

Orientación técnica: manejo y tratamiento de la infección por virus de la hepatitis B (VHB) Chile, 3^{ra} Edición. 2021

Rodrigo Zapata¹, Gabriel Mezzano^{2,3}, Alejandro Soza⁴, Fernando Gómez^{1,2}, Giannina Izquierdo^{5,6,7}, Francisco Zamora^{8,9}, María Paz Muñoz¹⁰ y Andrea Peña¹¹

¹Hepatólogo, Clínica Alemana y Facultad de Medicina/Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

²Hepatólogo, Hospital Salvador. Santiago, Chile.

³Hepatólogo, Clínica Universidad de Los Andes. Santiago, Chile.

⁴Hepatólogo, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁵Pediatra infectóloga, Hospital Exequiel González Cortés. Santiago, Chile.

⁶Pediatra infectóloga, Hospital Barros Luco. Santiago, Chile.

⁷Pediatra infectóloga, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

⁸Infectólogo adultos, Hospital Exequiel González Cortés. Santiago, Chile.

⁹Infectólogo adultos, Universidad de Santiago. Santiago, Chile.

¹⁰Gastroenteróloga infantil, Hospital Luis Calvo Mackena, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

¹¹Enfermera, Coordinadora Ministerial, Referente Nacional Programa Hepatitis B y C, Departamento de Enfermedades transmisibles. Ministerio de Salud, Chile.

Funding: No financial

funding.

Conflict of interest

disclosure: The

authors declare no

conflict of interest.

Correspondencia a:

Rodrigo Zapata MD,

rzapata@alemana.cl

1. Introducción

Este protocolo describe en forma simple y actualizada el manejo de la hepatitis B (HB) aguda, crónica y en situación especiales. Se ha considerado en su desarrollo la importancia de los cambios epidemiológicos, nomenclaturas, avances en nuevas terapias, recomendaciones de tratamiento y las metas propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2030. En particular, se hace hincapié en la importancia de la pesquisa activa de nuevos casos para perfilar esta enfermedad hacia las metas propuestas por la OMS, que refuerza la necesidad de lograr la reducción de la incidencia en un 90% y la mortalidad en un 65% para el 2030. En Chile desde el año 2010, la HB crónica es una patología GES, por lo que su atención está garantizada por ley.

2. Objetivo

Entregar un protocolo del manejo clínico del paciente con infección aguda y crónica por VHB y una orientación terapéutica en poblaciones especiales con hepatitis B.

3. Usuarios a los que está dirigido

Este documento está dirigido a los equipos tratantes, médicos y enfermeras, que atienden directamente al paciente con hepatitis B aguda y crónica. Además, permite dar una guía a los equipos externos que participan directa o indirectamente en la atención de los

pacientes, como los tecnólogos médicos, químicos farmacéuticos, matronas/es, referentes de los Servicios de Salud y tomadores de decisiones.

4. Declaración de intenciones

Este protocolo fue elaborado con la intención de establecer estándares generales de cuidado para pacientes con hepatitis B, considerando que las decisiones son individuales para cada persona y sólo pueden ser determinadas por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso. Las recomendaciones entregadas están sujetas a modificaciones conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular y según la evolución de los patrones de atención.

El actual protocolo pone a disposición a los equipos tratantes un recurso de manejo clínico.

La guía clínica GES por metodología GRADE se encuentra en desarrollo (2021-2022), por lo que existe la posibilidad que la evidencia no coincida con algún punto presentado en este protocolo. Se recomienda revisar la Guía clínica GES de Hepatitis B. (www.minsal.cl) (Tabla 1).

5. Epidemiología de la hepatitis B

La infección por virus de hepatitis B (VHB), es una de las enfermedades infecciosas más frecuentes en el mundo, con una distribución amplia y variable según áreas regionales¹. Se estima que aproximada-

Artículo Original**Tabla 1. Glosario**

Abreviatura	Descripción
ADN	Ácido desoxiribonucleico
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ALT	Alanina aminotransferasa (SGPT)
AST	Aspartato aminotransferasa (SGOT)
Anti-HBeAg	Anticuerpo anti-antígeno e virus hepatitis B
Anti-HBsAg	Anticuerpo anti- antígeno de superficie hepatitis B
Anti-HBcore total	Anticuerpo anti VHBcore total
ccc ADN	ADN Cerrado circular covalente
CV	Carga Viral
EASL	European Association for the Study of the Liver
ENO	Enfermedad de notificación obligatoria
ETV	Entecavir
GES	Garantías Explícitas en Salud
GPT	Glutamato piruvato transaminasa en suero
HBeAg	Antígeno e virus hepatitis B
HBsAg	Antígeno de superficie virus hepatitis B
HCC	Hepatocarcinoma
HD	Hemodiálisis
HBIG	Inmunoglobulina (gammaglobulina) para hepatitis B
INR	International normalized ratio
IP	Inmunoprofilaxis
ISP	Instituto de Salud Pública
LAM (3TC)	Lamivudina
PEG-IFN	Peg Interferón
PNI	Programa nacional de Inmunizaciones
RN	Recién nacido
RNI	Registro Nacional de Inmunizaciones
RPC	Reacción de polimerasa en cadena
SEREMI de Salud	Secretaría Regional Ministerial de Salud
sc	Subcutáneo
TACE	Quimioembolización transarterial
TARV	Tratamiento antiretroviral
TDF/FTC	Tenofovir/Emtricitabina
TH	Trasplante hepático
TV	Transmisión vertical
VFG	Velocidad de filtración glomerular
VHA	Virus de la hepatitis A
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VHD	Virus de la hepatitis D (Delta)
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
vo	Vía oral
YMDD	Mutación variante YMDD del VHB

mente 2 mil millones de personas en el mundo se han infectado en algún momento de su vida por el VHB, y de éstas, alrededor de 250-290 millones persisten activamente con una infección crónica (Antígeno de superficie (HBsAg) positivo por al menos 6 meses), lo cual corresponde a aproximadamente a un 3,5% de la población mundial². La mayoría de estos pacientes son portadores inactivos con baja carga viral y 75% de ellos residen en China¹.

El VHB es un virus ADN (familia hepadnavirus), de forma esférica de 42 nm de diámetro, que tiene una alta capacidad infectante y de replicación asimétrica a través de la enzima transcriptasa reversa, de un intermediario RNA en el hepatocito. Cuando el VHB infecta a una persona susceptible, el virus penetra en el hepatocito y su ADN se integra en el ADN hepatocitario transformándose en una forma de ADN covalente, circular, cerrado (ADN ccc) el cual luego se transcribe en el núcleo del hepatocito formando ARN, que posteriormente se traduce en el citoplasma formando nuevas partículas virales¹. Así el ADN ccc sirve de molde para la formación de nuevos virus que infectan nuevos hepatocitos y permanecerá en el núcleo del hepatocito hasta que éste sea destruido.

Existen al menos 10 genotipos del VHB (A-J) que se asocian a una cierta diferencia patogénica en la progresión de la enfermedad y en la respuesta a antivirales³. Los genotipos presentan una distribución geográfica regional y están definidos por una divergencia de al menos un 8% de la secuencia nucleotídica. El genotipo A predomina en Norteamérica y Europa; El B y C en Asia, y el F en América del Sur, incluido Chile (80%). Los genotipos C y D se asocian a una mayor progresión a cirrosis y hepatocarcinoma; a una menor tasa de seroconversión espontánea del Antígeno e (HBeAg) y a una mayor frecuencia de mutaciones pre-S y de promotor core que los genotipos A y B. Los genotipos A y B presentan una mejor respuesta a terapia con interferón que los otros genotipos, pero la respuesta a análogos nucleós(t)idos es comparable entre todos los diferentes genotipos y por lo mismo, en la actualidad la utilidad clínica de la determinación del genotipo del VHB se considera poco relevante y no se realiza en la práctica clínica habitual^{3,4}.

Existen países con alta prevalencia de hepatitis crónica por VHB (endemia alta) como países de Asia del Este y Central, Asia Pacífico y África Subsahariana, donde el 5-8% de la población tiene VHB adquirida predominantemente por mecanismo perinatal. En el otro extremo, existen países de baja endemia del VHB (< 2% de portación crónica de VHB), como algunos países de Europa del Oeste, Norteamérica y Sudamérica, incluido Chile, donde el mecanismo de infección es más bien transversal, mediante infección transmitida por vía sexual no protegida entre adoles-

centes y adultos, y donde en la mayoría de los casos evolucionan como infección aguda (95% casos) que se resuelve espontáneamente, siendo en no más del 2-5% como infección crónica¹⁻³.

Chile se considera un país de baja endemia con menos de 0,5% de la población como portadores crónicos. La segunda Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2009-2010, en población chilena adulta (> 15 años) demostró una seroprevalencia de HBsAg (+) de 0,15% [IC: 0,04-0,53%] siendo más frecuente en hombres (0,31% vs. mujeres 0%; p < 0,05)⁵. Un estudio de seroprevalencia de VHB en 178.509 adultos donantes de banco de sangre en Santiago Oriente (Complejo Hospital Salvador) entre 2001-2011, demostró una seroprevalencia de HBsAg (+) de 0,034% [IC 95%: 0,026%-0,043%] siendo en hombres dos veces más frecuentes que en mujeres (0,046% vs. 0,012%; p < 0,05) y aumentando progresivamente con la edad de los donantes⁶.

6. Cuadro clínico e historia natural

El VHB es un virus hepatotrópico exclusivo, no citopático/citotóxico directo, y su capacidad de daño está condicionada por una respuesta inmunológica, básicamente a través de la inmunidad celular, que intenta eliminar las células infectadas y bloquear la infección de nuevas células^{1,7}. Esto explica el hecho de que a pesar de la alta replicación viral los portadores de VHB pueden ser asintomáticos y presentar daño hepático mínimo. El mecanismo de cronicidad depende de una respuesta atenuada frente a los antígenos virales expresados en la superficie celular^{1,2}.

El espectro clínico de la infección por VHB varía si se trata de una infección aguda o crónica². En la infección aguda puede existir un cuadro subclínico poco sintomático, pasando por una hepatitis anictérica o icterica sintomática y en algunos casos (< 0,5%) presentarse como una hepatitis grave fulminante (con encefalopatía hepática e hipoprotrombinemia INR > 1,5). En la infección crónica (persistencia del VHB/HBsAg por más de 6 meses), las manifestaciones clínicas van desde un portador asintomático, a una hepatitis crónica, cirrosis o hepatocarcinoma. Durante ambas infecciones, aguda o crónica, pueden haber manifestaciones extrahepáticas⁸.

La historia natural de la infección por VHB es muy heterogénea y depende de la interacción entre factores virales, del huésped (edad de adquisición) y factores ambientales. Si la exposición y la infección aguda ocurren en el recién nacido (transmisión vertical-perinatal) o en el niño, la infección se hace crónica en la mayoría de los casos (90%); en cambio, si la infección ocurre en el adolescente o adulto inmunocompetente, la curación es casi la regla y sólo un 3-5% de los casos se hace crónico (transmisión horizontal)^{1,2}.

Durante la replicación viral se expresan varios antígenos tanto en el interior del hepatocito; en la membrana celular (HBcAg) o como partículas circulantes a la sangre (HBsAg y HBeAg). Si la respuesta inmune es eficaz se destruirán todos los hepatocitos infectados y se conseguirá la resolución de la infección. Si la respuesta inmune no es suficiente la infección se hace crónica, evolucionando hacia alguna de las 5 fases de la infección por VHB³ (Figura 1 y 2, Tabla 2).

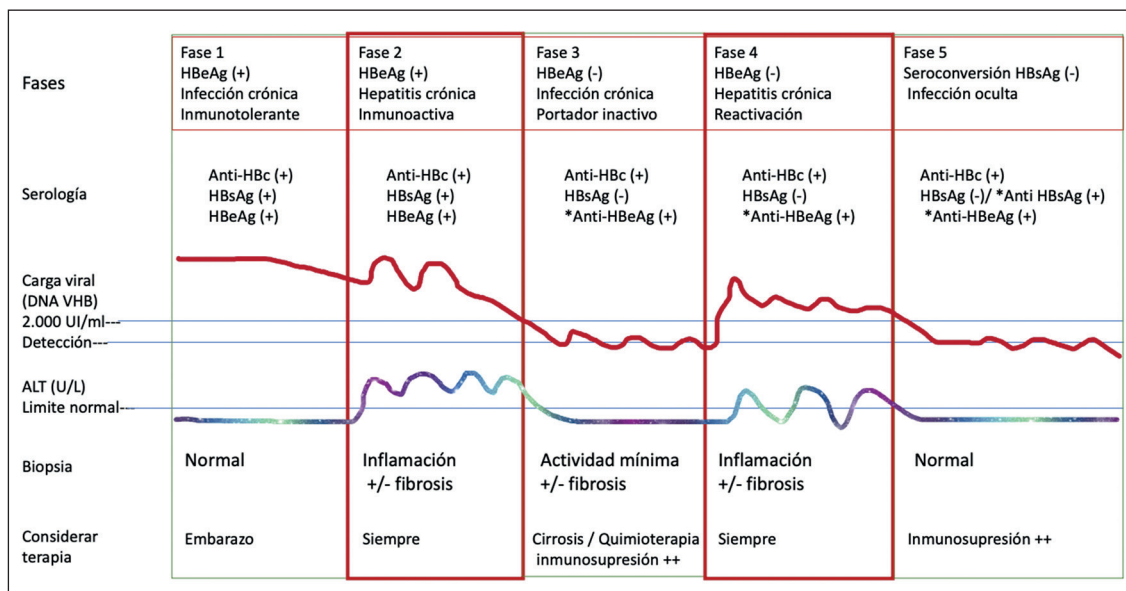


Figura 1. Historia Natural de la Hepatitis crónica por VHB⁷ según sus fases. *Los anticuerpos pueden salir (+) o (-). Fuente: Elaboración propia (Dr. R. Zapata). Adaptada⁷.

