



GOBIERNO DE LA
REPÚBLICA DOMINICANA

SALUD PÚBLICA

GUÍA DE ATENCIÓN DE LAS HEPATITIS VIRALES Y SUS COMORBILIDADES ASOCIADAS AL VIH

SANTO DOMINGO
REPÚBLICA DOMINICANA



GOBIERNO DE LA
REPÚBLICA DOMINICANA
SALUD PÚBLICA

GUÍA DE ATENCIÓN DE LAS HEPATITIS VIRALES Y SUS COMORBILIDADES ASOCIADAS AL VIH

República Dominicana
Junio 2023



GOBIERNO DE LA
REPÚBLICA DOMINICANA

SALUD PÚBLICA

©Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

Título original

Guía de Atención a las Hepatitis Virales y sus Comorbilidades Asociadas al VIH (Actualización)

Coordinación editorial:

Viceministerio de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud

Diagramación y diseño gráfico:

Tyrone Then

ISBN electrónico:

978-9945-644-02-9

Primera edición:

Junio 2018

Segunda edición:

Actualización junio 2023

Copyright © Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. La mencionada institución autoriza la utilización y reproducción de este documento para actividades académicas y sin fines de lucro. Su contenido es el resultado de las consultas realizadas con los expertos de las áreas y las sociedades especializadas involucradas, tras el análisis de las necesidades existentes en torno al tema en el Sistema Nacional de Salud a través de la coordinación técnica y metodológica de la Dirección de Normas, Guías y Protocolos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.



AUTORIDADES

Dr. Daniel Enrique de Jesús Rivera Reyes
Ministro de Salud Pública y Asistencia Social

Dr. José Antonio Matos Pérez
Viceministro de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud

Dr. Eladio Radhamés Pérez Antonio
Viceministro de Salud Colectiva

Lic. Miguel Antonio Rodríguez Viñas
Viceministro de Fortalecimiento y Desarrollo del Sector Salud

Lic. Raysa Bello Arias de Peña
Viceministra de Asistencia Social

Dr. Fernando José Ureña González
Viceministro de Salud Pública y Asistencia Social

EQUIPO RESPONSABLE

Dra. Yocastia de Jesús Arámboles. Directora general Viceministerio de Salud Colectiva
Dr. Ricardo Elías Melgen. Director de Salud de la Población
Dra. Altagracia Milagros Peña González. Directora de Normas, Guías y Protocolos
Lic. Yessica Rondón Díaz. Encargada de Documentos Técnicos Sanitarios

COORDINACIÓN TÉCNICA DOCUMENTAL

Dra. Mónica Cristiana Thormann Peynado
Coordinadora de Programa VIH - ITS

EQUIPO ELABORADOR

Programa VIH – ITS

Dra. Marisol Jiménez
Dr. Osvaldo Lorenzo
Dr. Lorenzo Heredia
Dra. Tessie Caballero
Dra. Nurys Vargas

Dra. Santa Fernández
Lic. Gisela Ventura
Lic. Xiomara Aquino
Lic. Nydia Rosario
Lic. Rachel Adames

Direcciones Provinciales y de Áreas de Salud

Dra. Reynalda Henríquez, Santiago I
Dr. Ángel Ricardo, Santiago I
Dra. Eunice de los Santos, Santiago II

Dra. Yesenia Quiñones, Santiago III
Dra. Ángela Tavares, Santiago III

ACTUALIZACIÓN

Programa VIH-ITS

Dra. María Tejada Fernández
Dra. Marisol Jiménez

REVISORES EXTERNOS

Sociedad Dominicana de Gastroenterología

Dra. Kenia Torres
Dra. Virginia García
Dra. Alejandra Peña
Dr. Luis Pérez Méndez

Dra. Sandra García
Dra. Josefina Selmo
Dra. Norma Pérez Figueroa
Dra. Massiel Cerda

Sociedad Dominicana de Infectología

Dra. Clemy Pérez

Dr. Carlos Rodríguez

Dra. Rita Rojas

Dr. José A. Ledesma

Sociedad Dominicana de Pediatría

Dra. Luz Herrera

Hospital Dr. Francisco Moscoso Puello

Dra. Polonia Taveras

Hospital Dr. José María Cabral y Báez

Dra. Freyris C. Thomas Lora

Dra. Elizabeth Bonilla

Dra. Johanna Alba Disla

Hospital Dr. Salvador B. Gautier

Dra. Katuska Méndez

Profamilia

Dra. Geraldine Mir

Dra. Olga Lucía Jape Collins. Médico salubrista

Lcda. Dairy de Aza. Asesora

ASESORIA METODOLÓGICA

Dirección de Normas, Guías y Protocolos

Lcda. Anel Payero González. Coordinadora técnico legal

Dra. Ibsen Veloz Suárez. Encargada de Reglamentación Sanitaria

Dra. Delia Castillo Marmolejos. Analista de documentación Sanitaria

Lcda. Dayanara Lara Vittini. Analista de documentación Sanitaria

Resolución Núm.0013-2023

Que aprueba y pone en vigencia los documentos normativos y técnicos sanitarios para diversos eventos clínicos.

El **Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS)**, institución del Estado Dominicano, organizada de acuerdo con la Ley Orgánica de Administración Pública Núm. 247, de fecha catorce (14) del mes de agosto del año dos mil doce (2012), y la Ley General de Salud Núm. 42-01, de fecha ocho (8) del mes de marzo del año dos mil uno (2001), inscrita bajo el número de Registro Nacional del Contribuyente (RNC) 4-01-00733-9, con domicilio social y oficina principal situado en la Avenida Héctor Homero Hernández esquina Avenida Tiradentes, Ensanche la Fe de esta ciudad de Santo Domingo de Guzmán, Distrito Nacional, capital de la República Dominicana; debidamente representada por su señor Ministro, el **DR. Daniel Enrique De Jesús Rivera Reyes**, dominicano, mayor de edad, casado, titular de la Cédula de Identidad y Electoral Núm. 031-0096377-0, médico de profesión, con domicilio y residencia en la ciudad de Santiago de los Caballeros, ciudad de la República Dominicana.

Considerando (1): Que la Constitución de la República, dispone que: *“El Estado garantizará, mediante legislaciones y políticas públicas, el ejercicio de los derechos económicos y sociales de la población de menores ingresos y, en consecuencia, prestará su protección y asistencia a los grupos y sectores vulnerables; combatirá los vicios sociales con las medidas adecuadas y con el auxilio de las convenciones y las organizaciones internacionales”.*

Considerando (2): Que la salud es un bien de orden público y de interés social, un factor básico para el desarrollo de la persona, que constituye un derecho humano e inalienable que debe ser promovido y satisfecho por el Estado, en base a los principios y estrategias de universalidad, equidad, solidaridad, eficiencia y eficacia.

Considerando (3): Que el Estado debe garantizar el derecho a la salud integral de la persona, cuya protección será mediante la inclusión de medios para la prevención y tratamiento de todas las enfermedades.

Considerando (4): Que los ministros podrán dictar disposiciones y reglamentaciones de carácter interno sobre los servicios a su cargo, siempre que no colidan con la Constitución, las leyes, los reglamentos o las instrucciones del Poder Ejecutivo.

Considerando (5): Que la Ley General de Salud Núm. 42-01, así como la Ley del Sistema Dominicano de Seguridad Social Núm. 87-01 y sus reglamentos, establecen con claridad que la Garantía de la Calidad es un componente básico de la función de Rectoría del Sistema Nacional de Salud, atribución que queda a cargo de Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

Considerando (6): Que, desde el ejercicio de la función rectora, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, debe establecer las directrices que orienten el desarrollo de intervenciones que garanticen la calidad en salud en el Sistema Nacional de Salud de la República Dominicana, a través de la mejora continua y la satisfacción de las

necesidades y requerimientos de la población, impactando positivamente en el perfil salud-enfermedad.

Considerando (7): Que una de la función Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, como rector del Sistema Nacional de Salud, establecida por la Ley General de Salud Núm. 42-01, en la letra g del artículo 14, es la de *“formular todas las medidas, normas y procedimientos que, conforme a las leyes, reglamentos y demás disposiciones competen al ejercicio de sus funciones y tiendan a la protección de la salud de los habitantes”*.

Considerando (8): Que el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, como responsable de la conducción de las políticas públicas en materia de salud, ha contemplado desde hace varios años en su agenda de prioridades, la incorporación de toda una serie de disposiciones y lineamientos orientados a insertar el tema de la calidad en la atención como eje fundamental del quehacer diario de los servicios de salud, y que dichas políticas son parte de los instrumentos mediante los cuales el órgano rector promueve y garantiza la conducción estratégica del Sistema Nacional de Salud, asegurando los mejores resultados y el impacto adecuado en la salud de la población.

Considerando (9): Que, es imprescindible que las distintas iniciativas de calidad en salud, realizadas a nivel institucional y sectorial, promovidas por las instituciones públicas centrales y locales, desarrolladas con la participación y en consulta con la sociedad civil, guarden la necesaria coherencia con los instrumentos del Sistema Nacional de Salud, funcionando de manera articulada, con la finalidad de elevar la eficacia de las intervenciones colectivas e individuales.

Considerando (10): Que la regulación es un proceso permanente de formulación y actualización de normas, así como de su aplicación por la vía del control y la evaluación de la estructura, de los procesos y de los resultados, en áreas de importancia estratégica, como políticas, planes, programas, servicios, calidad de la atención, economía, financiamiento e inversiones en salud, así como desarrollo de la investigación científica y de los recursos humanos y tecnológicos.

Considerando (11): Que el Ministerio de Salud Pública ha establecido como una prioridad del Sistema Nacional de Salud fomentar la calidad en los productos y servicios que impactan en la salud de la población.

Considerando (12): Que la implantación y apego a reglamentos, guías y protocolos de atención influye de manera directa en la calidad de la atención de los servicios.

Vista: La Constitución de la República Dominicana, de fecha trece (13) del mes de junio de del año dos mil quince (2015).

Vista: La Ley Orgánica de la Administración Pública, Núm. 247-1 2, de fecha catorce (14) del mes de agosto del año dos mil doce (2012).

Vista: La Ley General de Salud, Núm. 42-01, de fecha ocho (08) del mes de marzo del año dos mil uno (2001).

Vista: La Ley que crea el Sistema Dominicano de Seguridad Social, Núm. 87-01, de fecha ocho (8) del mes de mayo del año dos mil uno (2001) y sus reglamentos de aplicación.

Vista: La Ley de Estrategia Nacional de Desarrollo, Núm. 1 -1 2, de fecha veinticinco (25) del mes de enero del año dos mil doce (2012).

Vista: La Ley del Sistema Dominicano para la Calidad, Núm. 166-12, de fecha diecinueve (19) del mes de junio del año dos mil doce (2012).

Vista: La Ley que crea el Servicio Nacional de Salud, Núm. 123-15, de fecha dieciséis (16) del mes de julio del año dos mil quince (2015).

Visto: El Decreto que establece el Reglamento General de Centros Especializados de Atención en Salud de las Redes Públicas, Núm. 434-07, de fecha dieciocho (18) del mes de agosto del año dos mil siete (2007).

En el ejercicio de las atribuciones que me confiere la Ley Núm. 42-01, General de Salud dicto la siguiente:

Resolución:

Primero: Se instruye con carácter de obligatoriedad a todos los servicios y establecimientos de salud públicos, privados, patronatos y ONG a acatar el uso de Reglamentos, Guías de Práctica Clínica y Protocolos de Atención, para los principales eventos en el proceso asistencial, como herramientas operativas fundamentales para mejoría continua de la calidad de los servicios prestados.

Segundo: Se ordena la puesta en vigencia los siguientes documentos normativos y técnicos sanitarios:

1. Reglamento Técnico para la Gestión de Expediente Clínico.
2. Guía de Manejo de Enfermedad Renal Crónica Estadios 1 al 3A para la Atención de la Población Mayor de 18 Años en Establecimientos de Salud del Primer Nivel de Atención en la República Dominicana.
3. Guía de Atención a las Hepatitis Virales y sus Comorbilidades Asociadas al VIH.
4. Guía para el Diagnóstico, Manejo y Prevención de la Malaria en la República Dominicana.
5. Guía Práctica Clínica de las Enfermedades de Transmisión Sexual.
6. Guía de Diagnóstico y Tratamiento de Cólera.
7. Guía Uso de Fluoruros para Control y Prevención de Lesiones de Caries Dental.
8. Protocolo de Estudio y Seguimiento del Donante Vivo Renal.
9. Protocolo de Realización de Biopsia Renal del Receptor de Trasplante Renal y del Donante Renal Cadavérico.
10. Protocolo para el Diagnóstico y Tratamiento del Mieloma Múltiple
11. Protocolo Linfoma No Hodgkin de Estirpe B en Adultos.
12. Protocolo de Diagnóstico y Manejo de la Anemia Falciforme en Pacientes Pediátricos.
13. Protocolo de Diagnóstico y Manejo de la Anemia Falciforme en Pacientes Adultos.

14. Protocolo de Manejo de Anemia Aplásica.
15. Protocolo Manejo Nutricional e Integral del Adulto Mayor.
16. Directrices Operativas para la Prevención y Control de Cólera en la República Dominicana.
17. Resumen de Recomendaciones Guía de Manejo de Enfermedad Renal Crónica Estadios 1 al 3A para la Atención de la Población Mayor de 18 Años en Establecimientos de Salud del Primer Nivel de Atención en la República Dominicana.
18. Plan Estratégico Institucional 2021-2024.
19. Evaluación y Fortalecimiento de las Funciones Esenciales de Salud Pública en República Dominicana, Periodo 2021- 2023
20. Evaluación de la capacidad de tecnología de apoyo de la República Dominicana, 2020-2021

Tercero: El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social promoverá el uso de los Reglamentos Técnicos, las Guías de Práctica Clínica y los Protocolos de Atención dentro del Sistema Nacional de Salud, correspondiendo a las Direcciones Regionales de Salud, la incorporación de los mismos a los sistemas de aseguramiento de la calidad de la atención de los centros de salud ubicados en sus respectivas jurisdicciones y a las Direcciones Provinciales y de Áreas de Salud, en tanto a los representantes locales de la rectoría, las funciones de supervisión y monitoreo del proceso de implementación y cumplimiento.

Cuarto: Se instruye al Viceministerio de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud, a crear los mecanismos para dar seguimiento a la aplicación y cumplimiento de la presente resolución.

Quinto: Se instruye remitir copia íntegra de la presente resolución, para fines de cumplimiento y ejecución, de los documentos puestos en vigencia en la presente a los siguientes: Superintendencia de Salud y Riesgos laborales (SISALRIL), Aseguradoras de Riesgo de Salud (ARS), Aseguradoras de Riesgos Laborales (ARL), Asociación Nacional de Clínicas y Hospitales Privados (ANDECLIP), Servicio Nacional de Salud (SNS) y demás prestadores privados y ONG.

Sexto: Se instruye a la Oficina de Acceso a la Información publicar en el portal web institucional el contenido de la presente disposición.

Dada, en la ciudad de Santo Domingo de Guzmán, Distrito Nacional, capital de la República Dominicana, firmada y sellada a los veintinueve (29) días del mes de agosto del año dos mil veintitrés (2023).



Dr. Daniel Enrique De Jesús Rivera Reyes
Ministro de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS)



CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	17
ACTUALIZACIÓN	19
OBJETIVOS	21
ALCANCE.....	16
USUARIOS DE LA GUÍA.....	16
POBLACIÓN DIANA.....	16
EVIDENCIAS CIENTÍFICAS	21
INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS C.....	23
1. Agente etiológico	23
2. Epidemiología	23
3. Distribución geográfica	24
4. Historia natural de la enfermedad.....	24
5. Diagnóstico laboratorial	27
6. Estadios de la enfermedad hepática.....	28
7. Tratamiento	33
8. Indicaciones del tratamiento.....	35
9. Tratamiento en grupos especiales.....	39
10. Pacientes Coinfectados.....	43
INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS B.....	50
1. Agente Etiológico.....	50
2. Epidemiología	50
3. Distribución geográfica	51
4. Historia natural de la enfermedad.....	51
5. Tratamiento	55
6. Tratamiento en grupos especiales de pacientes:	60
7. Pacientes coinfectados.....	62
8. Profilaxis Post Exposición al VHB	64
INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS D	66
1. Agente etiológico	66
2. Epidemiología	66

3.	Distribución geográfica	67
4.	Historia natural de la enfermedad.....	67
5.	Diagnóstico.....	67
6.	Tratamiento	67
7.	Manejo en grupos especiales	69
INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS E.....		¡Error! Marcador no definido.
1.	Agente etiológico	70
2.	Epidemiología	70
3.	Distribución geográfica	71
4.	Historia natural de la enfermedad.....	71
5.	Manifestaciones extrahepáticas VHE.....	72
6.	Diagnóstico.....	72
7.	Tratamiento	72
8.	Tratamiento en grupos especiales.....	73
9.	Prevención	74
10.	Medidas ante un brote	75
INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS A		76
1.	Agente etiológico	76
2.	Epidemiología	76
3.	Distribución geográfica	77
4.	Historia natural de la enfermedad.....	77
5.	Diagnóstico.....	78
6.	Tratamiento	78
7.	Manejo en grupos especiales	78
8.	Criterios de hospitalización	79
9.	Prevención	79
HEPATITIS AGUDA GRAVE DE ORIGEN DESCONOCIDO EN NIÑOS		81
1.	Antecedentes	81
2.	Definiciones operacionales.....	81
3.	Manifestaciones clínicas de la hepatitis aguda grave de causa desconocida en niños. ..	81
BIBLIOGRAFÍA.....		82

SIGLAS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases (Asociación Americana para el estudio de las enfermedades hepáticas)
AAD	Antiviral de acción directa (Direct Action Antiviral)
ABC	Abacavir
ADN	Ácido Desoxiribonucleico
ADV	Adefovir dipivoxil
ALT	Alanina aminotransferasa
ANs	Análogos nucleós (t)idos
APRI	AST to Platelet Ratio Index (Índice de aspartato aminotransferasa/ plaquetas)
ARN	Ácido ribonucleico
ARV	Antirretroviral
AST	Aspartato aminotransferasa
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
BCV	Boceprevir
β-HCG	Beta- Human chorionic gonadotropin
CrCl	Clearance de Creatinina
DAS	Dasabuvir
DCV	Daclatasvir
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EASL	The European Association for the Study of the Liver (Asociación Europea para el Estudio del Hígado)
EBR	Elbasvir
EFV	Efavirenz
e-GFR	Filtración glomerular estimada

EIA	Enzyme immunoassay (Enzima en fase sólida de inmunoensayo)
ETV	Etravirina
EVG	Elvitegravir
ETV	Entecavir
FDA	Food and Drug Administration (Administración de Medicamentos y Alimentos)
FTC	Emtricitabina
gGT	Gamma glutamil transpeptidasa
GLE	Glecaprevir
GPC	Guía de Práctica Clínica
GT	Genotipo
GZR	Grazoprevir
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HSH	Hombres que tienen Sexo con Hombres
IC	Intervalo de confianza
IFN	Interferón
INR	International Normalized Ratio (razón normalizada internacional)
INH	Isoniazida
IP	Inhibidor de proteasas
ITIN	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido
ITINN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido
LDV	Ledipasvir
LPV	Lopinavir
LSN	Límite superior normal
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MVC	Maraviroc
NS5B	Proteína no-estructural 5B (de HCV)
NVP	Nevirapina
OBV	Ombitasvir

OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PCR	Polymerase chain reaction (Reacción en cadena de la polimerasa)
PEG-IFN	Interferón pegilado
Peg-IFN/RBV	Interferón pegilado + ribavirina
PIB	Pibrentasvir
PrEP	Profilaxis preexposición
PTV	Paritaprevir
PZA	Pirazinamida
r	Ritonavir
RAL	Raltegravir
RAS	Pruebas para detección de sustituciones asociadas a la resistencia inicial
RBV	Ribavirina
RIF	Rifampicina
RPV	Rilpivirina
RVS	Respuesta virológica sostenida
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
TAF	Tenofovir alafenamida
TAR	Terapia antirretroviral
TARGA	Terapia Antirretroviral de Gran Actividad
TB	Tuberculosis
TBV	Telbivudina
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
TLV	Telaprevir
TSH	Hormona Estimulante de la Tiroides
T4	Tiroxina
VHB	Virus de la hepatitis B

VHC	Virus de la hepatitis C
VHD	Virus de la hepatitis D (Delta)
VHE	Virus de la hepatitis E
VEL	Velpatasvir
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
VOX	Voxilaprevir
3TC	Lamivudina

INTRODUCCIÓN

Las Hepatitis Vírales son un problema de salud pública mundial comparable a otras enfermedades transmisibles importantes como VIH, Tuberculosis y Malaria, tanto así que la Resolución 3 de ONU sobre Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible, hace un llamamiento a adoptar medidas específicas para combatirlas. La Estrategia aborda los cinco virus de hepatitis (A, B, C, D y E), con atención especial a Hepatitis B y C, debido a la carga relativa para la salud pública que representan.

A nivel mundial, aproximadamente 240 millones de personas padecen infección crónica por VHB, y entre 130 millones y 150 millones padecen infección crónica por VHC¹ y aunque la prevalencia de la infección crónica por VHC es menor en niños que en adultos, se estima que mundialmente está cerca de 5 millones, siendo la principal fuente de infección en ellos la transmisión vertical, y muy rara la vía intrauterina.

Se estima que cada año ocasionan la muerte de 1.4 M de personas por infección aguda y por cáncer hepático y cirrosis asociados a las hepatitis, mortalidad comparable con la de VIH y la TB; y de esos 1.4 Millones de muertes 47% atribuibles al VHB, 48% al HCV y 5% al HAV y HEV, además de que las hepatitis vírales son una causa creciente de mortalidad entre las personas coinfectadas con VIH.

En la República Dominicana, no existen estimaciones confiables sobre la prevalencia de Hepatitis B y C a nivel global, pero existen diferentes fuentes que pueden aproximarnos a la realidad.

La vigilancia epidemiológica para las Hepatitis B y C se realiza de forma pasiva, basada en la notificación e investigación diferida semanal de casos nuevos confirmados por establecimientos de salud con capacidad diagnóstica, y activa mediante la búsqueda activa comunitaria de casos entre los contactos de casos nuevos confirmados de VIH.

