

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

Guía de Práctica Clínica

SEDENA

SEMAR

Diagnóstico y Tratamiento de la Infección
Crónica por Virus de Hepatitis B

Evidencias y Recomendaciones

Número de Registro ESPACIO PARA SER LLENADO POR CENTEC

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



DIF
SISTEMA NACIONAL
PARA EL DESARROLLO
INTEGRAL DE LA FAMILIA



Vivir Mejor

D Av. Paseo de la Reforma No. 450 piso 13, Colonia Juárez,
Delegación Cuauhtémoc, 06600 México, DF.

[Página Web: www.cenetec.salud.gob.mx](http://www.cenetec.salud.gob.mx)

Publicado por CENETEC

© Copyright CENETEC

Editor General

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta Guía de Práctica Clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta Guía, que incluye evidencias y recomendaciones y declaran que no tienen conflicto de intereses.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las variaciones de las recomendaciones aquí establecidas al ser aplicadas en la práctica, deberán basarse en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y las preferencias de cada paciente en particular; los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada institución o área de práctica

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud

Deberá ser citado como: Guía de Práctica Clínica, Diagnostico y Tratamiento de la Infección Crónica por Virus de Hepatitis B, México: Secretaria de Salud; 2009.

Esta Guía puede ser descargada de Internet en:

<http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>

ISBN en trámite

B18.1 Hepatitis Viral Tipo B Crónica, Sin Agente Delta

Guía de Práctica Clínica
Diagnostico y Tratamiento de la Infección Crónica por Virus de Hepatitis B

Autores:

Antonio Barrera Cruz	Medico Internista	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinador de Programas Médicos División de Excelencia Clínica
Guillermo Cabrera Álvarez	Médico Internista Gastroenterólogo Endoscopista	Instituto Mexicano del seguro Social	Medico No Familiar de HGR c/UMF 1 Cuernavaca Morelos Delegación Morelos
Alma Georgina Castañeda del Río	Médico Gastroenterólogo Endoscopista	Instituto Mexicano del seguro Social	Medico No Familiar No 46 c/UMA Villahermosa Tabasco Delegación Tabasco
Alejandro Montaña Loza	Médico Gastroenterólogo Endoscopista	Instituto Mexicano del seguro Social	Medico no Familiar de UMAE Manuel Ávila Camacho. Puebla, Puebla Delegación Puebla
Roberto Peralta Juárez	Médico Internista e Infectologo	Instituto Mexicano del seguro Social	Medico no Familiar de HGZ No 24, Poza Rica Veracruz. Delegación Veracruz Norte
Juan Sabino Serna Ortega	Médico Internista	Instituto Mexicano del seguro Social	Medico no Familiar de HGZ No 1 Tepic Nayarit Delegación Nayarit

Validación Interna:

Dra. Margarita Beatriz Dehesa Violante	Gastroenterólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe Departamento Clínico Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" Centro Médico Nacional "Siglo XXI"
Dr. Jose Antonio Mata Marín	Medico Internista/Infectologo	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMAЕ Hospital General de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández"

Validación Externa:

Índice:

1. Clasificación.....	5
2. Preguntas a Responder por esta Guía	6
3. Aspectos Generales.....	7
3.1 Antecedentes	7
3.2 Justificación	7
3.3 Propósito	8
0.3.4 Objetivo de esta Guía	8
3.5 Definición	9
4. Evidencias y Recomendaciones	10
4.1 Prevención Primaria.....	11
4.1.1 Promoción de la Salud.....	11
4.1.1.1 Epidemiología, Principales Mecanismos de Transmisión y Vacunación.....	11
4.2 Prevención Secundaria	15
4.2.1 Detección.....	15
4.2.1.1 Grupos de Riesgo e Identificación de Factores de Mal Pronóstico.....	15
4.3 Diagnóstico.....	19
4.3.1 Diagnóstico Clínico. Evaluación basal.....	19
4.3.2 Pruebas Diagnósticas.....	20
4.4 Tratamiento	24
4.4.1 Tratamiento Farmacológico. Indicaciones, Metas y Desenlaces. Eficacia, Seguridad y Predictores de Respuesta de las Opciones Terapéuticas.	24
4.5 Criterios de Referencia y Contrarreferencia	38
4.5.1 Criterios Técnico Médicos de Referencia.....	38
4.5.1.1 Referencia al Segundo Nivel de Atención	38
4.5.1.2 Referencia al Tercer Nivel de Atención	38
4.5.2 Criterios Técnico Médicos de Contrarreferencia	39
4.5.2.1. Contrarreferencia al Segundo Nivel de Atención	39
4.5.2.2. Contrarreferencia al Primer Nivel de Atención	39
4.6 Vigilancia y Seguimiento	39
4.6.1 Seguridad, Ventajas, Monitoreo y Contraindicación de las Intervenciones Terapéuticas Empleadas en el Tratamiento del Paciente con Infección Crónica por VHB	39
4.7 Tiempo Estimado de Recuperación y días de Incapacidad cuando Proceda.....	44
Algoritmos.....	45
5. Definiciones Operativas.....	46
6. Anexos	48
6.1 Protocolo de Búsqueda.....	48
6.2 Sistemas de Clasificación de la Evidencia y Fuerza de la Recomendación	49
6.3 Clasificación o Escalas de la Enfermedad	51
6.4 Medicamentos.....	53
7. Bibliografía.....	56
8. Agradecimientos	60
9. Comité Académico.....	61
10. Directorio	62
11. Comité Nacional Guías de Práctica Clínica.....	63

1. CLASIFICACIÓN

Registro: _____	
PROFESIONALES DE LA SALUD	Medico general, Medico Familiar, Médico Internista, Médico Gastroenterólogo, Medico Infectólogo
CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	B18.1 HEPATITIS VIRAL TIPO B CRÓNICA, SIN AGENTE DELTA
CATEGORÍA DE GPC	Primero, Segundo y Tercer Nivel de Atención Evaluación Diagnóstico Tratamiento Prevención Inmunización
USUARIOS POTENCIALES	Personal de salud en formación y servicio social Médico General, Médico Familiar, Médico Internista, Médico Gastroenterólogo, Médico Infectólogo
TIPO DE ORGANIZACIÓN DESARROLLADORA	Instituto Mexicano del Seguro Social Delegaciones o UMAE participantes: División de Excelencia Clínica CUMAE, Delegación Estatal de Morelos, Delegación Estatal de Tabasco, Delegación Regional Veracruz Norte, UMAE C. M. N. Noroeste, Cd. Obregon, Sonora y Hospital de Especialidades C. M. N. "Manuel Ávila Camacho", Puebla, Pue. Unidades Médicas participantes: Hospital General Regional No. 1 con Medicina Familiar Cuernavaca, Morelos, Hospital General de Zona No. 46 Villahermosa Tabasco, Hospital General de Zona 24 Delegación Veracruz Norte, Hospital de Especialidades No.2 "Lic. Luis Donaldo Cosío Murrieta", C. M. N. Noroeste, Cd. Obregon, Sonora, HGZ No. 1 Tepic Nayarit y Hospital de Especialidades C. M. N. "Manuel Avila Camacho", Puebla, Pue.
POBLACIÓN BLANCO	Hombres y mujeres > mayores de 18 años. Se excluye coinfección con virus de hepatitis C, virus hepatitis delta e infección por virus de inmunodeficiencia humana. No se abordan infección aguda, tratamiento de la infección crónica durante el embarazo y en grupos especiales (transplante hepático, deterioro de la función renal, durante empleo de quimioterapia)
FUENTE DE FINANCIAMIENTO/PATROCINADOR	Instituto Mexicano del Seguro Social
INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES CONSIDERADAS	Se requiere aguja para toma de biopsia hepática percutánea tipo Tru-Cut, Medicamentos: Adefovir, Lamivudina, Tenofovir, Entecavir, Telbivudina, Peg-interferon alfa 2 a y 2b, ultrasonido, pruebas de laboratorio, tinciones para estudios histopatológico. Pruebas de laboratorio: Biometría hemática completa, AST, ALT, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, glucosa, urea, creatinina, GGT, bilirrubina total, bilirrubina directa e indirecta, colesterol, triglicéridos proteínas totales, albúmina y relación albúmina/globulina, perfil tiroideo. Serología de hepatitis B, HBs Ag, HBe Ag, Ant- HBe, Anti HBe, ADN VHBp. Endoscopia de Aparato digestivo alto.
IMPACTO ESPERADO EN SALUD	Diagnóstico oportuno, Disminución de las complicaciones de la infección crónica por virus de hepatitis B Incremento en la detección y referencia oportuna de pacientes con sospecha de infección por virus de hepatitis B en el primer nivel de atención. Mejorar la calidad de vida y sobrevida, prevenir la progresión de la enfermedad a: cirrosis, cirrosis descompensada, enfermedad hepática en estado terminal y muerte
METODOLOGÍA	Definición el enfoque de la GPC Elaboración de preguntas clínicas Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda Revisión sistemática de la literatura Búsquedas de bases de datos electrónicas Búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores Búsqueda manual de la literatura Número de Fuentes documentales revisadas: 80 Guías seleccionadas: 5 del período 2000-2008 ó actualizaciones realizadas en este período Revisiones sistemáticas 3 Ensayos controlados aleatorizados: 19 Estudios de cohorte, casos y controles y transversales: 27 Revisiones narrativas: 26 Validación del protocolo de búsqueda por la División de Excelencia Clínica de la Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad del Instituto Mexicano del Seguro Social Adopción de guías de práctica clínica Internacionales: Selección de las guías que responden a las preguntas clínicas formuladas con información sustentada en evidencia Construcción de la guía para su validación Respuesta a preguntas clínicas por adopción de guías Análisis de evidencias y recomendaciones de las guías adoptadas en el contexto nacional Respuesta a preguntas clínicas por revisión sistemática de la literatura y gradación de evidencia y recomendaciones Emisión de evidencias y recomendaciones * Ver Anexo 1
MÉTODO DE VALIDACIÓN	Validación del protocolo de búsqueda Método de Validación de la GPC: Validación por pares clínicos Validación Interna: Instituto Mexicano del Seguro Social/Delegación o UMAE/Unidad Médica Prueba de Campo: Instituto Mexicano del Seguro Social/Delegación o UMAE/Unidad Médica Revisión externa :
CONFLICTO DE INTERES	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés en relación a la información, objetivos y propósitos de la presente Guía de Práctica Clínica
REGISTRO Y ACTUALIZACIÓN	REGISTRO _____ FECHA DE ACTUALIZACIÓN a partir del registro 2 a 3 años

Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta guía, puede contactar al CENETEC a través del portal: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>.

2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

En el paciente adulto,

- 1.- ¿Cuáles son los factores de alto riesgo para adquirir la infección por virus de hepatitis B?
- 2.- ¿En quién está indicado la inmunización contra el virus de la hepatitis B (VHB)?
- 3.- ¿Cuáles son los criterios de diagnóstico de la infección crónica por VHB?
- 4.- ¿Cuales son los estudios iniciales que se deben solicitar en pacientes con diagnóstico de infección crónica por el VHB?
- 5.- En pacientes con infección crónica por hepatitis ¿Cuándo está indicada la realización de biopsia hepática?
- 6.- ¿Cuál es el perfil del paciente con infección crónica por el VHB que es candidato a recibir tratamiento?
- 7.- ¿Cuál es la meta del tratamiento en pacientes con infección crónica por el VHB?
- 8.- ¿Cuál es la intervención farmacológica con mayor eficacia y seguridad en el tratamiento de pacientes con infección crónica por el VHB?
- 9.- ¿Cuáles son los predictores de respuesta adecuada al tratamiento en pacientes con infección crónica de la hepatitis B?
- 10.- ¿Cuáles son los criterios de resistencia al tratamiento en pacientes con infección crónica por VHB?
- 11.- ¿Cuál es la estrategia de mayor efectividad para el manejo de la resistencia en pacientes con infección crónica por VHB?
- 12.- ¿Cuáles son las acciones de seguimiento clínico - terapéutico que se deben implementar en el paciente con infección crónica por VHB?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 ANTECEDENTES

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus hepatotropo de DNA, que pertenece a la familia Hepadnaviridae (Ganem D, 2004). La tasa de prevalencia de portadores crónicos por el VHB, varía en distintas áreas geográficas, ubicándose entre el 0.1% a 20%, estas diferencias epidemiológicas se relacionan principalmente con características demográficas, particularmente, la edad de inicio en el que se adquiere la infección, factores sociales y ambientales (Perz JF, 2006, Rein DB, 2009). Se considera que la prevalencia de la infección por el VHB se define como alta, intermedia y baja, sobre la base de una prevalencia de portadores de HBsAg del 8%, 2% a 7% y < 2% respectivamente (McMahon BJ, 2005).

En el sudeste de Asia, China y África subsahariana, la infección por VHB generalmente se adquiere en el período perinatal o principios de la infancia, dando lugar a una alta prevalencia de infección crónica, en contraste, el 80 por ciento de las infecciones en Estados Unidos, Canadá y en el oeste de Europa se produce en los adultos a través de contacto sexual o el uso de drogas por vía intravenosa, que conduce a una prevalencia más baja, aproximadamente de 0,1 por ciento. México se ubica dentro de los países con baja prevalencia de infección (CDC, 2008), sin embargo es preocupante que 1.7 millones de mexicanos, han presentado la infección por este virus y 107,000 son portadores crónicos (Valdespino JL, 2007).

La historia natural de la hepatitis B crónica es un proceso dinámico, en el que los pacientes pueden fluctuar entre los períodos de inflamación hepática activa y los períodos de enfermedad inactiva. La progresión de la enfermedad está influenciada por diversos factores, dentro de los que destacan el genotipo viral, subgenotipo, mutaciones específicas y las características demográficas, que incrementan el riesgo de desarrollar complicaciones (McMahon BJ, 2009)

3.2 JUSTIFICACIÓN

La infección crónica por el VHB constituye un grave problema de salud pública en el ámbito internacional. Una tercera parte de la población mundial tiene evidencia serológica de infección previa o actual VHB (EASL, 2009). Actualmente existe evidencia de que el VHB, infecta a alrededor de 4 millones de personas en todo el mundo, incluidos 400 millones de personas que tienen una infección crónica, quienes tienen un riesgo permanente de desarrollar carcinoma hepatocelular, cirrosis, o ambos. (McMahon BJ, 2005).

De los cerca de 400 millones de personas portadores crónicos, 15-40% presentarán complicaciones graves como cirrosis hepática y/o carcinoma hepatocelular, las cuales son responsables del 5% al 10% de los casos de trasplante hepático (Bosch FX, 2005). La infección crónica por VHB se encuentra dentro de las diez principales causas de muerte en el mundo, de hecho, 500 000 a 1,2 millones de muertes cada año son causadas por la hepatitis crónica, cirrosis y el carcinoma hepatocelular (Lavanchy D, 2004, Ganem D 2004).

Como una estrategia de prevención, desde 1991, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó la incorporación de vacunas para el VHB en los programas de inmunización, en nuestro país, en el año de 1999, comenzó la incorporación de la vacuna al esquema de inmunizaciones en niños (Valdespino JL, 2007), sin embargo, hasta el momento la cobertura aun es parcial, a pesar de la probada eficacia de los programas de vacunación contra esta enfermedad.

En la actualidad no todos los pacientes con infección crónica por VHB son tributarios a tratamiento farmacológico, por lo que es necesario realizar una selección adecuada de los candidatos con base en una toma de decisión individualizada. Los datos recientes sugieren que la terapia antiviral puede reducir el riesgo de descompensación hepática, muerte y reducir el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma, en pacientes con enfermedad hepática activa y fibrosis severa, sin embargo, hasta el momento, no se conoce su eficacia, seguridad y efectividad a largo plazo.