Artículo Original

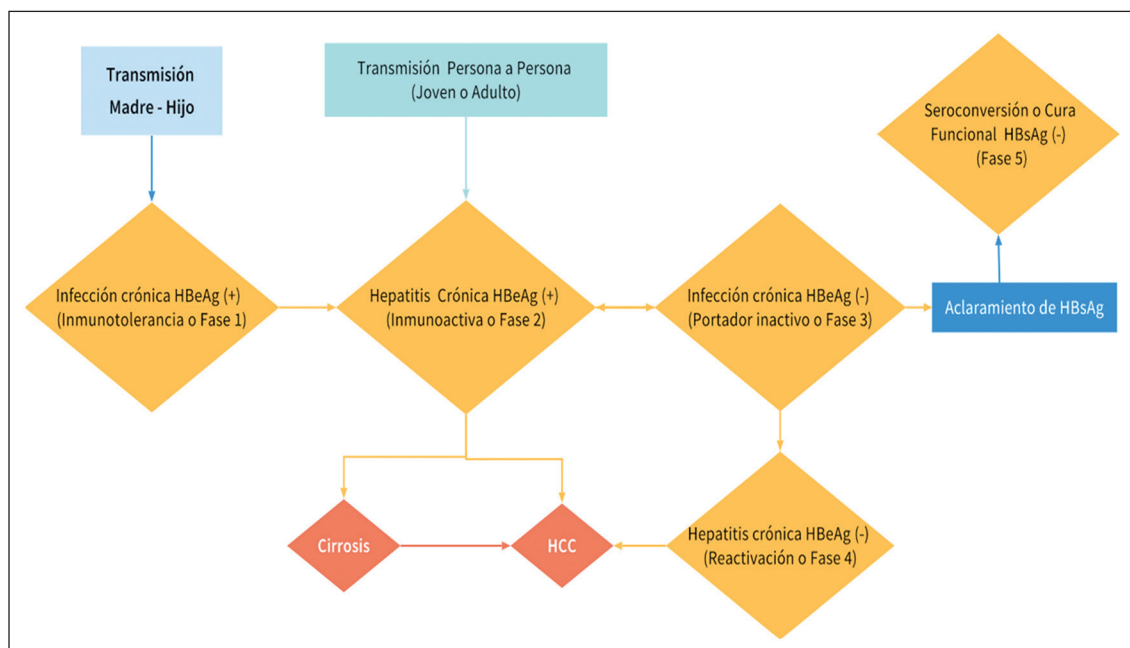


Figura 2. Historia Natural de la Hepatitis B crónica. *HBsAg: Antígeno de superficie de Hepatitis B; HBeAg: Antígeno e de Hepatitis B; HCC: Hepatocarcinoma. Fuente: Elaboración propia (Dr. R. Zapata). Adaptada de guía 2013.

La fase de infección crónica HBeAg (Hepatitis crónica HBeAg positivo, antiguamente denominada inmunotolerancia o Fase 1) se caracteriza por una alta replicación viral y HBeAg +, favorecida por una pobre respuesta inmune que explica la ausencia de daño histológico y transaminasas normales^(1,5,9,10). Su duración depende de la edad de adquisición de la infección, siendo larga en las infecciones perinatales (20-30 años) y muy breve en las infecciones contraídas en la niñez o edad adulta.

Cuando esta tolerancia inmunológica se pierde, el sistema inmune destruye los hepatocitos infectados produciendo una elevación de transaminasas, un descenso progresivo en la viremia y necro inflamación hepática (Fase inmunoactiva o hepatitis crónica HBeAg positiva [Fase 2]). Una consecuencia importante de la fase inmunoactiva es la posterior seroconversión del HBeAg (HBeAg - / Anti-HBe +), con cargas virales muy bajas o indetectables (Carga viral < 2.000 UI/mL), transaminasas normales y una estabilización de la lesión hepática (Fase 3 o de portador inactivo), que puede durar muchos años. En el 0,5-2% de los pacientes portadores inactivos anualmente se produce el aclaramiento del HBsAg (Fase 5 o cura funcional) (Figuras 1 y 2). Sin embargo, estos últimos pacientes suelen mantener ADNccc en sus hepatocitos y frente a una inmunosupresión intensa, pueden reactivarse hacia una hepatitis crónica que produce daño hepatocelular y riesgo de progresión a cirrosis y hepatocarcinoma¹⁻⁴.

Algunos de los portadores inactivos sufren una reactivación a través de una seroreversión a una hepatitis crónica HBeAg + (Fase 2), pero la mayoría de los que se reactivan lo hacen manteniendo HBeAg negativo/anti-HBe positivo (Fase 4), que puede relacionarse con mutaciones virales espontáneas o inducidas (en la región pre-core o del promotor core), o con situaciones de pérdida del control inmunológico, con el consiguiente daño hepatocelular inflamatorio y riesgo de progresión de la enfermedad hepática^{1,2} (Figuras 1 y 2). Varios estudios ya han correlacionado la presencia de una hepatitis crónica activa (tanto HBeAg positiva como HBeAg negativa), con un mayor riesgo de progresión a cirrosis y hepatocarcinoma, lo cual se correlaciona a cargas virales elevadas, hombres, pacientes > 40 años, y un mayor grado de hipertensión portal^{5,10}.

La infección por VHB condiciona una importante morbimortalidad en la población, con un significativo impacto en los sistemas de salud en el mundo. Los pacientes con hepatitis crónica por VHB no tratados, tienen aproximadamente un 15-40% de posibilidad de desarrollar daño hepático en forma de fibrosis progresiva, cirrosis, insuficiencia hepática o hepatocarcinoma. En pacientes con cirrosis compensada, la supervivencia a los 5 años es del 80-86% frente al 14-35% en pacientes con cirrosis descompensada.

Se estima que cada año fallecen en el mundo 900.000 personas debido a complicaciones de la cirrosis y/o hepatocarcinoma asociados a hepatitis

Tabla 2. Historia Natural hepatitis crónica por VHB: Fases de la enfermedad

	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4	Fase 5
Nueva terminología	Infección crónica HBeAg (+)	Hepatitis crónica HBeAg (+)	Infección crónica HBeAg (-)	Hepatitis crónica HBeAg (-)	Infección resuelta o infección oculta ("cura funcional")
Antigua terminología	Inmuno- tolerancia	Hepatitis crónica HBeAg (+) (aclaramiento inmune o inmuno-activo)	Portador inactivo (inmuno-control)	Hepatitis crónica HBeAg (-) (escape inmune)	HBsAg (-)/ Anti-HBcore (+)
HBsAg	+++	++	+	+	Negativo
Nivel HBsAg	10 ⁴⁻⁵ UI/mL	10 ³⁻⁴ UI/mL	< 1.000 UI/mL	10 ²⁻⁴ UI/mL	>10 ⁷ UI/mL
HBeAg	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
Anti-HBeAg	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
Carga viral VHB	> 10 ⁷ UI/mL	> 10 ⁴ -10 ⁷ UI/mL I/mL	< 2.000 UI/mL (en algunos casos hasta 20.000 UI/mL)	> 2.000 UI/mL	< 10 UI/mL (en > 95% casos) Pero en todos existe DNA-VHB en hepatocitos
ALT	Normal	Elevado	Normal	Elevado (persistente o intermitente)	Normal
Grado de daño histológico	No/mínimo	Moderado o severo	No	Moderado o severo	No (salvo si hay cirrosis secular)
Riesgo progresión enfermedad hepática	Bajo	Moderado a alto	No o muy leve	Moderado a alto	No (salvo si hay cirrosis secular)
Evolución	En los recién nacidos o niños permanece estable por 1-3 décadas y luego se activa en > 90% casos hepatitis crónica HBeAg (+)	Mayoría (1-20% por año) seroconvierte espontáneamente a HBeAg negativo/Anti HBeAg positivo con los años y algunos a cirrosis o HCC	2% de reactivación por año, hacia una hepatitis crónica HBeAg (+) o HBeAg (-) 0,5-2% /año aclaramiento HBsAg (Fase 5)	Riesgo de cirrosis y HCC según carga viral, genotipo y huésped	Puede reactivarse en situaciones de extrema inmunosupresión
Tratamiento antiviral	No indicado (sólo en casos muy seleccionados)	Indicado	No indicado	Indicado	No indicado, pero profilaxis en casos seleccionados (inmunosupresión potente)

Carga viral < 10 UI/mL = < 1 log UI/mL; Carga viral 2.000 UI/mL = 3,3 log 10 UI/mL = 10.000 copias/mL; Carga viral 20.000 UI/mL = 4,3 log 10 UI/mL = 100.000 copias/mL. Fuente: Elaboración propia (Dr. R. Zapata). Adaptado¹³.

crónica por VHB. Alrededor del 14% de los trasplantes hepáticos en Europa, el 5-10% en EE. UU. y el 50% en países Asiáticos, han sido a consecuencia de cirrosis o hepatocarcinoma asociados a VHB⁹. Cada año, se estima que 4 millones de personas adquieren una infección aguda por VHB en el mundo, y unas 20.000 (0,5%) pueden presentar una evolución grave o hepatitis fulminante, que puede condicionar mortalidad o necesidad de trasplante.

7. Diagnóstico

La infección crónica por VHB debe ser sospechada en personas con factores de riesgo de transmisión del virus o con historia de elevación de transaminasas y/o daño hepático. El antígeno de superficie (HBsAg) es la prueba de detección inicial y es de alta especificidad, con muy baja frecuencia de falsos positivos. Por normativa el laboratorio local que procesa la muestra

Artículo Original

es responsable de enviar una muestra cuyo resultado sea positivo al Instituto de Salud Pública para confirmación del resultado.

La infección aguda suele ser asintomática en recién nacidos y niños menores. En adultos inmunocompetentes se presenta como un cuadro clínico de hepatitis aguda (ictericia e importante elevación de transaminasas). En estos pacientes, la presencia de HBsAg junto a IgM-Anticore positivo configura el diagnóstico de hepatitis aguda por VHB.

La evaluación del paciente con infección crónica por virus de hepatitis B (persistencia de HBsAg por más de 6 meses o cirrosis HBsAg +), requiere de estudio virológico más detallado, para determinar en qué etapa de la infección se encuentra el paciente. La carga viral, el antígeno e (HBeAg), y el anticuerpo anti-antígeno e (anti-HBe) son importantes para determinar la fase de la infección en que se encuentra el paciente (Figura 1 y Tabla 1). Es importante recalcar que estos estudios corresponde solicitarlos sólo en el contexto de infección crónica, no así en hepatitis aguda.

Junto al estudio virológico en los pacientes con infección crónica, corresponde hacer una historia clínica y examen físico completo orientado al estudio de enfermedades hepáticas crónicas, incluyendo búsqueda de manifestaciones extra-hepáticas del VHB. Los exámenes de laboratorio, tanto bioquímicos como hematológicos, las imágenes y el estudio de elastografía y biopsia (en los casos que corresponda), son parte del estudio diagnóstico inicial.

El concepto de infección crónica se diferencia de la hepatitis crónica por VHB, pues en esta última entidad debe existir actividad inflamatoria, usualmente representada por elevación de transaminasas y/o demostración histológica (Figura 1 y Tabla 1).

Un porcentaje de pacientes no es posible categorizarlos en un tiempo, por lo tanto, el seguimiento en particular de transaminasas y carga viral es muy relevante para diferenciar la infección de la hepatitis crónica. Tampoco se debe olvidar que algunos pacientes pueden tener asociación a otras etiologías de daño hepático como el alcohol, enfermedad grasa metabólica o coinfección viral.

8. Prevención

Como se mencionó previamente la infección por el VHB y VHC es responsable de más de 1,4 millones de muertes al año, situándose junto con la malaria, el VIH y la tuberculosis, dentro de las 4 mayores causas de mortalidad infecciosa en el mundo¹⁰.

Las tasas de diagnóstico real de hepatitis B son aún bajas, del orden de 8% en el mundo, y por ende muchos pacientes aún no han sido diagnosticados.

Por lo anterior, la Organización Mundial de la Salud ha propuesto un plan de eliminación de las hepatitis virales para el 2030¹¹. Esta estrategia incluye 4 pilares clave¹²:

- 1) Tamizaje de mujeres embarazadas.
- 2) Vacunación de infantes al momento de nacer.
- 3) Vacunación de niños y adolescentes no vacunados previamente.
- 4) Vacunación de adultos con riesgo de adquirir la infección por VHB.

8.1. Tamizaje de hepatitis B

El tamizaje de VHB tiene como objetivo la reducción de la morbilidad y mortalidad hepática relacionada a esta infección viral. Existen diversas barreras al tamizaje que deben ser superadas, las que incluyen barreras relacionadas al paciente (falta de información, barreras culturales y miedo a la estigmatización), barreras del personal de salud (dificultades de comunicación y lenguaje) y barreras del sistema de salud (dificultad al acceso al sistema).

Existe consenso¹³ en recomendar tamizaje a los siguientes grupos (Tabla 3):

- Poblaciones pertenecientes a regiones geográficas con alta prevalencia de infección por VHB.
- Personas con alto riesgo de adquirir la infección por VHB.
- Personas con alto riesgo de transmitir la infección.
- Personas con riesgo de reactivación de la infección por hepatitis B (ver sección "Terapia inmunosupresora y hepatitis B").

La prevalencia de infección por hepatitis B en embarazadas no es mayor en comparación a la población general (excepto en aquellas que pertenecen a grupos vulnerables de mayor riesgo), pero la racionalidad de su búsqueda está en que hay posibilidad de evitar la transmisión al recién nacido mediante la inmunoprofilaxis: la vacuna y la inmunoglobulina para hepatitis B (HBIG), además de terapia antiviral en el tercer trimestre del embarazo en algunos casos (ver "Hepatitis B en embarazo y recién nacido").

En población migrante, la recomendación de tamizaje de población proveniente de países con prevalencia poblacional mayor o igual a 2% es alta¹⁴⁻¹⁶. En Chile se ha demostrado que la prevalencia en ciertas poblaciones migrantes es similar a la de su país de origen¹⁷.

8.2. Vacuna contra la hepatitis B

La vacuna contra la hepatitis B antes de la exposición a la infección ha demostrado ser la estrategia óptima de prevención de la morbi-mortalidad por VHB. La Organización Mundial de la Salud recomienda la vacunación universal a los recién nacidos, con la primera dosis al momento de nacer, lo que en largo

Tabla 3. Indicación de tamizaje de infección por VHB por grupos de riesgo

Indicación	Grupo	Examen	Indicación de vacuna
Poblaciones de alta prevalencia	Personas nacidas en países con prevalencia $\geq 2\%$ (ej. China, Corea, Haití)	HBsAg, anti-HBc total	Sí
	Hijos de inmigrantes de regiones de alta prevalencia que no hayan sido vacunados al nacer	HBsAg, anti-HBc total	Sí
	Personas con aminotransferasas elevadas	HBsAg, anti-HBc total	Sí
Personas con alto riesgo de adquirir la infección	Usuarios de drogas intravenosas	HBsAg, anti-HBc total	Sí
	Hombres que tienen sexo con hombres	HBsAg, anti-HBc total	Sí
	Niños nacidos de madres con HBsAg (+)	HBsAg, anti-HBc total	Sí
	Personas en hemodiálisis	HBsAg, anti-HBc total	Sí
	Contacto sexual, personas que viven bajo el mismo techo y personas que comparten jeringas con una persona HBsAg (+)	HBsAg, anti-HBc total	Sí
	Personas con VHC (+) o VIH (+)	HBsAg, anti-HBc total	Sí
	Víctimas de violencia sexual	HBsAg, anti-HBc total	Sí
	Población privada de libertad	HBsAg, anti-HBc total	Sí
Personas con alto riesgo de transmitir la infección	Mujeres embarazadas	HBsAg	No
	Donantes de productos sanguíneos y órganos	HBsAg	No

*Uso de anti-HBc total según disponibilidad en la red. Fuente: Elaboración propia (Dr. A. Soza). Adaptación¹².

plazo podría permitir la erradicación de esta enfermedad. En Chile, el Programa Nacional de Inmunización (PNI) inició la vacunación del recién nacido el año 2019, la que continúa con el esquema habitual en 2, 4, 6 y 18 meses de vida¹.

La vacuna habitualmente utilizada, basada en antígeno de superficie recombinante producido en levaduras, es altamente segura y produce una tasa de protección (desarrollo de anti-HBs >10 mUI/mL) $> 90\%$ de los adultos vacunados. La tasa de protección disminuye con la edad, obesidad, tabaquismo y presencia de enfermedades crónicas¹⁸. El esquema habitual de vacunación es de tres dosis: 0, 1 y 6 meses.