Con respecto a la notificación de casos, los Protocolos de Vigilancia para las Infecciones de Hepatitis B y C en República Dominicana, establecen que cada caso debe ser notificado al Sistema de Vigilancia Epidemiológica por el personal de laboratorio del establecimiento de salud donde se confirmó el caso, en un plazo no mayor de 7 días después de haberse confirmado.²

¹ Organización Mundial de la Salud. (2016). *Estrategia mundial del sector salud contra las Hepatitis víricas 2016-2021*. Recuperado 19 de julio de 2021, de <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250578/WHO-HIV-2016.06-spa.pdf>

² Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, República Dominicana, *Protocolos de Vigilancia de Infección Hepatitis B e Infección Hepatitis C* (2019).

En población general, las informaciones disponibles provienen de los reportes de los laboratorios clínicos públicos y privados para los años 2016 y 2017, que arrojaron tasas de prevalencia de aproximadamente 1.5% para Hepatitis B y 0.9% para Hepatitis C (DIGECITSS, 2018 - Bases de datos sobre Hepatitis y otras infecciones).

Por otro lado, resultados de la Encuesta de Vigilancia de Comportamiento con Vinculación Serológica realizada en el 2012, arrojó tasas de prevalencia de Hepatitis B en mujeres trabajadoras sexuales que oscila entre 1.2% en Puerto Plata a 2.4% en Barahona. En el caso de los Hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH), las prevalencias de Hepatitis B varían entre 0.3% en Barahona a 4.3% en la provincia de La Altagracia. Entre la población de usuarios de droga, las prevalencias se sitúan entre 0.6% en Puerto Plata a 3.1% en Santo Domingo donde se observó la mayor prevalencia de Hepatitis B.

Las estimaciones de prevalencia de Hepatitis C obtenidas en ese mismo estudio arrojan tasas más bajas que la Hepatitis B. Entre trabajadoras sexuales los niveles de prevalencia oscilan entre 0.2% en la Altagracia a 1% en Santiago. En la población de HSH las prevalencias más elevadas se observaron en Santiago (2.2%) y Puerto Plata (1.6%). Entre las personas que usan drogas, las prevalencias más bajas de VHC se observaron en Puerto Plata 0.6%, Santo Domingo y La Altagracia 0.8% y la más alta en Santiago 3.1%.

En el año 2022 se detectaron 900 casos de Hepatitis C en el país. Las regiones que concentraron la mayor carga de morbilidad fueron Cibao Norte (323) y Metropolitana (370), representando un 77% de los casos totales del país en ese año. El sexo femenino se vio más afectado.

Con respecto a los datos sobre la infección por Hepatitis B, en el mismo año se reportaron un total de 1574 casos, de los cuales el 69% se reportaron en las regiones Cibao Norte (477) y Metropolitana (614), viéndose el sexo masculino más afectado.³

Todos los virus de las hepatitis, del A al E, pueden producir hepatitis agudas autolimitadas, con un espectro que va desde formas asintomáticas hasta hepatitis fulminantes. Por otro lado, hasta hace poco se pensaba que solo los pacientes con infección por los virus B, C y D podían evolucionar a la cronicidad y, eventualmente, desarrollar cirrosis y hepatocarcinoma, sin embargo, en los últimos años se ha sumado el virus de la hepatitis E (VHE) al listado de agentes de hepatitis crónicas, tras el inesperado reconocimiento de los primeros casos en inmunodeprimidos.

³ Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE)

ACTUALIZACIÓN

Dado el surgimiento de nuevas evidencias en los últimos años, se decidió actualizar la *“Guía de Atención de las Hepatitis Virales y sus comorbilidades asociadas al VIH”*.

En esta actualización se contemplan los siguientes puntos:

Hepatitis C

- Los valores de la elastografía transitoria se relacionan de manera general con los grados de fibrosis de la siguiente manera:

< 7.5 kPa = F0 - F1

7.6 - 9,5 kPa = F2

9,6 - 2 kPa = F3

> 12 kPa = F4

- El término **‘Cirrosis’** ha sido sustituido por **‘Enfermedad hepática crónica compensada o descompensada’**.

- Debido a que en la actualidad los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la Hepatitis C en el país son pangenotípicos, no se toma en cuenta el genotipo del VHC para la elección del mismo.

- **Embarazadas y uso de Antivirales de acción directa (AAD)**

Aunque existen estudios de tratamiento en embarazadas, por tener un número limitado de pacientes, no hay evidencia suficiente de seguridad para la utilización de estos medicamentos durante este periodo, por lo cual se debe derivar el tratamiento después del parto.

- **Lactancia materna y Hepatitis C**

La lactancia materna no está contraindicada, tiene bajo riesgo de transmisión y es compatible con la madre infectada por VHC, a pesar de que el VHC esté presente en la leche materna, no obstante, hay que prestar especial atención en caso de lesión en el pezón que pueda producir sangrado.

Se requerirá orientar a la madre con Hepatitis C sobre las técnicas adecuadas de amamantamiento para evitar lesiones del pezón.

Hepatitis B

- Se han actualizado las Fases de la Hepatitis B crónica: a la fecha de la actualización de esta guía se describen 5 fases.

Tratamiento

- La terapia con Interferón pegilado (PegIFNa) no se utiliza en el tratamiento de la Hepatitis B crónica.

Las drogas aprobadas para el tratamiento del VHB incluyen Lamivudina (LAM), Adefovir Dipivoxil (ADV), Entecavir (ETV), Telbivudina (TBV) y Tenofovir alafenamida (TAF).

- Se incluyen dos tablas con los criterios para inicio y suspensión de tratamiento en pacientes con VHB.
- Se incluye una tabla de recomendaciones para tratamiento en embarazadas.

Hepatitis aguda grave de origen desconocido en niños

- En fecha 05 de abril del 2022, la OMS recibió la notificación desde Reino Unido con respecto a 10 casos de hepatitis aguda grave de causa no identificada en niños menores de 5 años y que estaban previamente sanos, es posible que exista un vínculo con algunos virus que causan síntomas similares al resfriado llamados adenovirus. A la fecha 20 de mayo del 2022, se habían notificado al menos 566 casos en 36 países, los países con mayor prevalencia son Reino Unido y Estados Unidos.
- A la fecha de la actualización de esta guía, en República Dominicana no se han notificado casos.

OBJETIVOS

Objetivo general

Proporcionar a los equipos de profesionales que tienen la responsabilidad de atender a las personas con Hepatitis Virales en República Dominicana, los lineamientos actualizados para el diagnóstico y tratamiento de estas, acorde a las últimas evidencias disponibles.

Objetivos específicos

- 1) Mejorar el conocimiento sobre el Manejo de las Hepatitis Virales del personal de salud.
- 2) Fortalecer los conocimientos del personal de salud de los servicios sobre las medidas de prevención de las Hepatitis Virales.
- 3) Estandarizar los lineamientos de la atención integral de las Hepatitis Virales.

ALCANCE

Esta guía será aplicada a los centros de salud a nivel nacional que brindan atención a pacientes infectados por hepatitis.

USURARIOS DE LA GUÍA

Esta guía está dirigida a médicos y médicas con la finalidad de mejorar el diagnóstico y tratamiento oportuno de los casos de Hepatitis Virales y su comorbilidad asociada al VIH.

POBLACIÓN DIANA

Toda persona afectada con hepatitis virales que también pueda cursar concomitantemente con el VIH.

EVIDENCIAS CIENTÍFICAS

1. European Association for the Study of the Liver. EASL 20 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatology. Disponible en: <https://easl.eu/>
2. European Association for the Study of the Liver. EASL 2020 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis C virus infection. J Hepatology. Disponible en: <https://easl.eu/>

3. Secretaría de Salud, México. (2022). Guías para el abordaje de los casos de Hepatitis aguda grave de causa desconocida en niños, niñas y adolescentes (1.a ed.). México. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/737592/Guia_para_el_abordaje_de_los_casos_de_hepatitis_aguda_grave_de_causa_desconocida_en_NNA.pdf
4. *Hepatitis*. (2019). Organización Panamericana de la Salud. Recuperado 19 de julio de 2022, Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/hepatitis#:~:text=Las%20hepatitis%20virales%20representan%20una,la%20hepatitis%20B%20o%20C>.
5. European AIDS Clinical Society. EACS, Guidelines. 2020. Disponible en: https://www.eacsociety.org/media/guidelines-10.1_finaljan2021_1.pdf
6. American Association for the study of liver diseases AASLD practice guidelines 2018. Disponible en: <https://www.aasld.org/practice-guidelines>

INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS C

1. AGENTE ETIOLÓGICO

El HCV es un virus de la familia Flaviviridae. En 1993, el análisis filogenético de las secuencias parciales de HCV recuperadas de un gran número de aislados en todo el mundo demostraron que el virus podía clasificarse en seis principales genotipos con subtipos importantes.

Estos seis grandes grupos genéticos se numeran con números arábigos en el orden de su descubrimiento, y tienen una divergencia de 31 a 33% en su secuencia nucleotídica. Las cepas más relacionadas dentro de cada genotipo (similitud de la secuencia de nucleótidos entre el 75 y el 80%) se denominan subtipos y se indican por letras.

La distribución de los diversos genotipos y subtipos del HCV presenta una significativa variación geográfica. Los genotipos 1, 2 y 3 se encuentran predominantemente en Europa, Japón y Estados Unidos; el genotipo 4 se encuentra principalmente en Egipto y en el Zaire; el 5 en África del Sur y el 6 en Asia.

En el año 2013, se actualizó la clasificación del HCV descrita en 2005 e incorporó información de secuencia adicional derivada de las secuencias genómicas completas del HCV, disponibles en bases de datos públicas en mayo de 2013. Este análisis resolvió conflictos de nomenclatura entre las designaciones genotípicas y definió criterios para la clasificación del HCV en 7 genotipos y 67 subtipos.

Estos subtipos están evidenciados en varias partes del mundo y algunos pertenecen a grupos de población específicos. Se clasifican en: 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a, 4a, 4d, 5a y 6a. El alto nivel de heterogeneidad genética del genoma del VHC tiene grandes implicaciones para el diagnóstico, tratamiento y estudios para el desarrollo de una vacuna eficaz en el futuro.

2. EPIDEMIOLOGÍA

La OMS estima que, en 2019, 7.2 millones de personas vivían con Hepatitis C crónica⁴ y el número va en aumento, a pesar de que existe una cura eficaz muchos pacientes terminan necesitando asistencia médica especializada y de alta complejidad. Para el año 2019, las muertes atribuibles a la Hepatitis C datan alrededor de 290,000 personas.

⁴ *Hepatitis*. (2019). Organización Panamericana de la Salud. Recuperado 19 de julio de 2022, de <https://www.paho.org/es/temas/hepatitis#:~:text=Las%20hepatitis%20virales%20representan%20una,la%20hepatitis%20B%20o%20C>.

La transmisión sexual de la hepatitis C, a su vez, está poco documentada y muy debatida. Se produce, sobre todo en individuo con múltiples parejas y aquellos con práctica sexual de riesgo sin uso de preservativo (ej. sexo anal receptivo 138/10,000 exposiciones).

Como en otras infecciones de transmisión sexual, la presencia de una comorbilidad, como el VIH, es un importante facilitador de la transmisión y también existe la posibilidad de transmisión vertical, en menor proporción de los casos.

En mujeres con anti-VHC reactivo y VHC-RNA detectable, pero no cuantificable en la prueba, la tasa de transmisión es inferior al 1%. Esta tasa aumenta a aproximadamente el 4 al 6% en mujeres con VHC-RNA detectable y unos niveles de VHC-RNA superiores a 10^6 copias/mL están relacionados con un mayor riesgo de transmisión, en cambio en niños nacidos de madres coinfectadas con VIH la transmisión vertical del HCV puede alcanzar hasta 19%.

En la infancia, la evolución de la enfermedad es generalmente benigna, con valores de enzimas hepáticas normales o poco elevadas y mínima actividad inflamatoria o fibrosis. Los niños con genotipo 3 tienen mayores niveles de aminotransferasas en los primeros dos años de vida, pero pueden aclarar el virus antes de los cinco años de edad. Por eso la tasa de resolución espontánea puede ocurrir en lactantes entre 25 a 40%, siendo menor en preescolares (alrededor del 6 al 12%) y raramente en escolares.

3. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

A nivel mundial, aprox. 130-150 Millones padecen infección crónica por HCV: 7-9 Millones en Latinoamérica, Granada, Trinidad & Tobago, Haití, El Salvador >2.5%; Puerto Rico y República Dominicana <2%, y el Genotipo 1a y 1b representan 70% de los casos.

4. HISTÓRIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

4.1 Hepatitis Viral C Aguda

La infección por VHC aguda generalmente presenta una evolución subclínica, donde alrededor del 80% de los casos son asintomáticos, lo que dificulta su diagnóstico; y una menor proporción de los pacientes, eventualmente, se presenta con ictericia (<10%), y no más del 20% presentan síntomas inespecíficos más intensos, tales como anorexia, astenia, malestar general y dolor abdominal.

Cuando esos síntomas inespecíficos están presentes, el cuadro clínico es similar al producido por otros virus que causan hepatitis, y el diagnóstico diferencial sólo es posible mediante la realización de serologías para detectar anticuerpos específicos Anti-HVC, que estarían presentes 6-12 semanas después de infección, sin embargo, en personas infectadas con VIH estos podrían aparecer mucho más tarde.

Los síntomas de infección aguda pueden comenzar de 6-20 semanas después de la exposición al virus y estos preceden a la seroconversión, que raras veces será mayor de 6 meses. Los niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT) van a aumentar entre 2-8 semanas después de la exposición, indicando necrosis de los hepatocitos.

El VHC-RNA puede ser detectado en el suero antes de la presencia de los anticuerpos Anti-VHC y esto sería cerca de 2 semanas después de la exposición, a partir de ahí los niveles aumentan rápidamente durante las primeras semanas, alcanzando el pico máximo inmediatamente antes del pico de los niveles séricos de aminotransferasas y puede coincidir con el inicio de los síntomas.

En los casos de hepatitis C aguda, la resolución espontánea ocurre en 15-25% de los casos, los síntomas pueden persistir durante semanas, pero también la infección aguda por el VHC puede ser grave, aunque la insuficiencia hepática fulminante es rara.

En los niños la hepatitis C cursa de forma asintomática generalmente y solo se presenta elevación de las transaminasas y puede presentar hepatomegalia leve, las manifestaciones extrahepáticas más frecuentes en adultos, son raras en pacientes pediátricos.

4.2 Hepatitis Viral C Crónica

Generalmente, la hepatitis C se diagnostica en su fase crónica, pues como los síntomas son a menudo escasos e inespecíficos, va evolucionando la enfermedad durante décadas sin diagnóstico y de forma habitual el diagnóstico específico ocurre después de realizar una prueba serológica de rutina o por donación de sangre. Este hecho reitera la importancia de la sospecha clínica por todos los profesionales de la salud y el aumento de la oferta de diagnóstico serológico, especialmente para las poblaciones vulnerables al HCV.

En la mayoría de los infectados con VHC las primeras dos décadas después de la transmisión se caracterizan por una evolución insidiosa y asintomática. Los niveles séricos de ALT presentan elevaciones intermitentes en un 60-70% de los que tienen infección crónica.

En ausencia de tratamiento, la cronicidad ocurre en un 60-85% de los casos; La progresión hacia la cirrosis en un 25% y descompensación hepática y HCC 1-5%, donde encontraremos alteraciones sistémicas e hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas y/o gástricas y encefalopatía hepática).

Varios factores parecen influenciar de forma importante en la progresión a la fibrosis, el riesgo de evolución para la cirrosis, la descompensación y el HCC: edad >40 años al momento de la infección; masculino; alcoholismo; genotipo 3; coinfección con VHB y/o VIH; inmunosupresión; Síndrome metabólico (esteatosis hepática, Diabetes, resistencia a la insulina) y actividad necroinflamatoria en la primera biopsia hepática. La mayoría de los

estudios sugiere que la cirrosis hepática ocurre en el 25% de estos pacientes en un período de 20-30 años.

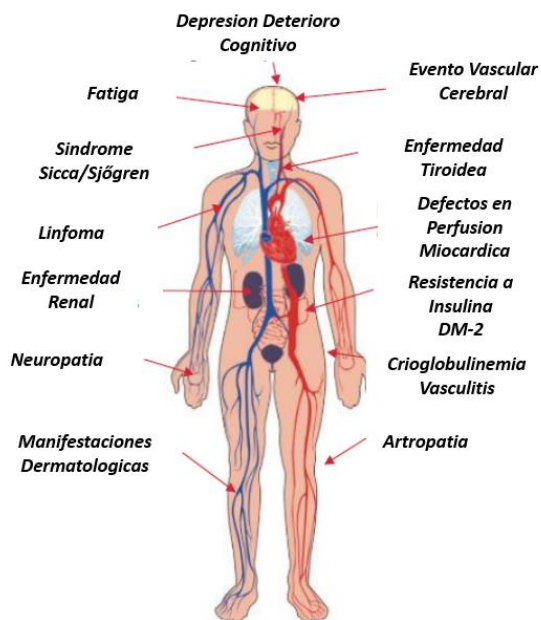
La insuficiencia hepática puede resultar de la repentina destrucción del tejido hepático o de la agresión progresiva a los hepatocitos, lo que traerá alteraciones en la arquitectura del hígado y daño en la vascularización y síntesis proteica, con formación de fibrosis y subsecuentemente cirrosis hepática.

4.3 Manifestaciones extrahepáticas de infección crónica por VHC

Son muchas y variadas las manifestaciones extrahepáticas, siendo las más frecuentes y conocidas:

- Crioglobulinemia
- Fatiga
- Diabetes
- Trastornos renales
- Trastornos psiquiátricos
- Trastornos reumatológicos
- Trastornos dermatológicos
- Asociación VHC y Linfoma No Hodgkin de células B

Figura 1. Manifestaciones extrahepáticas de la infección crónica por VHC



Fuente: Guía de Atención a las Hepatitis virales y sus Comorbilidades Asociadas al VIH. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, República Dominicana 2018.

5. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Se le debe hacer una prueba de detección del VHC a todas las personas con comportamientos, exposiciones y afecciones asociadas con un mayor riesgo de infección por el VHC:

- Uso de drogas IV (actual o no, incluso aquellos que se inyectaron una sola vez)
- Uso de drogas ilícitas intranasal
- Personas en hemodiálisis a largo plazo
- Personas con exposición percutánea / parenteral en un entorno no regulado
- Trabajadores de la salud, de emergencias y de seguridad pública después de accidentes laborales (pinchazos con agujas, objetos cortopunzantes o exposiciones a sangre infectada con el VHC o condición desconocida)
- Niños nacidos de mujeres infectadas por el VHC
- Cuadro clínico compatible con manifestaciones extrahepáticas de infección por HCV
- Los receptores de transfusiones o trasplantes de órganos, incluidas las que:
 - Fueron notificados que recibieron sangre de un donante que luego dio positivo para HCV y recibió una transfusión de sangre o hemoderivados, o se trasplantó antes de julio de 1992
 - Recibió concentrados de factor de coagulación producidos antes de 1987
- Personas que alguna vez estuvieron encarceladas
- Personas infectadas con VIH
- Personas sexualmente activas antes de comenzar la profilaxis preexposición (PreP) para VIH
- Enfermedad hepática crónica inexplicable y/o hepatitis crónica, incluyendo personas con niveles elevados de ALT
- Donantes de órganos sólidos (fallecidos o vivos)

5.1 Pruebas rápidas

Son pruebas para la determinación cualitativa del anticuerpo anti-HCV mediante método inmunocromatográfico, utilizando antígenos sintéticos y recombinantes inmovilizados en la membrana para identificación de Anti-VHC, en una muestra de suero, sangre o saliva. Son de fácil realización y no necesitan de una gran infraestructura de laboratorio.

5.2 Inmunoensayo

Los análisis serológicos para la detección de anticuerpos anti-HCV, son los exámenes tradicionalmente utilizados y requieren una infraestructura de laboratorio instalada y mano de obra especializada para su realización.

5.3 Antígeno del Core del VHC (AgCore-VHC)

Es un marcador sustitutivo de replicación (menos sensible que ARN) y puede usarse en lugar de VHC-ARN para diagnosticar infección aguda o crónica cuando no hay VHC-ARN disponible.

5.4 Pruebas moleculares: detección de ácidos nucleicos del VHC (VHC-ARN)

Estas pruebas determinan la infección activa, a diferencia de las pruebas rápidas y el inmunoensayo, cuyos resultados exigen la confirmación por estas pruebas moleculares, comprobando así la presencia del virus. Son los métodos confirmatorios por excelencia mediante la amplificación de los ácidos nucleicos (VHC-ARN) y permiten detectar el ARN viral de todos los genotipos y subgenotipos de VHC.

5.5 Genotipaje

Utiliza pruebas moleculares basadas en amplificación del ARN viral, para identificar los diversos genotipos, subgenotipos y poblaciones mixtas del VHC, dicho estudio sólo complementa la evaluación clínico-laboratorial en la definición de la estrategia para el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC.

5.6 Pruebas para detección de sustituciones asociadas a la resistencia inicial (RAS)

Los RAS para NS5A y NS3 se seleccionan con frecuencia en pacientes con insuficiencia de regímenes que contienen drogas Inhibidores de NS5A o NS3 y raramente se detectan RAS de nucleótido NS5B. En pacientes con infección crónica por VHC, las variantes virales que albergan sustituciones asociadas a la resistencia a los AAD pueden ser detectables antes de la terapia, mas no es necesario realizarlas al iniciar una terapia en pacientes vírgenes de tratamiento (Naïve).

6. ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

La estadificación de la enfermedad hepática y la definición de la presencia de enfermedad hepática avanzada pueden realizarse utilizando distintos escores APRI y FIB4, la biopsia hepática y la elastografía hepática, los más utilizados entre todos los existentes. El uso de múltiples herramientas para la definición del criterio de tratamiento es una respuesta a las diferentes condiciones de acceso de los pacientes a los servicios de salud y a los procedimientos de media y alta complejidad. Cualquiera de los métodos utilizados es válido para establecer el estadio.

