

Hepatitis B crónica

Fecha de la última revisión: **24/12/2014**

Índice de contenidos

1. [¿De qué hablamos?](#)
2. [¿Cuál es la evolución natural de la infección crónica por el VHB?](#)
3. [¿Cuándo está indicado realizar el cribado de la infección por el VHB?](#)
4. [¿Cómo se diagnostica la infección crónica por el VHB?](#)
5. [¿Cuál es su seguimiento?](#)
6. [¿Cómo debe realizarse el cribado del CHC?](#)
7. [¿Cuál es su pronóstico?](#)
8. [¿Cómo se trata?](#)
9. [Algoritmo diagnóstico](#)
10. [¿Cuál es el seguimiento de los pacientes que reciben tratamiento?](#)
11. [¿Cómo se manifiesta la coinfección del VHB con otros virus?](#)
12. [Bibliografía](#)
13. [Más en la red](#)
14. [Autoras](#)

¿De qué hablamos?

La hepatitis B crónica se define como una infección persistente de al menos 6 meses del virus de la hepatitis B (VHB), que se manifiesta por la presencia del antígeno de superficie del VHB (HBsAg), del anticuerpo IgG contra el antígeno del core del VHB (anti-HBcAg) y ausencia de respuesta inmune natural (anti-HBsAg). Se estima que afecta a cerca de 400 millones de personas en todo el mundo (McMahon BJ, 2014; Tang CM, 2014).

Su prevalencia varía mucho entre países. Se consideran alta cuando afecta a más del 8% de la población (sudeste asiático, China, África subsahariana y algunas regiones del este de Europa), intermedia del 2 al 8% (España, algunos países de la Europa mediterránea y norte de África) y baja cuando es menor del 2% (América del norte y algunas zonas de América del sur, Australia, norte y oeste de Europa) (Ott JJ, 2012; Lok AS, 2007; Lok AS, 2009). La prevalencia actual en la población de adultos jóvenes en España al igual que en otros países desarrollados es baja por los programas de vacunación, la puesta en marcha del cribado optimizado de donantes de sangre por las mejoras en la esterilización de productos y derivados sanguíneos. Sin embargo, se estima que en los próximos años puede aumentar por la progresiva inmigración procedente de países con alta prevalencia (Rivas P, 2013; Chou R, 2014; Salleras L, 2007).

La mayoría de los portadores del VHB no desarrollarán manifestaciones clínicas, alteraciones bioquímicas ni histológicas de enfermedad hepática, pero entre un 15 a un 40% podrían sufrir consecuencias graves: fallo hepático agudo (hasta un 0.5%), cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (CHC) (Lok AS, 2007; Lok AS, 2009). La infección crónica por el VHB, es responsable hasta del 25% de las muertes en jóvenes y niños, y del 15% de los adultos por cirrosis o CHC (Weinbaum CM, 2008). Recientemente se ha observado una posible asociación de la exposición al virus con el desarrollo de cáncer pancreático y colangiocarcinoma (Majumder S, 2014; Hassan MM, 2008; Li M, 2012).

¿Cuál es la evolución natural de la infección crónica por el VHB?

La evolución natural de la infección crónica dependerá de la interacción entre la replicación viral y la respuesta inmune del huésped, además de otros factores como el consumo concomitante de alcohol o la coinfección con otros virus que causen hepatitis. Se reconocen cinco fases evolutivas de replicación viral que no son necesariamente consecutivas ni tampoco las padecen todos los pacientes (ver tabla 1) (EASL, 2012; NICE, 2013; Sorrell MF, 2009; Weinbaum CM, 2008; McMahon BJ, 2014):