Existen vacunas con nuevos adyuvantes inmunostimuladores como la Hep-CpG, que ha demostrado mayores tasas de protección, en particular en grupos de menor respuesta, con sólo 2 dosis¹⁹.

La vacuna contra la hepatitis B está indicada en adultos sin evidencia de infección pasada que tengan riesgo alto de infección de hepatitis B (Tabla 4)^{12,20,21}. La obtención de serología pre-vacunación no debiera ser una barrera para el inicio de la vacunación; la primera dosis de la vacuna puede administrarse al mismo tiempo de la obtención de la serología.

¹Ministerio de Salud. Departamento de Inmunizaciones. "Lineamientos Técnicos operativos: Vacuna contra el virus de la Hepatitis B en el recién nacido. 2019."

9. Evaluación inicial y seguimiento del paciente con VHB crónico

La evaluación inicial de un paciente con infección crónica por VHB requiere de una completa historia clínica, examen físico, evaluación de la actividad, severidad y marcadores de la enfermedad por infección por VHB (Tabla 1)^{4,22}. La detección de HBeAg y anti-HBeAg permiten determinar la fase de la infección crónica. La medición de carga viral es esencial para el diagnóstico, determinar la fase de la infección, la decisión de iniciar tratamiento y seguimiento. Se deben descartar de manera sistemática la presencia de otras comorbilidades (VIH, VHC, Hepatitis autoinmune, esteatohepatitis no alcohólica e ingesta de alcohol). La medición de anticuerpos anti VHA es útil para recomendar la necesidad de vacunación.

De manera adicional debe existir consejería y tamizaje de los familiares de primer grado y parejas sexuales (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) además de vacunación si son negativos para estos marcadores (ver capítulo tamizaje y vacunas).

La severidad de la enfermedad hepática permite determinar la necesidad de tratamiento y de tamizaje para hepatocarcinoma. Esto debe ser definido con las pruebas hepáticas (GOT, GPT, Fa, GGT, Tiempo protrombina, albúmina) y el hemograma; además de la ecografía hepática en todos los pacientes.

Artículo Original**Tabla 4. Recomendaciones de vacunación contra hepatitis B**

Grupo	Comentarios
No requieren serología pre-vacunación	
Infantes (< 1 año)	Administrar 1ª dosis antes de las 24 h del parto en hijos con madre HBsAg negativo En hijos con madre HBsAg positivo: - Administrar 1ª dosis antes de las 12 h del parto - Se recomienda serología post-vacunación entre los 9 y 12 meses de edad
Niños y adolescentes < 19 años	Se recomienda la vacunación de niños y adolescentes que no recibieron vacuna en la infancia (o status desconocido) (“catch up”)
Personas que viajan a países de alta prevalencia de VHB (> 2%)	Evaluar profilaxis de otras enfermedades de alta prevalencia en el país de destino
Personal de salud con riesgo de contacto con sangre o fluidos corporales	Aumento de riesgo por exposición a sangre o fluidos
Adultos de 19 a 59 años con diabetes mellitus	Los pacientes con diabetes tienen mayor prevalencia de infección por VHB y mayor mortalidad
Se recomienda realizar serología pre-vacunación	
Niños nacidos de madres con HBsAg (+)	Ver sección de “Hepatitis B en embarazo y recién nacido”
Inmigrantes provenientes de países con prevalencia $\geq 2\%$	Por ejemplo: China, Corea, Haití, población originaria región Amazonía
Hijos de inmigrantes de regiones de alta prevalencia	Que no hayan recibido vacuna en la infancia
Usuarios de drogas intravenosas	Mayor riesgo de exposición por sangre o mucosas
Personas con múltiples parejas sexuales o en evaluación por enfermedades de transmisión sexual	Mayor riesgo de transmisión por vía sexual
Hombres que tienen sexo con hombres	Mayor riesgo de exposición sexual
Contacto sexual, personas que viven bajo el mismo techo y personas que comparten jeringas con una persona HBsAg (+)	Se recomienda serología post-vacuna en contactos sexuales de pacientes HBsAg (+)
Víctimas de violencia sexual	
Personas privadas de libertad	
Personas en hemodiálisis, diálisis peritoneal y pre-diálisis	
Candidatos a trasplante de órganos sólidos, personas que van a recibir inmunosupresión	Ver sección “Terapia inmunosupresora y hepatitis B”
Personas con VIH	Se recomienda serología post-vacuna
Personas con VHC	Riesgo de reactivación de hepatitis B con terapia antiviral Progresión más rápida si hay coinfección con VHB Ver sección “Coinfección con hepatitis C y Delta”
Personas con enfermedades hepáticas crónicas	La hepatitis B aumenta el riesgo de progresión de la enfermedad hepática crónica

Fuente: Elaboración propia (Dr. A. Soza). Adaptada^{12, 20, 21}.

La posibilidad de métodos no invasivos (elastografía) o invasivos (biopsia hepática) debe ser reservado para casos en que los otros marcadores no sean concluyentes. Los valores de corte diagnóstico en la elastografía hepática en pacientes con hepatitis crónica por VHB han sido variables en la literatura, pero en general se considera: < 6,2 kPa (ausencia de fibrosis); 6,2-9,4 kPa (área gris); 9,4-13,1 kPa (fibrosis significativa) y > 13,1 (cirrosis). Los valores de la elastometría aumentan en pacientes con marcada

inflamación hepática asociados a una elevación relevante de ALT > 5 veces^{23,24}.

El uso de biomarcadores como el APRI y FIB-4 no se consideran adecuados para su uso rutinario en la hepatitis crónica por VHB, por resultados muy variables en la literatura.

La biopsia hepática puede ser útil en los casos con patologías asociadas (hígado graso, autoinmunidad, etc.) para valorar la relevancia de cada componente etiológico y en los casos en que exista duda del grado

de daño hepatocelular, especialmente en pacientes con elastografía en el “área gris”²⁵.

Los pacientes no candidatos a tratamiento antiviral deben ser monitoreados periódicamente con ALT/GPT, carga viral de VHB y métodos no invasivos de fibrosis.

Pacientes con HBeAg positivo y transaminasas normales, sin indicación de tratamiento deben ser monitorizados cada 6 meses.

Los pacientes con HBeAg negativo y carga VHB < 2.000 UI/mL, pueden ser evaluados cada 6-12 meses.

Pacientes con HBeAg negativo y carga VHB > 2.000 UI/mL que no tienen indicación de tratamiento deben ser monitoreados cada 3 meses el primer año y luego espaciar a 6 meses en adelante.

El screening de hepatocarcinoma se debe realizar con ecografía abdominal y alfafetoproteína cada 6 meses en los siguientes grupos de riesgo:

- HBsAg positivo con cirrosis.
- HBeAg positivo y antecedente familiar de HCC.
- HBeAg positivo en provenientes de Asia o afroamericanos > 40 años.
- Niños y adolescentes con fibrosis F3.

10. Manejo e indicación de tratamiento

El tratamiento de la infección crónica por el VHB tiene como objetivo la remisión bioquímica, la supresión virológica y la mejoría histológica, para prevenir la progresión de la enfermedad hepática y el hepatocarcinoma^{4,22,25-27}.

Dado que el VHB integra su ADN viral en el genoma del hepatocito, la curación viral suele no ser posible. El mejor resultado viral que se puede lograr en la actualidad es el aclaramiento sostenido del antígeno de superficie (HBsAg) o “cura funcional”²⁵. Esta respuesta, se logra en un pequeño porcentaje de los pacientes (< 10% a 10-20 años) dependiendo del paciente, su estado inmunitario y la terapia utilizada. La “cura funcional” se correlaciona con estabilización y/o regresión del daño histológico, prevención de complicaciones y reducción del riesgo de hepatocarcinoma (Tabla 5).

Otro objetivo potencial (más factible), es lograr la “cura parcial” que corresponde a lograr en los pacientes HBeAg positivos (en Fase 2 pasen a Fase 3), es decir que logren la negativización persistente del antígeno e (HBeAg) con formación de anticuerpos anti-HBe, normalización de transaminasas y negativización de la carga viral, lo cual implica una baja replicación viral, menor progresión a cirrosis y hepatocarcinoma^{4,22}. Esta respuesta de “cura parcial” se logra en el 80-90% de los casos con el uso crónico de potentes antivirales orales como el ETV o TDF.

Otras medidas generales relevantes en el paciente con hepatitis crónica por VHB son: evitar el consumo excesivo de alcohol, hábitos de vida saludables (reducción de peso en caso de sobrepeso, ejercicios, dieta saludable), descartar otras comorbilidades (VHC, VIH, sobrecarga de fierro, hígado graso, etc.) que pueden alterar las pruebas hepáticas y contribuir a la progresión de la enfermedad hepática. Además debe prevenirse el contagio del virus a otras personas a través de un programa de control de contactos sexuales (parejas), vacunación de parejas seronegativas, uso de métodos de barrera sexual con sus parejas y tests de banco de sangre^{22,25}. En Chile desde el año 1996 se realiza el tamizaje a todo producto sanguíneo y sus derivados para las enfermedades transmisibles por sangre.

El tratamiento de la hepatitis crónica por VHB se ha realizado en base a diferentes fármacos cuyo objetivo es reducir la replicación viral e incluye^{4,22,28} (Tablas 4 y 5):

- **Interferones:** proteínas naturales con mecanismos de acción antiviral directa (al inhibir la síntesis de DNA y activar enzimas antivirales) e indirectos como activadores del sistema inmune celular contra hepatocitos infectados con el VHB. Se han aprobado para VHB el interferón estándar alfa 2 b (convencional) y el interferón pegilado alfa (2 a y 2 b). Son inyectables y requieren un uso prolongado de un año, con muchos efectos colaterales. El uso de Peg- interferón alfa-2^a (180 mcg), se administra por vía subcutánea 1 vez a la semana por 48 semanas, logrando en pacientes con hepatitis crónica HBeAg (+) una tasa de seroconversión a anti-HBeAg de 32-36%, negativización del ADN viral de 14% y cura funcional de hasta un 10% (HBsAg negativo); y en los pacientes HBeAg (-) una tasa de negativización del ADN viral de 19-20% y 4% de cura funcional (HBsAg negativo). Esta terapia se recomendaría especialmente por su mayor respuesta viral en pacientes jóvenes, con predominio en mujeres, con genotipo del VHB tipo A y B, con baja carga viral (< 9 log copias) y transaminasas persistentemente muy altas. En pacientes con cirrosis descompensada está contraindicado el uso de interferón, y se debe manejar con antivirales orales.

En la actualidad su uso se ha ido abandonando debido a un tema práctico, que es el retiro de estas drogas por parte de los fabricantes.

- **Análogos nucleósidos:** Lamivudina, Telbivudina y Entecavir. Inhiben los 3 pasos de la replicación viral: ADN polimerasa, transcripción reversa y síntesis de la hebra positiva ADN viral. Por consideraciones de resistencia viral, actualmente se recomienda de este grupo sólo el ETV.

Artículo Original

Tabla 5. Resultados clínicos, bioquímicos y virales de terapias usados en la infección crónica por VHB.

Variable	Peg-IF alfa 2a	Entecavir	Tenofovir disoproxil	Tenofovir alafenamida
Dosis	180 ug /sem	0,5 mg/día en naïve y 1 mg/día en previamente tratados	300 mg/día	25 mg/día
Vía	Subcutánea	Oral	Oral	Oral
Duración tto				
- HBeAg (+)	48 sems	Años	Años	Años
- HBeAg (-)	48 sems	Años	Años	Años
Terapia antiviral por:	48 sems	48 y 96 sems	48 y 96 sems	48 y 96 sems
En: HBeAg (+)				
HVB-DNA < 29 UI/mL	14%	67% y 80%	67% y 75%	64% y 73%
Normalización ALT	41%	68% y 84%	67% y 68%	73% y 75%
Seroconversión a Anti-HBeAg	32%	21% y 31 %	21% y 22%	10% y 10%
Pérdida HBsAg	3%	2% y 5,1%	0,3% y 1%	0,7% y 1%
En: HBeAg (-)				
HVB-DNA < 29 UI/mL	19%	90% y 94%	93% y 91%	94% y 90%
Normalización ALT	59%	78% y 89%	75% y 71%	83% y 81%
Pérdida HBsAg	4%	0% y 0%	0% y 0%	0% y 0,4%
Efectos adversos	Frecuentes: 1/3 pacientes requiere reducir dosis y 5-10% suspender. Fatiga, depresión, fiebre, mielosupresión, hipotiroidismo, descompensación hepática, artralgias, cefalea	Infrecuente: Acidosis láctica, cefalea, fatiga, mareos, náuseas, dolor abdominal. Discontinuación terapia en 1-2% casos	Infrecuente: Deterioro función renal, osteomalacia, hipofosfatemia, náuseas, cefalea, artralgias. Discontinuación en < 1% casos	Infrecuente: Cefalea, náuseas, fatigabilidad, artralgias, aumento LDL y triglicéridos
Ajuste dosis en insuficiencia renal	No	Si	Si	No
Uso en embarazo	No (Categoría C)	No (Categoría C)	Si (Categoría B)	Si (Categoría B)
Uso en niños	Sí (> 3 años)	Sí (> 2 años)	Sí (> 12 años)	Sí (> 12 años)
Resistencias	No	1,2% a 7 años de terapia	0% a 9 años de terapia	0% a 96 semanas de terapia
Aclaramiento de HBsAg	Hasta 10%	2.5% a 7 años de terapia	11,8% en HBeAg (+) y 1,3% en HBeAg (-), a 7 años de tratamiento	0,7% en HBeAg (+), y 0% en HBeAg (-) a 1 año

La medida ideal de supresión viral de ADN-VHB es una carga viral por COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV test, v 2.0: negativo (LLOD 6 UI/ML; LLOQ 10 UI/mL o 1 log 10 UI/mL). Fuente: Elaboración propia (Dr. R. Zapata). Adaptado.

- **Análogos nucleótidos:** Adefovir dipivoxil y Tenofovir disoproxil fumarato. Inhiben el ADN polimerasa y transcripción reversa. Por consideraciones de resistencia viral, se recomienda de este grupo sólo el Tenofovir disoproxil (TDF) y el tenofovir alafenamida (TAF) (profarmaco fosfonamidato de tenofovir).
 - **Más recientemente:** vacunas terapéuticas, inhibidores de la entrada del VHB al hepatocito y terapias combinadas que están siendo ensayadas con resultados prometedores.
- En la actualidad los fármacos de elección debido a su mayor eficacia, tolerancia y perfil de resistencia

favorable en pacientes con hepatitis crónica por VHB, tanto HBeAg-positivo como HBeAg-negativo^{4,22,25,28} son el ETV, TDF y TAF (Tabla 4).

Los análogos nucleós(t)idos tienen estructuras similares a los nucleós(t)idos naturales los que pueden inhibir mínimamente la polimerasa mitocondrial humana, y por ende podrían producir en casos muy inhabituales, toxicidad mitocondrial que se puede manifestar como alteraciones hematológicas, poli-neuropatía periférica, miopatía esquelética y cardíaca, pancreatitis, falla hepática y lactacidosis. Dado su eliminación renal, las dosis de ETV y TDF deben ser ajustadas cuando el filtrado glomerular estimado es < 50 mL/minuto; mientras que no es necesario este ajuste de dosis con el uso de TAF (Tabla 5).