6.1 APRI y FIB4

Índice Aspartato Aminotransferasa/Plaquetas (APRI) e Índice de Fibrosis basada en 4 factores (FIB4) son escores de biomarcadores que presentan buena especificidad, pero baja sensibilidad. Si el paciente no está clasificado como F3 o F4 por estos métodos, se recomienda la realización de métodos complementarios, como elastografía o la biopsia hepática, para aclarar mejor la estadificación de la enfermedad hepática.

Para calcular APRI:

$$\text{APRI} = \frac{\text{Valor de AST (UI/L)} / \text{Límite Superior Normal de AST (UI/L)} \times 100}{\text{Conteo de Plaquetas (109)}}$$

Para calcular FIB4:

$$\text{FIB4} = \frac{\text{Edad (años)} \times \text{AST (UI/L)}}{\text{Conteo de Plaquetas (109)} \times \sqrt{\text{ALT (UI/L)}}}$$

6.2 Fases de escala METAVIR

Para determinar en qué fase se encuentra el hígado de un paciente, se utilizan una serie de escalas que permiten categorizar las distintas fases de la enfermedad. Una de las más comunes en nuestro medio es la escala **METAVIR**, que se compone de 5 opciones:

Estadio 0 (F0) Ausencia de fibrosis

Estadio 1 (F1) Fibrosis leve

Estadio 2 (F2) Fibrosis moderada

Estadio 3 (F3) Fibrosis grave

Estadio 4 (F4) Cirrosis

Se utiliza METAVIR para caracterizar la fibrosis hepática avanzada, y la correlación de los resultados de APRI y FIB4 con METAVIR se presenta en el cuadro siguiente:

Tabla 1 Detección de cirrosis y fibrosis moderada según valores de alto y bajo corte de APRI y FIB4 (OMS 2019)

METAVIR	APRI (Bajo corte)	APRI (Alto corte)	FIB4 (Bajo corte)	FIB4 (Alto corte)
TAVIR F2	0.5	1.5	1.45	3.25
METAVIR F4	1.0	2.0	--	--

Fuente: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection; World Health Organization; 2014.

Se recomienda usar el escore APRI, en casos de monoinfección por el HCV, ya que las coinfecciones pueden afectar el resultado del examen, sobreestimando el grado de compromiso hepático.

Para determinar hoy en día en un paciente el grado de fibrosis hepática que presenta, se dispone de dos técnicas principalmente: la Elastografía hepática y la biopsia de hígado. El riesgo de tener un error de muestra es menor con la elastografía que con la biopsia hepática, pues se estudia un volumen de tejido hepático 100 veces mayor, sin embargo, ambas se consideran técnicas complementarias, pues la biopsia aporta información adicional sobre actividad inflamatoria y otros datos histológicos de importancia en el diagnóstico

6.3 Elastografía hepática

Se realiza con un ecógrafo que emite unas ondas hacia el hígado, y éste las devuelve con diferente intensidad según el nivel de daño que tenga, lo que permite se pueda disponer de una referencia para conocer el grado de fibrosis del paciente, aunque tiene algunos inconvenientes como que puede estar dimensionando de manera menos exacta la fibrosis, si el paciente tiene inflamación del hígado por otras causas, y debe ser realizada por personal bien cualificado.

Los métodos elastográficos que utilizan la ultrasonografía son la elastografía transitoria y la elastografía hepática cuantitativa tipo ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse). Actualmente son los más recomendados internacionalmente para la evaluación del grado de fibrosis hepática.

Los valores del elastografía transitoria se relacionan de manera general con los grados de fibrosis de la siguiente manera:

< 7.5 kPa	= F0 - F1
7.6 - 9,5 kPa	= F2
9,6 - 12 kPa	= F3
> 12 kPa	= F4

Desventajas de la Elastografía

1. Difícil para realizar en pacientes con obesidad mórbida
2. Factor asociado con fallas en la medición (índice de masa corporal >28 Kg/m²)
3. Imposible realizar en pacientes con Ascitis

6.4 Biopsia hepática

Es un método invasivo que cada vez se utiliza menos, y consiste en extraer una pequeña porción de hígado del paciente para que un experto en anatomía patológica lo visualice al microscopio y se determina así el nivel de fibrosis. Aparte de lo invasivo de la técnica, también hay que tener en cuenta que como sólo se evalúa una porción muy pequeña de hígado, puede ser que esta no sea representativa del todo, dando así lugar a diagnósticos del estadio erróneos en algunos casos y un posible mal desempeño en casos de obesidad (IMC>30 kg/m²), con fallas en aproximadamente el 20% de los casos.

Tabla 2. METAVIR –Sistema de puntuación de biopsia del hígado

ETAPA METAVIR	F0	F1	F2	F3	F4
Definición	Sin fibrosis	Fibrosis portal sin Septo	Fibrosis portal con septo	Numerosos Septos sin cirrosis	Cirrosis

Fuente: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection; World Health Organization; 2014.

Cuando está indicada biopsia hepática

- Se debe considerar en pacientes con resultados de elastografía transitoria y marcadores séricos directos discordantes, o puntaje intermedio de APRI, en quienes esta situación afecte la decisión clínica o terapéutica.
- Debe considerarse en pacientes en quienes una estadificación más precisa de la fibrosis pueda impactar sobre decisión terapéutica.
- Se debe considerar en niños con anormalidades clínicas o de ultrasonido, o con niveles de ALT sérica persistentemente elevados (dos veces el límite superior normal).
- Debe realizarse si existe sospecha de además haber otras causas de enfermedad hepática.
- Se puede considerar en pacientes en quienes se requiera información adicional específica relacionadas o no con la infección por VHC.

La Enfermedad hepática crónica avanzada descompensada es generalmente distinguida de la cirrosis compensada a través del score de Child-Turcotte-Pugh, utilizado para evaluar el grado de deterioro de la función hepática, además de ser marcador pronóstico.

6.5 Enfermedad hepática crónica avanzada descompensada

La puntuación de Child-Pugh se calcula sumando los puntos de los cinco factores siguientes, variando entre 5 y 15. Las clases de Child-Pugh son A (puntuación de 5 a 6), B (7 a 9) o C (arriba de 10). En general, la descompensación indica cirrosis con una puntuación de Child-Pugh >7 (clase B de Child-Pugh), siendo este nivel un criterio aceptado para su inclusión en el registro de trasplante hepático.

Dos modelos que se utilizan comúnmente en la atención de pacientes con cirrosis son el puntaje Child-Turcotte-Pugh y el modelo para la puntuación de la enfermedad hepática en etapa terminal (MELD).

Tabla 1. Clasificación de Child-Pugh

CLASIFICACIÓN DE CHILD-PUGH			
Parámetros	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubinas (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumina (g/)	>3.5	2.8 - 3.5	<2.8
Tiempo de protombina	<4	4 – 6	>6
%	60	40 – 60	<40
INR	1.7	1.7 – 2.3	>2.3
Ascitis	Ausente	Moderada	Tensa
Encefalopatía	Ausente	Moderada (I-II)	Grave (III-IV)
En caso de Cirrosis biliar primaria Bilirrubina (mg/dl)	<4	4 - 10	>10

Fuente: Guía de Atención a las Hepatitis Virales y sus comorbilidades asociadas al VIH. República Dominicana, 2018.

Clase A: 5-6 puntos; clase B: 7-9 puntos; clase C: 10-15 puntos. INR: cociente internacional normalizado.

6.6 MELD (Model for End-Stage Liver Disease) (≥ 12 años)

Los modelos para enfermedad hepática en etapa terminal (MELD) y para la enfermedad hepática pediátrica en etapa terminal (PELD) se seleccionaron como la base de la nueva política de asignación debido a su alto grado de precisión para predecir la muerte en pacientes con una variedad de enfermedad hepática, etiologías y en un amplio espectro de gravedad de la enfermedad hepática.

Es un sistema de puntuación de gravedad de enfermedad hepática crónica desarrollado y validado prospectivamente, que utiliza los valores de laboratorio del paciente como bilirrubina sérica, creatinina sérica e INR y el tiempo de protrombina para predecir sobrevivida en tres meses, por tanto, su valor es dinámico.

En pacientes con cirrosis, un puntaje MELD creciente se asocia con una mayor gravedad de la disfunción hepática y un mayor riesgo de mortalidad a los tres meses. Dada su precisión para predecir la supervivencia a corto plazo entre pacientes con cirrosis, MELD fue adoptada por los organismos internacionales que regularizan los trasplantes de hígado.

MELD = 3,78 [Ln bilirrubina sérica (mg/dL)] + 11,2 [Ln INR] + 9,57 [Ln creatinina sérica (mg/dL)] + 6,43.

La interpretación de la escala MELD en pacientes hospitalizados, la mortalidad en 3 meses es:

- ≥ 40 - 00%
- 30-39 - 83%
- 20-29 - 76%
- 10-19 - 27%
- < 10 - 4%

7. TRATAMIENTO

7.1 Objetivos Del Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento es la erradicación del virus, aumentar la expectativa y la calidad de vida del paciente, disminuir la incidencia de complicaciones de la enfermedad hepática crónica y reducir la transmisión del HCV.

Se pretende, con el tratamiento, evitar los resultados primarios de la progresión de la infección, como cirrosis, carcinoma hepatocelular y muerte.

La erradicación del virus por medio del tratamiento es constatada con el resultado de HCV-RNA indetectable en el seguimiento postratamiento, conforme el régimen terapéutico instituido, lo que caracteriza la Respuesta Viroológica Sostenida (RVS).

Las personas que han logrado con éxito la SVR (curación virológica) ya no transmiten el virus a otros. Como tal, el tratamiento exitoso de la infección por el VHC beneficia a la salud pública. Varios modelos de salud han demostrado que incluso aumentos modestos en el tratamiento exitoso de la infección por VHC entre las personas que se inyectan drogas pueden disminuir la prevalencia e incidencia.

Los modelos desarrollados para estimar el impacto de las pruebas y el tratamiento del VHC sobre la carga de la hepatitis C a nivel de país, revelan que es posible reducir la prevalencia e incidencia del VHC, a medida que más personas son tratadas con éxito.

También existen beneficios para erradicar la infección por el VHC entre las parejas y entre las familias, lo que elimina la percepción de que un individuo puede ser contagioso. Además, la transmisión de VHC de madre a hijo no ocurre si la mujer no es virémica, lo que proporciona un beneficio adicional de curar a una mujer antes de quedar embarazada.

7.2 Acompañamiento clínico

La hepatitis C es una enfermedad que exige atención del paciente y comprensión del profesional de la salud, y para una adecuada atención es importante que los componentes de la anamnesis y del examen físico sean respetados y descritos correctamente en el récord, para

la rápida identificación de situaciones que interfieran de forma significativa en el éxito del seguimiento y adhesión al tratamiento, además de investigar comorbilidades y coinfecciones por el VHB, VIH, TB, etc. necesarios para una cuidadosa evaluación de las condiciones clínicas antes del tratamiento.

Debe conocerse el estado inmunitario para VHB y VHA, actualizarse según el caso, recibir insumos y orientaciones para practicar sexo seguro, evitar la ingestión de alcohol y orientar a los pacientes sobre el riesgo inherente al consumo de drogas y la práctica de sexo desprotegido.

Las orientaciones de prevención deben ser compartidas con las parejas sexuales y contactos domiciliarios, ya que la prevención requiere actitudes y prácticas seguras, como el uso adecuado del preservativo y el cuidado para no compartir instrumentos punzantes y objetos de higiene personal, como cepillos de dientes, alicates de uñas, instrumentos de afeitar o depilar, ya que no existe vacuna contra el virus.

7.3 Exámenes Complementarios

El abordaje de laboratorio inicial y de rutina del paciente con infección crónica por VHC tiene varias finalidades:

- Definir el momento de inicio del tratamiento.
- Establecer el esquema terapéutico recomendado.
- Evaluar la calidad de la respuesta obtenida con la terapéutica.
- La vigilancia en la detección precoz de cáncer.

Tabla 2. Exámenes complementarios

Exámenes complementarios	
Anti-HAV/HBsAg/Anti-HBc/Anti-HBs	Indicar inmunización y detectar coinfecciones
Anti-HIV	Detectar coinfecciones
β -HCG	Detección de embarazo antes de tratamiento en mujeres fértiles
Endoscopía digestiva alta	Conforme diagnóstico de cirrosis
Sonografía de abdomen	Inicial y en seguimiento cada 6 meses
Biopsia hepática****	Individualizar según el caso
Elastografía hepática	Conocer grado de fibrosis
AST/ALT	Inicial y en seguimiento
VHC-RNA cuantitativo	Confirmación de diagnóstico, en el pre y post tratamiento
Alfa-feto Proteína	Inicial y en seguimiento cada seis meses
Hemograma Coagulograma Na (sodio)/K (Potasio) Clearance de creatinine Glicemia/HcA1c TSH/T4 Perfil lipídico y ferritina Urianálisis	Según sea necesario y condición y grado de fibrosis del paciente determinará periodicidad
Urianálisis	Según sea necesario
**** Según disponibilidad	

Fuente: Guía de Atención a las Hepatitis Virales y sus comorbilidades asociadas al VIH. República Dominicana, 2018.

8. INDICACIONES DEL TRATAMIENTO

8.1 Cuándo, Cómo y a Quién iniciar el tratamiento

Se recomienda el tratamiento para todos los pacientes con infección crónica por VHC, excepto aquellos con una expectativa de vida corta que no puede ser remediada por terapia de VHC, trasplante de hígado u otra terapia dirigida. Esos pacientes deben ser manejados en consulta con un experto.

Estudios recientes muestran que la demora en el tratamiento del VHC para etapas de fibrosis más altas resulta en un aumento en el riesgo de vida, morbilidad y mortalidad relacionadas con el hígado y mayores costos, independientemente del genotipo, por tanto, tratar en etapas de fibrosis más tempranas es una estrategia rentable.

Tabla 3. Riesgos asociados con el inicio del tratamiento durante diferentes etapas de la enfermedad

Riesgos asociados con el inicio del tratamiento durante diferentes etapas de la enfermedad			
Riesgo de vida	Leve %	Moderado %	Avanzado %
Cirrosis descompensada	4.0	8.9	11.6
Carcinoma hepatocelular	1.8	4.0	35.2
Trasplante hepático	0.4	1.0	2.6
Muerte por causas hepáticas	3.8	9.1	41.1

Fuente: International Liver Congress (ILC) 2018: Abstract PS-058. Abril 12, 2018

El tratamiento debe considerarse sin demora en:

- Pacientes con Fibrosis significativa (METAVIR score F2 o F3) o cirrosis (METAVIR score F4), incluida la Enfermedad hepática crónica avanzada descompensada y/o en aquellos que tienen Manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas.
- Recurrencia del VHC después del trasplante de hígado.
- Riesgo de evolución rápida de enfermedad hepática debido a comorbilidades concurrentes (receptores de trasplantes de órganos sólidos o células madre del hígado, diabetes).
- Personas en riesgo de transmitir VHC (usuarios activos de drogas IV, HSH con prácticas sexuales de alto riesgo, mujeres en edad fértil que desean embarazarse, pacientes en hemodiálisis, reclusos).
- Enfermedad hepática crónica avanzada descompensada y una indicación de trasplante hepático con MELD $\geq 18-20$ se beneficiarán primero del trasplante y luego el tratamiento antiviral. Si tiene MELD $\geq 18-20$ y un tiempo de espera antes de trasplante >6 meses pueden ser tratados por su infección. MELD ≤ 18 tratar antes del trasplante.

8.2 Antivirales de Acción directa (AAD)

Estos medicamentos trabajan sobre centros potenciales en puntos concretos del ciclo vital, pueden prever e inhibir una serie de posibles objetivos o dianas terapéuticas a nivel de la entrada viral, de la replicación viral y de la formación de partículas infecciosas, actuando sobre partes, las cuales se interrumpe directamente la multiplicación del VHC.

Los objetivos más obvios son la proteasa NS3/4A y la polimerasa NS5B del VHC; por eso la primera generación de AAD fueron los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la polimerasa análogos de nucleósidos o no nucleósidos. Muy importante ha sido el descubrimiento de los inhibidores del complejo de replicación NS5A.

Según la fase del ciclo vital sobre la que actúan impidiendo la replicación del VHC reciben diferentes nombres agrupándolos por clases de fármacos, que son actualmente tres las disponibles. Los nombres genéricos de los fármacos nos dan una pista, si nos fijamos en su terminación:

1. Inhibidores de la proteasa: terminación en “previr”
2. Inhibidores de la polimerasa: terminación en “buvir”
3. Inhibidores de la proteína NS5A: terminación en “asvir”

Con estos fármacos se puede incidir en tres fases del proceso replicativo del VHC: inhibiendo la proteasa viral, inhibiendo la polimerasa, e inhibiendo la proteína NS5A.

Un único AAD no puede evitar por sí solo la reproducción del VHC porque éste realiza cada día millones de copias de sí mismo y fruto de esa reproducción incontrolada algunas de esas copias podrían presentar mutaciones en su estructura genética que podrían causar que el VHC se volviera resistente a los fármacos antivirales, es por este motivo que como mínimo un tratamiento debe constar de dos fármacos de diferente familia de inhibidores. Los medicamentos actuales se presentan en una sola pastilla que incluye dos o tres fármacos y tienen propiedades muy favorables:

Cobertura de diferentes genotipos del VHC (pangenotípicos)

- Menor duración de los tratamientos
- Mejores perfiles de seguridad
- Interacciones fármaco-fármaco menos pronunciadas

Después de unos años en los que varios regímenes de tratamiento han estado disponibles en función del genotipo de cada paciente, los medicamentos más utilizados actualmente en primera línea son pangenotípicos (eficaces frente a todos los genotipos del VHC) y es el equipo médico tratante el que decide con criterios clínicos el medicamento más adecuado para cada paciente y la duración del tratamiento según las características individuales de cada persona.

- **Sofosbuvir/ledipasvir**

Sofosbuvir: es un análogo de nucleótido que es el mejor inhibidor de la polimerasa. Actúa inhibiendo selectivamente la proteína NS5B del VHC, con actividad pangenotípica y con una barrera genética a las resistencias elevadas.

Ledipasvir: actúa inhibiendo específicamente la proteína NS5A, que participa en la replicación del genoma viral, en parte a través de interacciones con la ARN polimerasa dependiente del ARN viral (NS5B). Con este fármaco se pueden tratar el genotipo 1 y el

genotipo 4. Las personas con genotipo 1a y 1b sin cirrosis pueden recibir el fármaco durante 8-12 semanas y si tienen cirrosis entre 12-24 semanas o 12 semanas con ribavirina. Las personas con genotipo 4 sin cirrosis reciben el fármaco 12 semanas y si tienen cirrosis lo reciben 12 semanas, pero con ribavirina.

- **Elbasvir/grazoprevir**

Elbasvir: es un inhibidor de NS5A del VHC, que es esencial para la replicación del ARN del virus y para el ensamblaje de los viriones.

Grazoprevir: es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC que es necesaria para la división proteolítica de la poliproteína codificada del VHC (en formas maduras de las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) y es esencial para la replicación del virus. Este fármaco se toma con o sin ribavirina (RBV) para el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC) con infección crónica de los genotipos 1 y 4 en adultos. Para el genotipo 1b la duración del tratamiento es de 12 semanas y para los genotipos 1a y 4 la duración es de 12 semanas o 16 semanas y además ribavirina.

- **Sofosbuvir/ Velpatasvir**

Sofosbuvir: es un análogo de nucleótido que es el mejor inhibidor de la polimerasa. Actúa inhibiendo selectivamente la proteína NS5B del VHC, con actividad pangotípica y con una barrera genética a las resistencias elevada.

Velpatasvir: es un inhibidor de NS5A. La duración del tratamiento es de 12 semanas para todos los genotipos del VHC.

- **Glecaprevir/Pibrentasvir**

Este nuevo medicamento combina dos principios activos: un inhibidor de la proteasa NS3/4A (Glecaprevir) y un inhibidor del complejo de replicación NS5A (Pibrentasvir) en una sola pastilla. Se toma una vez al día y no necesita ribavirina. El tiempo de tratamiento oscila entre las 8 y 12 semanas. Es eficaz en el retratamiento de personas que no han respondido a otros regímenes con Antivirales de Acción Directa. Los estudios muestran respuesta viral sostenida entre 98 y 100% para el **Sofosbuvir/Velpatasvir** (inhibidor del complejo de replicación NS5A) y **Voxilaprevir** (inhibidor de la proteasa NS3/4A). Nuevo medicamento que une tres principios activos en una pastilla para tomar una vez al día en regímenes de tratamiento de 12 semanas sin necesidad de ribavirina. Es eficaz, sin ribavirina, en retratamiento de personas que no respondieron a tratamientos con los medicamentos orales. Los resultados de los estudios muestran respuesta viral sostenida en porcentajes que oscilan entre 98 y 100%.

Como **característica muy importante de estos tres últimos medicamentos, destacamos que** son pangenotípicos, es decir, **actúan frente a todos los genotipos del VHC**, hecho que sugiere que se podría prescindir de realizar el genotipado del VHC en las personas enfermas antes de recibir el tratamiento.

8.3 Tratamiento en Enfermedad hepática crónica avanzada descompensada (Child-Pugh B o C)

Los regímenes sin IFN son las únicas opciones en pacientes monoinfectados con VHC y coinfectados por VIH con Enfermedad hepática crónica avanzada descompensada (Child-Pugh B o C), con o sin indicación para el trasplante de hígado y en pacientes después del trasplante de hígado debido a su eficacia virológica, facilidad de uso, seguridad y tolerabilidad.

Los regímenes que contienen inhibidores de la proteasa están contraindicados en pacientes con Enfermedad hepática crónica avanzada descompensada (Child-Pugh B o C).

8.4 Monitoreo de la eficacia terapéutica

Se recomienda la realización del VHC-ARN inmediatamente antes de instituido el tratamiento, al final de la 12-24^a semana (según esquema llevado) y después del término del tratamiento para evaluar la eficacia terapéutica.

Es importante resaltar que la hepatitis C (aguda o crónica) no confiere inmunidad protectora después de la primera infección, existe riesgo de reinfección. Incluso después de la eliminación espontánea del HCV en la fase aguda o después de la RVS, es decir que el paciente está sujeto a reinfección si mantiene la exposición a los factores de riesgo relacionados con la infección, por lo que deben mantenerse las estrategias para la vigilancia de la recaída y para prevenir la reinfección.