3.3 PROPÓSITO

El presente documento describe las acciones diagnóstico-terapéuticas más efectivas en la atención del paciente con infección crónica por el VHB, con la finalidad de disminuir la variabilidad de la práctica clínica en el manejo de estos pacientes y lograr un impacto positivo en el desenlace. La morbilidad, la mortalidad, así como la consecuencia de la resistencia al tratamiento y el impacto de los altos costos de los medicamentos empleados en el manejo del paciente adulto con infección crónica por el VHB, hacen indispensable la disponibilidad de una guía de práctica clínica que proporcione información actualizada y trascendente, en apoyo para la toma de decisiones de los profesionales de la salud en el diagnóstico y tratamiento oportuno de la infección crónica por VHB, contribuyendo a otorgar una atención integral con equidad, calidad y eficiencia.

0.3.4 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La Guía de Práctica Clínica para El Diagnostico y tratamiento de la infección crónica por virus de Hepatitis B forma parte de las Guías que integrarán el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Específico de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Sectorial de Salud 2007-2012.

La finalidad de este Catálogo, es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del primero, segundo y tercer nivel de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre: Diagnostico y Tratamiento de Infección crónica por virus de la hepatitis B, los objetivos de la presente guía son:

En el primer nivel de atención:

1. Identificar de forma oportuna los principales factores de riesgo y modos de transmisión del virus de la hepatitis crónica B.
2. Detectar síntomas y signos clínicos que sugieran infección crónica por virus de hepatitis B.
3. Identificar las principales alteraciones bioquímicas en las pruebas de funcionamiento hepático, del paciente con infección crónica por el VHB.
4. Proporcionar recomendaciones que fomenten cambios en el estilo de vida de los grupos de riesgo
5. Identificar poblaciones de alto riesgo susceptibles de inmunización contra el virus de hepatitis B

En el segundo y tercer nivel de atención:

1. Identificar criterios de diagnóstico de la infección crónica de hepatitis B
2. Establecer los estudios bioquímicos y de gabinete, mínimos indispensables previo al inicio del tratamiento antiviral.
3. Identificar los casos con infección crónica por virus hepatitis B, que requieran biopsia hepática.
4. Lograr una respuesta viral sostenida.
5. Identificar los principales efectos secundarios y adversos del tratamiento antiviral en el paciente con infección crónica por virus de Hepatitis B
6. Detectar y tratar de forma oportuno las principales complicaciones inherentes a la infección crónica por el VHB.

Lo que favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.5 DEFINICIÓN

La hepatitis B crónica es una enfermedad crónica necroinflamatoria del hígado causada por la infección persistente por virus de la hepatitis B, el cual es un virus DNA, hepatotropo, perteneciente a la familia *hepadnaviridae*. La hepatitis B crónica puede subdividirse en HBeAg positivos y HBeAg negativos. Los criterios diagnósticos para la infección crónica por el VHB incluyen: persistencia de la infección (HBsAg +) superior a 6 meses, nivel de DNA del VHB > 10⁴ copias/ml, niveles de ALT/ AST persistentemente o intermitentemente elevados y evidencia de hepatitis crónica con moderada o severa necroinflamación en la biopsia hepática.

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica o alfanumérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud	2++ (GIB, 2007)

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de éstos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

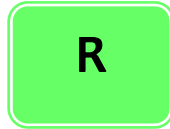
Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	la [E: Shekelle] Matheson, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 6.2.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta Guía:



EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN








BUENA PRÁCTICA

4.1 PREVENCIÓN PRIMARIA

4.1.1 PROMOCIÓN DE LA SALUD

4.1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA, PRINCIPALES MECANISMOS DE TRANSMISIÓN Y VACUNACIÓN

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
 <p>La prevalencia del HBsAg se clasifica como baja si es <2%, intermedia cuando se ubica entre el 2 y 7% y, alta cuando es > 8%</p>	<p>IV [E: Shekelle] McMahon BJ, 2005</p>
 <p>México se encuentra dentro de los países de baja seroprevalencia de infección por el virus de hepatitis B</p>	<p>Ia [E: Shekelle] Roman S, 2009</p>
 <p>En nuestro país se estima que 1.7 millones de mexicanos, han presentado infección por este virus y 107,000 son portadores crónicos</p>	<p>III [E: Shekelle] Valdespino JL, 2007</p>
 <p>El VHB se transmite vía perinatal, percutánea y por contacto sexual, así como por contacto estrecho persona-persona, presumiblemente cuando existen heridas en la piel, particularmente en niños y en áreas endémicas</p>	<p>IV [E: Shekelle] Mast EE, 2005</p>
 <p>En el adulto, el riesgo de desarrollar infección crónica por el VHB, después de una exposición aguda es del 5%</p>	<p>Iib [E: Shekelle] Tassopoulos NC, 1987</p>

E

La transmisión vertical ocurre en 90% de los embarazos de las madres con HBeAg positivo y en cerca del 10% de las que tienen positivo el HBsAg. Mas del 90% de los recién nacidos infectados llegan a ser portadores crónicos

IV

[E: Shekelle]

Gambarin-Gelwan M, 2007

E

La transmisión vertical del VHB se reduce en un 90% con la aplicación de la inmunoglobulina específica para hepatitis B

Ia

United Kingdom National Guideline on the Management of the Viral Hepatitides A, B, C, 2008

R

Los recién nacidos de madres infectadas por el VHB deben recibir inmunoglobulina específica y vacuna contra el virus de la hepatitis B, de forma inmediata al nacimiento

I

AASLD PRACTICE GUIDELINES
Chronic Hepatitis B, Update 2009

E

La administración concurrente de inmunoglobulina y la vacuna contra el VHB ha demostrado una eficacia del 95% en la prevención de la transmisión perinatal del VHB. La eficacia es menor si la madre portadora con niveles altos de DNA del VHB ($> 8 \log_{10} \text{IU} / \text{mL}$)

Ib/IIb

[E: Shekelle]

Wong VC, 1984
Wiseman E, 2009

E

La vacuna contra la infección por VHB se aplica en tres dosis por vía intramuscular a los 0, 1 y 6 meses. Produce anticuerpos protectores en aproximadamente el 30% - 55% de los adultos sanos < 40 años después de la primera dosis, del 75% después de la segunda dosis y $> 90\%$ después de la tercera dosis

IV

[E: Shekelle]

Mast EE, 2006

E

La edad > 40 años, el tabaquismo, la obesidad, el inmunocompromiso (VIH, pacientes con trasplante y hematológicos) y los factores genéticos disminuyen la respuesta a la vacuna contra VHB

IV

[E: Shekelle]

Mast EE, 2006

R

La vacunación debe ofrecerse en principio a personas no vacunadas en riesgo de infección y a los grupos de alto riesgo

A

United Kingdom National Guideline on the Management of the Viral Hepatitides A, B, C, 2008

R

A pesar de que en México existe baja endemicidad para el VHB, las personas infectadas pueden continuar transmitiendo la infección por VHB. Esto genera la necesidad de emplear estrategias específicas que lo limiten, tales como: regulaciones de bancos de sangre, programas de vacunación, cumplimiento de normas y procedimientos sanitarios, métodos de esterilización en los hospitales y clínicas, incluidos los dentistas

A
[E: Shekelle]
Roman S, 2009

R

Se recomienda vacunar a todos los adultos que soliciten protección contra el VHB

D
[E: Shekelle]
Mast EE, 2006

E

La prueba de respuesta a la vacunación debe tener títulos séricos de anticuerpos (anti – HBs) > 10 UI/L, idealmente >100i.u./l) entre 4 a 12 semanas después de la última dosis

Ib
United Kingdom National Guideline on the Management of the Viral Hepatitides A, B, C, 2008

R

Se debe evaluar la respuesta a la vacunación en las personas que mantienen un riesgo alto de infección (hijos de madres portadores de HBsAg, trabajadores de salud, pacientes en diálisis y compañeros sexuales de portadores del VHB)

III
AASLD PRACTICE GUIDELINES
Chronic Hepatitis B, Update 2009

R

La prueba post-vacunación se debe realizar entre los 9 y 15 meses de edad en los bebés de madres portadoras y, dos meses después de la última dosis en las demás personas

III
AASLD PRACTICE GUIDELINES
Chronic Hepatitis B, Update 2009

R

Se recomienda realizar seguimiento anual de la prueba post-vacunación a los pacientes respondedores que se encuentren en hemodiálisis crónica

III
AASLD PRACTICE GUIDELINES
Chronic Hepatitis B, Update 2009

E

En personas inmunocompetentes que respondan a la vacunación inicial es probable que las dosis adicionales de la vacuna no se requieran en los 15 años siguientes

III
United Kingdom National Guideline on the Management of the Viral Hepatitides A, B, C
2008

R

En pacientes inmunocompetentes en quienes el esquema de vacunación no se completa, la dosis faltante puede administrarse cuatro o más años después, sin la necesidad de reiniciar el esquema de tres dosis

B

United Kingdom National Guideline on the Management of the Viral Hepatitides A, B, C 2008

E

Los pacientes con VIH que tienen una cuenta de CD4+ < 200, muestran un índice de respuesta reducida del 40% a la vacuna. La administración de una dosis doble, incrementa la respuesta en un 13%

IIb

United Kingdom National Guideline on the Management of the Viral Hepatitides A, B, C 2008

E

Existe evidencia que los pacientes con VIH que respondieron a la dosis de vacuna, pueden llegar a ser anti- HBs negativo durante un año

IIb

United Kingdom National Guideline on the Management of the Viral Hepatitides A, B, C 2008

E

El efecto a la administración de la vacuna es directamente proporcional a la cuenta de CD4 e inversamente proporcional a la carga viral

IIb

United Kingdom National Guideline on the Management of the Viral Hepatitides A, B, C 2008

R

Si los pacientes inmunocomprometidos no responden a las tres dosis dobles iniciales, se recomienda repetir la vacunación, una vez que se tenga un conteo de $CD4/mm^3 > 500$ y una carga viral indetectable

B

United Kingdom National Guideline on the Management of the Viral Hepatitides A, B, C 2008

R

Los pacientes inmunocomprometidos necesitan ser vigilados y proporcionar dosis adicionales, cuando los niveles anti-HBs se encuentren por debajo de 100 UI./l

B

United Kingdom National Guideline on the Management of the Viral Hepatitides A, B, C 2008

4.2 PREVENCIÓN SECUNDARIA

4.2.1 DETECCIÓN

4.2.1.1 GRUPOS DE RIESGO E IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE MAL PRONÓSTICO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E Los grupos de alto riesgo de infección para VHB, incluyen: personas que nacieron en áreas endémicas con alta prevalencia del VHB, pareja o contacto sexual de personas HBsAg-positivos, personas con múltiples parejas sexuales o antecedente de enfermedades de transmisión sexual, hombres que tienen sexo con hombres, reclusos de medios penitenciarios, drogadictos que utilizan jeringas compartidas, aquellos con elevación crónica de ALT o AST, personas infectadas con VHC, VIH, pacientes sometidos a diálisis, mujeres embarazadas y personas que requieren terapia inmunosupresora</p>	<p>IV [E: Shekelle] Weinbaum CM, 2008</p>
<p>R Se recomienda realizar prueba de detección para VHB a los grupos de alto riesgo. La prueba debe incluir HBsAg y anti-HBs</p>	<p>I AASLD PRACTICE GUIDELINES Chronic Hepatitis B, Update 2009</p>
<p>R En pacientes inmuno- comprometidos, la prueba debe incluir HBsAg y anti-HBc. Toda las personas con estado seronegativo deben ser vacunadas</p>	<p>I AASLD PRACTICE GUIDELINES Chronic Hepatitis B, Update 2009</p>
<p>R Todas las personas con infección crónica por el VHB sin historia de hepatitis A deben recibir dos dosis de de vacuna contra hepatitis A, con una diferencia en su aplicación entre 6 y 18 meses, ante le riesgo de desarrollar hepatitis A aguda fulminante</p>	<p>A Treatment of chronic hepatitis B virus infection – Dutch national guidelines, 2008</p>
<p>E El riesgo de transmisión del VHB de trabajadores de la salud infectados a los pacientes ocurre en raras ocasiones</p>	<p>III [E: Shekelle] Harpaz R, 1996</p>

E

En pacientes mexicanos multitransfundidos, el riesgo de adquirir infección por VHB es mayor en pacientes con enfermedad renal terminal que se encuentran en hemodiálisis (OR, 3.7; IC 95%, 1.4-9.9) y en pacientes transplantados (OR, 4.2; IC 95%, 1.4-12.1)

III
[E: Shekelle]
Calderón GM, 2009

R

Es fundamental un seguimiento de los pacientes de alto riesgo y evaluar la epidemiología de las infecciones adquiridas por transfusión de hemoderivados en los centros de atención

C
[E: Shekelle]
Calderón GM, 2009

E

El riesgo de infección después de la transfusión de sangre y trasplante de órganos no hepáticos (riñones, los pulmones, corazón) de personas con anti-HBc es de 0 a 13%

III
[E: Shekelle]
Wachs ME, 1995

E

El riesgo de infección después de un trasplante hepático de donadores HBsAg negativos y anti-HBc positivos es alta (75%) y está relacionada con el estado inmunológico de los receptores

III
[E: Shekelle]
Prieto M, 2001

E

No existen medidas dietéticas específicas que demuestren un efecto sobre la progresión de la hepatitis B. Sin embargo, el consumo en exceso de alcohol (>20 g/día en la mujer y > 30 g/día en el hombre) puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de cirrosis

IV
[E: Shekelle]
Chevillotte G, 1983

E

El consumo excesivo de alcohol, carcinógenos como aflatoxina y el tabaquismo, constituyen factores que incrementan el riesgo de cirrosis y hepatocarcinoma

III
[E: Shekelle]
Chen ZM, 2003

R

Se debe aconsejar a todos los pacientes con infección crónica por VHB, modificar el estilo de vida, evitar actividades de riesgo, tomar medidas de prevención para limitar la transmisión e informarles sobre la importancia del seguimiento a largo plazo

B
United Kingdom National Guideline on the Management of the Viral Hepatitides A, B, C
2008

R

En portadores de hepatitis B, se recomienda la abstinencia o el uso limitado de alcohol

III
AASLD PRACTICE GUIDELINES
Chronic Hepatitis B, Update 2009

R

Es prioritario proporcionar una detallada explicación de la enfermedad, con énfasis en las complicaciones a largo plazo. Se debe sugerir a los pacientes infectados no donar sangre

C
United Kingdom National Guideline on the Management of the Viral Hepatitides A, B, C, 2008

R

Se deben evitar contactos sexuales sin protección con portadores positivos para antígeno de superficie (HBsAg)

B
United Kingdom National Guideline on the Management of the Viral Hepatitides A, B, C, 2008

R

Los compañeros sexuales de portadores del VHB tienen mayor riesgo de infección y deben ser vacunados si son negativos para marcadores serológicos del VHB

III
AASLD PRACTICE GUIDELINES
Chronic Hepatitis B, Update 2009

R

Se recomienda la aplicación de 500 UI de inmunoglobulina contra hepatitis B (HBGI) posterior a un contacto sexual sin protección con un portador del VHB, o bien en caso de exposición con objetos punzocortantes y hemoderivados de portadores de VHB. La aplicación debe ser en las primeras 48 horas y no después de 7 días del contacto

