;(3):CD011645. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6464625\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6464625) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28321877?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28321877?tool=bestpractice.bmj.com)
100. Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol*. 2010 Aug;53(2):348-56. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20483498?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20483498?tool=bestpractice.bmj.com)
101. Wong GL, Yiu KK, Wong VW, et al. Meta-analysis: reduction in hepatic events following interferon-alfa therapy of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Nov;32(9):1059-68. [Texto](#)

- completo (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2010.04447.x/full>) Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20807216?tool=bestpractice.bmj.com>)
-
102. Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, et al. Meta-analysis: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Nov 1;28(9):1067-77. Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18657133?tool=bestpractice.bmj.com>)
-
103. Miyake Y, Kobashi H, Yamamoto K. Meta-analysis: the effect of interferon on development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol.* 2009;44(5):470-5. Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19308310?tool=bestpractice.bmj.com>)
-
104. Tang LSY, Covert E, Wilson E, et al. Chronic hepatitis B infection: a review. *JAMA.* 2018 May 1;319(17):1802-13. Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29715359?tool=bestpractice.bmj.com>)
-
105. Lampertico P, Buti M, Fung S, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in virologically suppressed patients with chronic hepatitis B: a randomised, double-blind, phase 3, multicentre non-inferiority study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 May;5(5):441-53. Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32087795?tool=bestpractice.bmj.com>)
-
106. Lim YS, Seto WK, Kurosaki M, et al. Review article: switching patients with chronic hepatitis B to tenofovir alafenamide—a review of current data. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022 Apr;55(8):921-43. Texto completo (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9304567>) Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35178711?tool=bestpractice.bmj.com>)
-
107. Chan HLY, Buti M, Lim YS, et al. Long-term treatment with tenofovir alafenamide for chronic hepatitis B results in high rates of viral suppression and favorable renal and bone safety. *Am J Gastroenterol.* 2023 Aug 10. Texto completo (https://journals.lww.com/ajg/fulltext/9900/long_term_treatment_with_tenofovir_alafenamide_for.837.aspx) Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37561058?tool=bestpractice.bmj.com>)
-
108. Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2007 Nov;133(5):1437-44. Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983800?tool=bestpractice.bmj.com>)
-
109. Yim HJ, Kim JH, Park JY, et al. Comparison of clinical practice guidelines for the management of chronic hepatitis B: When to start, when to change, and when to stop. *Clin Mol Hepatol.* 2020 Oct;26(4):411-29. Texto completo (<https://www.e-cmh.org/journal/view.php>) Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32854458?tool=bestpractice.bmj.com>)
-
110. Choi WM, Yip TC, Wong GL, et al. Hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B receiving tenofovir- vs. entecavir-based regimens: Individual patient data meta-analysis. *J Hepatol.* 2023 Mar;78(3):534-42. Texto completo ([https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(22\)03459-6/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(22)03459-6/fulltext)) Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36572349?tool=bestpractice.bmj.com>)
-
111. Tang K, Cheng H, Wang H, et al. Meta-analysis of the occurrence of hepatocellular carcinoma after the treatment of entecavir and tenofovir for chronic hepatitis B. *Medicine*

(Baltimore). 2023 Feb 10;102(6):e32894. [Texto completo \(https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2023/02100/meta_analysis_of_the_occurrence_of_hepatocellular.28.aspx\)](https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2023/02100/meta_analysis_of_the_occurrence_of_hepatocellular.28.aspx) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36820558?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36820558?tool=bestpractice.bmj.com)