La mayoría de las guías de sociedades científicas mundiales (AASLD, EASL, APASL, ALEH, OMS) recomiendan iniciar el tratamiento antiviral en pacientes con infección crónica por VHB basados en 3 criterios^{16,17}:

- Grado y nivel de alteración persistente de pruebas hepáticas (ALT).
- Gravedad del daño hepático: histológico y/o de imágenes (fibrosis y necroinflamación).
- Nivel de la carga viral del VHB.

En base a estas consideraciones y al escenario clínico y con ciertas diferencias según sociedades científicas, parece razonable iniciar terapia antiviral en pacientes con VHB con^{4,22,25,27,28} (Figura 1):

- Hepatitis crónica por VHB (HBeAg (+) o (-)): con transaminitis persistente (ALT > 1.1 veces sobre lo normal con carga viral VHB > 2.000 UI/mL, independiente de la histología.
- Hepatitis crónica por VHB (HBeAg (+) o (-)) con necroinflamación y/ o fibrosis relevante en la biopsia hepática y niveles de carga viral VHB > 2.000 UI/mL.
- Hepatitis crónica por VHB (HBeAg (+) o (-)) con manifestaciones extrahepáticas.
- Hepatitis crónica por VHB con cirrosis hepática secundaria compensada o descompensada (HBeAg (+) o (-)), confirmada por histología y/o imágenes, sin importar la carga viral (carga viral + o -).
- Otras situaciones particulares:
 - Hepatitis crónica por VHB (HBeAg (+) o (-)), previo al uso de inmunosupresores potentes (Rituximab, trasplante de médula ósea, etc.).
 - Hepatitis crónica por VHB (HBeAg (+) o (-)), con antecedentes familiares de hepatocarcinoma o cirrosis.
 - Hepatitis crónica por VHB HBeAg (+), de > 30 años, con alta carga viral (> 2 millones UI/mL).
 - Hepatitis aguda por VHB: grave (INR >1,5) y fulminante (INR > 1,5 con encefalopatía hepática).

La guía AASLD hace una distinción en los pacientes con hepatitis crónica por VHB en términos de la indicación de tratamiento antiviral, según tengan HBeAg positivo (iniciar terapia con carga viral > 20.000 UI/mL) o HBeAg negativo (iniciar terapia con carga viral > 2.000 UI/mL)¹⁰. Sin embargo actualmente muchas de las guías de manejo VHB no hacen distinción entre hepatitis crónica HBeAg positiva o negativa, pues ambas se asocian a riesgo de progresión de enfermedad y requieren terapia^{27,28}.

Aún a pesar del seguimiento estricto de indicaciones de tratamiento antiviral por estas guías, hasta el 20-30% de los pacientes que “no” tenían indicación de tratamiento antiviral, han demostrado que evolucionan hacia la cirrosis y al hepatocarcinoma^{29,30}. Por ello, más recientemente se ha definido un “**área gris**” (2020) que identifica a pacientes que están en riesgo de evolucionar a cirrosis y hepatocarcinoma, y que debiese considerar el tratamiento antiviral:

- Pacientes con hepatitis crónica por virus B con carga viral < 2.000 UI/mL con ALT > a lo normal.
- Pacientes con hepatitis crónica por VHB con carga viral > 2.000 UI/mL con ALT normal.

Estas consideraciones han hecho que algunos comités de expertos y guías internacionales recomienden el tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis crónica por VHB con ALT > a lo normal y/o con carga viral > 2.000 UI/mL, sin importar si son HBeAg positivo o negativo y sin considerar el nivel de inflamación o fibrosis en el hígado, evitando biopsias innecesarias.

Considerando que en Chile el mecanismo principal de contagio de HB es vía horizontal en jóvenes y por vía sexual en adultos, la hepatitis crónica en fase I o de inmunotolerancia, es muy infrecuente.

Algunas recomendaciones generales basadas en la evidencia:

- Respecto a la duración del tratamiento con análogos nucleós(t)idos, en general se considera un tratamiento de duración indefinida. Si se logra la curación funcional (negativización repetida del HBsAg durante el tratamiento), la suspensión del medicamento es segura y recomendada (B1).
- En los pacientes con hepatitis crónica por VHB con HBeAg positivo, el tratamiento puede ser interrumpido antes de la negativización del HBsAg, sólo en pacientes con seroconversión del HBeAg confirmada en dos determinaciones repetidas separadas entre ellas por 3-6 meses y tras una terapia de consolidación de al menos un año (B2).
- En pacientes con hepatitis crónica por VHB con HBeAg negativo, el tratamiento puede ser interrumpido antes de la negativización del HBsAg, sólo en los pacientes sin fibrosis avanzada o cirro-

Artículo Original

- sis al comienzo del tratamiento, con respuesta virológica mantenida (CV negativa) durante al menos 3 años, y una vez alcanzado un nivel cuantitativo de HBsAg < 100 UI/mL, siempre que los pacientes estén dispuestos a un seguimiento muy estricto después de interrumpir el medicamento (C2).
- Los pacientes que desarrollan enfermedad renal durante el tratamiento con TDF deben ser cambiados a ETV adaptado a función renal, o a TAF que no requiere ajuste renal (A1).
 - Con las terapias actuales con nucleós(t)idos orales, la causa más frecuente de rebote virológico es la falta de adherencia a terapia y es lo primero que se debe analizar y discutir con el paciente. En pacientes con respuesta virológica parcial debe evaluarse la cinética de carga viral tras las 48 semanas, y si la carga viral sigue en descenso debe mantenerse el fármaco, pero si no hay descenso de carga viral debe considerarse el cambio a otro análogo o indicar terapia dual (ETV + TDF o TAF) (B2).
 - En pacientes que desarrollan resistencia a ETV se recomienda cambiar TDF o TAF (A1).
 - No se ha descrito resistencias a TDF cuando se utiliza como rescate en pacientes VHB con resistencias previas a otros análogos. La monoterapia con TDF ha demostrado ser eficaz en pacientes con resistencias previas a LAM, adefovir o ETV o con resistencias múltiples. En un caso hipotético de resistencia a TDF, se recomienda cambiar a ETV o agregar ETV si hay uso previo de LAM (C2).
 - Al iniciar el tratamiento con análogos lo ideal es control de exámenes (pruebas hepáticas, hemograma, carga viral y de HBeAg en caso de ser una hepatitis crónica con HBeAg positiva) cada 3-6 meses hasta lograr una carga viral indetectable, y luego cada 6-12 meses. Además controlar periódicamente la función renal (creatinina), fosfato sérico y CPK total³¹.
 - La cuantificación de HBsAg es particularmente útil en pacientes con hepatitis crónica HBeAg y se recomienda realizar una vez al año, pues permite predecir (en caso de caída importante nivel HBsAg), la pérdida del HBeAg y mayores posibilidades de aclaramiento HBsAg (B1).
 - Los pacientes con cirrosis causada por el VHB (HBsAg +) tienen indicación de evaluación y tratamiento antiviral oral indefinido, y deben permanecer en vigilancia de hepatocarcinoma con ecografía 2 veces al año (B1). En aquellos con cirrosis descompensada además debe derivarse, en caso de no haber contraindicaciones, a una unidad de trasplante hepático. Debe descartarse en forma periódica potenciales efectos adversos al uso de análogos incluyendo la insuficiencia renal y la acidosis láctica (A1).
- Las definiciones de respuesta/recaída bioquímica, clínica y virológica se pueden apreciar en la Tabla 6 (Figuras 3 y 4).

Tabla 6. Terminología relacionadas a la respuesta a terapia antiviral y resistencia a nucleós(t)idos orales previos

Término	Definición
Recaída virológica intratratamiento con análogos (“ <i>virological breakthrough</i> ”) o falla a tratamiento secundaria	Aumento en la CV-VHB de > 1 log ₁₀ IU/mL (10 veces) intratratamiento continuado y adherente, en relación a la carga viral más baja (nadir) observada en un paciente que inicialmente presentó supresión viral. Debe confirmarse con 2ª medición con un mes de diferencia. Se asocia generalmente a selección de resistencia viral o a mala adherencia. Precede el rebote bioquímico. Es muy poco frecuente
Respuesta virológica completa con análogos	Negativización de la CV (indetectables) durante el tratamiento mediante técnica sensible (con límite de detección de 10 UI/mL)
Respuesta virológica sostenida tras tratamiento con análogos	CV < 2.000 UI/mL durante al menos 1 año tras la interrupción del tratamiento
Respuesta bioquímica	Normalización de ALT intratratamiento o post-tratamiento, con varias determinaciones consecutivas (< 40 UI/mL)
Respuesta virológica parcial con análogos	Disminución de > 1 log ₁₀ UI/mL de la CV VHB, pero con carga aún detectable a los 12 meses de tratamiento antiviral en un paciente adherente
Recaída virológica tras interrupción del tratamiento	CV VHB > 2.000 UI/mL tras la interrupción del tratamiento
Recaída clínica/bioquímica tras interrupción del tratamiento	CV VHB > 2.000 UI/mL asociado a elevación de ALT > 2 veces lo normal. Se considera reiniciar terapia antiviral si ambos criterios se mantienen > 6 meses. Se considera una recaída grave cuando ALT > 10 veces lo normal y bilirrubina directa > 1,5 mg/dl o INR aumenta > 0,5 el valor inicial y requiere reiniciar de inmediato terapia antiviral oral

Fuente: Elaboración propia (Dr. R. Zapata). Adaptado.

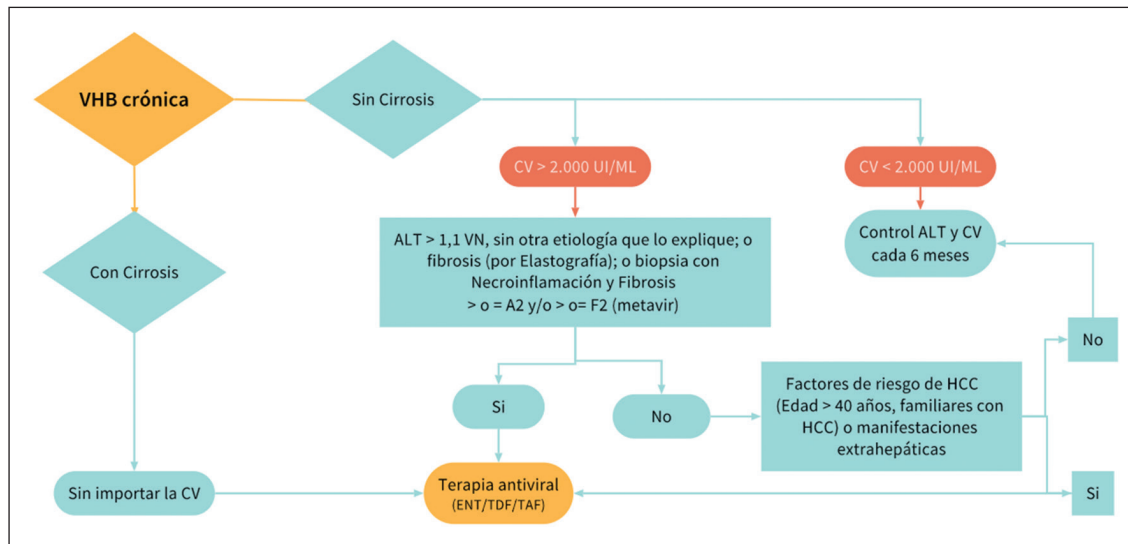


Figura 3. Algoritmo de terapia de mono infectados con VHB crónica HBeAg (+) y (-). *VHB: Virus hepatitis B; ALT: Alanina aminotransferasa o SGPT; CV: Carga viral; V: valor normal; HCC: Hepatocarcinoma; ENT: Entecavir; TDF: Tenofovir; TAF: Tenofovir Alafenamida. HBeAg: Antígeno e de Hepatitis B; HCC: Hepatocarcinoma. Fuente: Elaboración propia (Dr. R. Zapata).

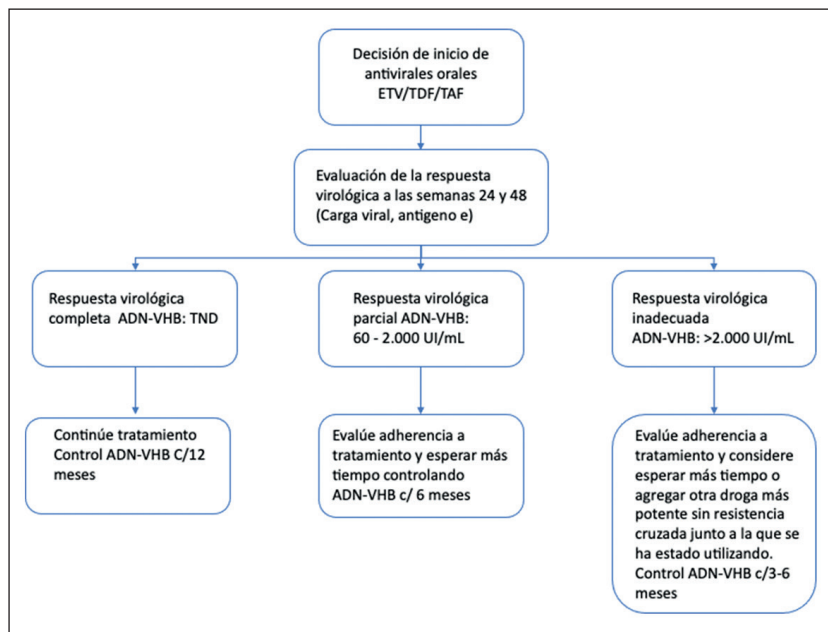


Figura 4. Algoritmo de seguimiento pacientes en tratamiento de hepatitis B crónica. Fuente: Elaboración propia, Adaptado Guía 2013.

11. Poblaciones especiales

11.1. Embarazadas, parto y recién nacidos

11.1.2. Prevención de transmisión vertical de Hepatitis B

La hepatitis B durante el embarazo tiene implicancias para el binomio madre-hijo, debido a las consecuencias que tiene el embarazo sobre el curso de la enfermedad y también al riesgo de transmisión de la infección al recién nacido (RN). Como se menciona

en el capítulo de tamizaje, se recomienda el screening de HBsAg a todas las mujeres embarazadas independiente de la presencia de factores de riesgo^{32,33}.

Los pilares en la prevención de la transmisión vertical de hepatitis B son:

- Tamizaje de HBsAg durante el embarazo.
- Seguimiento clínico y evaluación de necesidad de tratamiento de la embarazada.
- Administración de inmunoprofilaxis en el RN.
- Inmunización programática y seguimiento del lactante.

Artículo Original

Toda embarazada con infección por VHB, debe ser controlada por especialista entre las 24 y 28 semanas de gestación, con el objetivo de solicitar CV-VHB, HBeAg, transaminasas y evaluación de hepatopatía. La infección en el RN se relaciona a la presencia de HBeAg (+) y a una elevada carga viral materna³⁴⁻³⁶, siendo más probable cuando las cifras de CV-VHB en el momento del parto son ≥ 200.000 IU/mL^{37,38}.