9. TRATAMIENTO EN GRUPOS ESPECIALES

Se refiere a grupos vulnerables específicos en riesgo de exclusión social que se deben considerar los factores sociales, ambientales y clínicos al seleccionar candidatos para la terapia según lo indicado por las pautas nacionales e internacionales.

Valorar iniciar la terapia en aquellos pacientes que presenten expectativas de vida menor de 6 meses por daño hepático masivo o por otras situaciones de salud donde la expectativa de éxito terapéutico no esté considerada

9.1 Niños

El inicio del tratamiento en los niños es una decisión compleja que involucra el cumplimiento y apoyo social, las condiciones psiquiátricas, comorbilidades y la progresión de la enfermedad hepática, sin necesidad de contar con el genotipo.

En los recién nacidos de madres con VHC se recomienda valoración por parte del servicio de pediatría en caso de VHC-RNA positivo y para verificar si realmente se ha producido infección vertical, se debe comprobar que los anticuerpos anti VHC son positivos a los 18 meses de vida junto con la positividad del RNA VHC, en dos determinaciones separadas de un intervalo de tiempo comprendido entre 3-6 meses.

Los niños menores de 3 años no deben ser tratados debido a la falta de medicamentos aprobados y la posibilidad de eliminación espontánea de la infección sin tratamiento.

Para los niños de 3 a 11 años se recomienda seguimientos controles cada seis meses con analíticas de perfil hepático, ecografía abdominal y realización de elastografía hepática una vez al año para ver el grado de fibrosis.

Recomendaciones de tratamiento para pacientes mayores de 12 años

Se recomienda el tratamiento para pacientes con infección crónica que tienen niveles de ALT sérica elevados persistentes, fibrosis portal o fibrilar, y al menos inflamación y necrosis moderada en la biopsia hepática.

Los primeros medicamentos antivirales de acción directa se aprobaron para adolescentes en 2017. Sofosbuvir y el producto combinado, Ledipasvir/Sofosbuvir, están aprobados para la infección crónica por VHC en pacientes pediátricos de ≥ 12 años o que pesan al menos 35 kg. Al momento de la actualización de este documento, el medicamento disponible en República Dominicana es la combinación de Sofosbuvir/Velpatasvir.

Los niños tienen una esperanza de vida prolongada durante la cual pueden desarrollar complicaciones del VHC, pero la presencia de manifestaciones extrahepáticas, como la crioglobulinemia, erupciones cutáneas y glomerulonefritis, así como la fibrosis avanzada, deben conducir a una terapia antiviral temprana para minimizar la futura morbilidad y mortalidad.

19.2 Embarazadas

No se dispone de datos humanos adecuados para establecer si los AAD presentan un riesgo para los resultados del embarazo. Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento de las mujeres que ya están embarazadas para evitar la transmisión al feto; por lo tanto, no se recomienda el tratamiento para mujeres embarazadas.

La transmisión materno-fetal se efectuará por vía vertical y de forma predominante en el periparto. El índice de transmisión es de 5-7% si solo presentan infección por VHC. El porcentaje de infección vertical puede aumentar en determinadas situaciones, como en la coinfección de VHC-VIH con un porcentaje superior, entorno al 15-18%. La ruptura prematura de membrana y los procedimientos invasivos también aumentan el riesgo. Por

último, la carga viral (RNA VHC positiva) es un factor a tener en cuenta que supone un porcentaje de infección vertical de alrededor de 4-12% de los casos.

Los tratamientos habituales de la hepatitis C, están contraindicados durante la gestación, sin embargo, la FDA aprobó la asociación de dos antivirales a finales de 2014 (sofosbuvir y Ledipasvir) que fueron clasificados dentro de la categoría B.

Aunque existen estudios de tratamiento en embarazadas, por tener un número limitado de pacientes, no hay evidencia suficiente de seguridad para la utilización de estos medicamentos durante este periodo por lo cual se debe derivar el tratamiento después del parto.

Estos fármacos solo deben prescribirse si existe un potencial beneficio justificado que supere el riesgo asociado a su uso en la madre y feto.

El manejo de la gestante durante el parto y vía de parto está determinado por la presencia de RNA VHC durante el 3er trimestre de la gestación, de tal manera, que un valor de RNA VHC negativo nos permite tratar a la paciente de igual modo que una gestante sana. En cambio, si se detecta RNA VHC positivo en el 3er trimestre o el valor se desconoce, la conducta cambia y debemos tomar una serie de medidas:

- Solicitar RNA VHC cuantitativo al ingreso.
- Evitar la ruptura prematura de membrana prolongada.

A término: iniciar la finalización activa de la gestación sin optar por conducta expectante, idealmente antes de 6 horas de RPM.

Pretérmino: en este caso debemos solicitar una determinación urgente del RNA en todos los casos de RPM para facilitar el manejo; junto con la obtención del líquido amniótico vaginal y la valoración del riesgo beneficio de practicar una amniocentesis diagnóstica.

- Evitar procedimientos invasivos. En cuanto a la vía de parto la evidencia científica nos dice que no debemos hacer cesárea profiláctica.
- La lactancia materna no está contraindicada, tiene bajo riesgo de transmisión y es compatible con la madre infectada por VHC, a pesar de que el VHC esté presente en la leche materna, no obstante, hay que prestar especial atención en caso de lesión en el pezón que pueda producir sangrado.
- Se requerirá orientar a la madre con Hepatitis C sobre las técnicas adecuadas de amamantamiento para evitar lesiones del pezón.

9.3 Mujeres en edad reproductiva

Los anticonceptivos que contienen etinilestradiol deben evitarse en aquellos que reciben Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir más Dasabuvir, debido al riesgo de desarrollar niveles elevados de transaminasas.

Se recomienda que las pacientes conozcan sobre los posibles efectos farmacológicos relacionados con el embarazo antes de comenzar el tratamiento antiviral.

Dada la duración relativamente corta del tratamiento y la posibilidad de utilizar regímenes sin Ribavirina en la mayoría de los pacientes, se deben considerar los riesgos y beneficios potenciales de retrasar el embarazo hasta que se complete el tratamiento antiviral del VHC. Si se usara Ribavirina en la mujer o pareja, se recomienda esperar mínimo 6 meses después del finalizar el tratamiento para poder embarazarse.

9.4 Trabajadores de la salud

El tratamiento de dichas personas no difiere del prescrito para la población general. No hay recomendaciones para restringir a un trabajador de salud que está infectado con el VHC, pues el riesgo de transmisión de este a un paciente parece ser muy bajo.

9.5 Inmunodeprimidos

Aproximadamente el 23% de los pacientes con infección activa por VHC, especialmente aquellos con una neoplasia hematológica maligna, tienen un aumento en el nivel de VHC-ARN (>10 veces) durante la quimioterapia, el aumento del nivel de ALT es menos común y los síntomas clínicos de hepatitis son poco frecuentes.

La monitorización prospectiva de la recurrencia del VHC entre los pacientes que lograron una respuesta virológica sostenida y que reciben tratamiento inmunosupresor (p. Ej. Corticosteroides sistémicos, antimetabolitos, quimioterapia, etc.) no se recomienda de forma rutinaria.

9.6 Usuarios de Drogas

El tratamiento de VHC en las personas que se inyectan drogas requiere la integración de otros servicios ya que con frecuencia se presentan otras necesidades de asistencia médica. La dependencia de opiáceos o de otras sustancias puede estar presente y el exceso de alcohol es un problema común en estas personas adictas. Se requieren estrategias para prevenir la adquisición de otros virus sanguíneos tales como VHB y VIH y es necesario que, en todo momento, se evite la discriminación o estigmatización.

El tratamiento es eficaz y efectivo con respecto al costo, por lo tanto, la OMS recomienda que todos los adultos y los niños con infección por crónica por VHC, incluyendo las personas

que se inyectan drogas, deben evaluarse para recibir tratamiento antiviral, que al mismo tiempo puede ser efectivo como prevención debido a una reducción en la transmisión.

También como son significativamente más propensas a reinfectarse y superinfectarse que aquellas que adquirieron la infección por otros medios, es vital mantener una estrategia de educación y vigilancia para evitar la reinfección.

9.7 Personas Privadas de Libertad

Como la prevalencia del VHC y HVB en las cárceles es generalmente más alta que en la población general, se recomiendan enfoques terapéuticos eficaces y oportunos para disminuir la transmisión, la tasa de mortalidad y los reservorios de infección en estas personas.

9.8 Hombres que tienen Sexo con Hombres (HSH)

La propagación de la hepatitis C entre los HSH VIH negativos parecía limitada con estudios que muestran una tasa de incidencia agrupada de 0.15 por 100 años/persona en esta población, lo que puede explicarse en parte por el hecho de que la infección por VIH aumenta la susceptibilidad y la transmisión del VHC.

Desde el año 2000, las infecciones por HCV en hombres con VIH que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH) están aumentando en muchas regiones del mundo. Una gran proporción de las infecciones se atribuyen a las prácticas de alto riesgo, incluido el sexo mucoso-traumático no protegido (sexo duro) y el uso compartido de drogas recreativas por vía nasal, anal o intravenosa y la tasa de reinfecciones es consistentemente más alta en este grupo de HSH coinfectados.

Por tal motivo es importante que para HSH con prácticas sexuales de alto riesgo y los usuarios de drogas IV, aplicar medidas preventivas después de un tratamiento exitoso, a fin de evitar la reinfección.

10. PACIENTES COINFECTADOS

10.1 Pacientes coinfectados con VHB

Todos los pacientes que inicien el tratamiento con DAA del VHC deben evaluarse para descartar la coinfección del VHB con pruebas: HBsAg, Anti-HBs y anti-HBc.

Se han notificado casos de reactivación del VHB, ocasionalmente fulminante, durante o después del tratamiento con AAD en pacientes coinfectados con VHB/VHC que no recibían terapia supresora del VHB. En los que resulte positivo el HBsAg se debe obtener el VHB-ADN antes de la terapia AAD.

La positividad de HBsAg no representa una contraindicación para la terapia DAA de VHC, siempre y cuando los pacientes cumplan los criterios para el tratamiento de la infección activa por VHB y estén en tratamiento para los dos virus.

Si el paciente cumple criterios para recibir tratamiento por VHB, el tratamiento puede administrarse concomitantemente con el tratamiento para VHC. (Para consultas sobre los criterios para inicio de tratamiento de VHB, ver sección 12).

Si se elige la monitorización, el tratamiento del VHB debe iniciarse si el nivel de ADN del VHB aumenta >10 veces o >2000 UI/ml en un paciente que estaba indetectable o no cuantificable antes del tratamiento con DAA.

No hay datos suficientes para proporcionar recomendaciones claras sobre la monitorización del VHB-ADN en pacientes que dieron positivo el Anti-HBc solamente, igual para los positivos para Anti-HBs y anti-HBc. Sin embargo, la posibilidad de reactivación del VHB debe considerarse en estos pacientes en el caso de un aumento inexplicable de las enzimas hepáticas durante y/o después de la finalización de la terapia con DAA.

La vacuna contra el VHB se recomienda para todas las personas susceptibles.

10.2 Pacientes coinfectados con TB

Aunque estas 2 enfermedades tienen factores de riesgo epidemiológicos similares y la infección por VHC se encuentra con frecuencia en pacientes con TB, la asociación entre estas 2 infecciones nunca se ha estudiado exhaustivamente por tanto es muy limitada la data que existe sobre las tasas de coinfección VHC/TB.

Los estudios sugieren que la infección por VHC puede aumentar el riesgo de injuria hepática inducida por drogas Anti-TB. Las pruebas hepáticas regulares son obligatorias para los portadores de VHC bajo terapia antituberculosa.

A pesar de que la información es limitada, en el caso de los pacientes coinfectados VHC/TB, se recomienda priorizar el tratamiento de la infección por TB.

La hepatotoxicidad es el principal efecto adverso de tres de los agentes antituberculosos de primera línea: Isoniacida (INH), Rifampicina (RIF) y Pirazinamida (PZA). La hepatopatía subyacente puede aumentar el riesgo de desarrollar hepatotoxicidad inducida por fármacos y existe la preocupación de que la coinfección pueda aumentar el riesgo de hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos y no hay datos previos sobre el efecto del VHC en el tratamiento antituberculoso, incluida la hepatotoxicidad.

10.3 Pacientes coinfectados con VIH

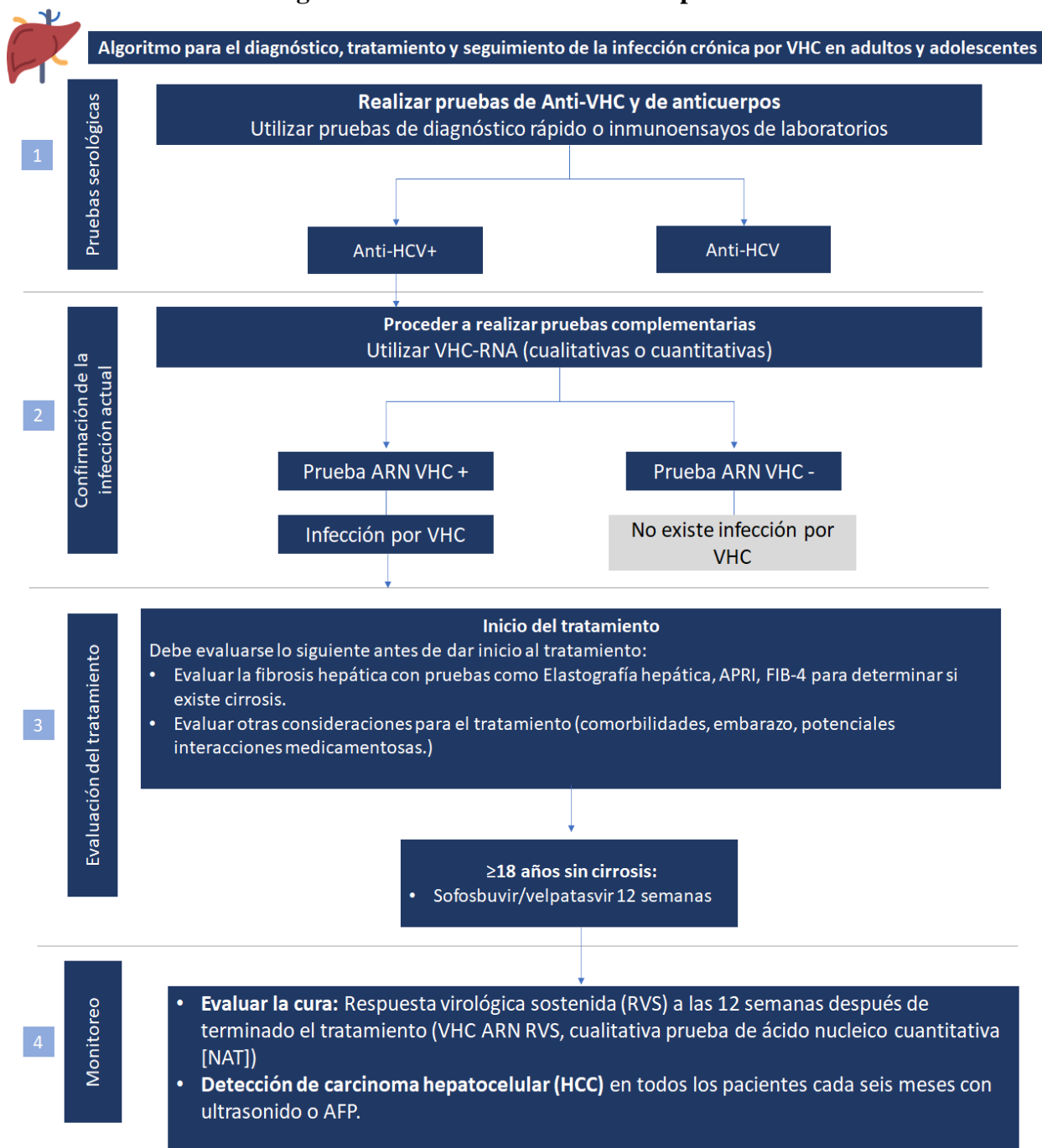
Mantener una constante estrategia centrada en abordar la prevención de la reinfección del VHC entre las personas coinfectadas con el VIH/VHC que han sido tratadas con éxito por el VHC en el pasado, diferenciando la recaída de la reinfección, mediante la educación sobre el riesgo de reinfección después de ser tratados exitosamente, a fin de lograr la reducción de riesgos.

El Simeprevir puede causar hiperbilirrubinemia y reacciones cutáneas/ fotosensibilidad y debido a las interacciones fármaco-fármaco, en particular entre Inhibidores de Proteasa (IPs) frente a VIH y VHC, se recomienda encarecidamente consultar las interacciones detalladamente antes de iniciar la terapia frente a VHC, en <http://www.hepdruginteractions.org>.

Las estrategias actuales de retratamiento para las personas que han fracasado a un primer tratamiento con AAD, deben incluir al menos 2 clases de fármaco activo según los resultados de las pruebas de resistencia, con un uso preferente de un fármaco con alta barrera genética y con duración prolongada del tratamiento y adición de RBV. De lo contrario, se deben esperar nuevas opciones terapéuticas si se justifica el tratamiento diferido y en presencia de sustituciones asociadas a la resistencia relevantes.

En personas con Enfermedad hepática crónica avanzada descompensada, se podría considerar el uso de SOF/VEL sin inhibidores de la proteasa en combinación con RBV durante 24 semanas. Con el fin de facilitar la mejor elección de la terapia de VHC antes de iniciar el retratamiento, se debe repetir el test de resistencia a VHC (sólo si previamente ha habido sustituciones asociadas a la resistencia) y se debe basar en la secuenciación de la población con un límite de detección del 15%.

Figura 2. Algoritmo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la infección crónica por VHC

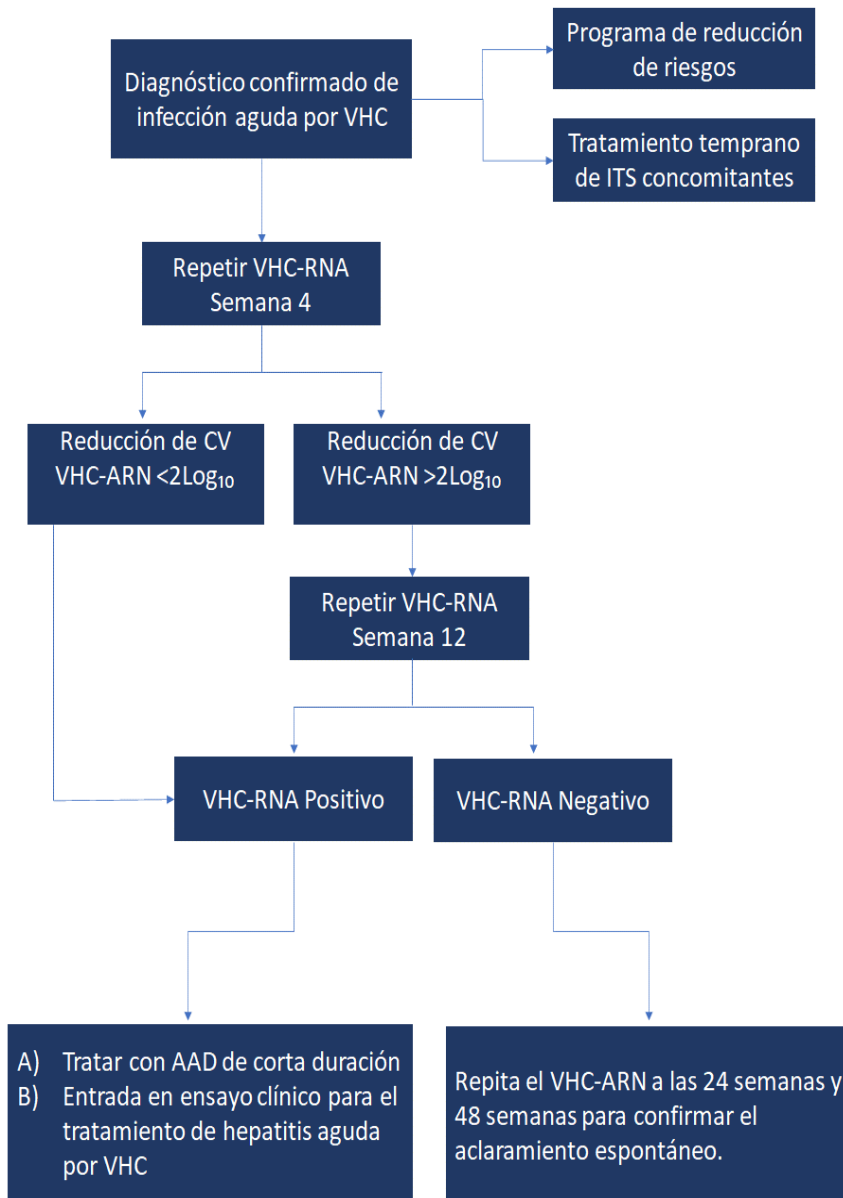


Fuente: Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic Hepatitis C virus infection. OMS, julio 2018.

* Al momento de la actualización de esta guía, el medicamento disponible para tratar la infección por el virus de la Hepatitis C es la combinación de Sofosbuvir/Velpatasvir.

Figura 3. Algoritmo para el manejo de la Hepatitis aguda por VCH en pacientes coinfectados con VIH

Algoritmo para el manejo de la hepatitis aguda VHC en personas coinfectadas VHC/VIH.



Fuente. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic Hepatitis C virus infection. OMS, julio 2018.