A
United Kingdom National Guideline on the Management of the Viral Hepatitides A, B, C, 2008

E

Se han identificado nueve genotipos del VHB, denominados de la A a la I

III
[E: Shekelle]
Norder H, 2004
Campos RH, 2005

E

El genotipo desempeña un papel importante en la progresión del VHB y en la respuesta al tratamiento con interferón

III
[E: Shekelle]
Norder H, 2004

E

Los genotipos B y C, predominan en Asia, mientras que los genotipos F y H predomina en Latinoamérica. El genotipo H, se ha detectado principalmente en México y, el genotipo F en la región del Centro y Sur de América

III/IV
[E: Shekelle]
Sánchez LV, 2007
Campos RH, 2005

E

Los pacientes con genotipo B, en comparación a los pacientes con genotipo C, presentan a edad temprana una mayor tasa de seroconversión del HBeAg, remisión sostenida después de la seroconversión HBeAg, limitada actividad necroinflamatoria hepática y una menor tasa de progresión a cirrosis y desarrollo de hepatocarcinoma

III
[E: Shekelle]
Chu CM, 2005

E

Durante la administración de interferón, los pacientes con genotipo A y B se han asociado con una mayor tasa de seroconversión del HBeAg en comparación con los genotipos C y D

III
[E: Shekelle]
Wai CT, 2002

E

La incidencia anual de cirrosis en pacientes con infección crónica por el VHB es de aproximadamente 6%, con una incidencia acumulada de 20% a los cinco años

IV
[E: Shekelle]
Fattovich G, 2008

E

Los factores del huésped y del VHB que incrementan el riesgo de desarrollar cirrosis son: edad avanzada (mayor exposición a la infección), niveles elevados DNA del VHB, consumo habitual de alcohol, coinfección con virus de hepatitis C, D y virus de inmunodeficiencia humana

IV
[E: Shekelle]
Yim HJ, 2006

E

La presencia de HBeAg y niveles elevados de DNA del VHB, son factores de riesgo independiente para el desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma

III
[E: Shekelle]
Yu MW, 2005

E

El sexo masculino, la historia familiar de cáncer hepático, la edad avanzada, la historia de reversión de anti-HBe a HBeAg, la presencia de cirrosis, el genotipo C del VHB y la coinfección con VHC son factores de riesgo para el desarrollo de hepatocarcinoma

IV
[E: Shekelle]
Yim HJ, 2006
Fattovich G, 2003

4.3 DIAGNÓSTICO

4.3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO. EVALUACIÓN BASAL

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E En el adulto, la infección por el VHB, habitualmente no se asocia con una enfermedad sintomática</p>	<p>IV [E: Shekelle] de Franchis R, 2003</p>
<p>E La infección crónica por el VHB, tiene cuatro fases, de acuerdo a la presencia o ausencia del HBeAg, carga viral, nivel de ALT y hallazgos histológicos. Las fases de la infección crónica por VHB son: a) Inmunotolerancia, b) Inmunoeliminación, c) Portador inactivo y d) Hepatitis crónica HBeAg negativa (ver definición operacional)</p>	<p>IV [E: Shekelle] Wong SN, 2006 Lok AS, 2007</p>
<p>E La evaluación inicial del paciente con infección crónica por VHB deberá incluir: historia clínica completa, investigar factores de riesgo para infección, investigar antecedente de enfermedades de transmisión sexual, consumo de alcohol e historia familiar de infección por VHB y cáncer hepático</p>	<p>III AASLD PRACTICE GUIDELINES Chronic Hepatitis B, Update 2009</p>
<p>R Es prioritario investigar sistemáticamente otras causas de enfermedad hepática crónica, entre ellas, coinfección (virus de hepatitis C, D y VIH) y comorbilidades (enfermedad hepática alcohólica, autoinmune o metabólica con esteatosis o esteatohepatitis)</p>	<p>A1 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B, 2009</p>
<p>R La exploración física se debe enfocar en la búsqueda de signos y síntomas de enfermedad hepática crónica y cirrosis (eritema palmar, telangiectasias, ginecomastia, atrofia testicular) hipertensión portal (ascitis, circulación abdominal colateral, esplenomegalia) y falla hepática (ictericia, encefalopatía)</p>	<p>D Treatment of chronic hepatitis B virus infection – Dutch national guidelines, 2008</p>

R

La evaluación de la severidad de la enfermedad hepática debe incluir marcadores bioquímicos (aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotranferasa (ALT), gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina y albúmina sérica. Se recomienda solicitar biometría hemática completa y estudios de función renal

A1

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B, 2009

R

Se debe solicitar ultrasonido abdominal en todos los pacientes con infección crónica por VHB, siendo fundamental investigar signos de cirrosis hepática, hipertensión portal y lesiones hepáticas

A1

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B, 2009

4.3.2 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

R

En la evaluación del paciente con sospecha o infección crónica por VHB se debe solicitar pruebas de replicación del virus HBeAg, anti-HBeAg y DNA del VHB. También se recomienda solicitar el anticuerpo IgM para la fracción core (anti-HBc)

III

AASLD Practice Guidelines. Update 2009

E

Las pruebas de reacción en cadena de polimerasa (PCR) disponibles habitualmente tienen un límite de detección de 50-200 IU/mL (250-1,000 copies/mL). Recientemente, pruebas de PCR en tiempo real, mejoran la sensibilidad y su límite de detección es de 5-10 IU/mL

III

[E: Shekelle]
Weiss J, 2004

R

Se recomienda determinar carga viral a todo paciente con infección crónica por VHB. La detección del DNA del VHB constituye un elemento esencial para el diagnóstico, toma de decisión terapéutica, así como para establecer un plan de seguimiento

A1

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B, 2009

R

En el seguimiento de la carga viral, se recomienda emplear la prueba de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real, debido a su buena sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica

A1

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B, 2009

R

Los niveles en suero de la carga viral del VHB deben expresarse en UI/ml, para asegurar la comparabilidad. Es recomendable utilizar la misma prueba en el mismo paciente permitiendo evaluar la eficacia de la intervención

A1

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B, 2009

R

Los criterios para establecer la infección crónica por VHB son: 1) HBsAg + por más de 6 meses, 2) carga viral ($\geq 20,000$ UI/ml (10^5 copias/ml), valores más bajos 2,000- 20,000 UI/ml ($10^4 - 10^5$ copias/ml) son observados en HBeAg negativos, 3) Niveles de ALT/ AST persistentemente o intermitentemente elevados y 4) Biopsia hepática con hepatitis crónica con moderada o severa necroinflamación

D

NIH Consensus Development Conference Statement on Management of Hepatitis B 2008

R

Los criterios para establecer el estado de portador inactivo HBsAg son:
 1) HBsAg + por más de 6 meses
 2) HBeAg -, anti HBe +
 3) carga viral $\leq 2,000$ UI/ml
 4) Niveles ALT/AST persistentemente normales
 5) La biopsia hepática confirma ausencia de hepatitis significativa

D

NIH Consensus Development Conference Statement on Management of Hepatitis B 2008

R

Los criterios para establecer hepatitis B resuelta son:
 1) Historia previa conocida de hepatitis B aguda o crónica o la presencia de anti HBc , anti HBs
 2) HBsAg negativo
 3) DNA VHB indetectable
 4) Niveles de ALT normales

D

NIH Consensus Development Conference Statement on Management of Hepatitis B 2008

E

La detección de carga viral (DNA del VHB) en ausencia de HBsAg, con o sin la presencia de anticuerpos anti-VHB fuera del período de ventana de la fase aguda, define infección oculta por VHB

IV

[E: Shekelle]
 Allain JP., 2004

E

La frecuencia del diagnóstico de hepatitis B oculta depende de la sensibilidad de las pruebas de ácido nucleico para detectar el DNA del VHB así como de la prevalencia de la infección en la población en estudio

IV

[E: Shekelle]
 Allain JP., 2004

E

La hepatitis B oculta ha sido descrita en pacientes con carcinoma hepatocelular, en individuos con infección crónica por VHB y VHC y en pacientes con inmunocompromiso (VIH, trasplante y enfermedades hematológicas)

III/IV
[E: Shekelle]
Morsica G, 2009
Allain JP., 2004

R

En pacientes VIH positivo con CD4+ > 200 células, con HBAg + y anti-HBc +, se sugiere solicitar carga viral para VHB en busca de hepatitis B oculta

C
[E: Shekelle]
Gupta S, 2010

R

Se recomienda realizar biopsia hepática para determinar el grado de necroinflamación y fibrosis en pacientes con niveles elevados de ALT o DNA de VHB >2000 IU/ml 6

A1
EASL Clinical Practice Guidelines:2009

R

Es importante que el tamaño de la muestra obtenida sea lo suficientemente grande para precisamente analizar adecuadamente el grado de lesión hepática y fibrosis

A1
EASL Clinical Practice Guidelines:2009

R

En pacientes con hepatitis B crónica HBeAg positivo, se debe considerar biopsia hepática en pacientes con niveles de ALT elevados mínimamente o de forma fluctuante, especialmente en pacientes mayores de 40 años

II-3
AASLD Practice Guidelines. Update 2009

R

En pacientes con hepatitis B crónica y HBeAg negativo, que tienen niveles bajos de DNA del VHB ((2,000-20,000 IU/mL) y niveles de ALT mínimamente elevados o en el límite normal se debe considerar biopsia hepática

II-2
AASLD Practice Guidelines. Update 2009

R

No debe realizarse biopsia hepática en pacientes con evidencia de cirrosis hepática o en aquellos en los que este indicado el tratamiento independientemente del grado de actividad o fibrosis

A1
EASL Clinical Practice Guidelines:2009

R

Se debe considerar biopsia en pacientes HBsAg e positivo, con:
1.- Carga viral mayor de 10^5 copias/ml y ALT normales
2.- Opcional si la carga viral es menor de 10^5 copias/ml y ALT normal

III
AASLD Practice Guidelines. Update 2009

R

Se debe considerar biopsia en pacientes HBsAg e negativo, sí:

- 1.- Carga viral mayor de 10^4 copias/ml y ALT normales
- 2.- Opcional si la carga viral es menor de 10^4 copias/ml y ALT normal

III
AASLD Practice Guidelines. Update 2009

R

Se debe investigar coinfección con otros virus, tales como: anticuerpos del virus de hepatitis C (antiVHC), del virus de hepatitis D (IgM antiVHD), del virus de hepatitis A (IgM, antiVHA), y ELISA para VIH (virus de inmunodeficiencia humana)

A1
EASL Clinical Practice Guidelines:2009

E

Existen métodos no invasivos que permiten evaluar el grado de fibrosis, entre los que se incluyen biomarcadores (Fibrotest), elastografía (Fibroscan)

Ia
[E: Shekelle]
Poynard T, 2007

E

Otro marcador bioquímico no invasivo que tiene buena correlación con fibrosis hepática avanzada y cirrosis ($p < 0.05$) lo constituye el método APRI. Se ha observado mayor exactitud en infección crónica por VHC en comparación a VHB

III
[E: Shekelle]
Lin C, 2008

R

Se recomienda unificar reportes histológicos de biopsias hepáticas con la clasificación de METAVIR

A
[E: Shekelle]
Poynard T, 2007

R

El fibrotest es una alternativa eficaz respecto a la biopsia hepática en pacientes con hepatitis crónica por VHB, para determinar el grado de fibrosis

A
[E: Shekelle]
Poynard T, 2007

R

Es importante destacar que la determinación de biomarcadores o los resultados de una biopsia por sí solos, no son suficientes para la toma de decisión definitiva en un paciente determinado, se requiere la interpretación integral de los datos clínicos y biológicos

A
[E: Shekelle]
Poynard T, 2007

4.4 TRATAMIENTO

4.4.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO. INDICACIONES, METAS Y DESENLACES. EFICACIA, SEGURIDAD Y PREDICTORES DE RESPUESTA DE LAS OPCIONES TERAPÉUTICAS.

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E Las indicaciones de tratamiento en pacientes HBeAg-positivo y HBeAg-negativo con infección crónica por VHB, requiere considerar la combinación de tres elementos: nivel de carga viral, nivel sérico de aminotransferasas, así como, el grado y estadio histológico</p>	<p>IV [E: Shekelle] Duong A, 2009</p>
<p>R Se debe considerar tratamiento en aquellos pacientes con niveles de DNA VHB alrededor de 2000 UI/ml (aproximadamente 10,000 copias/ml), niveles de ALT por arriba del limite superior normal y evidencia en la biopsia hepática o mediante marcadores no invasivos (Fibrotest) de actividad necroinflamatoria moderada o severa y/o fibrosis al menos A2 o estadio F2 METAVIR</p>	<p>A1 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B 2009</p>
<p>R Deben ser considerados para tratamiento, los pacientes con cirrosis hepática compensada y DNA VHB detectable, incluso si las cifras de ALT son normales o la carga viral es menor de 2000 UI/ml (10,000copias)</p>	<p>B1 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B 2009</p>
<p>R Los pacientes con cirrosis hepática descompensada requieren tratamiento antiviral urgente con análogos nucleótidos. La supresión viral rápida y la prevención eficaz de la resistencia son elementos mandatarios en este grupo</p>	<p>A1 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B 2009</p>
<p>R No requieren tratamiento los pacientes con elevación leve de ALT (< 2 veces el límite superior normal) y lesiones histológicas leves (< A2F2 del score METAVIR). El seguimiento es obligatorio</p>	<p>B1 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B 2009</p>
<p>E La seroconversión HBeAg es considerada como uno de los desenlaces más importantes del tratamiento en pacientes con infección crónica por el VHB</p>	<p>IIb [E: Shekelle] Leung NW, 2001</p>

R

El objetivo del tratamiento de la hepatitis B crónica, es mejorar la calidad de vida y sobrevida al prevenir la progresión de la enfermedad a cirrosis, cirrosis descompensada, enfermedad hepática en estado terminal, hepatocarcinoma y muerte. Esta meta se logra al suprimir de forma sostenida la replicación del VHB

B1

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B 2009

R

En pacientes con HBeAg positivo y HBeAg negativo, el desenlace ideal al término de la terapia, es la pérdida sostenida de HBsAg con o sin seroconversión a anti-HBs. Lo anterior se asocia con una remisión completa de la actividad de la hepatitis B crónica y mejoría de los desenlaces a largo plazo

A1

EASL Clinical Practice Guidelines:2009

R

En los pacientes HBeAg positivo, la seroconversión HBe permanente es una desenlace final satisfactorio, que ha demostrado estar asociado con un mejor pronóstico

A1

EASL Clinical Practice Guidelines:2009

R

En el paciente HBeAg positivo que no alcanza la seroconversión HBe y en los pacientes HBeAg negativo, el mantener una carga viral indetectable con análogos nucleos(t)idos o una carga viral indetectable sostenida después de tratamiento con interferón, constituyen una meta final deseable

A1

EASL Clinical Practice Guidelines:2009

R

En pacientes sin cirrosis, se recomienda el inicio de terapia antiviral cuando el nivel de DNA del VHB es al menos de 1.0×10^5 c/ml (2.0×10^4 IU/ml), existe elevación del nivel de ALT (dos veces por arriba del límite superior normal por al menos 3 meses) y hay presencia de hepatitis interfase o fibrosis significativa en la biopsia hepática

A

Treatment of chronic hepatitis B virus infection – Dutch national guidelines, 2008

E

Existen dos principales tipos de terapias disponibles para el tratamiento de pacientes con infección crónica por VHB: los interferones (inmunomoduladores) y los antivirales (análogos nucleos(t)idos) que interfieren con la replicación del DNA del virus de hepatitis B