De esta forma, debe indicarse tratamiento antiviral oral con TDF, si en la semana 24-28 de embarazo la carga viral sea > 200.000 IU/mL, con el objetivo de disminuir los niveles de ADN del VHB en sangre y reducir el riesgo de transmisión intrauterina y durante el parto al RN.

Elección de la terapia antiviral durante el embarazo:

De los antivirales usados, existen suficientes informes de seguridad del uso de TDF y telbivudina durante el embarazo. El TDF se recomienda cada vez más, debido a su mayor barrera genética y por lo tanto, menor riesgo de resistencia viral con tratamiento a largo plazo comparado con la telbivudina³⁹⁻⁴¹. Sin embargo, se ha asociado con la pérdida de densidad mineral ósea tanto materna como del RN, con consecuencias clínicas no claras⁴².

Se recomienda en aquellas embarazadas, que presentan CV-VHB igual o superior a 200.000 UI/mL entre las 24 a 28 semanas, el uso de antiviral con TDF (A1)^{36,40,43-45} o TAF, en el tercer trimestre, según evaluación médica y disponibilidad del fármaco.

Si el diagnóstico se realiza en el tercer trimestre, iniciar el tratamiento antiviral lo antes posible. El beneficio del tratamiento es proteger al RN de la infección por VHB y controlar la actividad de la hepatitis en madres con niveles elevados de ALT.

En forma excepcional, se podría iniciar tratamiento antiviral en gestante con CV-VHB menor a 200.000 UI/mL con factores de riesgo: antecedentes de TV de VHB, amenaza de aborto, amenaza de parto pretérmino e indicaciones de procedimientos invasivos.

En los casos de gestantes sin control prenatal, se debe solicitar un HBeAg en el parto o parto, y en el caso que el resultado sea positivo se debe indicar la inmunoprofilaxis en el RN y citar a control post parto a la madre para estudio y seguimiento.

Respecto a la vía del parto no se han encontrado diferencias significativas entre las distintas vías de parto (cesárea vs parto vaginal)⁴⁶. La transmisión de VHB durante la lactancia no aumenta el riesgo de transmisión del VHB en el RN que ha recibido HBIG y vacuna al nacer^{47,48}. Se aconseja aumentar los cuidados para prevenir sangrado por lesiones en el pezón.

Inmunoprofilaxis (IP) en el recién nacido (RN):

La estrategia de profilaxis combinada con vacuna más HBIG ha resultado en una intervención exitosa en

salud pública a nivel mundial, logrando un gran impacto en los hijos de madre con HBsAg (+) y HBeAg (+), disminuyendo el riesgo de infección crónica de un 70-90% a un 10-15% y las madres con HBeAg (-) de 5-20% a menos de 1%^{35,49} (Tabla 7).

La inmunoprofilaxis en el RN hijo de madre con HBsAg (+) consiste en:

- La administración de la vacuna pediátrica de VHB: 10 mcg IM o 0,5 mL de la vacuna adulto de 20 mcg al momento del nacimiento.
- Inmunoglobulina específica contra la Hepatitis B por vía IM en otro sitio anatómico.

Ambas deben ser administradas antes de las primeras 12 horas de vida, al mismo tiempo, en distintos sitios anatómicos, independiente del peso de nacimiento en todo RN hijo de madre con HBsAg (+). Su postergación ha demostrado clara disminución de la efectividad de la medida⁵⁰.

Recomendaciones para la atención del recién nacido (RN) hijo de madre con HBsAg (+):

Coordinar la solicitud de Inmunoglobulina con la SEREMI de Salud Regional y el establecimiento.

No modificar la vía de parto.

Realizar atención habitual del RN evitando procedimientos invasivos, aseo precoz al RN de tracto respiratorio, boca y piel, lo que disminuye la probabilidad de exposición.

Administrar Inmunoprofilaxis al RN: - Vacuna Hepatitis B: Dosis: 10 mcg IM por una vez. Si se dispone de vacuna de adulto 20 mcg/mL, administrar 0,5 mL en cara anterolateral del muslo. Se debe eliminar inmediatamente el remanente de vacuna. NO se debe administrar a otro paciente. - Inmunoglobulina específica anti HB (HBIG): 0,5 mL IM por una vez, eliminar remanente de HBIG.
--

Registrar en la plataforma del Registro Nacional de Inmunizaciones la administración de la vacuna e IGHB.

Se debe suspender transitoriamente la lactancia materna en los hijos de madre con HBsAg (+) hasta tener inmunoprofilaxis completa o si madre presenta grietas activas (sangre fresca) en el pezón.
--

Fuente: Elaboración propia (Dra. G. Izquierdo).

Los RN hijos de madre con HBsAg (+), después de haber recibido IP, continuar con la vacunación habitual según el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) (2, 4, 6 y 18 meses) y deben recibir un seguimiento clínico y serológico con controles

Tabla 7. Transmisión de VHB en hijos de madre positiva según estrategia de profilaxis aplicada

Prevención de TV en hijos de madre con HBsAg (+)	Vacuna HB	Inmunoglobulina específica HB	Vacuna HB + HBIG (Profilaxis completa)
Transmisión vertical del virus de Hepatitis B	26 a 36%	15 a 20%	5 a 10%

*Mayor riesgo de falla de IP es por CV VHB > 200.000 UI/mL en la madre. Fuente: Dunkelberg JC, et al *J Perinatol.* 2014;34 (12):882-891⁴⁹.

periódicos en el policlínico de infectología, pediatría o según lo defina la Red Asistencial, durante el primer año de vida.

11.2. VHB en la infancia

Los mayores avances hacia la eliminación de la infección por el VHB se han logrado con la incorporación de la inmunización universal infantil. La proporción de menores de cinco años con infección crónica por VHB disminuyó de 5% entre 1980 y 2000 a menos del 1% en el 2019⁵¹.

La prevalencia mundial estimada en niños menores de 5 años es del 1,3%. Hay datos limitados sobre la prevalencia y mortalidad en los adolescentes⁵¹.

La distribución geográfica para la infección por VHB y las regiones más afectadas son similares para niños y adultos, con la mayor prevalencia en la región africana. En Europa Occidental y América del Norte, la positividad de HBsAg en los menores de 18 años es actualmente infrecuente⁵². Sin embargo, estos entornos han experimentado un número creciente de niños infectados por el aumento de la población migrante y la adopción desde países de mayor prevalencia^{51,53}.

En las regiones de alta endemicidad, la principal forma de infección en el niño es a través de la transmisión vertical (canal del parto) de una madre positiva. En Chile, como región de baja endemicidad, la principal forma de infección es horizontal, por conductas de riesgo (transmisión sexual, contacto intradomiciliario con portador, transfusiones o diálisis, sin adecuado análisis, y prácticas tradicionales como circuncisión entre otras)⁵³. El VHB causa infección aguda y crónica según la persistencia de HBsAg en el tiempo (mayor de 6 meses). Las infecciones suelen ser asintomáticas y anictéricas en niños infectados verticalmente, pero la infección aguda puede estar asociada con síntomas graves y falla hepática aguda en adultos y niños⁵⁴. La infección crónica puede conducir a una enfermedad hepática progresiva y al desarrollo de complicaciones como cirrosis y hepatocarcinoma principalmente en la edad adulta. Existen manifestaciones extra hepáticas que también pueden presentarse en la infancia. Sin embargo, la mayoría de los niños están en la fase de infección de “alta replicación, bajo nivel de inflamación” con aminotransferasas normales o sólo mínimamente elevadas⁵¹.

El riesgo de evolucionar a la infección crónica por VHB es inversamente proporcional a la edad de contagio del virus. Esto se debe a que la respuesta inmune al virus de los recién nacidos, lactantes y niños menores de 5 años es fisiológicamente más débil que los adultos⁵⁵. La mayoría de los RN (90%) que se contagian en el momento del parto evolucionan a una hepatitis crónica, 30-50% si la infección ocurre antes de los 1-5 años y entre 1-5% en el niño mayor o el adulto inmunocompetente⁵⁶⁻⁵⁸. El 5% de los adultos que contraen la infección durante la primera infancia mueren a causa de cirrosis o cáncer hepático vinculados al VHB^{58,59}.

Manifestaciones clínicas:

Infección aguda: Habitualmente asintomática u oligosintomática (60-80%). La falla hepática aguda ocurre en menos de un 1% de los casos y casi exclusivamente en los lactantes nacidos de madres HBeAg positivas. La infección aguda es similar a los adultos, el periodo de incubación dura entre 1-4 meses, posteriormente puede aparecer ictericia, náuseas, anorexia y dolor en el hipocondrio superior derecho. Los síntomas desaparecen luego de 1-3 meses, pero en algunos pacientes persiste astenia y adinamia, aunque se normalicen las transaminasas.

Infección crónica: El diagnóstico se basa en la detección HBsAg en dos muestras séricas diferentes tomadas con 6 meses de diferencia y la presencia de IgG anti-HBc. Una vez confirmado el caso, se debe derivar para estudio y seguimiento por la Unidad de Gastroenterología Pediátrica o unidad definida por la Red Asistencial, y realizar la notificación epidemiológica correspondiente (ENO) (<https://epivigila.minsal.cl/>).

En los niños con HBsAg positivos, las pruebas de anticuerpos anti-VHB y la cuantificación de los niveles de ADN del VHB definen la fase de la infección⁶⁰. Según la nueva nomenclatura adoptada por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) en 2017⁴, la infección crónica por VHB puede caracterizarse con respecto a la presencia o ausencia de hepatitis activa (definida como niveles elevados o normales de aminotransferasa, respectivamente).

Artículo Original**Evaluación del paciente pediátrico con infección por VHB:****Historia y examen físico:**

- Factores de riesgo de hepatitis viral (contactos sexuales o intradomiciliarios, drogas endovenosas, antecedentes de transfusiones, etc.).
- Ser hijo de madre originaria de país de endemia intermedia o alta de VHB.
- Comorbilidad, consumo de alcohol o coinfecciones (VIH-VHC).
- Historia familiar de enfermedad hepática o hepatocarcinoma.
- Evaluar a la madre (si es desconocida), otros miembros de la familia y parejas sexuales en caso de paciente adolescente con inicio de actividad sexual (HBsAg).
- Evaluar estado de inmunización del Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI). La vacuna de hepatitis B incorporada en el lactante en el año 2005 y en el recién nacido en el 2019. Revisar Registro Nacional de Inmunizaciones (RNI).
- Evaluación nutricional.
- Examen físico búsqueda de signos de daño hepático crónico (telangiectasias, eritema palmar, ictericia, hepatoesplenomegalia, ascitis, edema).

Exámenes para determinar la fase clínica y necesidad de tratamiento:

- Hemograma con recuento de plaquetas. VHS.
- Pruebas hepáticas (GOT, GPT, GGT, Tiempo de protrombina, albúmina, bilirrubina total y directa).
- Creatinina, BUN y orina completa.
- HBeAg, anti HBeAg y carga viral (ADN-VHB).
- Estudio de coinfección: Serología para VHC y VIH. Solicitar IgG de VHA (considerar administración de vacuna de VHA).
- Ecografía abdominal con doppler hepático.
- Biopsia hepática en casos seleccionados para evaluar grado de inflamación y fibrosis.

Seguimiento pacientes pediátricos con infección crónica por VHB:

La Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición recomienda la moni-

rización de los niveles de ADN-VHB y transaminasas cada 3-4 meses durante al menos un año en niños HBeAg positivos y en niños con HBeAg negativo con transaminasas elevadas para evaluar la indicación para el tratamiento. Se recomienda el monitoreo cada 6 meses en niños HBeAg positivos con nivel normal de transaminasas⁶⁰.

Pacientes pediátricos susceptibles de tratamiento de la infección por VHB: (ver manejo y elección de tratamiento en adultos). Las directrices de la AASLD y ESPGHAN recomiendan el tratamiento en adolescentes y niños con HBeAg positivos, con transaminasas elevadas y niveles medibles de ADN del VHB, sin especificar la duración de la elevación de ALT (Tabla 8).

Por el contrario, las directrices pediátricas europeas requieren una elevación persistente de la ALT durante al menos seis meses en adolescentes y niños con HBeAg positivos, y de 12 meses para adolescentes y niños negativos de HBeAg, junto con una biopsia hepática que demuestre la presencia de inflamación y fibrosis de moderada a grave^(60,61).

La elección del momento y tipo de tratamiento antiviral deberá ser evaluada según todas las consideraciones señaladas y en conjunto con el hepatólogo de adultos quien realizará la monitorización de la terapia a largo plazo.

11.3. Terapia inmunosupresora/Quimioterapia

Los pacientes con hepatitis B inactiva que son sometidos a terapias inmunosupresoras tienen riesgo de reactivación, lo que puede llevar en algunos casos a hepatitis fulminante y mortalidad⁶². Los inmunosupresores involucrados incluyen corticosteroides, quimioterapia y agentes biológicos usados en diversas condiciones como enfermedades autoinmunes, reumatológicas, trasplante de órganos y cáncer. El riesgo de reactivación depende del o los fármacos utilizados (potencia, dosis y duración) por un lado, y del estado serológico del sujeto (presencia de HBsAg o anti-HBc aislado). La mayoría de las reactivaciones se producen en sujetos con HBsAg positivo, sin embargo, ocasionalmente puede haber reactivaciones de la hepatitis B en pacientes con anti-HBc positivo

Tabla 8. Drogas antivirales aprobadas para niños y adolescentes con infección crónica por VHB

Droga	Edad autorizada	Dosis
Entecavir	Mayor 2 años	0,015 mg/kg/día (máx. 0,5 mg) vo
Tenofovir disoproxil fumarato	Mayor 12 años	300 mg al día vo
Tenofovir alafenamida	Mayor 12 años	25 mg al día vo

Fuente: Adaptado de Indolfi G et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020⁵⁸.

aislado cuando son sometidos a terapias inmunosupresoras muy potentes, independiente de la presencia de anti-HBs.

La reactivación de la hepatitis B es habitualmente asintomática en su fase inicial y se diagnostica mediante la detección de DNA-VHB en pacientes que previamente tenían niveles indetectables, por aumento de carga viral de 1 a 2 logs o por seroreversión de HBeAg. En aquellos pacientes que cumplen con criterios de reactivación, puede ocurrir hepatitis grave y/o insuficiencia hepática aguda en hasta 25-50%^{63,64}. Es posible hacer un seguimiento estrecho de los pacientes con alto riesgo de reactivación e iniciar terapia en cuanto existan evidencias de esto, sin embargo, en la mayoría de los casos este seguimiento con carga viral repetida es poco factible, por lo que la recomendación es el inicio de terapia profiláctica antes del inicio de la inmunosupresión.

Evaluación inicial:

Se recomienda que cualquier paciente que vaya a ser sometido a una terapia inmunosupresora sea evaluado para la presencia de infección por hepatitis B con determinación de HBsAg y anti-HBc total.

Si el HBsAg es positivo, debe ser evaluado como cualquier paciente con hepatitis B crónica y determinar la etapa de infección, lo que debe incluir medición de la carga viral. Si tiene una infección activa y cumple criterios de tratamiento, se debe iniciar el tratamiento como en cualquier paciente, independiente de la terapia inmunosupresora (ver sección "Evaluación inicial y seguimiento del paciente con VHB crónico"). En pacientes con HBsAg y anti-HBc negativos debe indicarse vacuna (ver sección "Vacuna y prevención").