112. Tseng CH, Hsu YC, Chen TH, et al. Hepatocellular carcinoma incidence with tenofovir versus entecavir in chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Dec;5(12):1039-52. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30249-1\)](https://www.doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30249-1) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33007228?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33007228?tool=bestpractice.bmj.com)
113. Huang ZH, Lu GY, Qiu LX, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in antiviral treatment-naïve chronic hepatitis B patients treated with entecavir or tenofovir disoproxil fumarate: a network meta-analysis. *BMC Cancer*. 2022 Mar 17;22(1):287. [Texto completo \(https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-022-09413-7\)](https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-022-09413-7) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35300634?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35300634?tool=bestpractice.bmj.com)
114. Tan DJH, Ng CH, Tay PWL, et al. Risk of hepatocellular carcinoma with tenofovir vs entecavir treatment for chronic hepatitis B virus: a reconstructed individual patient data meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 Jun 1;5(6):e2219407. [Texto completo \(https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2793772\)](https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2793772) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35767258?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35767258?tool=bestpractice.bmj.com)
115. Giri S, Agrawal D, Afzalpurkar S, et al. Tenofovir versus entecavir for tertiary prevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B infection after curative therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2023 Feb;30(2):108-15. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36321967?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36321967?tool=bestpractice.bmj.com)
116. Liu H, Han CL, Tian BW, et al. Tenofovir versus entecavir on the prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jan-Jun;17(6):623-33. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37148261?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37148261?tool=bestpractice.bmj.com)
117. Carosi G, Rizzetto M, Alberti A, et al. Treatment of chronic hepatitis B: update of the recommendations from the 2007 Italian Workshop. *Dig Liver Dis*. 2011 Apr;43(4):259-65. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21276760?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21276760?tool=bestpractice.bmj.com)
118. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1521-31. [Texto completo \(http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa033364#t=article\)](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa033364#t=article) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470215?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470215?tool=bestpractice.bmj.com)
119. Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology*. 2005 Jul;42(1):121-9. [Texto completo \(http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.20760/full\)](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.20760/full) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15962291?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15962291?tool=bestpractice.bmj.com)
120. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, 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 Sep;52(3):886-93. [Texto completo \(http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.23785/full\)](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.23785/full)
[Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20683932?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20683932?tool=bestpractice.bmj.com)
-
121. Buster EH, Hansen BE, Buti M, et al; HBV 99-01 Study Group. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology*. 2007 Aug;46(2):388-94. [Texto completo \(http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.21723/full\)](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.21723/full)
[Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17604363?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17604363?tool=bestpractice.bmj.com)
-
122. Yao Y, Zhang J, Li X, et al. Systematic review: clinical outcomes of discontinuation of oral antivirals in hepatitis B-related liver cirrhosis. *Front Public Health*. 2022;10:1037527. [Texto completo \(https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2022.1037527/full\)](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2022.1037527/full) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36407996?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36407996?tool=bestpractice.bmj.com)
-
123. Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F, et al. Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology*. 1995 Sep;109(3):908-16. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7657121?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7657121?tool=bestpractice.bmj.com)
-
124. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology*. 2009 Dec;50(6):2001-6. [Texto completo \(http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.23346/full\)](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.23346/full) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19937695?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19937695?tool=bestpractice.bmj.com)
-
125. Altfeld M, Rockstroh JK, Addo M, et al. Reactivation of hepatitis B in a long-term anti-HBs-positive patient with AIDS following lamivudine withdrawal. *J Hepatol*. 1998 Aug;29(2):306-9. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9722213?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9722213?tool=bestpractice.bmj.com)
-
126. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, and HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: hepatitis B virus infection. 2023 [internet publication]. [Texto completo \(https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/hepatitis-b-0?view=full\)](https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/hepatitis-b-0?view=full)
-
127. Jiang XW, Ye JZ, Li YT, et al. Hepatitis B reactivation in patients receiving direct-acting antiviral therapy or interferon-based therapy for hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2018 Jul 28;24(28):3181-91. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6064961\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6064961) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30065564?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30065564?tool=bestpractice.bmj.com)
-
128. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, et al. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat*. 2010 Nov;17(11):749-56. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20723036?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20723036?tool=bestpractice.bmj.com)
-
129. Funk AL, Lu Y, Yoshida K, et al. Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2021 Jan;21(1):70-84. [Texto completo \(https://hal.science/pasteur-03697722\)](https://hal.science/pasteur-03697722)
[Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32805200?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32805200?tool=bestpractice.bmj.com)