Figura 4. Interacciones farmacológicas ARV y AAD

HCV drugs		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF			
DAA's	daclatasvir	↑31% a	↑110% a	↑	↑41%	↑15%	↔	↓32% b	↓	↓	↔	↔	↔	↓2% E33%	↑a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑10% E10%		
	elbasvir/ grazoprevir	↑	↑376% ↑958%	↑	↑66% ↑650%	↑271% ↑1186%	↓4% ↑7%	↓54% ↓83%	↓	↓	↑7% ↓2%	↔	↔	↓2% ↑19%	↑118% ↑436%	↓19% ↓11%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓7% ↓14%	
	glecaprevir/ pibrentasvir	↑	↑553% ↑64%	↑	↑397% -	↑338% ↑146%	↔	↓	↓	↓	E 84%	E	E	↔	↑205% ↑57% E47%	E47%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E20%	
	paritaprevir/ ombitasvir/ dasabuvir	↑	↑94% ↓17% ↓18% ^c	↑	D ^d	↑117% ↑17% ↓7%	E	f	↓	↓E	E 225% g	E	E	↓16% ↓5% ↓2%	↑	E134%	↓18% ↓9% ↓9%	↓16% ↓11% ↓15%	↓18% ↓9% ↓9%	E	E	↓16% ↓11% ↓15%		
	paritaprevir/ ombitasvir	↑	↑187% c	↑	↑e	↑510% -	E	f	↓	↓E	E g	E	E	↔	↑	E20%	↔	↔	↔	↔	E	↔	↔	
	simeprevir	↑	↑	↑	↑159%	↑	↔	↓71%	↓	↓	↑6% E12%	↔	↔	↔	↑	↓11% E8%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓14% E18%
	sofosbuvir	↔	↔	↑	↑34%	↔	↔	↓6%	↔	↔	↑9%	↔	↔	↔	↔	↓5% D27%	↔	↓6%	↔	↔	↔	↔	↓6%	
	sofosbuvir/ ledipasvir	↑ ^h	↑8% ↑113% ^h	↑ ^h	↑34% ↑39% h	↔ ^h	↓4% ↓8%	↓6% ↓34%	↔	↔	↑10% ↑8% h	E	↑7% ↓13%	↔	↑36% ↑78% ^h	↓5% ↓9% D~20%	↑21% ↑18% D 10%	↔	↑21% ↑18% D 6%	E32%	E	h		
	sofosbuvir/ velpatasvir	↔ ^h	↑22% ↑142% ^h	↔ ^h	↓28% ↓16% h	↓29% ↓2% h	↔	↓3% ↓53%	↓	↓	↑16% ↓1%	E	↔	↓8% ↓9%	↑ ^h	↑24% ↓2%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E ^h	
	sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir	↑	↑40% ↑93% ↑331%	↑ ^h	↓28% ↓5% ↑143% ⁱ	↑	↔	↓	↓	↓	↔	E	↑9% ↓4% ↓9%	↔	↑22% ↑16% ↑171% h	↔	↔	↔	↔	↔	E	E ^h		

Fuente: European AIDS Clinical Society. (EACS) guidelines 2020.

Leyenda

- No se espera ninguna interacción clínicamente significativa.
- No se deben coadministrar estos fármacos.
- Interacción potencial que probablemente requiere monitorización adicional, cambio de la dosis o de la posología.
- Interacción potencial de probable baja intensidad. No suele requerir acciones adicionales, monitorización o ajuste de dosis.

10.4 Pacientes en diálisis y trasplante renal y/o hepático

Los pacientes con Enfermedad hepática crónica avanzada descompensada sin HCC en espera de un trasplante de hígado con un puntaje MELD <18, se pueden tratar antes del trasplante de hígado y el tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible, para completar un curso completo antes del procedimiento y evaluar el efecto del aclaramiento viral en el hígado para eliminar los casos seleccionados.

Los inhibidores de la proteasa no deben usarse en pacientes con Enfermedad hepática crónica avanzada descompensada Child-Pugh B o C.

Los pacientes con Enfermedad hepática crónica avanzada descompensada sin HCC que esperan un trasplante de hígado con una puntuación MELD <18, pueden tratarse con una de las siguientes combinaciones: Sofosbuvir y Ledipasvir, Sofosbuvir y Velpatasvir, o Sofosbuvir y Daclatasvir, con ribavirina a base de peso diario (1000 o 1200 mg en pacientes <75 kg o ≥ 75 kg, respectivamente).

En estos pacientes, la Ribavirina se puede iniciar con la dosis de 600 mg diarios y la dosis ajustada posteriormente según la tolerancia.

Los pacientes con Enfermedad hepática crónica avanzada descompensada, sin HCC y una puntuación MELD <18 independientemente del genotipo de VHC, deben tratarse con Sofosbuvir y Ledipasvir, Sofosbuvir y Velpatasvir, o Sofosbuvir y Daclatasvir, durante 12 semanas más ribavirina.

Los pacientes con Enfermedad hepática crónica avanzada descompensada (Child-Pugh B o C) con contraindicaciones para el uso de Ribavirina o con poca tolerancia a la Ribavirina en el tratamiento, deben recibir la combinación de dosis fija de Sofosbuvir y Ledipasvir, o la combinación de dosis fija de Sofosbuvir y Velpatasvir durante 24 semanas sin Ribavirina.

1. Recomendaciones para pacientes con Enfermedad Renal Crónica Etapa 1, 2 o 3

No se requiere ajuste de dosis cuando se usa:

- Sofosbuvir (400 mg) /Velpatasvir (100 mg)

La duración y dosis de todos es la misma que para pacientes sin fallo renal.

NOTA

Sofosbuvir debe usarse con precaución en pacientes con eGFR <30 ml/min / 1.73 m² o con enfermedad renal en etapa terminal, solo si no se dispone de un tratamiento alternativo, porque actualmente no se puede recomendar una dosis para estos pacientes.

INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS B

1. AGENTE ETIOLÓGICO

El VHB humano pertenece a la familia Hepadnaviridae de virus de ADN pequeños, con envoltura y principalmente hepatotrópicos. Es altamente infeccioso, puede transmitirse en ausencia de sangre visible y permanece infectante en las superficies ambientales durante al menos 7 días.

En el huésped, el virus se replica y se ensambla exclusivamente en hepatocitos, y los viriones se liberan de forma no citopática a través de la vía secretora celular. El genoma viral muestra una organización extremadamente compacta.

Descubierto en 1965 por Blumberg, es un virus de forma esférica de 42 nm de diámetro con dos zonas, una interna de 27 nm denominada núcleo o core, donde se encuentra el genoma, y una más externa de composición lipoproteica.

Se han identificado 10 genotipos de VHB etiquetados de A-J, su prevalencia varía geográficamente.

2. EPIDEMIOLOGÍA

Según estimaciones de la OMS, para el año 2021, aproximadamente 296 millones de personas padecían infección crónica por el virus de la hepatitis B. En el mismo año, unas 820,000 personas murieron por causas relacionadas a la infección por VHB (principalmente por cirrosis y carcinoma hepatocelular)⁵. Entre los nacidos antes de que la vacuna estuviera disponible, la proporción de personas que viven con infección crónica por VHB sigue siendo alta, en las regiones de África (6.1%) y Pacífico occidental (6.2%).

En general, alrededor de 257 millones de personas han vivido con infección por VHB y las mujeres en edad reproductiva constituyen el 25.3% de la población mundial (datos de ONU), los adultos con infección crónica pueden incluir 65 millones de mujeres en edad fértil que pueden transmitir el VHB a sus hijos, sin embargo, en 2015 en <5 años la prevalencia estimada de infección fue de aproximadamente 1.3%, en comparación con aproximadamente 4.7% en la pre-vacunación.

Además, una proporción de los adultos se benefician de un tratamiento a largo plazo o de por vida, en particular los >30 años, los que tienen cirrosis y los que tienen infección por VIH.

Aproximadamente 240 millones de personas son portadores crónicos del antígeno de superficie del VHB (HBsAg), con una gran variación regional de pacientes con HBsAg positivo entre niveles bajos (<2%) y altos (>8%) de endemidad, sin embargo, la prevalencia está disminuyendo en varios países altamente endémicos debido a mejoría en el

⁵ Organización Mundial de la Salud. (2022, junio). *Hepatitis B*. Recuperado 10 de agosto de 2022, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

nivel socioeconómico, programas universales de vacunación y tal vez tratamientos antivirales efectivos.

3. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

La máxima prevalencia de la hepatitis B se registra en las regiones del Pacífico Occidental y de África, en las que el 6.2% y el 6.1% de la población adulta, respectivamente, está infectada.

En las regiones del Mediterráneo Oriental, de Asia Sudoriental y de Europa se calcula que, un 3.3%, un 2.0% y un 1.6% de la población, respectivamente, padece infección. En la región de las Américas, el porcentaje de personas con hepatitis B es del 0.7%.

De los 37 millones que viven con el VIH, cerca de 2.7 millones están coinfectados con el VHB, y en su mayoría viven en el África subsahariana (71%, 1.96 millones), y la prevalencia global de la infección por el VHB en personas infectadas por el VIH es del 7.4%, similar en diferentes grupos de personas infectadas por VIH entre personas sin comportamientos de mayor riesgo (6.6%) o con comportamientos de mayor riesgo, como también en usuarios de drogas IV (7.0%) y hombres que tienen sexo con hombres (6.1%).

4. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

4.1 Hepatitis B aguda

Más del 95% de los adultos inmunocompetentes con hepatitis aguda por VHB no requieren tratamiento específico, ya que se recuperan completamente de manera espontánea.

Solo los pacientes con hepatitis B aguda grave, caracterizada por coagulopatía o curso prolongado, deben ser tratados con AN y podrían ser considerados para trasplante de hígado. Pequeñas series de casos con o sin comparaciones con controles históricos no tratados han informado que la Lamivudina mejora la supervivencia en pacientes con infección grave o insuficiencia hepática aguda.

4.2 Hepatitis B crónica

La infección crónica se caracteriza por la persistencia (más de seis meses) del HBsAg (con o sin concurrencia de HBeAg. Se ha informado que la pérdida espontánea de HBsAg ocurre a una tasa de aproximadamente 1% por año.

La hepatitis crónica por VHB es un proceso dinámico que refleja la interacción entre la replicación del VHB y la respuesta inmune del huésped y no todos los pacientes con infección crónica por VHB evolucionarán a una hepatitis crónica (HBC).

La historia natural de la infección crónica por VHB se ha dividido esquemáticamente en cinco fases, teniendo en cuenta la presencia de HBeAg, los niveles de VHB-ADN, los valores de alanina aminotransferasa (ALT) y finalmente la presencia o ausencia de inflamación hepática.

La nueva nomenclatura se basa en la descripción de las dos características principales de la cronicidad: infección vs. hepatitis. Sin embargo, a pesar de esta nomenclatura, en un número significativo de pacientes, una sola determinación de los marcadores de replicación del VHB, así como los marcadores de actividad de la enfermedad no permite una clasificación inmediata a una de las fases. En la mayoría de los casos, se requiere el monitoreo en serie de los niveles séricos de HBeAg, VHN-ADN y ALT, e incluso después de una evaluación completa, algunos sujetos caen en un área gris indeterminada y el manejo debe ser individualizado.

4.3 Criterios diagnósticos y definiciones para la hepatitis B crónica

Las fases de la infección crónica por VHB no son necesariamente secuenciales:

Hepatitis B crónica

1. HBsAg presente durante ≥ 6 meses
2. El VHB-ADN sérico varía de indetectable a varios miles de millones de UI/ml
3. Subdividido en HBeAg positivo y negativo
4. Los niveles de VHB-ADN son típicamente $>2,000$ IU/mL en HBC con HBeAg-positivo, y valores más bajos
5. (2,000-20,000 UI/mL) se ven a menudo en HBC HBeAg-negativo
6. Niveles normales o elevados de ALT y/o AST
7. Los resultados de la biopsia hepática muestran hepatitis crónica con variables necroinflamación y/o fibrosis

Fase 1

1. HBsAg presente durante ≥ 6 meses
2. Presencia de HBeAG en suero
3. Los niveles de ADN del VHB son muy altos (típicamente > 1 millón de UI / ml)
4. ALT y/o AST normales o mínimamente elevados
5. Biopsia hepática o resultados de prueba no invasivos que no muestran fibrosis ni inflamación mínima, pero con un alto nivel de integración de ADN del VHB y hepatocito clonal en expansión, sugestivo de que puede estarse desarrollando hepatocarcinogénesis en esta fase temprana de la infección.

Fase 2

1. HBsAg presente por ≥ 6 meses
2. Presencia de HBeAG en suero
3. Los niveles de ADN del VHB son muy altos
4. Niveles elevados de ALT
5. La biopsia hepática o los resultados de la prueba no invasiva muestran hepatitis crónica con necroinflamación moderada o grave y una acelerada progresión de fibrosis.

Fase 3

1. HBsAg presente durante ≥ 6 meses
2. HBeAg negativo, anti-HBe positivo
3. VHB-ADN sérico indetectable o bajo (< 2.000 UI/ml.)
4. Niveles ALT y/o AST persistentemente normales
5. La biopsia hepática confirma la ausencia de una necroinflamación importante. La biopsia o las pruebas no invasivas muestran niveles bajos de fibrosis.

Fase 4

1. HBsAg presente durante ≥ 6 meses
2. HBeAg negativo, anti-HBE positivo
3. Niveles moderados de VHB-ADN fluctuantes o persistentes
4. Niveles fluctuantes de ALT o persistentemente elevados
5. Las pruebas histológicas muestran necroinflamación y fibrosis

Fase 5

1. HBsAG negativo
2. Anti-HBc positivo
3. Niveles detectables o no detectables de Anti-HBs
4. Niveles normales de ALT
5. VHB-ADN (ccc-ADN) puede detectarse frecuentemente en el hígado

4.4 Manifestaciones Extrahepáticas

Estas manifestaciones relacionadas con el VHB incluyen:

- Vasculitis
- Manifestaciones cutáneas (púrpura)
- Poliarteritis nodosa
- Artralgias
- Neuropatía periférica
- Glomerulonefritis

También se pueden encontrar:

- Crioglobulinemias mixtas
- Factor reumatoide positivo o marcadores inflamatorios (factores del complemento C3/C4, elevada proteína C reactiva y velocidad de eritrosedimentación)

Aunque faltan estudios controlados de la terapia antiviral en este contexto, los informes de casos sugieren que el uso de AN es seguro y eficaz y que la plasmaféresis, los corticosteroides y potencialmente, otros fármacos inmunosupresores durante la fase inicial pueden ser útiles además del tratamiento con AN en casos especiales.

Tabla 4. Diagnóstico de laboratorio VHB. Interpretación de resultados

Diagnóstico laboratorial		
Marcadores para VHB	Resultados	Interpretación
HBsAg	Negativo	Susceptible
Anti-HBc	Negativo	
Anti-HBs	Negativo	
HBsAg	Negativo	Inmune por infección natural
Anti-HBc	Positivo	
Anti-HBs	Positivo	
HBsAg	Negativo	Inmune por vacunación
Anti-HBc	Negativo	
Anti-HBs	Positivo	
HBsAg	Positivo	Infección aguda
Anti-HBc	Positivo	
Anti-HBc-IGM	Positivo	
Anti-HBs	Negativo	
HBsAg	Positivo	Infección crónica
Anti-HBc	Positivo	
Anti-HBc-IGM	Negativo	
Anti-HBs	Negativo	
HBsAg	Negativo	Infección no clara. Existen cuatro posibilidades: 1. Infección aguda en resolución. 2. Falso positivo Anti-HBc 3. Bajo nivel de infección Crónica. 4. Infección oculta.
Anti-HBc	Positivo	
Anti HBs	Negativo	

Fuente: Guía de Atención a las Hepatitis Virales y sus comorbilidades asociadas al VIH, Ministerio de Salud Pública, República Dominicana. 2018.

5. TRATAMIENTO

5.1 Objetivos de la terapia

El objetivo principal de la terapia es mejorar la supervivencia y la calidad de vida al prevenir la progresión de la enfermedad y, en consecuencia, el desarrollo de HCC.

Los objetivos adicionales de la terapia antiviral son prevenir la transmisión de madre a hijo, la reactivación de la hepatitis B y la prevención y el tratamiento de las manifestaciones extrahepáticas asociadas al VHB.

Tabla 5. Criterios para tratamiento de VHB

Criterios para tratamiento VHB
<ul style="list-style-type: none">• Todo paciente con HBeAg positivo o con hepatitis B crónica definida por niveles de ADN-VHB >2,000 IU/ml, ALT por encima de los niveles normales y/o al menos necroinflamación hepática moderada o fibrosis, deben ser tratados.
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada compensada o descompensada con niveles detectables de ADN-VHB independientemente de los niveles de ALT.
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes con ADN-VHB >20,000 IU/ml y ALT >2x por encima de los niveles normales, deben iniciar tratamiento independientemente del grado de fibrosis.
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes con HBeAg positivo con infección crónica por VHB, definida por niveles normales persistentes de ALT y niveles elevados de ADN-VHB, deben ser tratados si son mayores de 30 años independientemente de la severidad de las lesiones histológicas a nivel hepático.
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes con HBeAg positivo o negativo con infección crónica por VHB e historia familiar de CHC o enfermedad hepática crónica avanzada y manifestaciones extrahepáticas pueden ser tratados incluso si no se cumplen las indicaciones típicas de tratamiento.

Fuente: Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. EASL 2020.

5.2 Tratamiento de la hepatitis B aguda

El tratamiento para la hepatitis B aguda consiste en reposo, hidratación y una alimentación equilibrada, pero para disminuir la incomodidad causada por los mareos y los dolores musculares se pueden tomar medicamentos analgésicos y antieméticos, no siendo necesario tomar ningún medicamento específico contra el virus de la hepatitis B.

5.3 Evaluación inicial de sujetos con infección crónica por VHB

Un tamizaje para VHB debe incluir: HBsAg - Anti-HBc (IgM-IgG) - Anti-HBs y en aquellos que resulten HBsAg-Anti-HBc+Anti-HBs, en particular aquellos con elevación de transaminasas, determinar VHB-DNA para descartar infección oculta.

Tabla 6. Evaluación inicial de sujetos con infección crónica por VHB: Tamizaje

Pruebas/Estudios	Objetivo
HbeAg / Anti-Hbe/ VHB-DNA	Inicio del tratamiento
Anti-VHA / Anti-HIV / Anti-VHC	Indicar inmunización y detectar coinfecciones
β -HCG	Detección de embarazo antes de tratamiento en mujeres fértiles
Sonografía de abdomen	Inicial y en seguimiento cada seis meses
Biopsia hepática***	Individualizar según el caso
Elastografía hepática	Conocer grado de fibrosis
AST/ALT	Inicial y en seguimiento
VHB-DNA cuantitativo	Para tratamiento y seguimiento
Alfa-feto proteínas	Inicial y en seguimiento cada 6 meses
<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma • Coagulograma • Glicemia / HbA1c • TSH / T4 • Perfil lipídico y ferritina 	Según sea necesario. La condición y grado de fibrosis del paciente determinará la periodicidad.
Pruebas de colestasis: <ul style="list-style-type: none"> • Fosfatasa alcalina • Bilirrubina • Gammaglutamiltranspeptidasa (GGTP). 	
*** Según disponibilidad	

Fuente: Guía de Atención a las Hepatitis Virales y sus comorbilidades asociadas al VIH, Ministerio de Salud Pública, República Dominicana. 2018

5.4 Fármaco y respuesta al tratamiento

La opción principal de tratamiento para pacientes crónicos es la siguiente:

- Análogos nucleós(t)idos (AN)

6. ANÁLOGOS NUCLEÓS(T)IDOS (AN)

Las drogas aprobadas para el tratamiento del VHB incluyen Lamivudina (LAM), Adefovir Dipivoxil (ADV), Entecavir (ETV), Telbivudina (TBV) y Tenofovir alafenamida (TAF), y se pueden clasificar en aquellos asociados con baja resistencia al VHB (LAM, ADV, TBV) y aquellos con alta barrera de Resistencia al VHB tales como ETV, TDF y TAF.

La administración a largo plazo de un AN potente con alta barrera a la resistencia es el tratamiento de elección, independientemente de la gravedad de la enfermedad hepática.

Los regímenes preferidos son ETV, TDF o TAF como monoterapias, en el tratamiento de hepatitis crónica por VHB.

TAF debe preferirse a ETV en pacientes con exposición previa a análogos nucleósidos. Conocida la toxicidad de TDF, decidiremos TAF en vez de TDF según los parámetros siguientes:

1. Edad >60 años
2. Enfermedad ósea por:
 - Uso prolongado de esteroides u otros medicamentos que afectan la densidad ósea
 - Historia de fractura por fragilidad ósea
 - Osteoporosis
3. Alteración renal, al presentar:
 - eGFR <60 ml/min/1.73 m²
 - Albuminuria >30 mg o moderada proteinuria
 - Bajo contenido de fosfato
 - Hemodiálisis

6.1 Seguimiento de pacientes tratados con ETV, TDF o TAF

- Se deben hacer evaluaciones periódicas que incluyen ALT y VHB-ADN sérico.
- Todos los pacientes, independientemente del riesgo renal tratados con TDF, deben someterse a un monitoreo periódico de su función renal, que incluya al menos la tasa estimada de filtración glomerular (eGFR) y los niveles de fosfato sérico.
- La dosis de ETV debe reajustarse si eGFR <50 ml/min.
- Los pacientes en TDF en riesgo de desarrollo y/o con enfermedad renal u ósea subyacente deben ser cambiados a ETV o TAF, dependiendo de la exposición previa a LAM.
- Los pacientes bajo tratamiento eficaz a largo plazo con AN deben permanecer bajo vigilancia por HCC que es obligatorio para todos los diagnosticados con VHB con o sin cirrosis.
- No es necesario reajustar la dosis de TAF en adultos o adolescentes (>12 años y de >35 kg de peso) con depuración de creatinina (CrCl) >15 ml/min o en pacientes con CrCl <15 ml/min que estén en hemodiálisis.

6.2 Terapia de Combinación

- Las directrices en general no recomiendan el uso de interferón pegilado junto con los análogos de nucleósido/nucleótido.
- Teóricamente la combinación de AN y PegIFN α puede proporcionar ventajas al juntar el potente efecto antiviral de AN más la modulación inmune de IFN α , sin embargo, todavía falta evidencia sobre la superioridad de dicho tratamiento combinado, y existen muchas controversias con respecto a la selección del paciente, el momento, así como la duración de esa estrategia de combinación.

- No se recomienda en inicio de tratamiento una terapia de combinación con dos AN con alta barrera a la resistencia (ETV, TDF, TAF).
- En pacientes adherentes al tratamiento con supresión incompleta de la replicación del VHB que alcanza una meseta durante el tratamiento a largo plazo con ETV o TDF o TAF, se puede considerar cambiar a otro fármaco o combinar ambos fármacos.