Aquellos pacientes que tienen HBsAg positivo, pero que no cumplen criterios de tratamiento porque están en fase de infección (y no hepatitis) crónica, ya

sea HBeAg positivos (inmunotolerantes) o HBeAg negativo (portador inactivo) tienen un riesgo más alto de reactivarse que aquellos que tienen anti-HBc positivo aislado (con HBsAg-)⁶⁵.

Un caso especial es el paciente que será sometido a trasplante de precursores de células hematopoyéticas, en quienes la vacunación previa del donante podría ser curativa mediante la adopción de la inmunidad^{66,67}.

Categorización de riesgo:

Los pacientes con hepatitis B que van a ser sometidos a alguna terapia inmunosupresora deben recibir profilaxis antiviral de acuerdo a su riesgo de reactivación, considerando la intensidad de la inmunosupresión y el estado serológico del sujeto^{65,68-70}, lo que se resume en la Tabla 9.

Los pacientes HBsAg negativo que reciben un injerto hepático de un donante con evidencias de infección resuelta (HBsAg negativo, anti-HBc positivo) deben recibir profilaxis de recurrencia.

Terapia antiviral:

La terapia antiviral profiláctica ha demostrado efectividad en la prevención de reactivaciones en múltiples estudios, logrando una reducción del riesgo de aproximadamente 90%⁷¹. Si bien la mayor experiencia publicada es con lamivudina (LAM), al menos un estudio mostró mayor eficacia de ETV sobre LAM en la prevención de reactivación de pacientes que reciben quimioterapia para linfoma⁷². Por lo anterior, en la actualidad la terapia profiláctica recomendada es entecavir (ETV), TDF o TAF, aplicándose los mismos criterios de selección de la terapia que para pacientes con infección crónica. En particular, en pacientes con disfunción renal u osteoporosis se prefiere TAF o ETV sobre TDF.

El momento de inicio de la terapia es idealmente antes o simultáneamente con el inicio de la inmunosu-

Tabla 9. Categorización de riesgo de reactivación, según tipo de terapia

Intensidad de la inmunosupresión	Tipo de terapia	Necesidad de profilaxis	
		HBsAg (+)	HBsAg (-)
Muy alto	- Anti-CD20 (rituximab, ofatumumab, obinutuzumab) - Trasplante de células hematopoyéticas	Sí	Sí
Alto	- Corticoides en dosis altas (equivalente a > 20 mg de prednisona por > 4 semanas) - Anti-CD52 (alemtuzumab) - TACE	Sí	No
Moderado	- Quimioterapia - Anti-TNF - Inmunosupresión para trasplante de órganos sólidos	Sí	No
Bajo	- Azatioprina - Metotrexato	No	No

Artículo Original

presión. Se sugiere que la terapia antiviral profiláctica se mantenga hasta 6 meses después de suspendida la inmunosupresión. En aquellos pacientes que recibieron anti-CD20 se recomienda que se mantenga hasta 12 meses de la última dosis. En sujetos sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos o de órganos sólidos, la terapia puede ser necesaria a largo plazo.

11.4. Coinfección VHB con VIH / VHC/ VHD

Coinfección VHB/VHC

En pacientes con infección crónica por hepatitis B, la coinfección con hepatitis C acelera la progresión de la enfermedad hepática y aumenta el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular^{73,74}, por lo que se recomienda determinar anticuerpos de VHC en todo paciente con infección por VHB.

Los antivirales de acción directa (AAD) contra la hepatitis C permiten lograr una alta tasa de respuesta viral sostenida (curación), la que no es inferior en los pacientes coinfectados con VHB⁷⁵. Sin embargo, existe un riesgo de reactivación de hepatitis B en pacientes con hepatitis C tratados con AAD durante o después de terminada la terapia⁷⁶⁻⁷⁸. Una revisión sistemática describe reactivación de hepatitis B en el 24% de 242 pacientes con hepatitis C que tenían HBsAg positivo tratados con AAD. Un 9% desarrolló hepatitis asociada a la reactivación. Por otro lado, en aquellos pacientes con antecedentes de exposición, es decir, HBsAg negativo/anti-HBc positivo, la reactivación sólo ocurrió en el 1,4% de 1.379 pacientes, ninguno desarrollando hepatitis asociada a la reactivación⁷⁹.

Dadas estas tasas de reactivación, se recomienda usar profilaxis con TAF, TDF o ETV en aquellos pacientes con hepatitis B coinfectados con VHC que recibirán AAD. Aquellos pacientes con anti-HBc aislado que reciben AAD para hepatitis C deben ser seguidos y se debe considerar reactivación de hepatitis B en caso de elevación de aminotransferasas.

Coinfección VHB/VHD

La hepatitis D o delta es causada por un virus (VHD) defectuoso que requiere de la infección con el VHB para completar su ciclo replicativo, por lo que siempre se presenta como infección dual (VHB-VHD). Esta infección puede ser simultánea (coinfección) o una posterior (superinfección). Existen 3 genotipos principales del virus, siendo el genotipo 3 el prevalente en Sudamérica (cuenca amazónica). Se estima que aproximadamente 15 a 20 millones de los 257 millones de portadores de VHB en el mundo están infectados por VHD⁸⁰.

En Chile no se ha reportado la presencia del VHD, sin embargo, los estudios disponibles son de los años 80^{81,82} y adicionalmente la serología no está disponible en los laboratorios clínicos habituales, por lo que

desconocemos su real prevalencia en nuestro país. Se recomienda tener disponible en nuestro país laboratorios de referencia con capacidad de diagnóstico de este virus.

La hepatitis D puede manifestarse como hepatitis aguda con insuficiencia hepática fulminante, puede acelerar la progresión del daño hepático, llegando a cirrosis más rápidamente que en los mono infectados y también puede ser asintomática. La forma fulminante se ha descrito en Brasil, asociada al genotipo 3 (fiebre negra de Lábrea)⁸³.

El diagnóstico de la hepatitis D se basa en la presencia de HBsAg y anticuerpos anti-hepatitis D (total, IgG e IgM). Exámenes adicionales para distinguir entre coinfección aguda, superinfección aguda e infección crónica incluyen el antígeno de hepatitis D (HDAg) y la cuantificación de RNA viral por RT-PCR.

Pueden distinguirse las siguientes situaciones clínicas de mayor necesidad de buscar VHD:

- Hepatitis B aguda: Se recomienda chequeo de hepatitis D con anticuerpos en pacientes con más riesgo (usuarios de drogas intravenosas y originarios de países endémicos).
- Portador crónico: Pacientes con HBsAg positivo, HBeAg negativo que presentan hepatitis aguda de causa no precisada, especialmente si la carga viral de VHB se mantiene indetectable o muy baja, deben ser testeados con anti-HDV total para descartar superinfección por VHD.
- Pacientes con hepatitis B crónica: Idealmente todo paciente con hepatitis B crónica debiera ser testado con anticuerpos contra VHD al menos una vez en la vida, más aún si hay inflamación hepática activa con carga viral de VHB baja o indetectable y HBeAg negativo.

El tratamiento de la hepatitis D debe ser realizado en centros con experiencia en el tratamiento de hepatitis virales. Los análogos de nucleós(t)idos no tienen un efecto antiviral directo sobre el VHD, pero deben usarse de acuerdo con los criterios de tratamiento del VHB. No existe terapia específica probada para la hepatitis D aguda.

Los pacientes que tienen infección de VHD con niveles de RNA viral detectables y evidencias de inflamación (elevación de aminotransferasas o inflamación en la biopsia hepática), deben ser tratados, particularmente si hay evidencia de fibrosis hepática avanzada. Las opciones de terapia incluyen el interferón pegilado, ya sea alfa 2a o 2b, en dosis de 180 mcg/sem sc ó 1,5 mcg/kg/sem respectivamente por 24 a 52 semanas. La eficacia de esta terapia se basa en ensayos de pocos pacientes y su efectividad o respuesta virológica sostenida (supresión de RNA viral 24 semanas después de terminada la terapia) es

moderada, del orden del 50%^{84,85}. No se debe usar peginterferón en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Recientemente ha sido aprobado condicionalmente en Europa el bulevirtide, el primer inhibidor de entrada del VHD, de uso subcutáneo⁽⁸⁶⁾.

Coinfección VIH/VHB

En pacientes coinfectados VIH/VHB, se ha demostrado que el control virológico e inmunológico de la infección de VIH se asocia a una menor velocidad de progresión de fibrosis y a una mejor evolución clínica, aún en casos de cirrosis descompensada⁸⁷. El lamivudina (3TC), Tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) son inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) con actividad tanto en el VIH como el VHB^{88,89}, por lo que en los pacientes coinfectados VIH/VHB ambas infecciones se tratan concomitantemente. La terapia antiretroviral, debe incluir Tenofovir (TDF o TAF) asociado a FTC o 3TC. Una vez iniciado el tratamiento antiretroviral (TARV), el antecedente de VHB crónica se debe tener siempre en cuenta, cada vez que se requiera un cambio en el esquema, ya que la suspensión del tratamiento eficaz para VHB, puede producir una exacerbación de la hepatitis con consecuencias potencialmente graves⁹⁰.

Esquemas de TAR recomendados

En la elección de esquema de TARV en pacientes coinfectados por virus de la hepatitis B se debe tener en cuenta la potencial hepatotoxicidad, la presencia de cirrosis hepática (compensada o descompensada).

En relación a la hepatotoxicidad asociada de los ARV utilizados en la actualidad, ésta es excepcional, siendo la mayoría de los episodios de hepatitis tóxica por TAR leves y autolimitadas⁹¹. Por otro lado, no existe evidencia científica consistente que demuestre que algunos de los antiretrovirales produzcan un efecto protector específico sobre la esteatogénesis o en la fibrogénesis hepática.

En relación con el tratamiento recomendado en coinfección VIH/VHB: El esquema de TARV debe incluir siempre Tenofovir (TDF o TAF) asociado a FTC o 3TC. En los pacientes con antecedente de haber recibido 3TC o lamivudina sin la asociación con tenofovir, la probabilidad del VHB de haber adquirido

resistencia es mayor a 90% en 4 años⁹². En el grupo de pacientes, con resistencia confirmada a 3TC, se debe añadir siempre TDF al esquema, ya que este ha demostrado tener una elevada barrera genética y capacidad de mantener el control de la replicación viral en el tiempo. TAF está aprobado para uso en VIH y se debe preferir por sobre el TDF debido a su mejor perfil de seguridad, manteniendo la eficacia⁹³.

Otro de los fármacos incluidos en la canasta GES VHB es el ETV, que es un análogo de nucleósidos que ha demostrado cierta acción frente al VIH, logra disminuir la carga viral plasmática transitoriamente, sin embargo, selecciona la mutación M184V⁹⁴, produciendo una resistencia a gran parte de la familia de los análogos de nucleósidos (3TC, FTC). Es por esa razón que el ETV sólo debe añadirse a los esquemas de los pacientes coinfectados cuando estén con CV-VIH indetectable.

Se debe monitorear la función y el daño hepático, así como el diagnóstico precoz de aparición de hepatocarcinoma multicéntrico. Para ello, se recomienda control anual de CV VHB, transaminasas, pruebas de función hepática, elastografía (si se encuentra disponible) y ecografía abdominal.

11.5. Insuficiencia renal/Trasplante renal/Diálisis

Los pacientes con indicación de tratamiento del VHB con antivirales orales deben tener monitorización periódica de la función renal para el oportuno cambio o ajuste de tratamiento (Tabla 10).

La infección crónica por VHB sigue siendo de mayor prevalencia en pacientes en hemodiálisis y trasplantados renales, lo que puede ocasionar gran morbi-mortalidad. Todos los pacientes en estas condiciones deben tener screening periódico de marcadores de VHB.

Diálisis⁴:

- Los pacientes con infección crónica por VHB deben ser monitorizados ya que no hay evidencia que sugiera que estos pacientes tengan una mayor morbi-mortalidad. Al contrario, todos los pacientes con hepatitis crónica por VHB HBeAg positivo o HBeAg negativo, deben recibir tratamiento con análogos nucleósidos.

Tabla 10. Terapias para pacientes con hepatitis B crónica con insuficiencia renal y diálisis

Fármaco	VFG > 50 mL/min	VFG 30 a 49 mL/min	VFG 10 a 29 mL/min	VFG < 10 mL/min / HD
Entecavir	Sin ajuste	0,5 mg cada 48 h	0,5 mg cada 72 h	0,5 mg cada 7 días después de la HD
TDF	Sin ajuste	300 mg cada 48 h	300 mg cada 72 a 96 h	*HD 300 mg cada 7 días posterior a HD
TAF	Sin ajuste	Sin ajuste	Sin ajuste	No se recomienda su uso; HD 100% de la dosis post HD

Fuente: Drug information-UpToDate (95-97).

Artículo Original

- Las dosis de los análogos nucleósidos deben ser ajustados si la VFG < 50 mL/min, excepto para el uso de TAF, el que no requiere de ajuste de dosis con VFG > 15 mL/min.
- Aquellos pacientes HBsAg negativos, anti-HBc positivo, no requieren de tratamiento, ni de profilaxis, pero si corresponde realizar seguimiento serológico.

Trasplantados renales⁴:

- Todos los pacientes HBsAg positivo deben recibir profilaxis o tratamiento
- El tratamiento de elección en vírgenes a tratamiento es ETV. TDF debe evitar ser usado por los problemas renales conocidos y solo ser considerado en pacientes con resistencia en caso de no tener disponibilidad de TAF.
- El uso de LAM no se recomienda por el alto riesgo de desarrollo de resistencia a largo plazo.
- Se debe realizar monitorización periódica de la función renal para evaluar cambios y/o ajustes de dosis.
- HBsAg negativo, antiHBc positivo no requieren de profilaxis, ni de tratamiento, pero debe realizar seguimiento por riesgo de seroconversión del antígeno de superficie, lo que requerirá inicio de tratamiento con análogos nucleósidos.

11.6. Cirrótico avanzado / Trasplante hepático

a) Cirrótico descompensado:

Todo paciente cirrótico descompensado debe iniciar tratamiento lo antes posible con análogos nucleós(t)idos independientemente de la carga viral, status del antígeno E o niveles de ALT, además debe ser derivado a un centro terciario para evaluar la posibilidad de trasplante hepático. El PEG-IFN está contraindicado en este grupo de pacientes por el riesgo de complicaciones²⁵.

El objetivo del tratamiento es conseguir la supresión viral completa en el menor tiempo posible con análogos nucleós(t)idos de alta potencia, seguros y con una alta barrera de resistencia, siendo los más recomendados ETV y TDF. El tratamiento puede llevar a la estabilización clínica de la enfermedad retrasando o evitando el trasplante hepático, sin embargo, esta mejoría clínica puede tardar entre 3 a 6 meses⁹⁵.

Pese a su perfil de seguridad existe el riesgo potencial de desarrollar acidosis láctica por lo que deben ser monitorizados de manera cercana, principalmente aquellos con MELD > 22 y con alteración de la función renal⁹⁶.