130. Ugwu EO, Eleje GU, Ugwu AO, et al. Antivirals for prevention of hepatitis B virus mother-to-child transmission in human immunodeficiency virus positive pregnant women co-infected with hepatitis B virus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Jun 12;6(6):CD013653. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37306558?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37306558?tool=bestpractice.bmj.com)
131. Hyun MH, Lee YS, Kim JH, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of tenofovir to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Jun;45(12):1493-505. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28436552?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28436552?tool=bestpractice.bmj.com)
132. Li W, Jia L, Zhao X, et al. Efficacy and safety of tenofovir in preventing mother-to-infant transmission of hepatitis B virus: a meta-analysis based on 6 studies from China and 3 studies from other countries. *BMC Gastroenterol.* 2018 Aug 2;18(1):121. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6090972\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6090972) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30071845?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30071845?tool=bestpractice.bmj.com)
133. Tavakolpour S, Darvishi M, Mirsafaei HS, et al. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis B infection during pregnancy: a systematic review. *Infect Dis (Lond).* 2017 Oct 11;50(2):95-106. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29020844?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29020844?tool=bestpractice.bmj.com)
134. Zhu L, Park J, Deng Y, et al. The use of tenofovir disoproxil fumarate and tenofovir alafenamide for preventing vertical transmission of hepatitis B. *J Clin Gastroenterol.* 2023 Feb 1;57(2):127-38. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36598804?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36598804?tool=bestpractice.bmj.com)
135. Han GR, Cao MK, Zhao W, 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 Dec;55(6):1215-21. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21703206?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21703206?tool=bestpractice.bmj.com)
136. Shi Z, Yang Y, Ma L, et al. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010 Jul;116(1):147-59. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567182?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567182?tool=bestpractice.bmj.com)
137. Su GG, Pan KH, Zhao NF, et al. Efficacy and safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2004 Mar 15;10(6):910-2. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15040044?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15040044?tool=bestpractice.bmj.com)
138. van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, et al. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat.* 2003 Jul;10(4):294-7. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12823596?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12823596?tool=bestpractice.bmj.com)
139. Xu WM, Cui YT, Wang L, 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 Feb;16(2):94-103. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19175878?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19175878?tool=bestpractice.bmj.com)

140. He R, Wen P, Xiong M, et al. Cesarean section in reducing mother-to-child HBV transmission: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Sep;35(18):3424-32. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32954878?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32954878?tool=bestpractice.bmj.com)
141. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. *J Hepatol.* 2023 Sep;79(3):768-828. [Texto completo \(https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(23\)00181-2/fulltext\)](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(23)00181-2/fulltext) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37394016?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37394016?tool=bestpractice.bmj.com)
142. Shi Z, Yang Y, Wang H, et al. Breastfeeding of newborns by mothers carrying hepatitis B virus: a meta-analysis and systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011 Sep;165(9):837-46. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21536948?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21536948?tool=bestpractice.bmj.com)
143. Li M, Li Q, Qu J, et al. The effectiveness of combination therapy with interferon and nucleoside analogs in pediatric patients with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2023 Feb;17(1):52-62. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36469299?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36469299?tool=bestpractice.bmj.com)
144. Papatheodoridi M, Papatheodoridis GV. State-of-the-art and emerging antivirals for chronic hepatitis B infection. *Expert Opin Pharmacother.* 2022 Dec;23(18):1999-2012. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36329612?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36329612?tool=bestpractice.bmj.com)
145. Bloom K, Maepa MB, Ely A, et al. Gene therapy for chronic HBV-can we eliminate cccDNA? *Genes (Basel).* 2018 Apr 12;9(4). [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5924549\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5924549) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29649127?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29649127?tool=bestpractice.bmj.com)
146. Soriano V, Sherman KE, Barreiro P. Hepatitis delta and HIV infection. *AIDS.* 2017 Apr 24;31(7):875-84. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28121714?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28121714?tool=bestpractice.bmj.com)
147. Hepatitis B Foundation. Treatment options: drug watch. Dec 2023 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.hepb.org/treatment-and-management/drug-watch\)](https://www.hepb.org/treatment-and-management/drug-watch)
148. Wang Y, Xiong J, Niu M, et al. Statins and the risk of cirrhosis in hepatitis B or C patients: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Oncotarget.* 2017 Jul 27;8(35):59666-76. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5601766\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5601766) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28938670?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28938670?tool=bestpractice.bmj.com)
149. Simon TG, Duberg AS, Aleman S, et al. Lipophilic statins and risk for hepatocellular carcinoma and death in patients with chronic viral hepatitis: results from a nationwide Swedish population. *Ann Intern Med.* 2019 Sep 3;171(5):318-27. [Texto completo \(www.doi.org/10.7326/M18-2753\)](http://www.doi.org/10.7326/M18-2753) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31426090?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31426090?tool=bestpractice.bmj.com)
150. Vahedian-Azimi A, Shojaie S, Banach M, et al. Statin therapy in chronic viral hepatitis: a systematic review and meta-analysis of nine studies with 195,602 participants. *Ann Med.* 2021 Dec;53(1):1227-42. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1080/07853890.2021.1956686\)](https://www.doi.org/10.1080/07853890.2021.1956686) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34296976?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34296976?tool=bestpractice.bmj.com)