IV

[E: Shekelle]
Duong A, 2009

R

Ocho agentes han sido aprobados por la FDA en Estados Unidos para el tratamiento de infección crónica por VHB: interferones alfa (2b y 2a), análogos nucleos(t)idos (lamivudina, adefovir, entecavir, tenofovir y telbivudina, emtricitabina), los cuales pueden ser utilizados como monoterapia o en combinación

E

La administración de interferón alfa como opción terapéutica del paciente con infección crónica por VHB, incrementa la incidencia de seroconversión HBeAg y pérdida de HBsAg

E

La administración de peg-interferón- α en el tratamiento de pacientes con infección crónica por VHB, prolonga la remisión clínica, incrementa la tasa de seroconversión HBsAg y mejora la histología hepática

E

Existe evidencia de que los pacientes que responden al tratamiento con interferón mejoran la sobrevida y reducen el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma

E

En pacientes con infección crónica por VHB, la administración de peg-interferón alfa-2a comparado con interferón alfa 2a convencional es superior en eficacia respecto a la eliminación de HBeAg, supresión de la carga viral y normalización de los niveles de ALT

E

Una ventaja del interferón es que no está asociado con el desarrollo de resistencia antiviral

R

El interferón pegilado debe considerarse como opción terapéutica útil en pacientes sin ninguna contraindicación, debido a la elevada probabilidad de alcanzar respuesta sostenida comparado con los análogos nucleos(t)idos, particularmente en pacientes HBeAg-positivo

D

NIH Consensus Development Conference
Statement on Management of Hepatitis B 2008

Ia

[E: Shekelle]
Yang YF, 2010

IIb

[E: Shekelle]
van Zonneveld M, 2004

IIb

[E: Shekelle]
van Zonneveld M, 2004

Ib

[E: Shekelle]
Cooksley WG, 2003

III

AASLD Practice Guidelines Update 2009

A

Treatment of chronic hepatitis B virus
infection – Dutch national guidelines, 2008

R

El interferón puede ser empleado como opción de tratamiento en pacientes con cirrosis compensada, y no en pacientes con cirrosis avanzada, debido a que incrementan el riesgo de sepsis y descompensación

A1

EASL Clinical Practice Guidelines:2009

R

Los predictores de respuesta para la serconversión HBe, previa al tratamiento con interferón son: baja carga viral (DNA VHB menor de 10^7 IU/ml o $7 \log_{10}$ IU/ml), niveles séricos elevados de ALT (arriba de 3 veces el límite superior normal), así como elevados índices de actividad mediante la biopsia hepática

A2

EASL Clinical Practice Guidelines:2009

R

Respecto a los predictores de respuesta durante el tratamiento con interferón, la disminución del HBeAg a la semana 24 puede predecir la seroconversión HBe

B2

EASL Clinical Practice Guidelines:2009

E

La probabilidad de alcanzar una mayor eliminación del HBeAg, se incrementa en pacientes que reciben Peg-interferón y que tienen genotipo B

Ib

[E: Shekelle]
Cooksley WG, 2003

E

Los pacientes que tienen alta probabilidad de tener respuesta a peg-interferón son aquellos con genotipo A o B, nivel sérico de DNA VHB menor 1.0×10^9 copias/ml (2.0×10^8 IU/ml) y niveles séricos de ALT dos veces por arriba del límite superior normal

Ib

[E: Shekelle]
Janssen HL, 2005

R

Los genotipos A y B del VHB son asociados con una mayor respuesta a interferón alfa en comparación a los genotipos C y D. Es importante considerar que el genotipo por sí solo, no debe determinar el tipo de tratamiento a emplear

B2

EASL Clinical Practice Guidelines:2009

R

Se recomienda que la duración del tratamiento con Peg-IFN sea de un año, tanto en pacientes HBeAg-positivo y HBeAg- negativo

C

Treatment of chronic hepatitis B virus infection – Dutch national guidelines, 2008

E

Los análogos nucleos(t)idos constituyen una opción terapéutica de primera línea en el tratamiento del paciente con infección crónica por VHB, particularmente en pacientes con enfermedad autoinmune, desorden psiquiátrico preexistente o cirrosis avanzada

IIb
[E: Shekelle]
Chan HL, 2005

R

Los pacientes que no respondieron a tratamiento con interferón (estándar o pegilado) pueden ser retratados con análogos nucleos(t)idos (AN), particularmente si hay elevación en los niveles de ALT

I
AASLD Practice Guidelines. Update 2009

R

El tratamiento con análogos nucleos(t)idos se debe considerar en pacientes no elegibles, que no toleran o no responden a tratamiento con peg-interferón

A
Treatment of chronic hepatitis B virus infection – Dutch national guidelines, 2008

R

Los predictores de respuesta para la serconversión HBe previo a tratamiento con análogos nucleos(t)idos son: DNA VHB menor de 10^7 IU/ml o $7 \log_{10}$ IU/ml), niveles séricos elevados de ALT (arriba de 3 veces el límite superior normal), así como elevados índices de actividad mediante la biopsia hepática

A2
EASL Clinical Practice Guidelines:2009

R

Una vez que ocurre seroconversión HBe con análogos nucleos(t)idos, el tratamiento se debe prolongar de 6 a 12 meses adicionales (preferentemente)

B1
EASL Clinical Practice Guidelines:2009

R

El empleo a largo plazo de análogos nucleos(t)idos es recomendado en aquellos pacientes que no alcanzan respuesta virológica sostenida. También se recomienda en pacientes con cirrosis hepática independientemente del estatus HBeAg o seroconversión HBe

A1
EASL Clinical Practice Guidelines:2009

E

Estudios previos señalaban que hasta dos tercios de los pacientes con elevación moderada de ALT pretratamiento, alcanzan seroconversión HBeAg, después de recibir 3 años de tratamiento con lamivudina

IIb
[E: Shekelle]
Leung NW, 2001

E

La resistencia a lamivudina en monoterapia es de 24% durante el primer año de tratamiento y, se eleva a 71% después de cinco años

III
[E: Shekelle]
Lok AS, 2003

R

En la actualidad lamivudina no se recomienda administrar en monoterapia debido al elevado riesgo de resistencia

D
[E: Shekelle]
Ghany M, 2009

R

En caso de resistencia a lamivudina, se recomienda agregar en principio, tenofovir, en caso de no contar con tenofovir, evaluar uso de adefovir

B1
EASL Clinical Practice Guidelines:2009

R

Es importante destacar que las principales desventajas del uso de lamivudina, incluyen una elevada incidencia de resistencia antiviral y el alto riesgo de recaída al suspender el tratamiento

C
[E: Shekelle]
Lok AS, 2003
Song BC, 2000

R

No se recomienda indicar lamivudina en aquellos pacientes que se prevé un empleo prolongado de análogos nucleós(t)idos, debido a que se incrementa el riesgo de resistencia

A
Treatment of chronic hepatitis B virus infection – Dutch national guidelines, 2008

E

La combinación terapéutica de peginterferón y lamivudina produce una respuesta virológica sostenida mayor en comparación a la administración de lamivudina en monoterapia

IIb
[E: Shekelle]
Chan HL, 2005

R

Se recomienda que el tratamiento de pacientes con infección crónica por VHB, se conforme mediante la combinación de inmunomoduladores y antivirales, debido una menor eficacia y elevado riesgo de resistencia de la administración de lamivudina en monoterapia

B
[E: Shekelle]
Santantonio T, 2000

E

El estudio Globe, muestra que la eficacia de telbivudina versus lamivudina en pacientes HBeAg-positivo (n=921) y HBeAg-negativo (n=446) es superior, al observar que los pacientes que recibieron telbivudina, lograron una mayor tasa de viremia indetectable y menor resistencia viral

Ib
[E: Shekelle]
Liaw YF, 2009

R

Telbivudina debe ser administrado vía oral en dosis de 600 mg/día

A
[E: Shekelle]
Lai CL, 2007

R

En caso de resistencia a telbivudina se recomienda agregar tenofovir, en caso de no contar con este último, emplear adefovir. Se desconoce la seguridad a largo plazo de estas combinaciones

C1
EASL Clinical Practice Guidelines:2009

E

La administración de adefovir 10 mg/día durante 48 semanas, en pacientes HBeAg-positivo con infección crónica por el VHB, permite mejoría histológica hepática, reduce los niveles séricos de carga viral y aminotransferasas e incrementa la tasa de seroconversión HBeAg

Ib
[E: Shekelle]
Marcellin P, 2003

E

A cinco años de tratamiento con adefovir se ha demostrado que la proporción de pacientes que tienen un nivel de DNA VHB por debajo de 1.0×10^3 c/ml (200 IU/ml) incrementa a 67% mientras que la normalización de ALT es del 69%. También se ha observado mejoría histológica en 75 a 80% de los pacientes

Ib
[E: Shekelle]
Hadziyannis SJ, 2005
Hadziyannis SJ, 2005

E

La incidencia de resistencia a adefovir durante el primer año es de 0%, de 22% a los 2 años y del 28% a los 5 años de tratamiento

IIb
[E: Shekelle]
Fung SK, 2006

R

Adefovir debe ser administrado vía oral en dosis de 10 mg/día, dosis mayores son efectivas pero incrementan el riesgo de nefrotoxicidad

A
[E: Shekelle]
Marcellin P, 2003

R

Es importante considerar que adefovir respecto a tenofovir, es más caro, menos eficiente y genera elevadas tasas de resistencia

A1
EASL Clinical Practice Guidelines:2009

R

La proporción de no respondedores primarios es más frecuente en pacientes que reciben adefovir (10 a 20%) en comparación con otros análogos nucleos(t)idos, debido principalmente al empleo de dosis subóptimas. En este grupo de pacientes, se recomienda realizar switch a tenofovir o entecavir

B1
EASL Clinical Practice Guidelines:2009

R

En pacientes que reciben lamivudina, adefovir o telbivudina y tienen respuesta virológica parcial a la semana 24, se recomiendan dos estrategias: cambiar a una droga más potente (entecavir o tenofovir) o bien agregar otra intervención con la que no comparta resistencia cruzada, agregar tenofovir a lamivudina o telbivudina o bien agregar entecavir a aquellos que reciben adefovir

A1

EASL Clinical Practice Guidelines:2009

E

La administración de entecavir versus lamivudina, durante 52 semanas, mostró que la tasa de mejoría histológica, virológica y bioquímica es superior con entecavir, disminuyendo significativamente el nivel de DNA del VHB en pacientes HBeAg-positivo y HBeAg-negativo

Ib

[E: Shekelle]

Chang TT, 2006

Sherman M, 2006

E

En pacientes con infección crónica por VHB, refractarios a tratamiento con lamivudina, el cambio (switch) por entecavir, ocasiona una mayor mejoría histológica, reducción de la carga viral y normalización de los niveles de ALT

Ib

[E: Shekelle]

Sherman M, 2006

Lai CL, 2006

E

De los análogos nucleós(t)idos disponibles, entecavir tiene el menor riesgo de resistencia antiviral (comparado con lamivudina, adefovir y telbivudina). Entecavir y telbivudina, ejercen una mayor supresión viral

I

Treatment of chronic hepatitis B virus infection – Dutch national guidelines, 2008

R

Entecavir se debe administrar en dosis de de 0.5 mg/día vía oral. La dosis de 1 mg/día se debe administrar en pacientes con resistencia preexistente a lamivudina

A

[E: Shekelle]

Chang TT, 2006

R

Entecavir y tenofovir tienen un óptimo perfil de resistencia y se recomiendan como análogos nucleós(t)idos de primera línea respecto a tratamiento en monoterapia

A1

EASL Clinical Practice Guidelines:2009

R

En caso de resistencia a entecavir agregar tenofovir. La seguridad de esta combinación es desconocida

C1

EASL Clinical Practice Guidelines:2009

R

Los pacientes que fracasaron en alcanzar respuesta primaria (disminución <2 log en la carga de DNA VHB después de al menos 6 meses de tratamiento con análogos nucleósidos) deben modificar el tratamiento a otra alternativa o recibir terapia adicional

III

AASLD Practice Guidelines. Update 2009

R

El tratamiento antiviral debe ser cambiado tan pronto como sea posible en caso de resistencia antiviral

B

Treatment of chronic hepatitis B virus infection – Dutch national guidelines, 2008

E

La elevación de la carga viral es el primer signo de resistencia antiviral y es a menudo seguido de una elevación del nivel de ALT

IV

[E: Shekelle]
Locarnini S, 2004

R

Es preferible la adición de un segundo análogo nucleos(t)idos (AN) en lugar de cambio (switch) a otra droga para reducir el riesgo de resistencia antiviral a la segunda intervención

C

Treatment of chronic hepatitis B virus infection – Dutch national guidelines, 2008

R

En aquellos pacientes que desarrollan resistencia mientras reciben AN, se debe evaluar tolerancia y apego a tratamiento

III

AASLD Practice Guidelines. Update 2009

R

Se debe realizar prueba confirmatoria de resistencia a antivirales, para diferenciar entre falta de respuesta primaria y brote de infección (resistencia), así como para determinar si existe resistencia a múltiples drogas, en pacientes que han estado sido expuestos a más de un AN

III

AASLD Practice Guidelines. Update 2009

R

Todos los pacientes con resistencia virológica deben recibir terapia de rescate

II-2

AASLD Practice Guidelines. Update 2009

R

Ante la presencia de resistencia a tenofovir, se debe investigar genotipo, fenotipo y perfil de resistencia cruzada. Se recomienda agregar entecavir, telbivudina, lamivudina o emtricitabina. Sin embargo, la seguridad de estas combinaciones es desconocida

B1

EASL Clinical Practice Guidelines:2009

✓/R

El tratamiento debe reducir la carga viral al nivel más bajo posible, idealmente por debajo del límite inferior de detección (10-15 UI / ml), lo que permite garantizar supresión virológica, remisión bioquímica, mejoría histológica y la prevención de complicaciones

Buena Práctica

Pacientes con hepatitis B crónica y HBeAg positivo

E

La administración de peg-interferón- α 2a incrementa la tasa de seroconversión en pacientes HBeAg-positivo y mejora la histología hepática

IIb
[E: Shekelle]
van Zonneveld M, 2004

E

La administración de peg-interferón alfa-2a (180 mcg/semana) y peg-interferón más lamivudina (100 mg/día) versus lamivudina en monoterapia, durante 48 semanas, ha demostrado mayor eficacia en lograr seroconversión de HBeAg, supresión de DNA VHB y seroconversión de HBsAg

Ib
[E: Shekelle]
Lau GK, 2005

E

La administración de peg-interferón- α 2b en monoterapia (100 mcg/semana + placebo) versus peg-interferón- α 2b (100 mcg/semana) + lamivudina (100 mg/día) durante 52 semanas, mostró que el tratamiento de combinación mostró una eliminación mayor de HbeAg en comparación a la monoterapia [44%] vs [29%] ($p=0.01$). Las tasa de respuesta dependen del genotipo ($p=0.01$), siendo mayor para el genotipo A

Ib
[E: Shekelle]
Janssen HL, 2005

E

Un estudio observacional, ha mostrado respuesta bioquímica y virológica sostenida hasta por 3 años en aproximadamente 25% de los pacientes con HBeAg-negativo que recibieron peginterferón alfa-2a durante 48 semanas, con o sin lamivudina

IIb
[E: Shekelle]
Marcellin P, 2009

R

El tratamiento antiviral recomendado debe incluir preferentemente peg-interferón (PegIFN- α), tenofovir o entecavir