En los pacientes que son ingresados a la lista de trasplante, el tratamiento antiviral tiene por objetivo conseguir llegar al trasplante con carga viral indetectable, lo que reduce significativamente el riesgo de recidiva en el injerto⁹⁷.

b) Trasplante hepático:

La hepatitis B como causa de daño hepático crónico avanzado y enlistado para trasplante hepático, es en general poco frecuente. En un estudio de 773 pacientes cirróticos enlistados para trasplante hepático en los diferentes centros de trasplante de Chile (2011-2017), sólo 3 pacientes fueron por hepatitis B (0,4%)⁹⁸.

En el caso de hepatitis fulminantes, en una casuística de 10 años de trasplante hepático en un centro en Chile; de 221 trasplantes, 35 fueron por hepatitis fulminante, y de ellas sólo 2 por hepatitis B⁹⁹.

Todos los pacientes potencialmente candidatos a trasplante hepático deben ser tratados con análogos nucleós(t)idos para lograr cargas de VHB, de preferencia, indetectables y evitar así, la infección del injerto⁹⁷.

Los esquemas de manejo de hepatitis B peri y post trasplante hepático varían mucho por centro de trasplante y según el paciente, pues los riesgos de reinfección del injerto son muy disímiles según el escenario clínico. Por ejemplo, si en un paciente cirrótico por VHB, se logra una carga viral indetectable o muy baja con análogos nucleós(t)idos previos, además de mantener dicha terapia oral, post trasplante puede considerarse un esquema libre de HBIG o de corto plazo post trasplante (pacientes de bajo riesgo de reactivación VHB). En cambio, en los pacientes que llegan al trasplante con altas cargas virales, es importante el uso de HBIG en el trasplante y post-trasplante, a pesar de sus elevados costos asociados (pacientes de alto riesgo de reactivación VHB).

La combinación de análogos nucleós(t)idos asociados a la administración de HBIG reducen el riesgo de infección del injerto a < 5%¹⁰⁰.

Las recomendaciones pueden variar entre los distintos centros por lo que a continuación se describen las recomendaciones del Comité Nacional de Trasplante Hepático.

Dependiendo del escenario clínico se plantean las siguientes alternativas de tratamiento:

1. En pacientes con cirrosis por hepatitis B que están bajo tratamiento con ETV o TDF y se presentan con carga viral indetectable al momento del trasplante, es posible mantener el tratamiento con análogos nucleós(t)idos sin utilizar HBIG.
2. En pacientes con falla hepática fulminante por virus de hepatitis B, pacientes con carga viral positiva o desconocida, con HBeAg positivo, hepatocarcinoma, coinfección por VHD o VIH, la mejor opción será la combinación de análogos nucleós(t)idos y HBIG. Es posible utilizar dosis bajas de HBIG en estos pacientes con un esquema acordado y controles con niveles plasmáticos de Ac anti HBs.

Se sugieren los siguientes controles en las distintas etapas:**Previo al trasplante:**

- Carga viral de VHB.
- HBsAg.
- HBeAg.
- Serología VIH.

Posterior al trasplante:

- Control semanal de HBsAg y niveles de Ac anti HBs.
- Control de carga viral al mes, 3 y 6 meses. Posteriormente control cada 6 meses.

Esquema sugerido de HBIG

- Fase anhéptica: 5.000 a 10.000 UI ev. Pasar en 300 cc de solución salina.
- Posteriormente: 400 a 800 UI ev o im al día por 7 días.
- Posteriormente: en esquema de ahorro: 400-800 HBIG al mes a mantención, a dosis fija o eventualmente modificada para mantener niveles protectores de Anti-HBsAg (> 50-100 UI/L según el momento del trasplante). En algunos centros se considera, según el escenario clínico, la posibilidad de suspender HBIG después de 2-6 meses del trasplante y mantener solo con análogos nucleós(t)idos a permanencia, con excelentes resultados.
- En los controles subsecuentes el antígeno HBsAg debiera ser siempre negativo.
- Los niveles de Ac anti HBs debieran ser idealmente sobre 500 mUI/mL durante el primer mes post trasplante hepático, mayores de 200 mUI/mL entre 1 y 6 meses y sobre 100 mUI/mL después de los 6 meses.
- Si los niveles de Ac anti HBs se encuentran bajo los niveles sugeridos se debe dar refuerzo de HBIG 800 UI y volver a controlar niveles de Ac anti HBs.
- Se recomienda siempre el reinicio precoz del tratamiento antiviral post-trasplante, con ETV 0,5 mg vo día o TDF 300 mg vo día. En pacientes coinfectados con VIH se sugiere incluir en el tratamiento la combinación Emtricitabina 200 mg/Tenofovir 245 mg^{22,101-105}.
- Los pacientes HBsAg negativos que reciben un órgano de un donante HBsAg negativo pero anti HBe positivo debieran recibir tratamiento a largo plazo con análogos nucleós(t)idos para prevenir la reactivación viral por el uso de inmunosupresión²².

11.7. Hepatitis aguda

El 95% de los pacientes adultos con infección aguda por VHB no requieren de tratamiento específico ya que tienden a la recuperación espontánea.

En pacientes que cursan con una hepatitis aguda grave (INR > 1,5) o hepatitis fulminante por VHB, se sugiere iniciar análogos nucleós(t)idos orales precozmente, pues existen algunos estudios que demuestran un mejor pronóstico y la posibilidad de llegar a un eventual trasplante hepático (de ser necesario) con menores cargas virales.

Los datos actuales avalan el uso de ETV, TDF e incluso LAM. Probablemente TAF también sería de utilidad, pero no hay estudios que lo recomienden. La duración del tratamiento se sugiere hasta la eliminación del HBsAg o en forma indefinida en aquellos casos que son trasplantados.

11.8. Manifestaciones extra hepáticas

Los pacientes con manifestaciones extrahepáticas (glomerulonefritis membranosa/mesangial proliferativa o membrano proliferativa; vasculitis; panarteritis nodosa; crioglobulinemia mixta esencial, etc.), con evidencias de replicación viral activa, tienen indicación de terapia antiviral independiente del grado de daño hepático, y presentan habitualmente una buena respuesta (APASL, AASLD, OMS, evidencia B1)^{5,10,15}.

11.9. Falla a tratamiento y resistencia

Los antivirales orales actualmente disponibles (ETV, TDF, TAF) son de alta potencia para suprimir carga viral y tienen una alta barrera a la resistencia. Por tanto, la primera posibilidad ante un paciente que no logra un adecuado control virológico es la falta de adherencia.

Las tasas reportadas en la literatura de resistencia antiviral al ETV son 1,2% a 5 años de tratamiento en pacientes naive (vírgenes). En el caso de TDF no se ha reportado resistencia en 8 años de seguimiento (salvo 2 casos puntuales) y en TAF no se ha demostrado en 2 años de seguimiento. En pacientes experimentados a antivirales, en particular LAM, la resistencia a ETV es alta, alcanzando el 51% de los casos, por lo tanto, en estos pacientes sólo debe usarse TDF o TAF.

El rebote virológico durante el tratamiento se define como la elevación de más de 1 log de la carga viral en paciente adherente a tratamiento. Este escenario es extremadamente infrecuente con los nuevos antivirales, lo que indicaría estudios de genotipificación y la asociación con un segundo antiviral.

La respuesta parcial a tratamiento, definida como una caída mayor de 1 log en la carga viral a 12 meses de iniciado el tratamiento, pero con persistencia de carga viral detectable, se observa con mayor frecuencia en pacientes con carga viral muy elevada al inicio y normalmente no requieren hacer un cambio

Artículo Original

en la terapia, sino el seguimiento virológico cada 3-6 meses.

11.10. Manejo de accidentes cortopunzantes por VHB en el personal de salud

La hepatitis B es un agente altamente contagioso (10 veces más que el VHC) y por tanto un accidente cortopunzante con un paciente virémico presenta un riesgo de adquirir la infección. Por normativa del Ministerio de Salud, el personal de salud debe estar vacunado, en dosis completa, lo que reduce significativamente el riesgo.

En caso de accidente cortopunzante se debe determinar la condición serológica de VHB de la fuente. Si la fuente es positiva a HBsAg considerar los siguientes algoritmos:

1. Accidentado vacunado con 3 dosis de vacuna: se debe determinar títulos de anticuerpos anti HBsAg del accidentado y:
 - Si la titulación es mayor a 10 mUI/mL, no requiere tomar ninguna conducta, pues se considera protegido.
 - Si la titulación es menor a 10 mUI/mL, se considera no respondedor. Se debe indicar una dosis de HBIG 5 ml intramuscular y una dosis de refuerzo de vacuna, antes de las primeras 24 horas, en distintos sitios de punción. Debe controlarse con IgM anti HBc 6 meses después de ocurrido el accidente (La HBIG usada antes de los 7 días tiene una eficacia de 75%).

- Si la toma de anti HBs no es factible realizar en forma expedita o demora, se puede considerar indicar una dosis inmediata de vacuna de refuerzo, mientras se logra la realización del examen o se obtiene resultado de la serología del paciente fuente.
2. Si el accidentado tiene al menos 2 dosis de vacuna, debe medirse la titulación de anticuerpos. Si es menor que 10 mUI/mL, indicar una dosis de HBIG y completar el esquema de vacunación, con seguimiento a los 6 meses para evaluar seroconversión.
 3. Si el accidentado no está vacunado, se debe indicar una dosis de HBIG 5 mL, vacunar con 3 dosis y realizar seguimiento serológico a los 6 meses.
 4. Considerar administración inmediata de vacuna e HBIG en caso de accidente con contacto positivo conocido en espera de título de anticuerpos.

Si la fuente es negativa y el accidentado no tiene vacunas anteriores, se debe inmunizar con 3 dosis. (Tabla 11).

14. Declaración de conflictos de interés.

Los integrantes del grupo realizaron una declaración de conflictos de intereses, según lo recomendado en Guidelines for declaration of interest (WHO experts), las que se encuentran archivadas en el Ministerio de Salud.

Tabla 11. Manejo de accidente cortopunzante para hepatitis B, según calidad de la fuente

Respuesta a vacuna anticuerpos anti HBsAg	Fuente positiva	Tratamiento Fuente negativa	Fuente desconocida
No vacunado	HBIG 1 vez + vacuna HB (3 dosis)	Vacuna HB (3 dosis)	HBIG 1 vez + vacuna HB (3 dosis)
Vacunado			
Respondedor	Sin tratamiento	Sin tratamiento	Sin tratamiento
No respondedor después de 3 dosis	HBIG 1 vez + vacuna HB	Sin HBIG. Iniciar vacuna HB	HBIG 2 dosis
No respondedor después de 6 dosis	HBIG 2 dosis	Sin tratamiento	HBIG 2 dosis (1 mes)
Respuesta desconocida	Solicitar Anticuerpos anti HBSAg > 10 mUI/mL: sin tto < 10 mUI/mL: HBIG (+) vacuna HB	Sin tratamiento	Solicitar Anticuerpos anti HBSAg > 10 mUI/mL: sin tto < 10 mUI/mL: HBIG (+) vacuna HB

*Respondedor: >10 mUI/mL. Fuente: MMWR-Pink Book 2018.

15. Anexos

Tabla 1. Niveles de evidencia

Nivel	Descripción
1	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, Metaanálisis, Ensayos aleatorizados, Informes de evaluación de tecnologías sanitarias.
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria.
3	Estudios descriptivos, series de casos, reporte de casos.
4	Opinión de expertos.

Tabla 2. Grados de recomendación

Grado	Descripción
A	Altamente recomendada , basada en estudios de buena calidad. En intervenciones, Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados ensayos clínicos aleatorizados Revisiones sistemáticas; Informes de evaluación de tecnologías sanitarias; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego.
B	Recomendada basada en estudios de calidad moderada. En intervenciones, estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. Estudios cuasiexperimentales); en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas.
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios descriptivos, series de casos, reportes de casos, otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar.
I	Información insuficiente Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica.

16. Referencias

- Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottlil S. Chronic Hepatitis B infection a review [Internet]. Vol. 319, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2018 [cited 2021 Mar 28]. p. 1802-13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29715359/>
- Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, Yuen MF. Chronic hepatitis B virus infection [Internet]. Vol. 392, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2018 [cited 2021 Mar 28]. p. 2313-24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30496122/>
- Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance. World J Gastroenterol [Internet]. 2014 May 14 [cited 2021 Mar 21];20(18):5427-34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24833873/>
- Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2021 Mar 21];67(2):370-98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427875/>
- Nacional E. Encuesta nacional de salud. Chile 2009-2010 1. 2010;
- Meena M, Jindal T, Hazarika A. Prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among blood donors at a tertiary care hospital in India: A five-year study. Transfusion [Internet]. 2011 Jan [cited 2021 Mar 21];51(1):198-202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20663107/>
- Lau KCK, Burak KW, Coffin CS. Impact of hepatitis B virus genetic variation, integration, and lymphotropism in antiviral treatment and oncogenesis. Microorganisms [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Mar 28];8(10):1-20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32987867/>
- Teo E-K, Lok A. Epidemiology, transmission, and prevention of hepatitis B virus infection - UpToDate [Internet]. Vol. 2. 2016 [cited 2021 Mar 21]. p. 50-7. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-transmission-and-prevention-of-hepatitis-b-virus-infection>.
- Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR) [Internet]. Vol. 57, Journal of Hepatology. Elsevier B.V.; 2012 [cited 2021 May 11]. p. 675-88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22609307/>
- Thomas DL. Global Elimination of Chronic Hepatitis. N Engl J Med [Internet]. 2019 May 23 [cited 2021 Mar 28];380(21):2041-50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31116920/>