- **Fase de tolerancia inmune.** Suele darse en la infección perinatal o en la primera infancia y se caracteriza por una alta replicación del virus a nivel hepático. Los pacientes tienen niveles elevados del DNA del VHB y del antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) y son altamente infecciosos. Sin embargo, no suelen tener elevación de transaminasas y sí ausencia o mínima inflamación en la biopsia hepática. Este periodo puede durar años hasta que progrese a enfermedad activa. La proporción de pacientes en los que desaparece espontáneamente el HBeAg es muy baja.
- **Fase de hepatitis crónica B activa.** Es el primer estadio de enfermedad activa en el que el sistema inmune empieza a luchar contra el virus. Se caracteriza por una menor replicación viral, con niveles más bajos del DNA del VHB que en la fase previa, presencia del HBeAg y fluctuación de transaminasas, que provoca un aumento de la actividad inflamatoria y necrótica en la histología hepática. En esta fase existe un riesgo importante de desarrollar cirrosis (de un 2 a un 5.5% anual) y CHC.
- **Fase de seroconversión del HBeAg.** En personas infectadas con el HBeAg positivo, el siguiente estadio de infección ocurre cuando existe la suficiente inflamación hepática como para destruir los hepatocitos. Esta situación simula los síntomas de una infección aguda y se acompaña de la progresiva desaparición en suero del HBeAg, del DNA del VHB y la aparición de anticuerpos anti-HBe con disminución de la actividad inflamatoria en la histología hepática. La seroconversión espontánea ocurre entre el 1 al 3% anual, es más frecuente en ancianos, pacientes con niveles altos de la ALT, ausencia durante varios años del DNA del VHB y en el genotipo B del virus. Se relaciona con mejor pronóstico, mayor calidad de vida y menor riesgo de progresión de la enfermedad. Son los pacientes en estado de portador inactivo del HBsAg.
- **Fase de hepatitis crónica B con HBeAg negativo.** Su descubrimiento es más reciente. Puede ocurrir desde el inicio de la enfermedad o en el curso de la misma. Es más frecuente en zonas como Asia o del Mediterráneo así como en ancianos o personas con enfermedad hepática más avanzada. Los niveles del DNA del VHB aunque están por encima de 2.000 UI/mL, suelen ser menores que en pacientes con el HBeAg positivo. La enfermedad se manifiesta de manera fluctuante, con elevaciones persistentes de transaminasas que pueden llegar a ser fulminantes. Su pronóstico es malo, con una incidencia anual de cirrosis que puede alcanzar el 10% y sólo pocos casos evolucionan a remisión completa.

- **Fase de seroconversión del HBsAg.** Consiste en la formación de anticuerpos contra el HBsAg, la desaparición de este antígeno en suero y presencia de niveles bajos del DNA del VHB hasta en el 50%. Significa la resolución de la enfermedad en pacientes que no han evolucionado a cirrosis, pero no desaparece totalmente el riesgo de desarrollar cirrosis o CHC en un futuro. Ocurre espontáneamente en un 2% anual de los que padecen infección crónica por el VHB de países con menor endemia y es más frecuente al año siguiente de la seroconversión del HBeAg.

¿Cuándo está indicado realizar el cribado de la infección por el VHB?

Actualmente no existe evidencia suficiente para recomendar el cribado a la población general asintomática. Su objetivo más importante consiste en identificar pacientes con infección crónica (principal fuente de transmisión del virus) y decidir el tratamiento para evitar las complicaciones a largo plazo de la enfermedad, así como vacunar contra la hepatitis B a las personas con mayor riesgo de contraer la enfermedad [ver guía: [Hepatitis B aguda](#)] o en la profilaxis de la exposición accidental. Se recomienda la determinación del HBsAg y del anti-HBs o del anti-HBc total [ver guía: [Marcadores de hepatitis](#)] en los siguientes casos (Chou R, 2014; Weinbaum CM, 2008):

- Personas nacidas en regiones con prevalencia del HBsAg mayor o igual al 2%, incluida población inmigrante, refugiados y niños adoptados procedentes de estas zonas.
- Varones homosexuales y personas adictas a drogas por vía parenteral (ADVP). Estos grupos deben testarse para la infección crónica del VHB en la misma visita en que se les administrará la primera dosis de la vacuna.
- Personas que van a tratarse con fármacos inmunosupresores o quimioterapia. En estos casos es importante determinar el anti-HBc y el anti-HBs. Los HBsAg positivo podrán beneficiarse de la profilaxis antiviral para no reactivar la infección. Si los niveles del DNA del VHB son bajos estará indicado con lamivudina y si son elevados, con entecavir o tenofovir (McMahon BJ, 2014; EASL, 2012; NICE, 2013; Loomba R, 2008).
- Todos los pacientes con elevación desconocida de transaminasas (AST ó ALT) y en infectados por el virus de la hepatitis C (VHC).
- Donantes de sangre, plasma, semen, órganos o tejidos. En estos casos además se recomienda la detección del DNA del VHB.
- A todas las mujeres embarazadas en el primer trimestre de cada embarazo (US PSTF, 2009). En caso de confirmarse la presencia del HBsAg, o cuando se desconozca porque no haya podido determinarse, habrá que administrar a sus hijos en las primeras doce horas postparto, la primera dosis de vacuna de la hepatitis B junto con la inmunoglobulina de la hepatitis B (IGHB) profiláctica. Esta medida ha demostrado una eficacia del 95% en la prevención de la transmisión perinatal de la enfermedad (Niederau C, 2014; Lok AS, 2007; Lok AS, 2009).
- Niños nacidos de madres con HBsAg positivo. Habrá que realizarles determinación del HBsAg y del anti-HBs, a los dos meses de haber completado las tres dosis de la vacuna (entre los 9 y 15 meses de edad), para comprobar su eficacia.
- Contactos familiares y parejas sexuales de personas con HBsAg positivo. Se les administrará la primera dosis de vacuna en la misma visita que se les realice la determinación del HBsAg y es importante completar el estudio solicitando el anti-HBc y el anti-HBs para detectar casos que podrán recibir el ciclo completo de vacunación.
- Personas que han tenido contacto con sangre o fluidos corporales que justifique la profilaxis post exposición. Se recomienda la administración conjunta en las primeras 12 horas de una dosis de vacuna de la hepatitis B y de una dosis de IGHB. Habrá que realizar también el test del HBsAg a las personas que son fuente del contacto. La vacunación sistemática a profesionales sanitarios y trabajadores públicos expuestos a fluidos de posible infección, ha conseguido reducir notablemente la incidencia de hepatitis B en estos grupos de riesgo.
- Pacientes que van a iniciar hemodiálisis. A los que se les administre la vacuna se les deberá realizar un seguimiento anual para conocer su respuesta.
- Personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH).