I
AASLD Practice Guidelines. Update 2009

R	<p>Los pacientes que tienen elevación de ALT 2 veces por arriba del límite superior normal, hepatitis moderada o severa en la biopsia y nivel de DNA del VHB >20,000 IU/mL, deben ser considerados para recibir tratamiento</p>	<p>I AASLD Practice Guidelines. Update 2009</p>
R	<p>Se debe retrasar el tratamiento por 3 a 6 meses en pacientes con enfermedad hepática compensada, para determinar si ocurre seroconversión HBeAg espontánea</p>	<p>II-2 AASLD Practice Guidelines. Update 2009</p>
R	<p>Los pacientes con ictericia y elevación de ALT deben recibir tratamiento de forma inmediata</p>	<p>III AASLD Practice Guidelines. Update 2009</p>
R	<p>Los pacientes con niveles de ALT persistentemente normales o mínimamente elevados (< 2 veces el límite normal) no deben iniciar tratamiento</p>	<p>I AASLD Practice Guidelines. Update 2009</p>
R	<p>Los pacientes con niveles de ALT persistentemente normales o mínimamente elevados deben iniciar tratamiento, si existe evidencia de necroinflamación moderada/severa o fibrosis significativa en la biopsia hepática</p>	<p>I AASLD Practice Guidelines. Update 2009</p>
R	<p>En pacientes HBeAg-positivo el tratamiento con análogos nucleos(t)idos debe mantenerse al menos hasta la seroconversión HBeAg y hasta alcanzar y mantener una reducción del nivel de DNA VHB menor a 400 c/ml (80 IU/ml) durante seis meses de tratamiento</p>	<p>B Treatment of chronic hepatitis B virus infection – Dutch national guidelines, 2008</p>
E	<p>La tasa de seroconversión HBeAg, incrementa conforme incrementa el período de administración de lamivudina, siendo de 47% después de 4 años de tratamiento</p>	<p>Ib [E: Shekelle] Chang TT, 2004</p>
E	<p>En pacientes HBeAg-positivo, la administración de telbivudina versus lamivudina produce una mayor tasa de supresión de la carga viral y menor resistencia</p>	<p>Ib [E: Shekelle] Lai CL, 2007</p>

E

Se ha observado seroconversión HBeAg en 21% de pacientes HBeAg-positivo que reciben entecavir durante un año, mientras el nivel sérico de DNA VHB por debajo de 300 c/ml (60 IU/ml) se observa en 67% de los pacientes

Ib
[E: Shekelle]
Chang TT, 2006

E

La proporción acumulada de pacientes con DNA VHB indetectable (300 c/ml (60 IU/ml) incrementa a 82% después de tres años de tratamiento y la normalización del nivel de ALT se alcanza hasta en el 90% y la pérdida de HBeAg hasta en el 39%

IV
[E: Shekelle]
Chang TT, 2006

E

La tasa de resistencia a entecavir en pacientes vírgenes a tratamiento con análogos nucleos(t)idos a los 2 años de su administración es extremadamente baja o rara, 3.6% a 96 semanas en pacientes naïve (1.2% anual)

III/IV
[E: Shekelle]
Colonno RJ, 2006
Ghany M, 2009

Pacientes con hepatitis B crónica y HBeAg negativo

R

Los pacientes HBeAg negativo con nivel sérico de DNA del VHB >20,000 IU/mL y niveles de ALT elevados > 2 veces el límite normal deben ser considerados para inicio de tratamiento

I
AASLD Practice Guidelines. Update 2009

R

Se debe iniciar tratamiento si existe evidencia de inflamación moderada/severa o fibrosis significativa en la biopsia hepática

I
AASLD Practice Guidelines. Update 2009

R

El tratamiento debe iniciar preferentemente con PegIFN- α , tenofovir o entecavir

I
AASLD Practice Guidelines. Update 2009

E

En pacientes con infección crónica por VHB HBeAg-negativo, se evaluó la eficacia de peginterferón alfa-2a más placebo (180 μ g/ una vez a la semana), peginterferón alfa-2a más lamivudina (100 mg/día) y lamivudina en monoterapia, durante 48 semanas y con seguimiento de 24 semanas. Al término del seguimiento, se observó que el grupo de pacientes que recibió el tratamiento combinado, obtuvo una mayor proporción en la normalización de los niveles de aminotransferasas y carga viral < 20,000 copias/ml.

Ib
[E: Shekelle]
Marcellin P, 2004

R

La dosis de peginterferón alfa-2a debe ser de 180 µg una vez a la semana y de aplicación subcutánea

A
[E: Shekelle]
Marcellin P, 2004

R

Otros antivirales recomendados incluyen: interferón estándar, adefovir, telbivudina y lamivudina

II-1
AASLD Practice Guidelines. Update 2009

E

En pacientes con infección crónica por VHB y HBeAg-negativo, la administración de lamivudina 150 mg/día, en monoterapia es segura. Se asocia con altas tasas de respuesta virológica y bioquímica, al final del primer año de tratamiento, sin embargo, estas tasas disminuyen conforme avanza el tiempo de administración, observándose el desarrollo de resistencia viral y reaparición e incremento de viremia

IIb
[E: Shekelle]
Hadziyannis SJ, 2000

E

En pacientes HBeAg-negativo, la administración de telbivudine versus lamivudina produce una mayor tasa de supresión de la carga viral y menor resistencia

Ib
[E: Shekelle]
Lai CL, 2007

R

En pacientes HBeAg-negativo, se desconoce si los análogos nucleos(t)idos pueden ser interrumpidos de forma segura, ya que habitualmente lo requieren por tiempos prolongados o indefinidos

B
Treatment of chronic hepatitis B virus infection – Dutch national guidelines, 2008

Pacientes con resistencia a lamivudina o telbivudina

R

En pacientes con resistencia a lamivudina, se prefiere emplear adefovir en lugar de switch a entecavir, debido a un incremento en el riesgo de resistencia a entecavir en este grupo de pacientes

B
Treatment of chronic hepatitis B virus infection – Dutch national guidelines, 2008

R

Si adefovir es empleado, la administración de lamivudina o telbivudina debe continuar indefinidamente para reducir el riesgo de exacerbación de la enfermedad durante el período de transición, así como para reducir el riesgo resistencia subsecuente a adefovir

II-3/III
AASLD Practice Guidelines. Update 2009

R

En pacientes tratados con telbivudina, se recomienda cambio de antiviral si el nivel de DNA VHB es > 400 copias/ml (80 IU/ml) después de 24 semanas de tratamiento, debido al riesgo de resistencia

B

Treatment of chronic hepatitis B virus infection – Dutch national guidelines, 2008

R

Si tenofovir es empleado, se recomienda continuar la administración de lamivudina para disminuir el riesgo de resistencia antiviral subsecuente

III

AASLD Practice Guidelines. Update 2009

R

Entecavir no es una intervención óptima en pacientes con resistencia a lamivudina, debido a un incremento en el riesgo de resistencia a entecavir

II-2

AASLD Practice Guidelines. Update 2009

Pacientes con resistencia a adefovir

R

En pacientes sin previa exposición a otro AN, lamivudina, telbivudina o entecavir puede ser empleado. Otra alternativa es suspender adefovir y emplear tenofovir mas lamivudina o emtricitabina

III

AASLD Practice Guidelines. Update 2009

R

En pacientes tratados con adefovir, se recomienda cambio a otro antiviral cuando el nivel de DNA VHB es > 1000 copias/ml (200 IU/ml) después de 12 meses de tratamiento y ante el riesgo de resistencia antiviral

D

Treatment of chronic hepatitis B virus infection – Dutch national guidelines, 2008

Pacientes con resistencia a entecavir

R

Estudios in vitro sugieren que adefovir o tenofovir tienen actividad contra resistencia a entecavir. Hasta el momento, los datos clínicos son insuficientes

II-3

AASLD Practice Guidelines. Update 2009

Pacientes con cirrosis compensada

R

Se debe considerar inicio de tratamiento en pacientes con elevación de ALT (> 2 veces lo normal) y en pacientes con nivel de ALT normal o mínimamente elevados que tienen niveles séricos de DNA VHB >2,000 IU/mL

II-2

AASLD Practice Guidelines. Update 2009

R

En este grupo de pacientes, se debe favorecer el uso de AN, debido al riesgo de descompensación asociado con el empleo de interferón. En vista de la necesidad de tratamiento a largo plazo, puede preferirse el empleo de tenofovir o entecavir

II-3

AASLD Practice Guidelines. Update 2009

Pacientes con cirrosis descompensada

R

Se debe considerar inicio de terapia antiviral, en pacientes con cirrosis descompensada que tienen nivel sérico de DNA VHB de 1000 copias/ml (200 IU/ml) o mayor, independientemente del nivel de ALT y del status HBeAg

C
Treatment of chronic hepatitis B virus infection – Dutch national guidelines, 2008

R

Se debe iniciar de forma inmediata el tratamiento con AN que permitan supresión viral rápida y reducir el riesgo de resistencia

II-1
AASLD Practice Guidelines. Update 2009

R

Lamivudina o telbivudina pueden ser el tratamiento inicial en combinación con adefovir o tenofovir para reducir el riesgo de resistencia

II-2
AASLD Practice Guidelines. Update 2009

R

Entecavir o tenofovir solos pueden ser una opción de tratamiento, sin embargo, la evidencia clínica sobre su seguridad y eficacia es escasa

III
AASLD Practice Guidelines. Update 2009

R

El tratamiento de este grupo de pacientes debe ser coordinado con una unidad de trasplante

III
AASLD Practice Guidelines. Update 2009

4.5 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

4.5.1 CRITERIOS TÉCNICO MÉDICOS DE REFERENCIA

4.5.1.1 REFERENCIA AL SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN

4.5.1.2 REFERENCIA AL TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

✓/R

Se sugiere enviar a segundo nivel, servicio de Medicina Interna, aquellos pacientes con sospecha clínica de infección crónica por el VHB, que tienen factores de riesgo para infección por VHB y tienen elevación inexplicable de transaminasas

Buena Práctica



El médico de segundo nivel debe solicitar o completar pruebas de funcionamiento hepático, ultrasonido de hígado y vías biliares, pruebas serológicas Ags VHB positivo y anti-core VHB positivo, investigar coinfecciones y reenviar al servicio de Infectología para definir el tratamiento y seguimiento del paciente

Buena Práctica

4.5.2 CRITERIOS TÉCNICO MÉDICOS DE CONTRAREFERENCIA
4.5.2.1. CONTRAREFERENCIA AL SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN
4.5.2.2. CONTRAREFERENCIA AL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado



El paciente estable con infección crónica por VHB, que cuenta con tratamiento específico establecido, sin efectos secundarios o adversos graves y que tienen un plan de seguimiento, pueden seguir su vigilancia en primer nivel de atención. El médico de primer nivel debe reenviar al paciente a segundo nivel a revisión cada 6 a 12 meses con estudios bioquímicos mínimos indispensables o antes en caso de identificar complicaciones

Buena Práctica

4.6 VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO

4.6.1 SEGURIDAD, VENTAJAS, MONITOREO Y CONTRAINDICACIÓN DE LAS INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS EMPLEADAS EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado



Los efectos secundarios de la administración de peg-interferón alfa, que se observan más frecuentemente incluyen: síntomas de gripe (68%), cefalea (40%), fatiga (39%), mialgia y reacción local en el sitio de inyección (29%). Estos síntomas ocurren principalmente dentro del primer mes de tratamiento y disminuyen gradualmente

Ib
 [E: Shekelle]
 van Zonneveld M, 2005



La administración de peg-interferón alfa, en pacientes con hepatitis B crónica y enfermedad hepática compensada durante 52 semanas es segura. La presencia de cirrosis y neutropenia previa al inicio de tratamiento, son los predictores más importantes que determinan la necesidad de reducción de la dosis o interrupción temprana del tratamiento

Ib
 [E: Shekelle]
 van Zonneveld M, 2005

E	<p>Los principales efectos adversos que se observan con el empleo de peg- interferón alfa 2b, incluyen: alteraciones psiquiátricas (depresión, psicosis), citopenias y síntomas similares a gripe</p>	<p>Ib [E: Shekelle] van Zonneveld M, 2005</p>
R	<p>La contraindicación para empleo de peg- interferón incluye: cirrosis avanzada, enfermedad psiquiátrica grave (depresión, ideas suicidas), enfermedad cardíaca grave, hepatitis autoinmune u otras enfermedades de índole autoinmune</p>	<p>A1 EASL Clinical Practice Guidelines:2009</p>
R	<p>Se recomienda en aquellos pacientes que reciben peg-interferón, realizar monitoreo de los efectos secundarios de forma mensual</p>	<p>B Treatment of chronic hepatitis B virus infection – Dutch national guidelines, 2008</p>
R	<p>No se recomienda la combinación peg- interferón y telbivudina, debido a que se ha documentado neuropatía periférica, en los pacientes tratados</p>	<p>B1 EASL Clinical Practice Guidelines:2009</p>
R	<p>En pacientes HBeAg-positivo, que reciben peg- interferón alfa, se debe determinar HBeAg y anticuerpos anti-HBe a la semana 24 y 48, durante el tratamiento, así como a las 24 semanas post-tratamiento. La seroconversión HBe aunado a la normalización de ALT y niveles séricos de DNA VHB por debajo de 2000 IU/ml (aproximadamente 10,000 copias/ml), deben ser los desenlaces deseables</p>	<p>A1 EASL Clinical Practice Guidelines:2009</p>
R	<p>Niveles indetectables de carga viral del VHB durante el seguimiento, mediante PCR en tiempo real, es un desenlace óptimo que se asocia con una elevada probabilidad de pérdida de HbsAg. Se recomienda checar HBsAg a intervalos de 6 meses después de la seroconversión HBe, si la carga viral es Indetectable</p>	<p>B1 EASL Clinical Practice Guidelines:2009</p>
R	<p>En caso de no tener respuesta primaria (falla para alcanzar una reducción de 1 log₁₀ desde la basal a las 12 semanas de tratamiento) el tratamiento con interferón debe suspenderse y sustituirse por análogos nucleós(t)idos</p>	<p>B1 EASL Clinical Practice Guidelines:2009</p>

R

En pacientes HBeAg-negativo, se debe evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con interferon, durante las 48 semanas de tratamiento

B1

EASL Clinical Practice Guidelines:2009

R

En pacientes HBeAg-negativo, se recomienda checar HBsAg a intervalos de 6 meses, sí la carga viral es indetectable

B1

EASL Clinical Practice Guidelines:2009

E

El empleo de análogos nucleos(t)idos ofrece las siguientes ventajas: administración vía oral, disminución rápida de DNA del VHB y un mínimo de efectos secundarios. Las desventajas incluyen: necesidad de tratamiento prolongado o permanente, limitada respuesta sostenida posterior a su interrupción e incremento en el riesgo de resistencia

IV

[E: Shekelle]
Duong A, 2009

R

Se recomienda en aquellos pacientes que reciben análogos nucleos(t)idos, realizar monitoreo de los efectos secundarios de forma trimestral, particularmente estudios de función renal y evaluación de la resistencia

B

Treatment of chronic hepatitis B virus infection – Dutch national guidelines, 2008

R

El objetivo del tratamiento finito con análogos nucleos(t)idos es la serconversión HBe. Se debe medir la carga viral cada 12 semanas, la supresión del DNA del VHB a niveles indetectables y la serconversión HBe, se asocian con respuesta bioquímica e histológica. Algunos estudios sugieren que el empleo AN puede suspenderse entre 24 y 48 semanas después de la seroconversión HBe