Tabla 7. Criterios para suspensión de tratamiento para VHB con AN

Criterios para suspensión de tratamiento para VHB con AN
<ul style="list-style-type: none"> • AN deberían ser suspendido luego de confirmar la pérdida de HBsAG con o sin seroconversión de anti-HBs.
<ul style="list-style-type: none"> • AN pueden ser suspendidos en pacientes sin enfermedad hepática crónica avanzada con infección por Hepatitis B crónica con HBeAg positivo que han alcanzado seroconversión estable e indetectable en los niveles de ADN-VHB y que han completado al menos 12 meses de terapia consolidada.
<ul style="list-style-type: none"> • La suspensión de AN en pacientes sin enfermedad hepática crónica avanzada y con Hbe-Ag negativo que han alcanzado supresión virológica a largo plazo (>3 años).

Fuente: Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. EASL 2020.

6.3 Respuesta al tratamiento

Las respuestas pueden ser divididas en virológicas, serológicas, bioquímicas e histológicas. Todas las respuestas se pueden estimar en diferentes momentos, durante y después de la terapia.

Las definiciones de respuestas virológicas varían de acuerdo con el momento (durante o postratamiento) y el tipo de terapia.

La respuesta virológica tratando con AN se define como VHB-DNA indetectable mediante PCR sensible con un límite de detección de 10 UI/ml.

Cuando se consigue la eliminación del virus, esta respuesta virológica puede o no, ser completa y mantenida. Si la respuesta virológica no se acompaña de la desaparición de los marcadores de infección del VHB, el tratamiento antiviral oral deberá continuar indefinidamente, por el riesgo de reactivar la enfermedad si se suspende la medicación. Esta situación es más frecuente en los pacientes HBeAg negativos en los que la respuesta completa y sostenida es más inusual y en los que el tratamiento suele ser de por vida.

Todos estos pacientes requieren seguimiento periódico por parte de su especialista y Las Guías de AASLD 2018 sobre HCC recomienda la vigilancia de las personas infectadas con enfermedad hepática crónica avanzada cada 6 meses con Alfa-feto-proteínas y ultrasonografía.

6.4 Manejo de pacientes con falla de AN

- La adherencia al tratamiento con AN debe verificarse en todos los casos de fracaso del tratamiento.
- La falta de respuesta primaria se define por una disminución de menos de un 1 log₁₀ del VHB-ADN en suero después de 3 meses de tratamiento.
- La respuesta virológica parcial se define como una disminución en el VHB-ADN de más de 1 log₁₀ UI/ml, pero VHB-ADN detectable después de al menos 12 meses de tratamiento en pacientes adherentes.
- El deterioro virológico se define como aumento confirmado en el nivel de VHB-ADN de más de 1 log₁₀ UI/ml (en comparación con el valor más bajo) del nivel de VHB-ADN en la terapia; puede preceder a un deterioro bioquímico, con un aumento en los niveles de ALT.

6.5 Manejo de la resistencia a los medicamentos antivirales

- La prevención de la resistencia debe basarse en el uso de una terapia de primera línea con una barrera alta de resistencia.
- El manejo del fracaso del tratamiento debe basarse en los datos de resistencia cruzada de AN(s) y el cambio de terapia debe hacerse tan pronto como se confirme la falla virológica a AN.
- La resistencia del VHB a AN(s) se caracteriza por la selección de variantes del VHB con sustituciones de aminoácidos que confieren una sensibilidad reducida a las AN administrados.
- En pacientes que interrumpen los AN, la respuesta virológica sostenida no relacionada con la terapia se podría definir como niveles séricos de ADN del VHB <2,000 UI/ml durante al menos 12 meses después del final de la terapia.

Tabla 8. Manejo de resistencia a ARV

Patrón de resistencia	Estrategia recomendada
Resistencia a LAM	Cambiar TDF o TAF
Resistencia a TBV	Cambiar a TDF o TAF
Resistencia a ETV	Cambiar a TDF o TAF
Resistencia a ADV	Si Lam-Naïve: cambiar a ETV o TDF o TAF Si Resistencia a LAM: cambiar a TDF o TAF HBV-DNA "en meseta": adicionar o cambiar a ETV
Resistencia a TDF o TAF	Si LAM-nave: cambiar a ETV Si resistencia a LAM: adicionar ETV
Multidrogoresistentes	Cambiar a ETV en combinación con TDF o TAF

Fuente: Guía de Atención a las Hepatitis Virales y sus comorbilidades asociadas al VIH, Ministerio de Salud Pública, República Dominicana. 2018

7. TRATAMIENTO EN GRUPOS ESPECIALES DE PACIENTES

7.1 Niños

El curso de la enfermedad en esta población es generalmente leve y la mayoría de los niños no cumplen con los criterios de tratamiento estándar, por tanto, el tratamiento debe considerarse con precaución.

Los recién nacidos (RN) de madres cuyo estado de HBsAg es desconocido también deben recibir una vacunación inmediata dentro de las 12 horas posteriores al nacimiento. Debido a que los RN nacidos con bajo peso al nacer (<2,000 g) pueden tener respuestas subóptimas a la vacuna, los RN con bajo peso al nacer de mujeres HBsAg positivas, deben recibir la vacuna HBIG-VHB dentro de las 12 horas del nacimiento, seguido de la serie de vacunación habitual con 3 dosis, iniciando a 1 mes de edad (total de 4 dosis). La última dosis de la vacuna no debe administrarse antes de las 24 semanas de edad. Solo se debe usar la vacuna monovalente contra el VHB para los prematuros o a término menores de 6 semanas.

7.2 Mujeres en edad reproductiva

El tamizaje para la detección de infección por VHB en estas mujeres si tienen programado la procreación y si no están inmunizadas es el momento de hacerlo.

En una mujer en edad reproductiva sin fibrosis avanzada, que planifica un embarazo en un futuro cercano, se recomienda retrasar la terapia hasta que nazca el niño.

7.3 Embarazadas

Tabla 9. Recomendaciones de tratamiento en embarazadas

Recomendaciones de tratamiento en embarazadas
<ul style="list-style-type: none">• Se recomienda detección de HBsAg en el primer trimestre del embarazo
<ul style="list-style-type: none">• En una mujer en edad fértil sin fibrosis avanzada que planea un embarazo en un futuro cercano, puede retrasarse la terapia hasta que nazca el niño.
<ul style="list-style-type: none">• Mujeres embarazadas con HBC y fibrosis avanzada o enfermedad hepática crónica descompensada, se recomienda la terapia con TDF.
<ul style="list-style-type: none">• En mujeres embarazadas que ya están en terapia con NA, se puede continuar el tratamiento con TDF, mientras que ETV u otro NA deben cambiarse a TDF.
<ul style="list-style-type: none">• En todas las mujeres embarazadas con niveles altos de ADN del VHB (≥ 200.000 UI/ml) o niveles de HBsAg $>4 \log_{10}$ UI/ml, la profilaxis antiviral con TDF debe comenzar a la semana 24-28 de gestación y continuar hasta 12 semanas después del parto.
<ul style="list-style-type: none">• La lactancia materna no está contraindicada en mujeres no tratadas con HBsAg positivo o en tratamiento basado en TDF o profilaxis.

Fuente: Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. EASL 2017.

La vacunación contra el VHB es segura durante el embarazo y las embarazadas que no son inmunes o no están infectadas con el VHB deben recibir esta serie de vacunas.

El riesgo potencial de transmisión del VHB de madre a hijo con amniocentesis debe incluirse en el contexto de riesgo versus beneficios.

Durante el parto, se debe cuantificar la carga viral al ingreso (VHB-ADN) y HBeAg tanto en las mujeres que durante la gestación dispusieran de terapia antiviral, como de aquellas en las que desconozcamos el perfil de actividad en el 3º trimestre. El beneficio de la cesárea en la prevención de la transmisión contra VHB no es necesario, de tal manera, que la infección por VHB no modifica la vía de parto. El uso de procedimientos invasivos en la gestante con carga viral detectable está contraindicado.

En el postparto, muy especialmente, al inicio, existe un aumento del riesgo de reactivación de VHB debido a los cambios inmunológicos que acontecen, por eso las pacientes que han llevado tratamiento antiviral dispondrán de consultas para valorar y hacer un seguimiento del estado de la infección. Por otro lado, a los casos a los que únicamente se les pautó tratamiento antiviral para la profilaxis de transmisión materno-infantil deberán mantener el tratamiento hasta cuatro (4) semanas del postparto, para evitar el efecto rebote de la terapia.

7.4 Trabajadores de la salud

El tratamiento de dichas personas no difiere del prescrito para la población general.

No hay recomendaciones para restringir a un trabajador de salud que está infectado con el VHB, pues el riesgo de transmisión de este a un paciente parece ser muy bajo.

7.5 Diabéticos

Vigilancia de los niveles de glicemia y tamizaje para detección de diabetes en pacientes tratando infección crónica por VHB, pues numerosos estudios se suman al creciente cuerpo de evidencia que sugiere que la diabetes es una complicación metabólica adicional de la infección por VHB y VHC y principalmente la infección por VHB se asocia con el riesgo de diabetes y a su vez esta con mayor riesgo de cronicidad a cirrosis y hasta HCC.

Otras investigaciones muestran que diabetes se asocia de forma independiente con un aumento de aproximadamente 2 veces en el riesgo de cáncer de hígado, en comparación con los no diabéticos, y este riesgo aumenta en 100 veces en presencia de diabetes y obesidad combinadas entre los infectados con hepatitis B o C., lo que sugiere que el efecto viral y metabólico puede acelerar la progresión de la enfermedad hepática y aumentar el riesgo de cáncer de hígado.

En comparación con los adultos sin diabetes, los adultos diabéticos tienen una prevalencia 60% mayor de infección pasada o presente por el VHB y dos veces más probabilidades de contraer el VHB agudo.

Los brotes repetidos de infección por VHB asociados con la monitorización asistida de glucosa en sangre ponen de relieve el riesgo continuo para esta población y los datos también sugieren la posibilidad de una mayor proporción de letalidad entre las personas con diabetes infectadas de forma aguda con el VHB en comparación con las personas sin diabetes

7.6 Personas privadas de Libertad

Como la prevalencia del VHC y HVB en las cárceles es generalmente más alta que en la población general, las directrices internacionales recomiendan enfoques terapéuticos eficaces y oportunos para disminuir la transmisión, la tasa de mortalidad y los reservorios de infección en esta población.

7.7 Hombres que tienen Sexo con Hombres (HSH)

Las estimaciones de la prevalencia de los marcadores del virus de la hepatitis B (VHB) entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH) oscilan entre 5-81%, y la prevalencia del HBsAg varía de 1-11%, es necesario aumentar la conciencia y facilitar la vacunación entre esta población de alto riesgo para la infección por el VHB, bien como tratar oportunamente la infección crónica que son el principal reservorio para la transmisión, aunque cualquier persona con HBsAg positivo es potencialmente infecciosa, es conocido que el VHB se transmite de manera eficiente por contacto sexual y múltiples estudios muestran que las parejas sexuales de ellos tienen una mayor prevalencia de infección por VHB que las poblaciones control.

Debe orientarse junto con el tratamiento sobre la importancia de la inmunización y el uso de los preservativos como método efectivo para prevenir la transmisión del VHB.

8. PACIENTES COINFECTADOS

8.1 Pacientes coinfectados con VIH

1. Todas las personas con coinfección por VHB/VIH deben recibir tratamiento antirretroviral independiente del número de CD4 y carga viral y que el mismo incluya TDF o TAF, a menos que tenga antecedentes de intolerancia o toxicidad al Tenofovir.
2. En las personas coinfectadas por VHB/VIH con cambios en la densidad mineral ósea o ERC, debe realizarse ajuste de dosis de ARV por alteración de la función renal.
3. Las pacientes con cirrosis hepática y bajo recuento de CD4 requieren un estrecho seguimiento en los primeros meses después del inicio del tratamiento antirretroviral para no infra diagnosticar el síndrome de reconstitución inmune y la posterior descompensación hepática debida a rebotes de enzimas hepáticas. Tenga en cuenta que el diagnóstico de cirrosis puede ser más difícil en personas que ya están en tratamiento con VHB.
4. La sustitución del ITINN solo debe realizarse si es factible y apropiado desde la perspectiva de mantener la supresión del VIH. Se requiere precaución para cambiar de un régimen basado en TDF/TAF a fármacos con una barrera genética menor, ej. FTC o 3TC, en particular en personas cirróticas pretratadas con 3TC ya que es probable que ocurra un rebote viral debido a la presencia de ciertas mutaciones.
5. La duración óptima del tratamiento para análogos de nucleos(t)idos con actividad anti VHB aún no se ha determinado y los expertos recomiendan terapia crónica si se administran nucleós(t)idos anti-VHB como parte del TARGA. En aquellos con TARGA en los que el nucleósido necesita ser cambiado, la terapia anti-VHB puede detenerse con precaución en

personas con AgHBe positivo que han logrado la seroconversión de HBe durante al menos un año o después de la seroconversión confirmada de HBs, en aquellos que tienen HBeAg negativo. En personas con cirrosis hepática, no se recomienda detener el tratamiento efectivo contra el VHB para evitar la descompensación del hígado debido a elevación brusca de las enzimas hepáticas.

6. En caso de quimioterapia u otra inmunosupresión por biológicos (ej. Rituximab), se debe agregar TDF/TAF como profilaxis en personas con AgHBs positivo sin TAR activa para VHB (incluido 3TC), independientemente de los niveles basales de VHB-ADN.
7. Las personas anti-HBc positivo, tratadas con drogas inmunosupresoras fuertes (quimioterapia para linfoma/leucemia o trasplante de células madre o de órganos sólidos), deben recibir terapia con TDF/TAF para prevenir la reactivación del VHB.
8. En personas anti-HBc positivas tratadas con otra terapia inmunosupresora (ej. inhibidor de TNF alfa, Rituximab) se requiere una monitorización cuidadosa con VHB-DNA y HBsAg para la reactivación del VHB. Si esto no es posible, se recomienda la adición de TDF/TAF.
9. En caso de no respuesta a la vacunación contra el VHB, la TARGA debe contener TDF o TAF.⁶

8.2 Pacientes coinfectados con VHC

El tratamiento del VHC con antivirales de acción directa (AAD) puede reactivar la infección por VHB. Los pacientes que cumplen los criterios estándar para tratar el VHB deben recibir esquema con AN.

Los pacientes con HBsAg positivo sometidos a tratamiento con AAD, deben considerarse para la profilaxis concomitante con AN, hasta la semana 12 después del tratamiento y mantener una estrecha vigilancia.

Los pacientes HBsAg negativos, anti-HBc positivos que reciben AAD deben ser seguidos y evaluados para detectar la reactivación del VHB en caso de elevación de ALT.

8.3 Pacientes coinfectados VHD

PegIFNa durante al menos 48 semanas es el tratamiento de elección actual en pacientes coinfectados con VHD-VHB con enfermedad hepática compensada, independientemente del patrón de respuesta al tratamiento, si lo tolera bien.

En pacientes coinfectados con VHB-VHD con replicación de ADN del VHB en curso, debe considerarse la terapia de AN.

8.4 Pacientes coinfectados con TB

La infección crónica por hepatitis B puede aumentar el riesgo de daño hepático inducido por fármacos antituberculosos, en la terapia de combinación estándar para la TB activa. El

⁶ European AIDS Clinical Society (EACS). (2020, octubre). Guidelines: Vol. 10.1. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-10.1_finaljan2021_1.pdf

seguimiento minucioso y el control regular de las pruebas hepáticas son obligatorios para tratar la TB en los portadores crónicos de VHB.

8.5 Prevención de la recurrencia del VHB en inmunocomprometidos

Todos los pacientes que recibirán quimioterapia y cualquier otra terapia inmunosupresora deben someterse a pruebas de marcadores de VHB antes de la inmunosupresión, ya que en caso de ser HBsAg positivo deben recibir ETV o TDF o TAF como tratamiento o profilaxis. Los que son HBsAg negativos, anti-HBc positivos también deben recibir profilaxis anti-VHB si están en alto riesgo de reactivación del VHB.

8.6 Pacientes en diálisis y trasplante renal y/o hepático

Todos los pacientes en diálisis y los receptores de trasplante renal deben someterse a exámenes de tamizaje con marcadores de VHB. Los de diálisis HBsAg positivos que requieren tratamiento deben recibir ETV o TAF, al igual que los receptores de trasplante renal HBsAg positivo deben recibir ETV o TAF como profilaxis o tratamiento.

- Los sujetos HBsAg negativos, anti-HBc positivos deben ser seguidos para la infección por VHB después del trasplante renal.
- Los pacientes en la lista de espera de trasplante hepático con enfermedad hepática crónica por VHB deben ser tratados con AN.
- Se recomienda administrar la combinación de inmunoglobulina en caso de disponibilidad anti-hepatitis B (IGHB) y un AN potente después de un trasplante de hígado para prevenir la recurrencia de infección por VHB.
- Los pacientes con bajo riesgo de recurrencia pueden suspender el tratamiento con HBIG, pero necesitan una monoprofilaxis continua con una AN potente.
- Los pacientes HBsAg-negativos que reciben hígados de donantes con evidencia de infección pasada por VHB (anti-HBc positivo), están en riesgo de recurrencia del VHB y deben recibir profilaxis antiviral con un AN.

9. PROFILAXIS POST EXPOSICIÓN AL VHB

La vacuna contra el VHB con o sin IGHB también se recomienda para la inmunoprofilaxis post-exposición de personas no inmunizadas que tienen exposición percutánea, en mucosas o sexual, a fuentes HBsAg-positivas o de estatus desconocido. Esto incluye mordeduras, pinchazos con agujas, contactos sexuales y agresiones sexuales.

La inmunoprofilaxis debe administrarse dentro de las 24 horas de la exposición y aunque los estudios están limitados en el intervalo máximo después de la exposición durante el cual la profilaxis posterior a la exposición es efectiva. No hay evidencias de eficacia luego del 7º día de ocurrido.

HBIG 0.06 mL/kg (11–20 UI/kg) IM e iniciar la vacunación contra VHB, preferentemente en las primeras 24 horas de ocurrido el accidente y administrar ambas simultáneamente en cada deltoides.

Personas expuestas con títulos de Anti-HBs ≥ 100 M IU/mL, no necesitan PPE.
Si título < 100 M IU/mL, dar HBIG + 1 dosis de vacuna VHB simultáneamente y completar esquema de vacunación para VHB.

INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS D

1. AGENTE ETIOLÓGICO

El virus de la hepatitis delta es el patógeno de ARN más pequeño, un virus incompleto, que se sabe interactúa con un huésped humano y causa una morbilidad y mortalidad global importante.

El VHB desempeña un papel esencial como virus auxiliar para el VHD, ya que sus proteínas de envoltura son estrictamente necesarias para la propagación del VHD. Por lo tanto, la liberación de viriones de hepatitis delta de los hepatocitos infectados solo puede ocurrir si las células están coinfectadas con VHB o cuando VHD superinfección ocurre en personas que ya están infectadas con el VHB.

Al compartir la misma envoltura viral (proteínas virales del VHB), VHD también se transmite por vía parenteral a través de sangre o fluidos corporales infectados. En particular, las coinfecciones de VHB/VHD suelen causar síntomas más graves que las monoinfecciones de VHB.

2. EPIDEMIOLOGÍA

La hepatitis delta se transmite de forma muy similar a la hepatitis B. Se transmite principalmente a través de la ruta percutánea (exposición a la sangre), los mecanismos más comunes son la adicción a drogas por vía intravenosa y la transfusión de hemoderivados. La transmisión por vía sexual es mucho menos frecuente, al igual que la transmisión perinatal. Por lo tanto, los pacientes con más riesgo de contraer la hepatitis delta son los usuarios de drogas intravenosas y los politransfundidos como es el caso de los pacientes con hemofilia. En los últimos años se ha observado una disminución de los casos de hepatitis delta debido a los controles rigurosos de los hemoderivados que se transfunden, al descenso del número de adictos a drogas intravenosas y en general a la mejoría de las condiciones higiénico-sanitarias.

Como el VHD infecta solo a aquellas personas que ya tienen una infección por el VHB, la infección de una persona infectada por el VHB con VHD (un fenómeno denominado "superinfección") empeora el resultado de la infección por VHB. Por lo tanto, VHD es un cofactor de la enfermedad hepática crónica. La mayoría de los expertos calcula que el 5% de las personas infectadas por el VHB también están coinfectadas con VHD. Sin embargo, existe una gran incertidumbre, ya que, en muchos países, los pacientes infectados por el VHB no se someten a pruebas de infección por el VHD. Además, en países seleccionados, como Mongolia, hasta el 60% de las personas infectadas por el VHB también pueden tener infección por el VHD.

La OMS no tiene estimaciones de la proporción de muertes debidas al VHB en las que el VHD puede ser un cofactor y la distribución de la infección VHD varía en todo el mundo.

3. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

Se calcula que un 5% de las personas HBsAg positivas están coinfectadas por el VHD, cuya distribución es mundial. Las zonas con gran prevalencia son el Mediterráneo, Oriente Medio, Pakistán, Asia Central y Septentrional, Japón, Taiwán, Groenlandia, partes de África (sobre todo el Cuerno de África y África Occidental), la Cuenca Amazónica y algunas zonas del Pacífico. La prevalencia es baja en Norteamérica, Europa Septentrional, Sudáfrica y Asia Oriental.

4. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Al compartir la misma envoltura viral con VHB, el VHD también se transmite por vía parenteral a través de sangre o fluidos corporales infectados, sin embargo, las coinfecciones de VHB/VHD suelen causar síntomas más graves que las mono infecciones de VHB.

Una coinfección aguda emerge después de un tiempo de incubación de 3 a 7 semanas y puede tomar un curso asintomático, mostrar varios síntomas inespecíficos (como fatiga, letargo, anorexia y náuseas) o provocar insuficiencia hepática aguda. En el contexto de una superinfección por VHD, hasta 80% de los pacientes muestran un curso crónico de la enfermedad, que se asocia con inflamación hepática, fibrosis y cirrosis hepática descompensada. Se sabe que una superinfección con VHD y altos niveles de viremia VHD aumentan el riesgo de una progresión rápida a cirrosis y HCC, en comparación con una infección con VHB solo. En contraste, una coinfección por VHB/VHD ocurre principalmente como una infección aguda, autolimitada y conduce en menos del 5% a una manifestación crónica.

5. DIAGNÓSTICO

La infección por el VHD se diagnostica por la presencia de títulos elevados de inmunoglobulinas G y M anti-VHD, y se confirma por la detección de RNA del virus en el suero. Sin embargo, la disponibilidad de las pruebas de diagnóstico del VHD es reducida, y las pruebas de detección del RNA del VHD, que también se utilizan para evaluar la respuesta al tratamiento antivírico, no están normalizadas.