151. Li Z, Li Y, Li X, et al. Statins in Hepatitis B or C patients is associated with reduced hepatocellular carcinoma risk: a systematic review and meta-analysis. *Turk J Gastroenterol.* 2022 Feb;33(2):136-44. [Texto completo \(https://turkjgastroenterol.org/en/statins-in-hepatitis-b-or-c-patients-is-associated-with-reduced-hepatocellular-carcinoma-risk-a-systematic-review-and-meta-analysis-136860\)](https://turkjgastroenterol.org/en/statins-in-hepatitis-b-or-c-patients-is-associated-with-reduced-hepatocellular-carcinoma-risk-a-systematic-review-and-meta-analysis-136860) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35115293?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35115293?tool=bestpractice.bmj.com)
152. Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 1996 May 30;334(22):1422-7. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8618580?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8618580?tool=bestpractice.bmj.com)
153. Gish RG, Chang TT, Lai CL, et al. Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2010 Jan;17(1):16-22. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19622117?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19622117?tool=bestpractice.bmj.com)
154. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology.* 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S173-81. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16447285?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16447285?tool=bestpractice.bmj.com)
155. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012 May;142(6):1264-73.e1. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3338949\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3338949) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22537432?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22537432?tool=bestpractice.bmj.com)
156. Chang TE, Su CW, Huang YS, et al. Hepatitis D virus dual infection increased the risk of hepatocellular carcinoma compared with hepatitis B virus mono infection: A meta-analysis. *J Chin Med Assoc.* 2022 Jan 1;85(1):30-41. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000606\)](https://www.doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000606) [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35006125?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35006125?tool=bestpractice.bmj.com)
157. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2005 May;9(2):191-211, v. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15831268?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15831268?tool=bestpractice.bmj.com)
158. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2002 Jul 18;347(3):168-74. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124405?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124405?tool=bestpractice.bmj.com)
159. Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology.* 2006 Mar;130(3):678-86. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530509?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530509?tool=bestpractice.bmj.com)
160. Kuang XJ, Jia RR, Huo RR, et al. Systematic review of risk factors of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Viral Hepat.* 2018 May 2;25(9):1026-37. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29624821?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29624821?tool=bestpractice.bmj.com)
161. Tsuboi R, Sanada T, Takamori K, et al. Isolation and properties of extracellular proteinases from *Sporothrix schenckii*. *J Bacteriol.* 1987 Sep;169(9):4104-9. [Texto completo \(https://](https://)