B1

EASL Clinical Practice Guidelines:2009

R

Se debe investigar el HBsAg a intervalos de 6 meses despues de la serconversión Hbe. La pérdida del HBsAg, rara vez se observa con el empleo de análogos nucleos(t)idos

B1

EASL Clinical Practice Guidelines:2009

R

En aquellos pacientes que emplean AN por tiempo prolongado, se recomienda vigilar el nivel de carga viral a la semana 12, para evaluar respuesta virológica y posteriormente cada 12 a 24 semanas. Idealmente, la carga viral se debe mantener en niveles indetectables (por ejemplo debajo de 10–15 IU/ml) para evitar la resistencia

A1

EASL Clinical Practice Guidelines:2009

R

Los análogos nucleós(t)idos se eliminan por vía renal, por lo que se recomienda ajuste de la dosis en aquellos pacientes con deterioro de la función renal

A1

EASL Clinical Practice Guidelines:2009

R

Los pacientes que no sean candidatos a inicio de tratamiento antiviral, requieren estrecha vigilancia de la actividad de la enfermedad, debido a que puede fluctuar a lo largo del tiempo

A

Treatment of chronic hepatitis B virus infection – Dutch national guidelines, 2008

R

En los pacientes que no tienen una indicación clara de tratamiento y que continúan con enfermedad hepática compensada, se debe considerar suspensión del tratamiento. Es preciso un monitoreo estrecho y reinicio del tratamiento cuando el paciente presente reactivación severa de la hepatitis

III

AASLD Practice Guidelines. Update 2009

R

En pacientes con HBeAg positivo y niveles de ALT persistentemente normales, se recomienda control de ALT a intervalos de 3 a 6 meses

III

AASLD Practice Guidelines Update 2009

R

Se recomienda solicitar más a menudo control de ALT y carga viral en pacientes con HBeAg positivo que tienen niveles elevados de ALT

III

AASLD Practice Guidelines Update 2009

R

Se debe evaluar el estado de HBeAg cada 6 a 12 meses

III

AASLD Practice Guidelines Update 2009

R

Los pacientes HBeAg positivos, que permanecen con niveles de DNA VHB >20,000 IU/mL y niveles elevados de ALT (1 a 2 veces por arriba del límite superior normal) durante 3 a 6 meses y en aquellos con niveles de DNA VHB >20,000 IU/mL que tienen > 40 años de edad, se debe considerar realizar biopsia hepática. El tratamiento debe instalarse si la biopsia muestra inflamación moderada/severa y fibrosis

III

AASLD Practice Guidelines Update 2009

R

En pacientes con HBeAg negativo que tienen nivel de ALT normal y DNA VHB \leq 2,000 UI/mL, se recomienda realizar control sérico de ALT cada 3 meses durante el primer año, para verificar que son portadores inactivos, y después realizarlo cada 6 a 12 meses

III

AASLD Practice Guidelines Update 2009

R

Ante el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma en portadores del VHB, se recomienda realizar estudios de vigilancia estrecha cada 6 a 12 meses, particularmente en pacientes mayores de 40 años que tienen elevación intermitente de ALT y niveles de DNA del VHB $>$ 2,000 IU/mL, personas con cirrosis e historia familiar de hepatocarcinoma

II-2

AASLD Practice Guidelines Update 2009

R

El tratamiento con AN debiera continuarse, con HbeAg-positivo VHB crónica, hasta que el paciente alcance la seroconversión del HBe Ag, nivel sérico de DNA HBV indetectable y completar por lo menos 6 meses de una terapia adicional de tratamiento posterior de la aparición del anti-HBe

I

AASLD Practice Guidelines Update 2009

R

Se recomienda monitoreo estrecho en los pacientes que recaen posterior al abandono del tratamiento

I

AASLD Practice Guidelines Update 2009

R

Los pacientes con cirrosis compensada, deberán recibir tratamiento a largo plazo, pero debe detenerse en caso de HbeAg positivo que alcancen seroconversión, y completado 6 meses de tratamiento de terapia de consolidación, y en pacientes con HbeAg negativo si se confirma aclaramiento del HbsAg

II-3

AASLD Practice Guidelines Update 2009

R

El monitoreo estrecho para la recaída viral y exacerbación (flare) de hepatitis es muy importante al detener el tratamiento

II-3

AASLD Practice Guidelines Update 2009



R

El uso de Interferones se contraindica en paciente con cirrosis hepática ante el riesgo de descompensación grave y el efecto más difícil de resolver con el es la asociada a estados depresivos, incluyendo el intento suicida

II-3

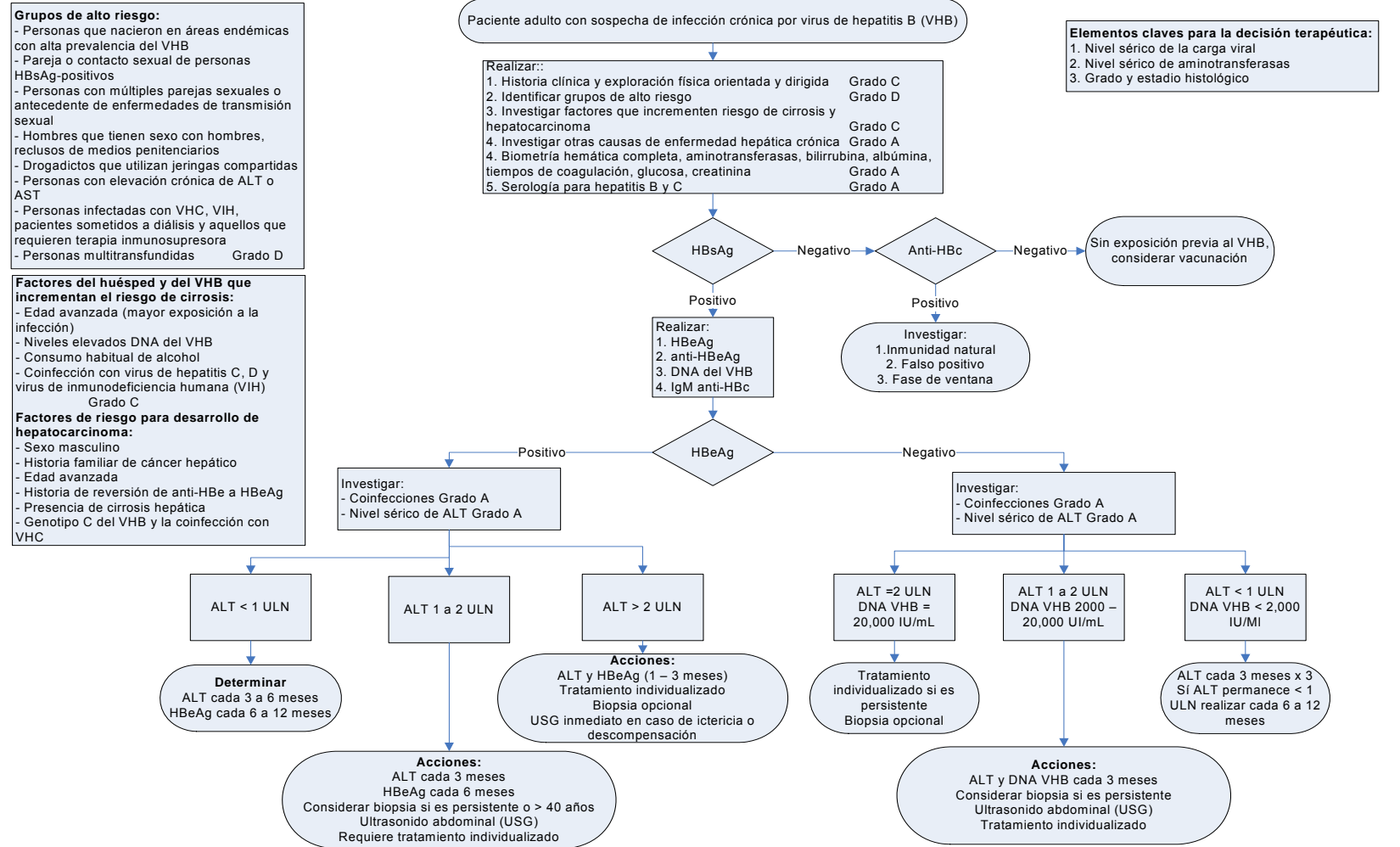
AASLD Practice Guidelines Update 2009

4.7 TIEMPO ESTIMADO DE RECUPERACIÓN Y DÍAS DE INCAPACIDAD CUANDO PROCEDA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
 <p>Las restricciones en el trabajo dependen considerablemente de la gravedad de la hepatitis crónica y también de la efectividad del tratamiento. Quizá se requiera hospitalización. Es posible que las personas necesiten un tiempo prolongado fuera del trabajo o permiso de ausencia del mismo para una recuperación completa que quizá requiera meses. Cuando el daño del hígado es grave, es posible que haya incapacidad permanente</p>	Buena Práctica
 <p>La incapacidad puede ser permanente dependiendo de la extensión del daño hepático, y de acuerdo el puesto específico de trabajo</p>	Buena Práctica

ALGORITMOS

Algoritmo 1. Evaluación y decisión terapéutica del paciente con infección crónica VHB



HBsAg: antígeno de superficie para el virus de hepatitis B, **anti HBs:** anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de hepatitis B, **anti HBe:** anticuerpo contra la fracción "core" del virus de hepatitis B, **HBeAg:** antígeno "e" del virus de hepatitis B, **HBeAc:** anticuerpo contra el antígeno e del virus de hepatitis B, **DNA VHB:** carga viral del virus de hepatitis B, **ALT:** aminotransferasa de alanina, **ULN =** arriba del límite normal * **Tratamiento individualizado:** Valorar entre pegIFN2a/ análogos nucleos(t)idos

5. DEFINICIONES OPERATIVAS

Aclaramiento de HBeAg: pérdida del HBeAg en una persona que previamente era HBeAg positivo.

Estado de portador inactivo del HBsAg: infección persistente del hígado por VHB sin enfermedad necroinflamatoria significativa en curso.

Exacerbación aguda: elevación intermitente de aminotransferasas por más de 10 veces el límite superior normal y más de dos veces el valor basal.

Fase de inmunotolerancia: se observa en aquellos que adquieren la infección en el momento del nacimiento y puede durar hasta cuatro décadas. Se caracteriza por la presencia de HBeAg (+), DNA VHB muy elevado, aminotransferasas normales y ausencia de lesiones histológicas significativas. En esta fase la seroconversión espontánea es muy infrecuente.

Fase de Inmunoeliminación: se caracteriza por la presencia de HBeAg (+), DNA VHB elevado o fluctuante, ALT elevada y biopsia hepática con grados variables de necroinflamación. La duración de esta fase y las elevaciones persistentes o intermitentes de las aminotransferasas se asocian con un mayor riesgo de cirrosis y sus complicaciones. En esta fase la seroconversión espontánea anual puede llegar hasta el 10%.

Fase de portación inactiva: se caracteriza por ausencia del HBeAg, bajos niveles de DNA VHB (<10⁴ copias/ml) y niveles de ALT persistentemente normales. Habitualmente la biopsia hepática muestra ausencia de actividad necroinflamatoria. Es importante destacar que en este grupo se puede observar distintos grados de fibrosis e incluso cirrosis inactiva, como consecuencia de una severa lesión hepática, desarrollada en la etapa de inmunoeliminación. En algunos casos puede producirse una reactivación espontánea o secundaria a inmunosupresión.

Fase de hepatitis crónica HBeAg (-): se caracteriza por HBeAg (-), elevaciones persistentes o intermitentes del nivel del DNA VHB (>10⁴ copias/ml) y de los valores de ALT. Histológicamente se observa actividad necroinflamatoria. Esta fase puede presentarse luego de la fase de portación inactiva o directamente a continuación de la fase de inmunoeliminación

Infección VHB oculta: se define por la presencia de DNA VHB con HBsAg negativo (con o sin marcadores serológicos de infección previa por el VHB).

Infección resuelta: infección previa por VHB, sin evidencia virológica, bioquímica o histológica de infección activa o enfermedad. se caracteriza por la presencia de anti-HBc con o sin anti-HBs, ALT normal y ausencia de actividad necroinflamatoria.

No respondedor primario (no aplicable a tratamiento con interferón): disminución de DNA VHB < 2 log₁₀ IU/mL después de 24 semanas de tratamiento con análogos nucleos(t)idos

No respondedor primario (aplicable a empleo de interferón alfa): disminución de DNA del VHB < de 1 log₁₀ IU/ml después de 3 meses de tratamiento

Paciente HBeAg-positivo: paciente con HBsAg positivo en suero, DNA del VHB positivo, y anti-HBe-negativo, puede haber elevación persistente o intermitente de ALT o evidencia histológica de daño hepático.

Paciente HBeAg-negativo: paciente con HBsAg positivo en suero, DNA del VHB positivo y HBeAg-negativo de forma persistente. El nivel de anti-HBe en suero puede ser positivo o negativo. Existe elevación persistente o intermitente de ALT o evidencia histológica de daño hepático.

Paciente inmunotolerante: pacientes HBeAg (+) con niveles de DNA del VHB > 105 copias/ml y con niveles de ALT constantemente normales.

Reactivación: reaparición de enfermedad necroinflamatoria activa del hígado en un portador inactivo del HBsAg o en el paciente con infección por hepatitis B resuelta

Reversión de HBeAg: reaparición de HBeAg en una persona que previamente fue HBeAg negativo y anti-HBe positivo

Respuesta bioquímica: disminución sérica de ALT al rango normal

Respuesta serológica (aplicable a tratamiento con interferón alfa): seroconversión HBe en pacientes HBeAg-positivos con infección crónica por el VHB

Respuesta virológica (aplicable a tratamiento con interferón alfa): concentración de DNA del VHB < de 2000 IU/ml a las 24 semanas de tratamiento

Respuesta virológica (no aplicable a tratamiento con interferón): nivel de DNA del VHB indetectable mediante PCR en tiempo real, dentro de las 48 semanas de tratamiento

Recaída virológica: incremento del nivel sérico de DNA VHB de $1 \log_{10}$ IU/mL posterior a la suspensión de tratamiento en al menos dos determinaciones con 4 semanas de diferencia

Respuesta histológica: disminución del índice de actividad histológica de al menos 2 puntos sin empeoramiento del índice de fibrosis comparado con la histología hepática pre tratamiento

Respuesta completa: cumplimiento de los criterios de respuesta bioquímica y virológica así como pérdida de HBsAg al término del tratamiento, es decir, en el paciente HBeAg-positivo, los niveles de ALT retornan a lo normal, el DNA del VHB se encuentra indetectable y se presenta la seroconversión HBeAg.

Respuesta parcial: Después del tratamiento de un paciente HBeAg-positivo con infección crónica por el VHB, los niveles de ALT retornan a la normalidad, el DNA del VHB es < 105 copias/ml, pero no existe seroconversión.

Respuesta sostenida: respuesta al tratamiento que se mantiene sin recaídas durante 6 o 12 meses después de suspender la terapia.

Seroconversión de HBeAg: transformación de un HBeAg (+) a un paciente HBeAg (-) y anti-HBe (+). Debe ir acompañado con la reducción del DNA del VHB a niveles no significativos.

Seroconversión de HBsAg: conversión de un paciente HBsAg (+) a un paciente con HBsAg negativo y anti-HBs positivo

6. ANEXOS

6.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

Se formularon preguntas clínicas concretas y estructuradas según el esquema paciente-intervención-comparación-resultado (PICO) sobre diagnóstico y tratamiento de la infección crónica por virus de hepatitis B.