- for the Study of the Liver; 2020 [cited 2021 Mar 28]. p. 411-29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32854458/>
29. Tong MJ, Hsien C, Hsu L, Sun HE, Blatt LM. Treatment recommendations for chronic hepatitis B: An evaluation of current guidelines based on a natural history study in the United States. *Hepatology* [Internet]. 2008 Oct [cited 2021 May 11];48(4):1070-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18688879/>
 30. Dusheiko G, Lemoine M. An appraisal of the WHO hepatitis B treatment guidelines applicability to Africans [Internet]. Vol. 70, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2019 [cited 2021 May 11]. p. 1046-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31103095/>
 31. Kayaaslan B, Guner R. Adverse effects of oral antiviral therapy in chronic hepatitis B [Internet]. Vol. 9, *World Journal of Hepatology*. Baishideng Publishing Group Co; 2017 [cited 2021 May 11]. p. 227-41. Available from: <http://www.wjgnet.com/PMC/articles/PMC5316843/>
 32. Burstein GR, Workowski KA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines [Internet]. Vol. 15, *Current Opinion in Pediatrics*. 2003 [cited 2021 Mar 28]. p. 391-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21160459/>
 33. Lin K, Vickery J. Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement [Internet]. Vol. 150, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2009 [cited 2021 Mar 28]. p. 874-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19528566/>
 34. Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, et al. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Jun 16 [cited 2021 May 5];374(24):2324-34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27305192/>
 35. Kumar M, Singh T, Sinha S. Chronic Hepatitis B Virus Infection and Pregnancy [Internet]. Vol. 2, *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. J Clin Exp Hepatol; 2012 [cited 2021 Mar 28]. p. 366-81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25755458/>
 36. Yi P, Chen R, Huang Y, Zhou RR, Fan XG. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Propositions and challenges [Internet]. Vol. 77, *Journal of Clinical Virology*. Elsevier B.V.; 2016 [cited 2021 Mar 28]. p. 32-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26895227/>
 37. Park JS, Pan C. Current recommendations of managing HBV infection in preconception or pregnancy [Internet]. Vol. 8, *Frontiers of Medicine in China*. Higher Education Press; 2014 [cited 2021 May 5]. p. 158-65. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11684-014-0340-4>
 38. Pan CQ, Lee HM. Antiviral therapy for chronic hepatitis B in pregnancy. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2013 [cited 2021 May 5];33(2):138-46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23749670/>
 39. Zeng J, Zheng C, Li H. Effectiveness of tenofovir or telbivudine in preventing HBV vertical transmission for pregnancy. *Med (United States)* [Internet]. 2019 [cited 2021 May 5];98(14). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30946367/>
 40. Zhang H, Pan CQ, Pang Q, Tian R, Yan M, Liu X. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice. *Hepatology* [Internet]. 2014 Jan 27 [cited 2021 May 5];60(2):468-76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25227594>
 41. Wu ZX, Chen FS, Zhou XL, Huang Q, Zhang SA, Wu HC, et al. Tenofovir and telbivudine combination therapy rapidly decreases viral loads in immunotolerant chronic hepatitis B patients awaiting assisted reproduction: An open-label, randomized, controlled study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 May 5];31(7):832-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30601336/>
 42. Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf HJ, Wu JW, Dimeglio LA, Yogev R, et al. Lower Newborn Bone Mineral Content Associated with Maternal Use of Tenofovir Disoproxil Fumarate during Pregnancy. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 Jun 8 [cited 2021 May 5];61(6):996-1003. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26060285/>
 43. Nguyen V, Tan PK, Greenup AJ, Glass A, Davison S, Samarasinghe D, et al. Anti-viral therapy for prevention of perinatal HBV transmission: Extending therapy beyond birth does not protect against post-partum flare. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2014 [cited 2021 May 5];39(10):1225-34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24666381/>
 44. Chen HL, Lee CN, Chang CH, Ni YH, Shyu MK, Chen SM, et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2021 May 5];62(2):375-86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25851052/>
 45. Greenup AJ, Tan PK, Nguyen V, Glass A, Davison S, Chatterjee U, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. *J Hepatol* [Internet]. 2014 [cited 2021 May 5];61(3):502-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24801414/>
 46. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2021 May 5];67(4):1560-99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29405329/>
 47. Chen X, Chen J, Wen J, Xu C, Zhang S, Zhou YH, et al. Breastfeeding Is Not a Risk Factor for Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus. *PLoS One* [Internet].

Artículo Original

- 2013 Jan 28 [cited 2021 Mar 28];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23383145/>
48. Shi Z, Yang Y, Wang H, Ma L, Schreiber A, Li X, et al. Breastfeeding of newborns by mothers carrying hepatitis B virus: A meta-analysis and systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2011 Sep 5 [cited 2021 Mar 28];165(9):837-46. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/1107595>
 49. Dunkelberg JC, Berkley EMF, Thiel KW, Leslie KK. Hepatitis B and C in pregnancy: A review and recommendations for care. *J Perinatol* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2021 Mar 28];34(12):882-91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25233195/>
 50. Hou J, Cui F, Ding Y, Dou X, Duan Z, Han G, et al. Management Algorithm for Interrupting Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus [Internet]. Vol. 17, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. W.B. Saunders; 2019 [cited 2021 Mar 28]. p. 1929-1936.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30312789/>
 51. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, Siberry G, Chang MH, Thorne C, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents [Internet]. Vol. 4, *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. Elsevier Ltd; 2019 [cited 2021 May 5]. p. 466-76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30982722/>
 52. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* [Internet]. 2015 [cited 2021 May 5];386(10003):1546-55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26231459/>
 53. Izquierdo G, Bustos S, González Á, Córdova L, Riquelme P, Liendo F, et al. Screening of hepatitis B in high risk Chilean and immigrant pregnant women: Management of mother to child transmission. *Rev Chil Infectol* [Internet]. 2019 [cited 2021 May 5];36(5):576-84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31859798/>
 54. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection - PubMed [Internet]. [cited 2021 May 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10194463/>
 55. Prendergast AJ, Klenerman P, Goulder PJR. The impact of differential antiviral immunity in children and adults [Internet]. Vol. 12, *Nature Reviews Immunology*. Nat Rev Immunol; 2012 [cited 2021 May 5]. p. 636-48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22918466/>
 56. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* [Internet]. 2005 Dec [cited 2021 May 5];34(SUPPL. 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16461208/>
 57. Yamaki H, Iguchi-Aruga SMM, Ariga H. Inhibition of c-myc gene expression in murine lymphoblastoma cells by geldanamycin and herbimycin, antibiotics of benzoquinoid ansamycin group. *J Antibiot* (Tokyo) [Internet]. 1989 [cited 2021 May 5];42(4):604-10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2656616/>
 58. Indolfi G, Abdel-Hady M, Bansal S, Debray D, Smets F, Czubkowski P, et al. Management of Hepatitis B Virus Infection and Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation in Children With Acquired Immunodeficiencies or Undergoing Immune Suppressive, Cytotoxic, or Biological Modifier Therapies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 May 5];70(4):527-38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31977956/>
 59. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendations - PubMed [Internet]. [cited 2021 May 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7563509/>
 60. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: Consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2021 May 5];59(4):814-29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23707367/>
 61. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 May 5];63(1):261-83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26566064/>
 62. Gupta S, Govindarajan S, Fong TL, Redeker AG. Spontaneous reactivation in chronic hepatitis B: Patterns and natural history. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 1990 [cited 2021 May 11];12(5):562-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2230000/>
 63. Lau GKK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: Two decades of clinical research [Internet]. Vol. 2, *Hepatology International*. Springer; 2008 [cited 2021 May 11]. p. 152-62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16461208/>
 64. Shih CA, Chen WC, Yu HC, Cheng JS, Lai KH, Hsu JT, et al. Risk of severe acute exacerbation of chronic HBV infection cancer patients who underwent chemotherapy and did not receive anti-viral prophylaxis. *PLoS One* [Internet]. 2015 Aug 14 [cited 2021 May 11];10(8):e0132426. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26566064/>
 65. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis b virus reactivation during immunosuppressive drug therapy.

- Gastroenterology [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2021 May 11];148(1):221-244.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25447852/>
66. Liu JH, Liao XW, Chen CH, Yao M, Li CC, Lin CT, et al. Adoptive donor immunity protects against resolved hepatitis B virus reactivation after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in the world's largest retrospective cohort study. *Br J Haematol* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 May 11];186(1):72-85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30919947/>
 67. Serap A, Funda O, Bengu K, Mehmet K, Nazan C, Rasit Y, et al. Sustained seroconversion of chronic hepatitis B infection after stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* [Internet]. 2011 Aug [cited 2021 May 11];15(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20102530/>
 68. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. Recent US food and drug administration warnings on hepatitis b reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: Just the tip of the iceberg? [Internet]. Vol. 61, *Hepatology*. John Wiley and Sons Inc.; 2015 [cited 2021 May 11]. p. 703-11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25412906/>
 69. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2021 May 11];148(1):215-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25447850/>
 70. Zhang SS, Liu JX, Zhu J, Xiao MB, Lu CH, Ni RZ, et al. Effects of TACE and preventive antiviral therapy on HBV reactivation and subsequent hepatitis in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 May 11];49(7):646-55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30968933/>
 71. Paul S, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, Wong JB. Hepatitis b virus reactivation and prophylaxis during solid tumor chemotherapy: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 164, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2016 [cited 2021 May 11]. p. 30-40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26595058/>
 72. Kim SJ, Hsu C, Song YQ, Tay K, Hong XN, Cao J, et al. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: Analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Eur J Cancer* [Internet]. 2013 Nov [cited 2021 May 11];49(16):3486-96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23910494/>
 73. Caccamo G, Saffiotti F, Raimondo G. Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection [Internet]. Vol. 20, *World Journal of Gastroenterology*. WJG Press; 2014 [cited 2021 May 11]. p. 14559-67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24209523/>
 74. Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: Epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management [Internet]. Vol. 28, *Annals of Gastroenterology*. Hellenic Society of Gastroenterology; 2015 [cited 2021 May 11]. p. 221-8. Available from: www.annalsgastro.gr
 75. Association E. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* [Internet]. 2016;xxx. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>
 76. De Monte A, Courjon J, Anty R, Cua E, Naqvi A, Mondain V, et al. Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. *J Clin Virol* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2021 May 11];78:27-30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26967675/>
 77. Ende AR, Kim NH, Yeh MM, Harper J, Landis CS. Fulminant hepatitis B reactivation leading to liver transplantation in a patient with chronic hepatitis C treated with simeprevir and sofosbuvir: A case report. *J Med Case Rep* [Internet]. 2015 Jul 28 [cited 2021 May 11];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26215390/>
 78. Collins JM, Raphael KL, Terry C, Cartwright EJ, Pillai A, Anania FA, et al. Hepatitis B Virus Reactivation during Successful Treatment of Hepatitis C Virus with Sofosbuvir and Simeprevir. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 Oct 15 [cited 2021 May 11];61(8):1304-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26082511/>
 79. Mücke MM, Backus LI, Mücke VT, Coppola N, Preda CM, Yeh ML, et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2021 May 11];3(3):172-80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29371017/>
 80. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: Update and challenges ahead [Internet]. Vol. 7, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol; 2010 [cited 2021 May 11]. p. 31-40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20051970/>
 81. [Delta antigen/antibody in the Chilean population] - PubMed [Internet]. [cited 2021 May 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4081388/>
 82. Hepatitis delta virus infection in Chile - PubMed [Internet]. [cited 2021 May 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3628423/>
 83. Bensabath G, Hadler SC, Soares MCP, Fields H, Dias LB, Popper H, et al. Hepatitis Delta Virus Infection and Labrea Hepatitis: Prevalence and Role in Fulminant

Artículo Original

- Hepatitis in the Amazon Basin. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 1987 Jul 24 [cited 2021 May 11];258(4):479-83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3599343/>
84. Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology* [Internet]. 2006 Sep [cited 2021 May 11];44(3):713-20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16941685/>
 85. Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: Relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* [Internet]. 2006 Sep [cited 2021 May 11];44(3):728-35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16941695/>
 86. Kang C, Syed YY. Bulevirtide: First Approval [Internet]. Vol. 80, *Drugs. Adis*; 2020 [cited 2021 May 11]. p. 1601-5. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-020-01400-1>
 87. Macías J, Berenguer J, Japón MA, Girón JA, Rivero A, López-Cortés LF, et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology* [Internet]. 2009 [cited 2021 May 11];50(4):1056-63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19670415/>
 88. Price H, Dunn D, Pillay D, Bani-Sadr F, de Vries-Sluijs T, Jain MK, et al. Suppression of HBV by Tenofovir in HBV/HIV Coinfected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jul 10 [cited 2021 May 11];8(7):e68152. Available from: www.plosone.org
 89. Gallant J, Brunetta J, Crofoot G, Benson P, Mills A, Brinson C, et al. Brief Report: Efficacy and Safety of Switching to a Single-Tablet Regimen of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in HIV-1/Hepatitis B-Coinfected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 May 11];73(3):294-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27171740/>
 90. Bellini C, Keiser O, Chave JP, Evison JM, Fehr J, Kaiser L, et al. Liver enzyme elevation after lamivudine withdrawal in HIV-hepatitis B virus co-infected patients: The Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* [Internet]. 2009 [cited 2021 May 11];10(1):12-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18795964/>
 91. Macías J, Neukam K, Mallolas J, López-Cortés LF, Cartón JA, Domingo P, et al. Liver toxicity of initial antiretroviral drug regimens including two nucleoside analogs plus one non-nucleoside analog or one ritonavir-boosted protease inhibitor in HIV/HCV-coinfected patients. *HIV Clin Trials* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2021 May 11];13(2):61-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22510353/>
 92. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* [Internet]. 1999 [cited 2021 May 11];30(5):1302-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10534354/>
 93. Surial B, Cavassini M, Calmy A, Fehr J, Stöckle M, Bernasconi E, et al. Rates and predictors of switching to tenofovir alafenamide-containing ART in a nationwide cohort. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2019 Oct 10 [cited 2021 May 11];19(1):1-9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4454-9>
 94. Sasadeusz J, Entecavir TC. The anti-HIV antiviral activity of entecavir: The loss of a trusted friend? q The HBV drug entecavir-effects on HIV-1 replication and resistance. [cited 2021 May 11]; Available from: www.elsevier.com/locate/jhep
 95. Yao FY, Terrault NA, Freise C, Maslow L, Bass NM. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: A comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology* [Internet]. 2001 [cited 2021 May 5];34(2):411-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11481627/>
 96. Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* [Internet]. 2009 [cited 2021 May 5];50(6):2001-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19937695/>
 97. Marzano A, Gaia S, Ghisetti V, Carezzi S, Premoli A, Debernardi-Venon W, et al. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver Transplant* [Internet]. 2005 Apr [cited 2021 May 5];11(4):402-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15776431/>
 98. Wolff R, Antonio Díaz L, Norero B, Uruza Á, Mezzano G, Humeres R, et al. Análisis del sistema de alistamiento y priorización para trasplante hepático de adultos en Chile.
 99. TL 7 - Trasplante hepático por falla hepática fulminante, revisión de 10 años. *Gastroenterología Latinoamericana* [Internet]. [cited 2021 May 16]. Available from: <https://gastrolat.org/tl-7-trasplante-hepatico-por-falla-hepatica-fulminante-revision-de-10-anos/>
 100. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation*. *J Hepatol* [Internet]. 2016;64(2):433-85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26597456>
 101. [Hepatitis B virus immunoglobulin on demand to prevent infection recurrence among liver allograft

- recipients: report of three cases] - PubMed [Internet]. [cited 2021 May 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22552559/>
102. Bielen R, Robaey G, Schelfhout S, Monbaliu D, Van der Merwe S, Pirenne J, et al. Personalized subcutaneous administration of hepatitis B surface antibodies without nucleos(t)ide analogs for patients at risk of renal failure after liver transplantation: a prospective single center cohort study. *Transpl Int* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 May 5];31(5):503-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29359868/>
103. Ulku A, Akcam AT, Rencuzogullari A, Dalci K, Yalav O, Eray IC, et al. Effect of Dosage and Type of Hepatitis B Immunoglobulin on Hepatitis Antibody Levels in Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2021 May 5];49(3):575-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28340836/>
104. Fung J, Wong T, Chok K, Chan A, Cheung TT, Dai JWC, et al. Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: Results up to 8 years. *Hepatology* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 May 5];66(4):1036-44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28370215/>
105. Cholongitas E, Vasiliadis T, Antoniadis N, Goulis I, Papanikolaou V, Akriviadis E. Hepatitis B prophylaxis post liver transplantation with newer nucleos(t)ide analogues after hepatitis B immunoglobulin discontinuation. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2012 Oct [cited 2021 May 5];14(5):479-87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22624695/>