6. TRATAMIENTO

Interferón alfa pegilado (PegIFNa)

En general **no se recomienda el uso de interferón pegilado junto con los análogos de nucleósido/nucleótido.**

La razón para un tratamiento basado en PegIFNa es inducir el control inmunológico a largo plazo, con un tratamiento de duración limitada.

Las principales desventajas del tratamiento con PegIFNa son la alta variabilidad de la respuesta y su perfil de seguridad desfavorable, que contribuye al abandono y un significativo número de pacientes no sea elegible o que no desee este tipo de tratamiento.

PegIFNa se puede considerar como una opción de tratamiento inicial para pacientes con leve a moderada hepatitis crónica sea HBeAg positivo o negativo.

La duración estándar de esta terapia con PegIFNa es de 48 semanas y la extensión en su duración puede ser beneficiosa en seleccionados pacientes HBeAg negativos.

PegIFNa está contraindicado en pacientes con Enfermedad hepática crónica avanzada descompensada.

Monitorización de pacientes tratados con PegIFNa

- Todos los pacientes tratados con PegIFNa deben tener evaluaciones periódicas por lo menos con hemograma completo, ALT, TSH, VHB-ADN, HBsAg, HBeAg y anti-HBe.
- Los pacientes con respuesta virológica, después de terminar el tratamiento con PegIFNa, deben permanecer bajo seguimiento a largo plazo debido al riesgo de recaída.
- Los pacientes con respuestas sostenidas después de este tratamiento y alto riesgo de HCC deben permanecer bajo monitoreo para HCC, incluso aún hayan logrado la pérdida de HBsAg.

Respuesta al tratamiento con PegIFNa

- En pacientes HBeAg-positivo, los niveles de HBsAg $>20,000$ UI/ml para genotipo B y C, o ninguna disminución para genotipo A y D, a las 12 semanas de terapia con PegIFNa, se asocian con una probabilidad muy baja de seroconversión de HBeAg; se puede usar como parámetro para interrumpir el tratamiento.
- En pacientes con HBeAg positivo y genotipo A-D, los niveles de HBsAg $>20,000$ UI/ml, a las 24 semanas de la terapia con PegIFNa, se asocian con una probabilidad muy baja de seroconversión posterior de HBeAg y se puede usar como parámetro para interrumpir el tratamiento.
- En pacientes con HBeAg negativo con genotipo D, una combinación de no disminución en los niveles de HBsAg y una reducción de $>2 \log_{10}$ UI/ml en los niveles séricos de VHB-ADN a las 12 semanas de la terapia con PegIFNa, predice falta de respuesta y puede usarse como parámetro para interrumpir el tratamiento.

Por lo tanto, el desarrollo de enfoques terapéuticos eficientes, que se dirigen directamente a la replicación del VHD, se necesita con urgencia.

7. MANEJO EN GRUPOS ESPECIALES

7.1 Niños

La OMS no tiene recomendaciones específicas con respecto a la hepatitis D, pero la prevención en niños y población general de la transmisión del VHB mediante la vacunación contra la hepatitis B, las prácticas de inyección seguras y los servicios de reducción de daños mediante el suministro de jeringuillas y agujas estériles, son eficaces para prevenir la transmisión del VHD.

7.2 Embarazadas

El virus de la hepatitis D no se considera teratógeno. Requiere de la coinfección por el VHB, por esta razón siempre que la gestante presente AgHBs positiva se debe descartar, aunque es una infección excepcional durante el embarazo, en caso de infección crónica, el riesgo de progresión a cirrosis se produce en el 70-80% de los casos, y aunque el periodo de gestación no incrementa el riesgo de hepatitis fulminante y de infección crónica, es necesario valorar la lesión hepática, ya que la coinfección VHB-VHD supone la hepatitis más grave. Si en el posparto existe actividad significativa del virus o enfermedad asociada, como la fibrosis grave, se debe pautar tratamiento con interferón pegilado.

7.3 Trabajadores de la salud

La infección por VHD sola supone el mismo manejo que VHB, y no descalifica a los infectados de la práctica o el estudio de cirugía, cirugía dental, medicina o campos de salud afines.

INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS E

1. AGENTE ETIOLÓGICO

HEV es un virus de ARN del género Hepevirus. El virus es pequeño en tamaño, icosaédrico y no desarrollado. Tiene un diámetro de aproximadamente 34 nanómetros, y contiene una sola cadena de ARN de aproximadamente 7.5 kilobases de longitud, sin envoltura y con un genoma constituido por una molécula de ARN de 7,200 nucleótidos, secuenciado por primera vez en 1991 y contiene 3 regiones codificantes, la primera para la polimerasa, la segunda para la cápside, y la tercera para una fosfoproteína. Del mismo modo que otros virus ARN, como el VIH y el virus de la hepatitis C, la polimerasa del VHE no tiene capacidad correctora de errores, de modo que la replicación del virus está asociada a una elevada tasa de mutación, y la población viral muestra una amplia variabilidad genética.

Se han descrito 4 genotipos del VHE en humanos, con diferencias nucleotídicas superiores al 20% entre ellos, sin embargo, las pruebas serológicas de detección de anticuerpos muestran que hay un solo serotipo.

Se han aislado virus próximos al VHE en aves y en diferentes mamíferos domésticos, como cerdos y conejos, además de diversos animales salvajes, lo que evidencia que la hepatitis E en humanos es una zoonosis. Los genotipos 1 y 2 se consideran virus humanos; los genotipos 3 y 4 son zoonóticos y se han aislado de humanos y animales (por ejemplo, cerdos, jabalíes, ciervos), y el genotipo 7 infecta principalmente dromedarios, El genotipo 1 (Asia y África) y, en menos ocasiones, el genotipo 2 (África y México) del VHE son los agentes etiológicos en la mayoría de los casos

2. EPIDEMIOLOGÍA

El VHE causa principalmente hepatitis aguda. Se transmite a través de la ruta fecal-oral, principalmente a través de agua contaminada. Cada año, se estima que hay 20 millones de infecciones por VHE en todo el mundo, lo que lleva a un estimado de 3,3 millones de casos sintomáticos de hepatitis E aguda.

Se ha informado que la carga global de la enfermedad de la hepatitis E es de al menos 20 millones de casos/año con 70,000 muertes y 3,000 nacidos muertos, lo que representan cerca del 3,3% de la mortalidad por hepatitis viral.

Las implicaciones para la salud pública del virus de la hepatitis E (VHE) en Europa han cambiado debido al creciente número de casos de hepatitis E y los informes recientes de infecciones crónicas y persistentes del VHE, asociadas con la progresión a la cirrosis en pacientes inmunosuprimidos, tanto, que en algunos países está incluido el tamizaje de VHE en la sangre y hemoderivados para transfusión.

La hepatitis E es una enfermedad generalmente autolimitada, pero algunos pacientes pueden progresar a insuficiencia hepática aguda, con una mayor mortalidad en las embarazadas,

sobre todo en el segundo y tercer trimestre, quienes presentan mayor riesgo de insuficiencia hepática aguda y de muerte propia y del feto. En el tercer trimestre se han registrado tasas de letalidad de hasta un 20-25%, que conduce a un aumento de la mortalidad materna que es particularmente devastadora. Las causas incluyen encefalopatía y coagulación intravascular diseminada. En un estudio observacional prospectivo de 3 años (2010-2013) de 55 mujeres indias sintomáticas anti-VHE IgM-positivas, la mortalidad materna global fue del 5%, incluida una muerte prenatal. Las complicaciones fetales más frecuentes fueron la prematuridad (80%) y la ruptura prematura de membranas (11%), con una tasa de transmisión vertical del 28%.

3. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

La infección con VHE se reporta en todo el mundo, pero es más común en el este y el sur de Asia, y puede encontrarse en zonas con escasos recursos y acceso limitado a servicios esenciales de suministro de agua, saneamiento, higiene y salud. En estas zonas puede aparecer en brotes o de forma esporádica. Los brotes suelen producirse tras periodos de contaminación fecal del suministro de agua de bebida y pueden afectar a varios, cientos o miles de personas.

Algunos de esos brotes han ocurrido en zonas de conflicto o de emergencia humanitaria, como zonas en guerra y campos de refugiados o desplazados internos, situaciones en las que el saneamiento y el suministro de agua salubre plantean especiales problemas. Los casos esporádicos también parecen estar relacionados con la contaminación del agua o los alimentos, aunque a menor escala. En países occidentales puede diagnosticarse en viajeros que regresan de zonas endémicas. En estas zonas la mayoría de los casos son causados por virus del genotipo 1, y con menor frecuencia, del genotipo 2. En los países desarrollados, el consumo de productos porcinos, poco cocinados, se ha asociado a brotes del virus, preferentemente por el genotipo 3.

En las zonas con mejor suministro de agua y saneamiento, la hepatitis E es infrecuente y solo hay casos esporádicos, la mayoría de ellos causados por virus del genotipo 3, de origen animal, generalmente por consumo de carne poco cocinada (en particular el hígado), y no relacionados con la contaminación del agua ni de los alimentos.

Recientemente se ha identificado el genotipo 3 (Europa y Norteamérica) del VHE y, más rara vez, el genotipo 4 (Japón) en pacientes inmunodeprimidos (receptores de trasplantes de órganos sólidos, como hígado, corazón o riñones, VIH) con hepatitis crónica de etiología indeterminada, con evolución rápida a cirrosis y sus complicaciones.

4. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

El VHE llega al organismo principalmente por vía fecal-oral, por ingestión de carne o productos cárnicos poco cocinados derivados de animales infectados; la transfusión de productos sanguíneos infectados o la transmisión vertical de una embarazada al feto.

Junto a las manifestaciones propias de una hepatitis aguda, como astenia, náuseas, febrículas e ictericia, algunos pacientes con hepatitis aguda E pueden desarrollar manifestaciones extrahepáticas, especialmente complicaciones neurológicas (por ej. polirradiculopatías, neuritis y síndrome de Guillain-Barré, glomerulonefritis, pancreatitis y alteraciones hematológicas (ej. trombocitopenia y anemia aplásica).

5. MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS VHE

Las manifestaciones extrahepáticas del HEV son cada vez más reconocidas y se han descrito varios tipos, siendo las más importantes las neurológicas como la Neuralgia amiotrófica, Síndrome de Guillain-Barré, Meningoencefalitis, Mononeuritis múltiple, Miositis, Parálisis de Bell, Neuritis vestibular y Neuropatía periférica; renales como Glomerulonefritis Membranoproliferativa y membranosa, así como la Nefropatía IgA; hematológicas como Trombocitopenia, Inmunopatía monoclonal y Crioglobulinemia.

6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de VHE se realiza por la demostración de anticuerpos frente al antígeno de la cápsida del VHE. Las inmunoglobulinas IgG reflejan exposición antigua, aunque sus títulos se reducen tras pocos años, de modo que no parecen conferir inmunidad protectora de por vida, habiéndose descrito reinfecciones.

La presencia de IgM anti-VHE acompaña a la infección aguda. Estos anticuerpos desaparecen tras 3-6 meses de la exposición inicial. La sensibilidad y especificidad de las pruebas actuales de ELISA para la detección de IgG e IgM Anti-VHE son satisfactorias, aunque se han descrito falsos negativos, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, que no tienen una respuesta humoral adecuada, y los anticuerpos no son lo suficientemente sensibles.

Como sucede con otras infecciones víricas, la detección cualitativa y la cuantificación en suero/plasma y/o en heces del VHE-ARN constituye el mejor marcador de replicación viral, pero necesita laboratorios especializados, y se torna especialmente necesaria en zonas donde la hepatitis E es infrecuente y en casos con infección crónica.

7. TRATAMIENTO

La hepatitis aguda E no debe tratarse con antivirales si es asintomática u oligosintomática. En los casos graves o de hepatitis fulminante, puede considerarse la administración de Ribavirina.

Como no existe ningún tratamiento específico que altere el curso de la hepatitis aguda y la enfermedad suele ser autolimitada, generalmente no es necesario hospitalizar al paciente, sin embargo, será necesario en pacientes con hepatitis fulminante y en embarazadas sintomáticas.

Los pacientes inmunodeprimidos con hepatitis E crónica se benefician del tratamiento con Ribavirina, que tiene actividad antiviral contra el VHE, y se debe administrar durante al

menos tres meses en individuos con infección crónica; sin embargo, puede ocurrir un fracaso del tratamiento. También en algunas situaciones específicas también se ha utilizado con éxito el interferón.

8. TRATAMIENTO EN GRUPOS ESPECIALES

8.1 Niños

El tratamiento de la infección por VHE ha sido principalmente de apoyo hasta ahora, con medidas para el alivio de los síntomas y el control de la insuficiencia de las células hepáticas, cuando está presente. Sin embargo, el reconocimiento de la infección crónica por VHE en los receptores de trasplantes ha conducido a intentos de tratamiento con Interferón pegilado (Peginterferón) y Ribavirina, de los cuales hay muy poca experiencia en la población pediátrica.

8.2 Embarazadas

A diferencia del resto de hepatitis, en el caso del VHE, la gestación sí que puede incrementar el riesgo de progresión a hepatitis sintomática en un 25% de las gestantes infectadas e incluso producir hepatitis fulminante y mortalidad cercana al 15-20%.

Estas cursan con una mayor mortalidad, sobre todo en el segundo y tercer trimestre, presentan mayor riesgo de insuficiencia hepática aguda y de muerte propia y del feto. En el tercer trimestre se han registrado tasas de letalidad de hasta un 20-25%, que conduce a un aumento de la mortalidad materna que es particularmente devastadora. Las causas incluyen encefalopatía y coagulación intravascular diseminada. En un estudio observacional prospectivo de 3 años (2010-2013) de 55 mujeres indias sintomáticas anti-HEV IgM-positivas, la mortalidad materna global fue del 5%, incluida una muerte prenatal. Las complicaciones fetales más frecuentes fueron la prematuridad (80%) y la ruptura prematura de membranas (11%), con una tasa de transmisión vertical del 28%.

8.3 Trabajadores de la salud

El lavado de manos, las medidas de higiene y el saneamiento ambiental son vitales como prevención.

8.4 Inmunocomprometidos

La infección por VHE puede tomar cursos crónicos en individuos inmunocomprometidos, asociados en algunos casos con una progresión rápida a cirrosis dentro de 1-2 años de la infección. El principal riesgo infeccioso para tales pacientes inmunosuprimidos es la exposición a productos de cerdo infectados poco cocidos y transfusiones de sangre. La selección de fármacos inmunosupresores es importante ya que diferentes compuestos pueden influir en la replicación viral y el curso de la enfermedad hepática. Las infecciones por VHE también se han relacionado con una variedad de manifestaciones extrahepáticas, tanto durante como después de la resolución de la infección.

Los receptores de trasplante de hígado pueden tener un mayor riesgo de infección por el virus de la hepatitis E (VHE), lo que puede provocar hepatitis crónica y una rápida progresión de la fibrosis hepática.

La presencia de títulos de IgG anti-HEV, en las mediciones previas al trasplante, no conduce a la protección de la hepatitis E en pacientes postrasplante contra la reinfección. Por lo tanto, las pruebas serológicas parecen ser de interés limitado para el diagnóstico de infecciones por VHE en receptores de trasplante de hígado.

La hepatitis crónica E de los trasplantados puede resolverse disminuyendo y/o modificando los inmunosupresores. De forma similar, puede curarse al suspenderse la quimioterapia en los pacientes neoplásicos. Si esto no es posible o no funciona, la administración de Ribavirina con o sin interferón pegilado puede eliminar la infección por VHE. Aunque limitado, se han descrito tasas de curación elevadas con Ribavirina en monoterapia o junto a Peginterferón durante 3-6 meses, pues algunas experiencias con la monoterapia oral por 3 meses han traído recidivas tras su suspensión y precisar tratar nuevamente.

8.5 Mujeres en edad reproductiva

Conocer su estatus frente al VHE, principalmente si vive o procede de áreas endémicas.

8.6 Personas privadas de Libertad

Las medidas de higiene y saneamiento ambiental son vitales como prevención.

8.7 Hombres que tienen Sexo con Hombres (HSH)

Por la forma de transmisión fecal-oral las medidas de higiene y el cuidado en el contacto con fluidos es importante como prevención.

9. PREVENCIÓN

La prevención es la medida más eficaz contra la enfermedad.

En zonas endémicas se prefiere evitar en lo posible la exposición a aguas contaminadas y en los desarrollados, evitar la ingesta de productos cárnicos poco cocidos, ya que esto puede reducir el riesgo de contagio.

A nivel poblacional, la transmisión del VHE se pueden reducir:

1. Manteniendo la calidad de los sistemas públicos de suministro de agua.
2. Estableciendo sistemas adecuados de eliminación de las heces humanas.

A nivel individual, el riesgo de infección se puede reducir:

- ✓ Adoptando prácticas higiénicas como lavarse las manos con agua salubre, sobre todo antes de manipular alimentos.
- ✓ Evitando beber agua o consumir hielo de pureza desconocida.
- ✓ Observando las prácticas recomendadas por la OMS para garantizar la inocuidad de los alimentos.

Por ser un virus sin envoltura, los procedimientos estándar de descontaminación de hemoderivados, utilizando disolventes o calentamiento, no eliminan las partículas infecciosas. De este modo, se han descrito casos de hepatitis E post-transfusional y aunque por el momento no es obligatorio a nivel mundial, el tamizaje de las donaciones de sangre para VHE, es muy probable que pronto se recomiende en todo lugar la exclusión del VHE-ARN en los bancos de sangre.

10. MEDIDAS ANTE UN BROTE

Ante la sospecha de un brote de hepatitis E la OMS recomienda las siguientes medidas:

1. Comprobación del diagnóstico y confirmación de la existencia de un brote.
2. Determinación del modo de transmisión e identificación de la población con más riesgo de infección.
3. Mejora de las prácticas de saneamiento e higiene para eliminar la contaminación fecal del agua y los alimentos.
4. Eliminación de la fuente de la infección.

INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS A

1. AGENTE ETIOLÓGICO

Es un enterovirus ARN monocatenario de sentido positivo de la familia Picornaviridae, es un virus icosaédrico no desarrollado, que mide aproximadamente 28 nm de diámetro. Se demuestra por su resistencia a la desnaturalización por éter, ácido (pH 3.0), secado y temperaturas tan altas como 56 ° C y tan bajas como -20 ° C.

En humanos, la replicación viral depende de la captación y síntesis de hepatocitos, y el ensamblaje ocurre exclusivamente en las células hepáticas. Puede permanecer viable por muchos años. El agua hirviendo es un medio efectivo de destruirlo, lo mismo que el cloro y el yodo.

2. EPIDEMIOLOGÍA

La hepatitis A solo causa hepatitis aguda. El VHA se transmite principalmente a través de la exposición a alimentos o agua contaminados, y a través de la exposición a personas infectadas.

A pesar de existir una vacuna segura y efectiva disponible, la OMS estima que, a nivel mundial, la hepatitis A causó aproximadamente 11,000 muertes en 2015 (que representan el 0.8% de la mortalidad por hepatitis viral).

Los cambios morfológicos celulares mínimos resultan de la infección de hepatocitos. El desarrollo de una respuesta inmunológica a la infección se acompaña de un infiltrado linfocitario predominantemente portal y periportal, así como un grado variable de necrosis.

El contacto de persona a persona es el medio más común de transmisión y generalmente se limita a contactos cercanos. La transmisión a través de productos sanguíneos ha sido descrita.

El período de mayor desprendimiento de VHA es durante el pródromo anictérico (14-21 días de infección) y corresponde al momento en que la transmisión es más alta. Es importante reconocer que el virus activo se desprende después del desarrollo de ictericia, aunque las cantidades disminuyen rápidamente.

La mayoría de los pacientes no tienen factores de riesgo definidos para la hepatitis A.

Estos factores incluyen los siguientes:

- Contactos personales
- Institucionalización
- Ocupación (ej. guardería)
- Viaje al extranjero
- Homosexualidad masculina
- Uso de drogas parenterales ilícitas

- Con excepción de las personas en poblaciones de alto riesgo (por ejemplo, trabajadores de alcantarillado, trabajadores de cuidado de niños, trabajadores humanitarios, homosexuales masculinos), no hay predilección sexual aparente.

3. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

Según OMS, Se pueden distinguir zonas geográficas de nivel elevado, intermedio o bajo de infección por VHA:

- **Zonas con altos niveles de infección:** en los países en desarrollo con condiciones de saneamiento y prácticas de higiene deficientes, la mayoría de los niños (90%) han sufrido la infección antes de los 10 años. Los infectados durante la infancia no padecen síntomas visibles. Las epidemias son poco frecuentes porque los niños más mayores y los adultos suelen estar inmunizados. En estas zonas las tasas de morbilidad sintomática son bajas y los brotes epidémicos son raros.
- **Zonas con niveles intermedios de infección:** en los países en desarrollo, los países con economías en transición y las regiones con niveles desiguales de saneamiento, los niños suelen eludir la infección durante la primera infancia y llegan a la edad adulta sin inmunidad. Paradójicamente, esas mejoras de la situación económica y del saneamiento pueden traducirse en un aumento del número de adultos que nunca se han infectado y que carecen de inmunidad. Esta mayor vulnerabilidad en los grupos de más edad puede aumentar las tasas de morbilidad y produce grandes brotes epidémicos.
- **Zonas con bajos niveles de infección:** en los países desarrollados con buen nivel de saneamiento e higiene, las tasas de infección son bajas. La enfermedad puede aparecer en adolescentes y adultos de los grupos de alto riesgo, como los consumidores de drogas inyectables, los hombres con relaciones homosexuales y las personas que viajan a zonas de alta endemicidad, así como en algunas poblaciones aisladas, como las comunidades religiosas cerradas. Sin embargo, cuando el virus se introduce en esos grupos de población, la buena higiene detiene la transmisión de persona a persona y los brotes se extinguen rápidamente.

4. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

El contacto de persona a persona es el medio más común de transmisión y generalmente se limita a contactos cercanos. La transmisión a través de productos sanguíneos ha sido descrita. El período de mayor desprendimiento de VHA es durante el pródromo anictérico (14-21 d) de infección y corresponde al momento en que la transmisión es más alta y es importante reconocer que el virus activo se desprende después del desarrollo de ictericia, aunque las cantidades disminuyen rápidamente.