Se estableció una secuencia estandarizada para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPC), a partir de las preguntas clínicas formuladas sobre diagnóstico y tratamiento de la infección crónica por virus de hepatitis B en las siguientes bases de datos: Fisterra, Guidelines International Networks, Practice Guideline, National Guideline Clearinghouse, New Zealand Clinical Guidelines Group, Primary Care Clinical Practice Guidelines y Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

El grupo de trabajo selecciono las guías de práctica clínica con los siguientes criterios:

1. Idioma inglés y español
2. Metodología de medicina basada en la evidencia
3. Consistencia y claridad en las recomendaciones
4. Publicación reciente
5. Libre acceso

Se encontraron 9 guías, de las cuales fueron seleccionadas las siguientes:

1. AASLD Practice Guidelines. Chronic Hepatitis B: Uptodate 2009
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B, 2009
3. Treatment of chronic hepatitis B virus infection – Dutch national guidelines, 2008
4. United Kingdom National Guideline on the Management of the Viral Hepatitides A, B & C 2008
5. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update

De estas guías se tomaron gran parte de las recomendaciones. Para las recomendaciones no incluidas en las guías de referencia el proceso de búsqueda se llevo a cabo en Pubmed y Cochrane Library Plus utilizando los términos y palabras claves: "diagnosis and treatment of chronic hepatitis B virus infection"

La búsqueda se limitó a revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos clínicos controlados en idioma inglés y español, publicados a partir del 1980.

En caso de controversia de la información y resultados reportados en los estudios, las diferencias se discutieron en consenso y se empleo el formato de juicio razonado para la formulación de recomendaciones. Se marcaron con el signo ✓ y recibieron la consideración de práctica recomendada u opinión basada en la experiencia clínica y alcanzada mediante consenso.

6.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster en Canadá. En palabras de Sackett, "la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales" (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero et al, 1996)

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006)

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R et al, 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se describen las escalas de evidencia para las referencias utilizadas en esta guía y de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

CUADRO I. LA ESCALA MODIFICADA DE SHEKELLE Y COLABORADORES

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorios	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B, 2009

Grado de Evidencia	Notas	Símbolo
Alta calidad	Investigación adicional es muy poco probable que cambie la confianza en la estimación del efecto	A
Moderada calidad	Es probable que investigación adicional tenga un impacto importante en la confiabilidad del efecto estimado y por lo tanto pueda cambiar	B
Baja y muy baja calidad	Es muy probable que investigación adicional tenga un impacto importante en la confiabilidad del efecto estimado, por lo cual es probable un cambio. Cualquier estimación del efecto es incierta	C
Grado de Recomendación		
Recomendación fuerte	Considera calidad de la evidencia, desenlaces importantes para los pacientes y costos	1
Recomendación débil	Recomendación con pobre certeza, costos elevados, consumo de recursos. Incertidumbre, variabilidad en preferencias y valores	2

Fuente: European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009;50:227-242

AASLD Practice Guidelines. Chronic Hepatitis B: Update 2009

Grado	Definición
I	Ensayos clínicos controlados aleatorizados
II-1	Ensayos clínicos controlados sin aleatorización
II-2	Estudios analíticos cohorte o casos y controles
II-3	Estudios transversales, experimentos no controlados
III	Opinión de autoridades, estudios de epidemiología descriptiva

Fuente: Lok AS and McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines. Chronic Hepatitis B: Update 2009. Hepatology 2009;50:1-36

Treatment of chronic hepatitis B virus infection – Dutch national guidelines, 2008

Calidad de los estudios sobre los que se basa la recomendación

Grado	Definición
A1	Revisión sistemática de al menos 2 estudios independientes de nivel A2
A2	Ensayo clínico controlado aleatoriza doble ciego con adecuado tamaño y calidad
B	Estudio comparativo que no cumple del todo las características de estudios con nivel A2 (incluye cohorte y casos y controles)
C	Estudios no comparativos
D	Opinión de expertos

Calidad de la evidencia sobre la cual se basan las recomendaciones

Grado	Definición
I	Estudio de nivel A1 o al menos 2 estudios independientes de nivel A2
II	Un estudio nivel A2 o al menos 2 estudios independientes nivel B
III	Un estudio nivel B o C
IV	Opinión de expertos

Fuente: Buster EH, van Erpecum KJ, Schalm SW, et al. Treatment of chronic hepatitis B virus infection - Dutch national guidelines. Neth J Med 2008;66:292-306

6.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD

Cuadro I. Recomendaciones para la prevención de la transmisión del VHB por personas HBsAg positivo

<ul style="list-style-type: none"> • Toda pareja o compañero sexual debe estar vacunado contra VHB • Emplear barreras de protección durante las relaciones sexuales sí la pareja no esta vacunada • No compartir cepillo de dientes o equipo de afeitarse • Cubrir heridas abiertas • Limpiar cualquier derramamiento o rastro de sangre con detergente y cloro • No donar sangre, órganos o esperma <p>Todo niño o adulto HBsAg positivo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puede participar en todas las actividades e incluso de contacto • No debe ser excluido, evitar su participación o aislarse • Pueden compartir utensilios y comida

Fuente: Lok AS and McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines. Chronic Hepatitis B: Up to date 2009. Hepatology 2009;50:1-36

Cuadro II. Interpretación de pruebas serológicas del VHB

Estado de infección	Antígeno de Superficie (HBsAg)	Antígeno "e" (HBeAg)	Anticuerpos IgM Anticore	Anticuerpos IgG Anticore	DNA VHB	Anti HBe	Anti HBs	ALT
Aguda (Temprana)	+	+	+*	+	+	-	-	↑↑↑
Aguda (Resuelta)	+	-	+	+	-	+/-	-	↑↑
Crónico (Inmuno Tolerante)	+	+	-	+	++	-	-	N**
Crónico (Inmuno Activo)	+	+	-	+	+	-	-	↑
Crónico (Age Neg)	+	-	-	+	+	+/-	-	↑
Crónico (Portador Inactivo)	+	-	-	+/-	+	+	-	N
Resuelto (Inmune)	-	-	-	+	-	+/-	+/-	N
Post-vacuna	-	-	-	-	-	-	+	N

*En Infección aguda (temprana) la IgM anticore puede ser negativa, pero la IgG esta presente.

**N= Normal

Fuente: Gary Brook, Vicente Soriano, Dr Colm Bergin. European Guideline for the management of Hepatitis B and C virus infections.2001; vol.12: 48-57.

Cuadro III. Factores asociados con pobre pronóstico en pacientes con infección crónica por el VHB

Fuente: Tomado de Akarca US. Chronic hepatitis B. A guideline to diagnosis, approach, management, and follow-up 2007. Turkish Association for the Study of Liver. Turk J Gastroenterol 2008;19:207-230

Cuadro IV. Principales ventajas y desventajas de interferón pegilado alfa y análogos núcleos(t)idos en el tratamiento de pacientes con infección crónica por VHB

	Peg-interferón alfa	Análogos núcleos(t)idos
Ventajas	Duración finita	Potente efecto antiviral
	Ausencia de resistencia	Buena tolerancia
	Elevadas tasas de seroconversión HBe y HBs	Administración oral
Desventajas	Moderado efecto antiviral	Duración indefinida
	Pobre tolerancia	Riesgo de resistencia
	Administración subcutánea	Bajas tasas de seroconversión HBe y HBs

Fuente: European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009;50:227-242

Cuadro V. Comparación de los tratamientos aprobados para la infección crónica por VHB.

	Interferón	Lamivudina	Adefovir	Entecavir	Telbivudina	Tenofovir
HBeAg +, con ALT normal	No indicada	No indicada	No indicada	No indicada	No indicada	No indicada
Hepatitis crónica HBeAg +	Indicada	Indicada	Indicada	Indicada	Indicada	Indicada
Hepatitis crónica HBeAg -	Indicada	Indicada	Indicada	Indicada	Indicada	Indicada
Duración de tratamiento Hepatitis crónica HBeAg +	4 a 12 meses	≥ 1 año	≥ 1 año	≥ 1 año	≥ 1 año	≥ 1 año
Duración de tratamiento Hepatitis crónica HBeAg -	1 año	> 1 año	> 1 año	> 1 año	> 1 año	> 1 año
Vía de administración	Subcutánea	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Resistencia	No	20% 1 año 70% 5 años	Ninguno al año 29% a los 5 años	1% a los 5 años	25% a los 2 años	Ninguno al año

Fuente: European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009;50:227-242

6.4 MEDICAMENTOS

Cuadro I. Medicamentos indicados en el tratamiento de la infección crónica por VHB

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
4375	ADEFOVIR	Oral Adultos: 10 mg cada 24 horas.	TABLETA. Cada tableta contiene: Dipivoxilo de adefovir 10 mg Envase con 30 tabletas	MAS O IGUAL A 48 SEMANAS O HASTA 3 AÑOS	RIESGO EN EL EMBARAZO (C) Astenia, dolor abdominal, náusea, flatulencia, diarrea, dispepsia y cefalea.	El adefovir se excreta por vía renal, mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. La coadministración de 10 mg de Dipivoxilo de adefovir junto con otros medicamentos que se eliminan por secreción tubular o alteran la secreción tubular, puede aumentar las concentraciones séricas de Adefovir o del medicamento coadministrado.	Hipersensibilidad conocida al a cualquier componente de la fórmula.
4385	ENTECAVIR	Oral Adultos 0.5mg cada 24 hrs en pacientes sin exposición previa a antivirales 1 mg cada 24 horas en aquellos resistentes a lamivudina.	TABLETA. Cada tableta contiene: Entecavir 0.50 mg Caja con 30 tabletas	A 3 AÑOS	RIESGO EN EL EMBARAZO (C) Dolor de cabeza, fatiga, mareos, diarrea, dispepsia, y náuseas. Aumentan los efectos adversos con la administración concomitante de medicamentos que se excretan por vía renal	Administrar dos horas antes o después de tomar los alimentos. La administración junto con otros medicamentos que se excretan por vía renal o que alteren la función renal, puede aumentar los efectos adversos	Hipersensibilidad al fármaco Precauciones: Posible exacerbación de la hepatitis posterior a la suspensión del tratamiento. Ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal, con depuración de creatinina menor de 50 ml/minuto, incluyendo pacientes con hemodiálisis y diálisis peritoneal.
4268	LAMIVUDINA	Oral. Adultos y niños mayores de 12 años, con peso mayor de 50 kg: 150 mg cada 12 horas, en terapia antiviral combinada; con peso menor de 50 kg: 2 mg / kg de peso corporal, 2 veces al día, combinado con otros antivirales.	TABLETA. Cada tableta contiene: Lamivudina 150 mg. Envase con 60 tabletas.	HASTA 5 AÑOS	RIESGO EN EL EMBARAZO (C) Cefalea, neuropatía periférica, parestesias, tos, vértigo, insomnio, depresión, náusea, diarrea, vómito, dolor abdominal, dispepsia, pancreatitis, alopecia, neutropenia, anemia, trombocitopenia.	Didanosina, pentamidina y zalcitabina pueden incrementar el riesgo de pancreatitis. El trimetoprima-sulfametoxazol puede aumentar sus efectos adversos.	Hipersensibilidad al fármaco Precauciones: Pancreatitis y daño renal.

4277	TENOFOVIR DIXOPROXIL FUMARATO	TABLETA RECUBIERTA. Cada tableta recubierta contiene: Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg. Envase con 30 tabletas recubiertas.	Oral. Adultos mayores de 18 años: 300 mg cada 24 horas.	A 1 AÑO	Dolor abdominal, astenia, cefalea, diarrea, náusea, vómito, mareos, exantema, depresión, ansiedad, dispepsia, artralgias, mialgias, insomnio, neuritis periférica, parestesias, tos, rinitis, dorsalgia, flatulencia, elevación de creatinina sérica, transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, creatinfosfoquinasa, lipasa y amilasa.	La combinación con didanosina requiere reducir la dosis de esta última; la combinación con atazanavir y lopinavir requiere de vigilancia en las primeras semanas de tratamiento.	Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Insuficiencia renal o hepática. Coinfección por VIH y virus B de la hepatitis. Suspender el tratamiento ante signos de acidosis láctica o desarrollo de hepatomegalia.
5223	Peg-interferón alfa 2a	Dosis fija por semana 180 µg	Solución inyectable frasco ampula o jeringa pre cargada de Peginterferon alfa 2a 180 µg, envase con 1 frasco ampula de 1 ml o una jeringa pre cargada de 0.5 ml	Por un mínimo de 6 meses. Evaluar con al genotipo	Inflamación en el sitio de inyección, fatiga, temblores, fiebre, depresión, Artralgias, nauseas, alopecia, mialgias, irritabilidad, insomnio, diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso, anorexia, ansiedad, dificultad en la concentración, mareos, cefalea, trombocitopenia	Con rituximab y zidovudina incrementa el riesgo de supresión de médula ósea.	Hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los componentes de la formula., Contraindicado ante hepatitis autoinmune o antecedentes de enfermedad autoinmune, trastornos psiquiátricos, enfermedad tiroidea, enfermedad hepática descompensada.
5221	Peg-interferón alfa 2b	1.5 /k µg/kg/semana	Solución inyectable, cada pluma pre cargada contiene Peginterferon alfa 2b de 80µg. Envase con una pluma pre cargada y un cartucho con 0.5ml de diluyente	Por un mínimo de 6 meses. Evaluar con base al genotipo	IDEM	IDEM	IDEM
5224	Peg-interferón alfa 2b	1.5 / µg/kg/semana	Solución inyectable, cada pluma pre cargada contiene Peginterferon alfa 2b de 100µg. Envase con una pluma pre cargada y un cartucho con 0.5ml de diluyente	Por un mínimo de 6 meses. Evaluar con base al genotipo	IDEM	IDEM	IDEM
5222	Peg-interferon alfa 2b	1.5 /k µg/kg/semana	Solución inyectable, cada pluma pre cargada contiene Peginterferon alfa 2b de 120µg. Envase con una pluma pre cargada y un cartucho con 0.5ml de diluyente.	Por un mínimo de 6 meses. Evaluar con base al genotipo	IDEM	IDEM	IDEM