- www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3305479?tool=bestpractice.bmj.com) Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3305479?tool=bestpractice.bmj.com>)
162. Kamal H, Fornes R, Simin J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B and D virus co-infected patients: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Viral Hepat.* 2021 Oct;28(10):1431-42. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1111/jvh.13577\)](https://www.doi.org/10.1111/jvh.13577) Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34291520?tool=bestpractice.bmj.com>)
163. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies, and future directions. *Gastroenterology.* 2017 May;152(6):1297-309. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5501983\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5501983) Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28219691?tool=bestpractice.bmj.com>)
164. Shi Y, Zheng M. Hepatitis B virus persistence and reactivation. *BMJ.* 2020 Sep 1;370:m2200. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1136/bmj.m2200\)](https://www.doi.org/10.1136/bmj.m2200) Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32873599?tool=bestpractice.bmj.com>)
165. Papatheodoridi M, Tampaki M, Lok AS, et al. Risk of HBV reactivation during therapies for HCC: a systematic review. *Hepatology.* 2022 May;75(5):1257-74. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1002/hep.32241\)](https://www.doi.org/10.1002/hep.32241) Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34918361?tool=bestpractice.bmj.com>)
166. Smedile A, Farci P, Verme G, et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet.* 1982 Oct 30;2(8305):945-7. Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6127458?tool=bestpractice.bmj.com>)
167. Feray C, Gigou M, Samuel D, et al. Hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA in serum and liver of patients with fulminant hepatitis. *Gastroenterology.* 1993 Feb;104(2):549-55. Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8381098?tool=bestpractice.bmj.com>)
168. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: anti-viral therapy of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Sep 1;24(5):781-8. Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16918881?tool=bestpractice.bmj.com>)
169. Kamiza AB, Fatumo S, Singini MG, et al Hepatitis B infection is causally associated with extrahepatic cancers: a Mendelian randomization study. *EBioMedicine.* 2022 May;79:104003. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9043966\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9043966) Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35447390?tool=bestpractice.bmj.com>)
170. Lee DH, Chung SW, Lee JH, et al. Association of chronic hepatitis B infection and antiviral treatment with the development of the extrahepatic malignancies: a nationwide cohort study. *J Clin Oncol.* 2022 Oct 10;40(29):3394-405. Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35561284?tool=bestpractice.bmj.com>)
171. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007 Feb;45(2):507-39. [Texto completo \(http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.21513/full\)](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.21513/full) Resumen (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17256718?tool=bestpractice.bmj.com>)

172. Buti M, Wong DK, Gane E, et al. Safety and efficacy of stopping tenofovir disoproxil fumarate in patients with chronic hepatitis B following at least 8 years of therapy: a prespecified follow-up analysis of two randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr;4(4):296-304. [Resumen \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30795958?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30795958?tool=bestpractice.bmj.com)
173. World Health Organization. New good practice statement on counselling behavioural interventions for key populations to prevent HIV, viral hepatitis and STIs. Jun 2023 [internet publication]. [Texto completo \(https://www.who.int/publications/i/item/9789240072275\)](https://www.who.int/publications/i/item/9789240072275)