Los cambios morfológicos celulares mínimos resultan de la infección de hepatocitos. El desarrollo de una respuesta inmunológica a la infección se acompaña de un infiltrado linfocitario predominantemente portal y periportal, así como un grado variable de necrosis.

En el pródromo, los pacientes pueden presentar síntomas leves de gripe como anorexia, náuseas y vómitos, fatiga, malestar, fiebre leve (generalmente $<39.5^{\circ}\text{C}$), mialgia y cefalea leve. Los fumadores a menudo pierden el gusto por el tabaco, etc.

En la fase icterica, la orina oscura aparece primero (bilirrubinuria). El aspecto pálido pronto sigue, aunque esto no es universal. La ictericia ocurre en la mayoría (70-85%) de los adultos con infección aguda por VHA; es menos probable en niños y es poco común en bebés. El grado de ictericia también aumenta con la edad. El dolor abdominal ocurre en aproximadamente 40% de los pacientes. La picazón (prurito), aunque es menos común que la ictericia, generalmente se acompaña de ictericia.

Las artralgias y la erupción cutánea, aunque también se asocian con la infección aguda por VHA, son menos frecuentes que los síntomas anteriores. La erupción se produce con mayor frecuencia en las extremidades inferiores y puede tener una apariencia vasculítica.

El cuadro de VHA recidivante es una secuela infrecuente de infección aguda; es más común en personas de edad avanzada, se caracteriza por un curso prolongado de síntomas de la enfermedad y una recaída de síntomas y signos, después de una resolución aparente.

5. **DIAGNÓSTICO**

Los casos de hepatitis A son clínicamente indistinguibles de otros tipos de hepatitis víricas agudas. El diagnóstico se establece mediante la detección en la sangre de anticuerpos IgM dirigidos, específicamente contra el VHA. Otra prueba es la reacción en cadena de la polimerasa con (RT-PCR), que detecta el RNA del virus de la hepatitis A, pero puede necesitar laboratorios especializados.

6. **TRATAMIENTO**

No hay ningún tratamiento específico para la hepatitis A. Los síntomas pueden remitir lentamente, a lo largo de varias semanas o meses, por lo que debe evitarse el uso de medicamentos innecesarios, pues el tratamiento persigue el bienestar y el equilibrio nutricional del paciente, incluida la rehidratación tras los vómitos y pérdidas de líquido; la hospitalización es innecesaria en ausencia de insuficiencia hepática aguda.

7. **MANEJO EN GRUPOS ESPECIALES**

Niños

El tratamiento es de apoyo y la hospitalización está indicada para pacientes con deshidratación significativa debido a vómitos o aquellos con hepatitis fulminante.

Embarazadas

El VHA es un virus ARN no teratógeno y parece ser la hepatitis aguda más frecuente (1/1000 embarazos). La gestación no agrava la hepatitis y tampoco aumenta el bajo riesgo de evolución a hepatitis fulminante. No existe una forma crónica y la presentación clínica durante la gestación es idéntica a la de las pacientes no embarazadas. El tratamiento es

ambulatorio en la mayor parte de los casos, requiriendo de ingreso únicamente ante vómitos incoercibles, encefalopatía u otra clínica que comprometa la vida.

El riesgo fetal sólo debe considerarse cuando la infección aparece en el tercer trimestre por el riesgo de parto pretérmino. El manejo clínico no difiere del que se realiza en las no embarazadas. La transmisión materno-fetal es baja y depende de la viremia materna en el momento del parto. Sin embargo, en caso de hepatitis A confirmada en la madre en el tercer trimestre de embarazo, para evitar la transmisión materno-fetal puede considerarse la administración de Inmunoglobulina 48 horas antes del nacimiento.

Si estamos ante una hepatitis A aguda no grave no hay razón para inducir el parto o efectuar una cesárea. La lactancia no está contraindicada, y la vacuna contra el VHA se puede utilizar durante la gestación, pero dado el mayor riesgo de complicaciones obstétricas asociadas a la hepatitis A, esta vacuna se recomienda si aparece algún caso entre los allegados de la madre, si esta no ha sido inmunizada previamente.

Personas privadas de Libertad

Las Medidas de Higiene y saneamiento ambiental son vitales como prevención.

Hombres que tienen Sexo con Hombres (HSH)

Por la forma de transmisión fecal-oral, las Medidas de Higiene y el cuidado en el contacto con fluidos, es importante como prevención.

8. CRITERIOS DE HOSPITALIZACIÓN

- Vómitos persistentes
- Ascitis
- Deterioro del estado de conciencia
- Actividad de protrombina <50%
- Bilirrubina total >20 mg/dl y elevación marcada de enzimas de cholestasis

9. PREVENCIÓN

La mejora del saneamiento, la inocuidad de los alimentos y la vacunación son las medidas más eficaces para combatir la hepatitis A.

La propagación de la hepatitis A puede reducirse mediante:

1. Sistemas adecuados de abastecimiento de agua potable
2. Eliminación apropiada de las aguas residuales de la comunidad
3. Prácticas de higiene personal como el lavado regular de las manos con agua salubre.

Hay varias vacunas inyectables inactivadas contra la hepatitis A y todas son similares con respecto a la protección conferida y a los efectos colaterales. No hay ninguna vacuna aprobada para los menores de 1 año y en China también está disponible una vacuna oral con virus vivos.

Al cabo de un mes de haber recibido una sola dosis de la vacuna, casi el 100% de las personas habrá desarrollado niveles protectores de anticuerpos. Incluso, después de la exposición al virus, una dosis de la vacuna dentro de las dos semanas posteriores al contacto con el virus tiene efectos protectores. Aun así, los fabricantes recomiendan dos dosis de la vacuna para garantizar una protección a más largo plazo, de entre cinco y ocho años.

Millones de personas han recibido vacunas inyectables inactivadas contra la hepatitis A sin que hayan presentado eventos adversos graves.

Profilaxis Post exposición a Virus de Hepatitis A

Los candidatos para la profilaxis posterior a la exposición incluyen contactos domésticos y sexuales de pacientes infectados, contactos en centros de cuidado infantil durante brotes y, si el paciente es manipulador de alimentos, otros que trabajan en el mismo establecimiento. La profilaxis posterior a la exposición consiste en la administración de la vacuna HAV (preferiblemente en >1 año y <40 años) o inmunoglobulina (IG) a los contactos lo antes posible, pero a más tardar 2 semanas después de la exposición. IG se administra como una inyección intramuscular de 0.02 mL/kg. Tiene un 80-90% de efectividad en la prevención de la infección por HAV mediante la inmunidad pasiva.

HEPATITIS AGUDA GRAVE DE ORIGEN DESCONOCIDO EN NIÑOS

1. ANTECEDENTES

En fecha 05 de abril del 2022, la OMS recibió la notificación desde Reino Unido con respecto a 10 casos de hepatitis aguda grave de causa no identificada en niños menores de 5 años y que estaban previamente sanos. Es posible que exista un vínculo con algunos virus que causan síntomas similares al resfriado llamados adenovirus. A la fecha 20 de mayo del 2022, se habían notificado al menos 566 casos en 36 países, siendo los de mayor prevalencia Reino Unido y Estados Unidos.

A la fecha de la actualización de esta guía, en República Dominicana no se han notificado casos.

2. DEFINICIONES OPERACIONALES

La OMS ha presentado las siguientes definiciones:

- a. **Caso confirmado:** no disponible al momento.
- b. **Caso probable:** una persona de 16 años o menos, con un cuadro de hepatitis aguda (negativo para virus de hepatitis A-E), con transaminasas arriba de 500 UI/l (AST o ALT), después de octubre de 2021.
- c. **Caso por asociación epidemiológica:** una persona de cualquier edad, con un cuadro de hepatitis aguda (negativo para virus de hepatitis A-E), que es un contacto cercano de un caso probable, después de octubre de 2021.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HEPATITIS AGUDA GRAVE DE CAUSA DESCONOCIDA EN NIÑOS

Se define hepatitis como la inflamación del hígado sin importar la etiología. Por definición, estos pacientes cuentan con resultados negativos para los virus hepatotropos agudos clásicos (virus de la hepatitis A, B, C, D). Las manifestaciones clínicas reportadas son semejantes a las de los pacientes con hepatitis de otras causas conocidas, presentando síntomas gastrointestinales de forma frecuente, incluyendo vómito, acolia, dolor abdominal, diarrea y signos como marcada elevación de las enzimas hepáticas. La ictericia está presente en más del 70% de los casos y de forma menos frecuente los pacientes pueden cursar con fiebre y síntomas respiratorios. En casos graves pueden cursar con un cuadro de cirrosis o falla hepática.⁷

⁷ Secretaría de Salud, México. (2022). Guías para el abordaje de los casos de Hepatitis aguda grave de causa desconocida en niños, niñas y adolescentes (1.a ed.). México.
https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/737592/Guia_para_el_abordaje_de_los_casos_de_hepatitis_aguda_grave_de_causa_desconocida_en_NNA.pdf

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection; World Health Organization; 2014.
2. Child III, CG, Turcotte, JG. Surgery and portal hypertension. In: The Liver and Portal Hypertension, Child III CG (Ed), Saunders, Philadelphia 1964. p.50.; D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol. 2006;44(1):217.)
3. Campos-Varela I, Castells L. Puntuaciones de pronóstico de la cirrosis. Gastroenterol Hepatol. 2008;31(7):439-46
4. The European Association for the Study of the Liver; EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol 2016
5. Almasio PL, Babudieri S, Barbarini G, Brunetto M, Conte D, Dentico P, et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B and C in special population groups (migrants, intravenous drug users and prison inmates). Dig Liver Dis. 2011; 43:589–95.
6. AASLD/IDSA. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis. AASLD and IDSA. 2017
7. De Oliveira SN, EMori AT, Mello R, Jacintho MC, De Souza A, De Castro, AC, Benedito AE, Carvalho RJ, De Souza IS, Cardoso ML. High incidence of tuberculosis in patients treated for hepatitis C chronic infection. braz j infect dis 2016;20(2):205–209
8. Segna D and Dufour JF. Other Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection (Pulmonary, Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, Nondiabetes Endocrine Disorders). Clinics in Liver Disease August 2017: vol 21(3): 607-629
9. Younosi ZM. Hepatitis C Infection as A Systemic Disease: Extra-Hepatic Manifestation of Hepatitis C. Clinics In Liver Disease August 2017 Volume 21, Issue 3, p449-644
10. Wu P.-H, Lin Y.-T, Hsieh K.-P, Chuang H.-Y, Sheu C.-C. Hepatitis C virus infection is associated with an increased risk of active tuberculosis disease: a nationwide population-based study. Medicine. 2015; 94: e1328
11. Wang N-T, Huang Y-S, Lin M-H, Huang B, Perng C-L, Lin H-C, et al. Chronic hepatitis B infection and risk of antituberculosis drug-induced liver injury: Systematic review and meta-analysis. J Chinese Med Assoc. 2016;79(7):368–74

12. Tien-En Chang, Yi-Shin Huang, Chih-Hao Chang, Chin-Lin Perng, Yi-Hsiang Huang, Ming-Chih Hou. The susceptibility of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and chronic hepatitis C infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Chinese Medical Association* 81 (2018) 111e118
13. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. 2017
14. Ungo JR, Jones D, Ashkin D, Hollender ES, Bernstein D et al. (1998) Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1871-1876. doi:10.1164/ajrccm.157.6.9711039. PubMed: 9620920. 13.
15. Park WB, Kim W, Lee KL, Yim JJ, Kim M et al. (2010) Antituberculosis drug-induced liver injury in chronic hepatitis and cirrhosis. *J Infect* 61: 323-329. doi: 10.1016/j.jinf.2010.07.009. PubMed: 20670648)
16. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. March 2015; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf?ua=1&ua=1
17. Chen CL, Yang HI, Yang WS, Liu CJ, Chen PJ, You SL, et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology*. 2008; 135:111–12.
18. Jun Lu, Xuhong Hou, Hong Tu, Zhenghao Tang, Yongbing Xiang, Yuqian Bao, Jianren Gu, and Weiping Jia Chronic hepatitis B virus infection status is more prevalent in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2017 Jul; 8(4): 619–625.
19. Almasio PL, Babudieri S, Barbarini G, Brunetto M, Conte D, Dentico P, et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B and C in special population groups (migrants, intravenous drug users and prison inmates). *Dig Liver Dis*. 2011; 43:589–95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2010.12.004>
20. Ning-Tao Wang, Yi-Shin Huang b, Meng-Hsien Lin, Bryan Huang, Chin-Lin Perng Han-Chieh Lin. Chronic hepatitis B infection and risk of antituberculosis drug-induced liver injury: Systematic review and meta-analysis. *Journal of the Chinese Medical Association* 79 (2016) 368e374
21. Namrata Kumar, Vinita Das, Anjoo Agarwal, Amita Pandey, Smriti Agrawal. Fetomaternal outcomes in pregnant women with hepatitis E infection; still an important Fetomaternal killer with an unresolved mystery of increased virulence in pregnancy. *Turk J Obstet Gynecol*. 2017 Jun; 14(2): 106–113. Published online 2017 Jun 15. doi: 10.4274/tjod.15045

22. Gowri Sai Prasad, Sai Prasad, Ashok Bhupali, Ajit N. Patil, Kanishtha Parashar. A Study of Hepatitis E in Pregnancy: Maternal and Fetal Outcome. *J Obstet Gynaecol India*. 2016 Oct; 66 (Suppl 1): 18–23.
23. Olivier Marion¹ & Florence Abravanel^{2,3,4} & Sebastien Lhomme ^{2,3,4} & Jacques Izopet^{2,3,4} & Nassim Kamar¹. Hepatitis E in Transplantation. *Curr Infect Dis Rep* (2016) 18:1-8
24. Buffaz C, Scholtes C, Dron AG, Chevallier-Queyron P, Ritter J, André P, Ramière C. Hepatitis E in liver transplant recipients in the Rhône-Alpes region in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Jun;33(6):1037-43. doi: 10.1007/s10096-013-2042-2. Epub 2014 Jan 21.
25. CDC. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR. Recommendations and Reports / Vol. 67 / No. 1. January 12, 2018*
26. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH; American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016; 63:261-283.
27. Norah A. Terrault, Anna S.F. Lok, Brian J. McMahon, Kyong-Mi Chang, Jessica P. Hwang, Maureen M. Jonas, Robert S. Brown Jr., Natalie H. Bzowej, and John B. Wong. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology*, Vol. 67, No. 4, 2018
28. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Jr., Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63:284-306.
29. Jonas MM, Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Jr., Wong JB, Ahmed AT, et al. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63:307-318.
30. Brown RS, Jr., McMahon BJ, Lok AS, Wong JB, Ahmed AT, Mouchli MA, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63:319-333.
31. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015.
32. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018.

33. Centers for Disease Control and Prevention. Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60:1709-1711.
34. Yun Soo Hong, Yoosoo Chang, Seungho Ryu, Miguel Cainzos-Achirica, Min-Jung Kwon, Yiyi Zhang, Yuni Choi, Jiin Ahn, Sanjay Rampal, Di Zhao, Roberto Pastor-Barriuso, Mariana Lazo, Hocheol Shin, Juhee Cho & Eliseo Guallar. Hepatitis B and C virus infection and diabetes *Scientific Reports* volume 7, Article number: 4606(2017)
35. Katja Giersch & Maura Dandri: Hepatitis B and Delta Virus: Advances on Studies about Interactions between the Two Viruses and the Infected Hepatocyte. *J Clin Transl Hepatol.* 2015 Sep 28; 3(3): 220–229.
36. Islam N, Krajdien M, Shoveller J, et al; British Columbia Hepatitis Testers Cohort (BC-HTC) team. Incidence, risk factors, and prevention of hepatitis C reinfection: a population-based cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017 Mar;2(3):200-210.
37. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Recomm Rep* 2018;67 (No. RR-1):1-31.
38. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH; American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016; 63:261–83. <https://doi.org/10.1002/hep.28156>
39. Martinello M, Grebely J, Petoumenos K, et al. HCV reinfection incidence among individuals treated for recent infection. *J Viral Hepat.* 2017 May;24(5):359-370.
40. Hepatitis B and C virus infection and diabetes mellitus: A cohort study *Scientific Reports* | 7: 4606 | DOI:10.1038/s41598-017-04206-6:
41. Young J, Rossi C, Gill J, et al; Canadian Co-infection Cohort Investigators. Risk factors for hepatitis C virus reinfection after sustained virologic response in patients coinfecting with HIV. *Clin Infect Dis.* 2017 May 1;64(9):1154-1162.
42. Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Maureen M. Jonas MM, Robert S. Brown RS, Natalie H. Bzowej NH, Wong JB. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology*, Vol. 67, NO. 4, 2018
43. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH; American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016; 63:261-283.

44. American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2018
45. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Recomm Rep* 2018;67 (No. RR-1):1-31.
46. Valsan Philip Verghese Joan L. Robinson. A Systematic Review of Hepatitis E Virus Infection in Children. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 59, Issue 5, 1 September 2014, Pages 689–697, <https://doi.org/10.1093/cid/ciu371>
47. World Health Organization. Estrategia Mundial Del Sector De La Salud Contra Las Hepatitis Víricas, 2016-2021. World Health Organization; 2016.
48. World Health Organization. Hepatitis D: Fact Sheet. In: Media Centre. Geneva, Switzerland; World Health Organization; 2017.
49. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017
50. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2021
51. Salvatore Petta, Marcello Maida, Fabio Salvatore Macaluso, Marco Barbara, Anna Licata, Antonio Craxì, and Calogero Cammá. Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies *Gastroenterology* 2016; 150:145–55
52. Hsu YC, Lin JT, Ho HJ, Kao YH, Huang YT, Hsiao NW, Wu MS, Liu YY, Wu CY. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. *Hepatology*. 2014 Apr;59(4):1293-302. doi: 10.1002/hep.26892. Epub 2014 Feb 18.
53. Soriano V, Barreiro P. Hepatitis E: una enfermedad viral emergente. *Med Clin (Barc)*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.01.021>
54. Mandal and Singh. Epidemiology of hepatitis E virus in children. *Turk Pediatr Ars* 2017; 52: 180-1
55. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, et al Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27:116–138.
56. Verghese VP, Robinson JL. A systematic review of hepatitis E virus infection in children. *Clin Infect Dis* 2014; 59:689–697.

57. Behrendt P, Steinmann E, Manns MP, Wedemeyer H. The impact of hepatitis E in the liver transplant setting. *Journal of Hepatology* December 2014 Volume 61, Issue 6, Pages 1418–1429
58. Prasad GS, Prasad S, Bhupali A, Patil AN, Parashar K. A Study of Hepatitis E in Pregnancy: Maternal and Fetal Outcome. *J Obstet Gynaecol India*. 2016;66(Suppl 1):18–23
59. De Paschale M, Ceriani C, Romanó L, Cerulli T, Cagnin D, Cavallari S, et al. Epidemiology of hepatitis E virus infection during pregnancy in Benin. *Trop Med Int Health*. 2016; 21:108–13.
60. Fischler, B, Baumann U, Dezsofi A, Hadzic N, Hierro, L, Jahnel J, McLin V, Nobili V, Smets F, Verkade H, Debray D. Hepatitis E in Children: A Position Paper by the ESPGHAN Hepatology Committee. *Hepatitis E in Children: A Position Paper by the ESPGHAN Hepatology Committee*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*: August 2016 - Volume 63 - Issue 2 - p 288–294.
61. Alvarado-Mora, MV, Locarnini s, Rizzetto M, Rebello JR. An update on HDV: virology, pathogenesis and treatment. *Antiviral Therapy* 2013; 18:541-548
62. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, Ajao A, Jones SC, Meyer T, et al. Hepatitis B Virus Reactivation Associated with Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus: A Review of Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Ann Intern Med*. 2017; 166:792–798. doi: 10.7326/M17-0377
63. Plumb ID, Bulkow LR, Bruce MG, Hennessy TW, Morris J, Rudolph K, Spradling P, Snowball M, McMahon BJ. Persistence of antibody to Hepatitis A virus 20 years after receipt of Hepatitis A vaccine in Alaska. *J Viral Hepat*. 2017 Jul;24(7):608-612.
64. Tejada-Strop A, Costafreda MI, Dimitrova Z, Kaplan GG, Teo CG. Evaluation of potencies of immune globulin products against hepatitis A. *JAMA Intern Med* 2017; 177:430–2.
65. Ajmera V1, Xia G, Vaughan G, Forbi JC, Ganova-Raeva LM, Khudyakov Y, Opio CK, Taylor R, Restrepo R, Munoz S, Fontana RJ, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. What factors determine the severity of hepatitis A-related acute liver failure *J Viral Hepat*. 2011 Jul;18(7): e167-74.
66. Pinsky B, Mitchell D, Sanchez Y, Johnson S, Sammy S. Early versus delayed hepatitis C treatment provides increased health benefits at lower costs: A pan-genotypic cost effectiveness analysis set in Scotland. *Journal of Hepatology* 2018 vol. 68, Supplement 1: S1–S36.
67. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67:370–98.

68. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018 Journal of Hepatology 2018 (in Press).
69. European Association for the Study of the Liver. EASL 2020 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis C virus infection. J Hepatology.
70. *Hepatitis*. (2019). Organización Panamericana de la Salud. Recuperado 19 de julio de 2022, de: <https://www.paho.org/es/temas/hepatitis#:~:text=Las%20hepatitis%20virales%20representan%20una,la%20hepatitis%20B%20o%20C>.
71. European AIDS Clinical Society. EACS, Guidelines. 2020.
72. Secretaría de Salud, México. (2022). Guías para el abordaje de los casos de Hepatitis aguda grave de causa desconocida en niños, niñas y adolescentes (1.a ed.). México.
73. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, República Dominicana (2019). Protocolo de Vigilancia de Infección Hepatitis B.
74. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, República Dominicana (2019). Protocolo de Vigilancia de Infección Hepatitis C.
75. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376>



Av. Héctor Homero Hernández V., Esq. Av. Tiradentes,
Ensanche La Fe, Santo Domingo, D.N. C.P.10514
Teléfono: (809) 541-3121
www.msp.gob.do
RNC. 401-00739-8

SANTO DOMINGO REPÚBLICA DOMINICANA