2528	INMUNOGLOBULINA ANTIHEPATITIS B	Intramuscular. Menores de 1 año (en cara anterolateral externa del muslo): 1 ml. Mayores de 1 año y adultos (en región glútea): 0.06 ml / kilogramo de peso corporal. En casos de exposición masiva, como transfusión o de otros componentes sanguíneos, donde los antígenos de la hepatitis B no se detectan por métodos sensibles: duplicar la dosis. Profilaxis continua: 0.06 ml / kilogramo de peso corporal, cada tres meses. Administrar, preferentemente, junto con la primera inyección de la vacuna.	SOLUCION INYECTABLE. Cada mililitro contiene: Proteínas humanas 100 - 170 mg. Anticuerpos pare el antígeno de la hepatitis B, mínimo 200 UI. Envase con 1 ampolleta de 1 ó 5 ml.		Irritación local con eritema, induración, y dolor en el sitio de aplicación. Fiebre, fatiga, náuseas, vómito, diarrea y dolor abdominal, ocasionalmente cefalea, calosfríos, mialgias, artralgias, erupción y prurito.	Ninguna de importancia clínica.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la inmunoglobulina, fiebre, antecedente de hepatitis B y tratamiento con inmunosupresores. Precauciones: En transfusiones o aplicación previa de inmunoglobulina esperar tres meses para ser vacunados.
5332	Eritropoyetina	SOLUCION INYECTABLE. Cada frasco ampula con liofilizado o solución contiene: Eritropoyetina humana recombinante ó Eritropoyetina humana recombinante alfa ó Eritropoyetina beta. 2,000 UI. Envase con 12 frascos ampula 1 ml con o sin diluyente.	Intravenosa. Subcutánea. Adultos: Inicial, 50 a 100 UI / kilogramo de peso corporal, tres veces por semana. Sostén: 25 UI / kilogramo de peso corporal.	A criterio del médico	Hipertensión arterial, cefalea, convulsiones.	Ninguna de importancia clínica.	Antecedentes de hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Hipertensión arterial descontrolada.
5432	Filgrastim	SOLUCION INYECTABLE. Cada frasco ampula o jeringa contiene: Filgrastim 300 µg. Envase con 5 frascos ampula o jeringas.	Intravenosa. Adultos: 5 µg / kg de peso corporal, una vez al día, por 2 semanas; administrar 24 horas después de la quimioterapia citotóxica, no antes. Trasplante de médula osea: 10 µg / kg de peso corporal / día.	A criterio del médico	Náusea, vómito, diarrea, anorexia, disnea, tos, mialgias, fatiga, debilidad generalizada, esplenomegalia.	Los medicamentos mielosupresivos disminuyen su efecto terapéutico.	Hipersensibilidad a filgrastim. Insuficiencia renal y / o hepática. Procesos malignos de tipo mieloides.
1093	Danazol	CAPSULA O COMPRIMIDO. Cada cápsula o comprimido contiene: Danazol 100 mg. Envase con 50 cápsulas o comprimidos.	Endometriosis. Enfermedad fibroquística mamaria. Plaquetopenia	Hasta terminar tratamiento con PEG IFN para elevar plaquetas por arriba de 90 000	Acné, edema, hirsutismo leve, piel o cabello grasientos, aumento de peso, manifestaciones de hipostrogenismo (síndrome climatérico), cambio de voz irreversible, reducción del tamaño de las mamas, hipertrofia del clítoris, erupción cutánea, vértigo, náusea, cefalea, trastornos del sueño, irritabilidad, elevación de la presión arterial.	Con warfarina prolonga el tiempo de protrombina. Puede aumentar los requerimientos de insulina en pacientes diabéticos. Puede aumentar la concentración de carbamacepina.	Migraña. Disfunción cardiaca. Epilepsia. Insuficiencia hepática. Colestasis, elevación de aminotransferasas. Cáncer de la mama, en el hombre. Porfiria.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Akarca US. Chronic hepatitis B. A guideline to diagnosis, approach, management, and follow-up 2007. Turkish Association for the Study of Liver. *Turk J Gastroenterol* 2008;19:207-230
2. Allain JP. Occult hepatitis B virus infection. *Transfus Clin Biol* 2004;11:18-25
3. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005;9:191-211
4. Buster EH, van Erpecum KJ, Schalm SW, et al. Treatment of chronic hepatitis B virus infection - Dutch national guidelines. *Neth J Med* 2008;66:292-306
5. Calderón GM, González-Velázquez F, González-Bonilla CR, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus, hepatitis B virus, and human immunodeficiency virus in multiply transfused recipients in Mexico. *Transfusion* 2009;49:2200-2207
6. Campos RH, Mbayed VA, Pineiro Y Leone FG. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Latin America. *J Clin Virol* 2005;34:S8-S13
7. CDC. Travelers' health; yellow book. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2008. Available at <http://wwwn.cdc.gov/travel/yellowbookch4-HepB.aspx>.
8. Chan HL, Hui AY, Wong VW, et al. Long-term follow-up of peginterferon and lamivudine combination treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2005;41:1357-1364
9. Chang TT, Lai CL, Chien RN, et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1276-1282
10. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-1010
11. Chang TT, Chao YC, Kaymakoglu S, et al. Entecavir maintained virological suppression through 3 years of treatment in antiviral-naïve HBeAg(+) patients (ETV 022/901). *Hepatology* 2006;44:229^a
12. Chen ZM, Liu BQ, Boreham J, et al. Smoking and liver cancer in China: case-control comparison of 36,000 liver cancer deaths vs. 17,000 cirrhosis deaths. *Int J Cancer* 2003;107:106-112
13. Chevillotte G, Durbec JP, Gerolami A, et al. Interaction between hepatitis b virus and alcohol consumption in liver cirrhosis. An epidemiologic study. *Gastroenterology* 1983;85:141-145
14. Chu CM, Liaw YF. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with a higher risk of reactivation of hepatitis B and progression to cirrhosis than genotype B: a longitudinal study of hepatitis B e antigen-positive patients with normal aminotransferase levels at baseline. *J Hepatol* 2005;43:411-417
15. Colonna RJ, Rose R, Baldick CJ, et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. *Hepatology* 2006;44:1656-1665
16. Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003;10:298-305
17. de Franchis R, Hadengue A, Lau G, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *J Hepatol* 2003;39:53-25
18. Dehesa-Violante M, Nuñez-Nateras R. Epidemiology of hepatitis virus B and C. *Arch Med Res* 2007;38:606-611
19. Doo EC, Hoofnagle JH, Rodgers GP. NIH consensus development conference: management of Hepatitis B. Introduction. *Hepatology* 2009;49:S1-S3
20. Duong A, Mousa SA. Current status of nucleoside antivirals in chronic hepatitis B. *Drugs Today* 2009;45:751-761

21. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-242
22. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335-52
23. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39:S50-S58
24. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006;44:283-290
25. Gambarin-Gelwan M. Hepatitis B in pregnancy. *Clin Liver Dis* 2007; 11:945-963.
26. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-1129
27. Ghany MG, Doo EC. Antiviral resistance and hepatitis B therapy. *Hepatology* 2009;49:S174-S184
28. Gupta S, Singh S. Occult hepatitis B virus infection in ART-naive HIV-infected patients seen at a tertiary care centre in north India. *BMC Infect Dis* 2010 7;10:53
29. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, et al. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;32:847-851
30. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2673-2681
31. Hadziyannis S, Tassopoulos NC, Chang TT, et al. Long-term adefovir dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: Results after 5 years of therapy. *Hepatology*. 2005;42:754^a
32. 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;334:549-554
33. 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;365:123-129
34. Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576-2588
35. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-1020
36. 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;352:2682-2695
37. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97-107
38. Leung NW, Lai CL, Chang TT, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33:1527-1532
39. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009 ;136:486-495
40. Lin CS, Chang CS, Yang SS, et al. Retrospective evaluation of serum markers APRI and AST/ALT for assessing liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B and C patients with hepatocellular carcinoma. *Inter Med* 2008;47:569-575
41. Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2004;9:679-693
42. Lok AS and McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539
43. Lok AS and McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines. Chronic Hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 2009;50:1-36

44. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-2
45. Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714-1722
46. Marcellin P, Bonino F, Lau GK, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology* 2009;136:2169-2179
47. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004;351:1206-12
48. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-816
49. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part I: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005;54:1-31
50. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-33
51. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005;25:3-8
52. McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2009;3:334-342
53. Morsica G, Ancarani F, Bagaglio S, et al. Occult hepatitis B virus infection in a cohort of HIV-positive patients: correlation with hepatitis C virus coinfection, virological and immunological features. *Infection* 2009;37:455-460
54. Norder H, Couroucé AM, Coursaget P, et al. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. *Intervirology* 2004;47:289-309
55. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006;45:529-538
56. Poynard T, Morra R, Halfon P, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007;7: 40
57. Prieto M, Gómez MD, Berenguer M, et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transpl* 2001;7:51-58
58. Rein DB, Lesesne SB, O'Fallon A, Weinbaum CM. Prevalence of hepatitis B surface antigen among refugees entering the United States between 2006 and 2008. *Hepatology* 2009;51:1-4
59. Roman S, Panduro A, Aguilar-Gutierrez Y, et al. A low steady HBsAg seroprevalence is associated with a low incidence of HBV-related liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Mexico: a systematic review. *Hepatol Int* 2009;3:343-355
60. Sánchez LV, Tanaka Y, Maldonado M, et al. Difference of hepatitis B virus genotype distribution in two groups of mexican patients with different risk factors. High prevalence of genotype H and G. *Intervirology* 2007;50:9-15
61. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, et al. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000;32:300-306
62. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006;130:2039-2049
63. Song BC, Suh DJ, Lee HC, et al. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000;32:803-806
64. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, et al. National Institutes of Health consensus development conference statement: management of hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:54-512
65. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, et al. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology* 1987;92:1844-1850

66. Valdespino JL, Conde-Gonzalez C, Olaiz-Fernández G, et al. Prevalencia en México de la infección y el estado de portador de la hepatitis B en adultos. *Salud Pública Méx* [online]. 2007; 49: S404-S411
67. van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, et al. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2004;39:804-810
68. van Zonneveld M, Flink HJ, Verhey E, et al. The safety of pegylated interferon alpha-2b in the treatment of chronic hepatitis B: predictive factors for dose reduction and treatment discontinuation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1163-1171
69. Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, et al. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(-), HBeAb(+), HBIgM(-) organ donors. *Transplantation* 1995;59:230-234
70. Wai CT, Chu CJ, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology* 2002;36:1425-1430
71. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-20
72. Weiss J, Wu H, Farrenkopf B, et al. Real time TaqMan PCR detection and quantitation of HBV genotypes A-G with the use of an internal quantitation standard. *J Clin Virol* 2004;30:86-93
73. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust* 2009;190:489-492
74. Wong SN, Lok AS. Treatment of hepatitis B: who, when, and how?. *Arch Intern Med* 2006;166:9-12
75. Wong VC, Ip HM, Reesink HW, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet* 1984;1:921-926
76. World Gastroenterology Organisation Practice Guideline. Hepatitis B. September 2008
77. Yang YF, Zhao W, Xia HM, et al. Long-term efficacy of interferon alpha therapy on hepatitis B viral replication in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Antiviral Res* 2010;85:361-365
78. 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;43:S173-S181
79. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:265-272
80. Zhao H, Kurbanov F, Wan MB, et al. Genotype B and younger patient age associated with better response to low-dose therapy: a trial with pegylated/nonpegylated interferon-alpha-2b for hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B in China. *Clin Infect Dis* 2007;44:541-548

8. AGRADECIMIENTOS

El grupo de trabajo manifiesta su sincero agradecimiento a quienes hicieron posible la elaboración de esta guía, por contribuir en la planeación, la movilización de los profesionales de salud, la organización de las reuniones y talleres, la integración del grupo de trabajo, la realización del protocolo de búsqueda y la concepción del documento.

NOMBRE	CARGO/ADSCRIPCIÓN	INSTITUCIÓN
Srita. Laura Fraire Hernández	Secretaría División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE	Instituto Mexicano del Seguro Social
Srita. Alma Delia García Vidal	Secretaría División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE	Instituto Mexicano del Seguro Social
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajería División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE	Instituto Mexicano del Seguro Social
Lic. Cecilia Esquivel González	Edición División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE (Comisionada UMAE HE CMN La Raza)	Instituto Mexicano del Seguro Social
Lic. Uri Iván Chaparro Sánchez	Edición División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE (Comisionado UMAE HO CMN Siglo XXI)	Instituto Mexicano del Seguro Social

9. COMITÉ ACADÉMICO

Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad/ CUMAE
División de Excelencia Clínica
Instituto Mexicano del Seguro Social/ IMSS

Dr. Mario Madrazo Navarro	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dr. Rodolfo de Jesús Castaño Guerra	Encargado del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Carlos Martínez Murillo	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Sonia P. de Santillana Hernández	Comisionada a la División de Excelencia Clínica
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Comisionada a la División de Excelencia Clínica
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Analista Coordinador

10. DIRECTORIO

DIRECTORIO SECTORIAL Y DIRECTORIO INSTITUCIONAL

Secretaría de Salud

Dr. José Ángel Córdova Villalobos
Secretario de Salud

**Instituto Mexicano del Seguro
Social / IMSS**

Mtro. Daniel Karam Toumeh
Director General

**Instituto de Seguridad y Servicios
Sociales para los Trabajadores del
Estado / ISSSTE**

Lic. Miguel Ángel Yunes Linares
Director General

**Sistema Nacional para el Desarrollo
Integral de la Familia / DIF**

Lic. María Cecilia Landerreche Gómez Morin
Titular del organismo SNDIF

Petróleos Mexicanos / PEMEX

Dr. Jesús Federico Reyes Heróles González Garza
Director General

Secretaría de Marina

Almirante Mariano Francisco Saynez Mendoza
Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional

General Guillermo Galván Galván
Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General

Dr. Enrique Ruelas Barajas
Secretario del Consejo de Salubridad General

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Santiago Echevarría Zuno
Director de Prestaciones Médicas

Dr. Fernando José Sandoval Castellanos
Titular de la Unidad de Atención Médica

Dr. Mario Madrazo Navarro
**Coordinador de Unidades Médicas de
Alta Especialidad**

Dra. Leticia Aguilar Sánchez
Coordinadora de Áreas Médicas

11. COMITÉ NACIONAL GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dra. Maki Esther Ortiz Domínguez Subsecretaría de Innovación y Calidad	Presidenta
Dr. Mauricio Hernández Ávila Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud	Titular
Dr. Julio Sotelo Morales Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	Titular
Mtro. Salomón Chertorivski Woldenberg Comisionado Nacional de Protección Social en Salud	Titular
Dr. Jorge Manuel Sánchez González Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud	Titular
Dr. Octavio Amancio Chassin Representante del Consejo de Salubridad General	Titular
Gral. Bgda. M.C. Efrén Alberto Pichardo Reyes Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional	Titular
Contra Almirante SSN MC Miguel Ángel López Campos Director General Adjunto Interino de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México	Titular
Dr. Santiago Echevarría Zuno Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social	Titular
Dr. Carlos Tena Tamayo Director General Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	Titular
Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos	Titular
Lic. Ma. Cecilia Amerena Serna Directora General de Rehabilitación y Asistencia Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Titular
Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	Titular
Dr. Jorge E. Valdez García Director General de Calidad y Educación en Salud	Titular
Dr. Francisco Garrido Latorre Director General de Evaluación del Desempeño	Titular
Dra. Gabriela Villarreal Levy Directora General de Información en Salud	Titular
M. en A. María Luisa González Rétiz Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Titular y suplente del presidente
Dr. Franklin Libenson Violante Secretaria de Salud y Directora General del Instituto de Salud del Estado de México	Titular 2008-2009
Dr. Luis Felipe Graham Zapata Secretario de Salud del Estado de Tabasco	Titular 2008-2009
Dr. Juan Guillermo Mansur Arzola Secretario de Salud y Director General del OPD de Servicios de Salud de Tamaulipas	Titular 2008-2009
Dr. Manuel H. Ruiz de Chávez Guerrero Presidente de la Academia Nacional de Medicina	Titular
Dr. Jorge Elías Dib Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	Titular
Act. Cuauhtémoc Valdés Olmedo Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud, A.C.	Asesor Permanente
Dr. Juan Víctor Manuel Lara Vélez Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina, AC	Asesor Permanente
Mtro. Rubén Hernández Centeno Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales	Asesor Permanente
Dr. Roberto Simon Sauma Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados, A.C.	Asesor Permanente
Dr. Luis Miguel Vidal Pineda Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud, A.C.	Asesor Permanente
Dr. Esteban Hernández San Román Director de Evaluación de Tecnologías en Salud del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Secretario Técnico