Imágenes

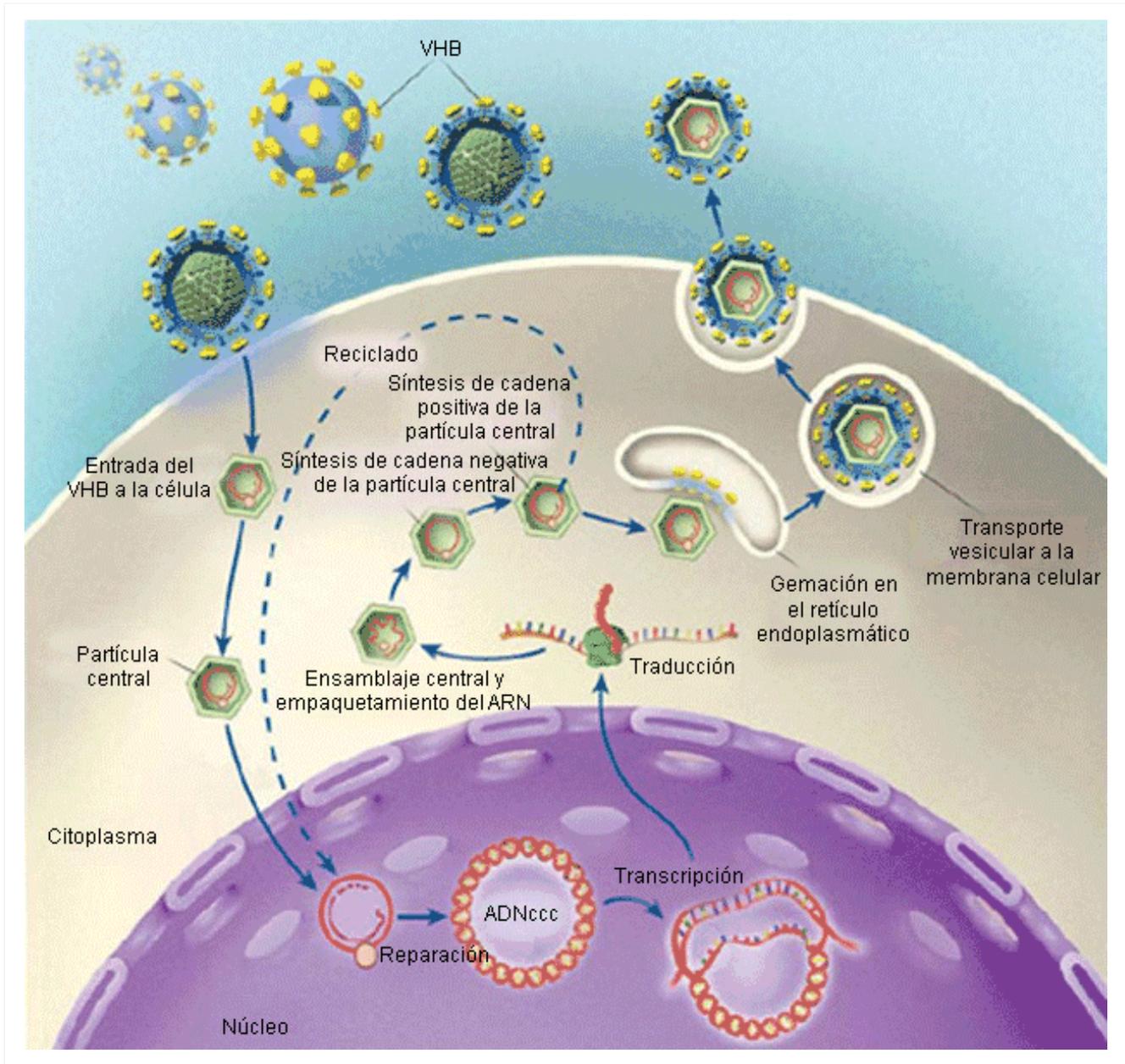


Figura 1: Ciclo de vida del VHB

De Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection: natural history and clinical consequences. *N Engl J Med.* 2004; 350:1118-1129; usado con autorización.

Descargo de responsabilidad

BMJ Best Practice está dirigido a profesionales médicos licenciados. BMJ Publishing Group Ltd (BMJ) no promueve, ni respalda el uso de ningún fármaco o terapia contenida en esta publicación, ni tampoco diagnostica a los pacientes. Como profesional del ejercicio de la medicina, usted tiene la plena responsabilidad respecto a la atención y el tratamiento de sus pacientes y debe utilizar su propio criterio clínico y experiencia al utilizar este producto.

Este contenido no pretende abarcar todos los posibles métodos de diagnóstico, tratamientos, seguimiento, fármacos ni cualquier contraindicación o efecto secundario. Además, dado que esas normas y prácticas médicas cambian a medida que se dispone de nuevos datos, se deben consultar diversas fuentes. Recomendamos encarecidamente que verifique de forma independiente el diagnóstico, los tratamientos y el seguimiento especificados y que se asegure de que es adecuado para su paciente dentro de su región. Además, con respecto a los medicamentos de venta con receta, se aconseja consultar el prospecto del producto que acompaña a cada fármaco para verificar las recomendaciones de uso e identificar cualquier cambio en la pauta de dosificación o las contraindicaciones, en particular si el fármaco que se va a administrar es nuevo, se utiliza con poca frecuencia o presenta un rango terapéutico limitado. Debe asegurarse siempre de que los fármacos que receta están autorizados para su uso especificado y en las dosis especificadas en su país.

La información incluida en BMJ Best Practice se proporciona "tal cual" sin ninguna declaración, condición o garantía de que sea exacta y esté actualizada. BMJ y sus licenciadores y licenciarios no asumen ninguna responsabilidad por ningún aspecto del tratamiento administrado a ningún paciente con la ayuda de esta información. En la máxima medida en que la ley lo permita, BMJ y sus licenciadores y licenciarios no incurrirán en responsabilidad alguna, incluida, entre otras, la responsabilidad por daños y perjuicios, que se derive del contenido. Quedan excluidas todas las condiciones, garantías y otros términos que, de otro modo, podrían estar implícitos en la ley, incluidas, entre otras, las garantías de calidad satisfactoria, la idoneidad para un fin determinado, el uso de un cuidado y una capacidad razonables y la no infracción de los derechos de propiedad.

En los casos en que las prácticas óptimas de BMJ se hayan traducido a un idioma distinto del inglés, BMJ no garantiza la exactitud y fiabilidad de las traducciones, ni el contenido proporcionado por terceros (incluidos, entre otros, los reglamentos locales, las guías de práctica clínica, la terminología, los nombres de los fármacos y las dosis de los mismos). El BMJ no se hace responsable de los errores y omisiones derivados de la traducción y adaptación o de cualquier otro tipo. Cuando el BMJ Best Practice enumera los nombres de los fármacos, lo hace únicamente por las Denominaciones Comunes Internacionales recomendadas (DCI). Es posible que ciertas fórmulas de fármacos se refieran a los mismos fármacos con nombres diferentes.

Tenga en cuenta que las formulaciones y dosis recomendadas pueden diferir entre las bases de datos de fármacos, los nombres y marcas de los fármacos, las fórmulas de los fármacos o las localizaciones. Se debe consultar siempre un vademécum local para obtener información completa sobre la prescripción.

Las recomendaciones de tratamiento en las BMJ Best Practice son específicas para cada grupo de pacientes. Se recomienda tener cuidado al seleccionar el vademecum de fármacos integrados, ya que algunas recomendaciones de tratamiento son solo para adultos y los enlaces externos a un vademecum de pediatría no necesariamente recomienda su uso en niños (y viceversa). Compruebe siempre que ha seleccionado el vademecum correcto para su paciente.

En los casos en que su versión de BMJ Best Practice no coincida con la de vademecum local, deberá consultar una base de datos farmacéutica local para obtener información completa sobre los fármacos, incluidas las contraindicaciones, las interacciones farmacológicas y las dosis alternativas antes de recetar.

Interpretación de los números

Independientemente del idioma en el que se muestre el contenido, los números se muestran de acuerdo con el estándar de separador numérico original en inglés. Por ejemplo, los números de 4 dígitos no incluirán ni una coma, ni un punto decimal; los números de 5 o más dígitos incluirán comas; y los números que son

Hepatitis B

inferiores a 1 se representarán con puntos decimales. Véase la figura 1 a continuación para un cuadro explicativo.

BMJ no acepta ninguna responsabilidad por la mala interpretación de los números que cumplen con esta norma de separación numérica.

Este enfoque está en consonancia con la orientación del [International Bureau of Weights and Measures Service](#).

Figura 1 – Estilo de numeración de BMJ Best Practice

Números de 5 dígitos: 10,000

Números de 4 dígitos: 1000

numerales < 1: 0.25

Puede encontrar aquí nuestra página web completa y los términos y condiciones de la solicitud: [Términos y condiciones del sitio web](#).

Contacte con nosotros

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ
BMA House
Tavistock Square
Londres
WC1H 9JR
Reino Unido

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Jawad Ahmad, MD, FRCP, FAASLD

Professor of Medicine

Division of Liver Diseases, Mount Sinai Hospital, New York, NY

DIVULGACIONES: JA declares that he has no competing interests.

// Agradecimientos:

Dr Jawad Ahmad would like to gratefully acknowledge Dr Sateesh R. Prakash, Dr Siddarth Verma, Dr Smruti R. Mohanty, and Dr Jared Hossack, previous contributors to this topic.

DIVULGACIONES: SRP, SV, and JH declare that they have no competing interests. SRM serves as a speaker bureau for Bristol-Myers Squibb regarding the use of entecavir for the treatment of chronic hepatitis B.

// Revisores por pares:

George Y. Wu, MD, PhD

Chief

Hepatology Section, Department of Medicine, University of Connecticut Health Center, Farmington, CT

DIVULGACIONES: GYW is on the medical advisory boards of Gilead Sciences and Bristol-Myers Squibb.

Lucieni Oliveira Conterno, MD, PhD

Director

Clinical Epidemiology Unit, Marilia Medical School, Sao Paulo, Brazil

DIVULGACIONES: LOC declares that she has no competing interests.

Mamun-AI-Mahtab, MB BS, MSc, MD

Chairman

Bangladesh Primary Care Research Network, Dhaka, Bangladesh

DIVULGACIONES: MAM declares that he has no competing interests.