¿Cómo se diagnostica la infección crónica por el VHB?

Las personas con la infección crónica habitualmente permanecen asintomáticas, sin evidencia clínica de enfermedad hepática hasta el desarrollo de cirrosis o en estadios finales. Algunos pueden tener exacerbaciones y presentar una clínica similar a la infección aguda [ver guía: [Hepatitis B aguda](#)], en ocasiones con elevación del anti-HBc IgM que podrían confundirse con el diagnóstico de una hepatitis B aguda y de niveles tan altos de la alfa fetoproteína como en el diagnóstico de un CHC (Weinbaum CM, 2008).

En la evaluación inicial, es importante recoger los antecedentes familiares de infección por el VHB o historia de CHC, consumo de alcohol y factores de riesgo para otras enfermedades de transmisión sexual. Debe realizarse una exploración física completa para descartar inflamación o aumento del tamaño del hígado, aunque la mayoría de las veces será normal. En casos de descompensación hepática por cirrosis puede haber ictericia, ascitis, edemas periféricos y encefalopatía (Lok AS, 2007; Lok AS, 2009).

Para conocer la gravedad del daño hepático, se recomienda solicitar las siguientes determinaciones analíticas (NICE, 2013; McMahon BJ, 2014; New York State Department of Health, 2013; EASL, 2012; Weinbaum CM, 2008): hemograma completo, tiempo de protrombina y el ratio normalizado internacional (INR). Bioquímica hepática: aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotranferasa (ALT), gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina, bilirrubina (BR) y albúmina. Normalmente los niveles de la ALT son superiores a los de AST y están por debajo de 100 UI/mL, sin embargo esta proporción puede invertirse si la enfermedad ha evolucionado a cirrosis.

Marcadores de hepatitis B, incluidos los de replicación viral (HBeAg, anti-HBe y el DNA del VHB) [ver guía: [Marcadores de hepatitis](#)]: al menos uno estará presente en alguna de las fases de la infección. La determinación del DNA del VHB es importante para el diagnóstico, el seguimiento y la decisión de iniciar tratamiento. Serología de otros virus: VIH, VHC, virus de la hepatitis A (VHA) y virus de la hepatitis D (VHD). Niveles de la alfafetoproteína (AFP) para descartar la presencia de un CHC en el momento del diagnóstico.

Ecografía en pacientes con factores de riesgo para desarrollar CHC.

La biopsia hepática proporciona información sobre el grado de daño hepático y permite descartar otras causas de enfermedad hepática. Se recomienda realizarla tanto en pacientes con elevación de la ALT como con niveles del DNA del VHB por encima de 2.000 UI/mL y sin otros criterios de presencia de fibrosis avanzada. No está indicada en los que exista evidencia de cirrosis o cuando se deba iniciar tratamiento sin tener en cuenta el grado de inflamación o fibrosis hepática. Tampoco lo estaría inicialmente en pacientes menores de 30 años con persistencia de niveles normales de la ALT y altos del DNA del VHB, sin antecedentes familiares de CHC o cirrosis y sin sospecha de enfermedad hepática. En un futuro próximo se espera que el empleo de métodos diagnósticos no invasivos como la elastografía de transición (fibroscan) o los marcadores serológicos puedan sustituir a la biopsia hepática para la determinación del grado de fibrosis (EASL, 2012; NICE, 2013; Lok AS, 2007; Lok AS, 2009).

Tabla 1. Fases evolutivas. (Lok AS, 2007; Lok AS, 2009; EASL, 2012; Sorrell MF, 2009)			
Fase de tolerancia inmune	Hepatitis crónica activa por VHB	Portador inactivo del VHB	Hepatitis B resuelta (fase de seroconversión del HBsAg)
• HBsAg+ más de 6 meses	• HBsAg+ más de 6 meses • DNA del VHB >20.000 UI/mL	• HBsAg+ más de 6 meses	• Paciente previamente conocido con historia de hepatitis B aguda o crónica con

• HBeAg+ • DNA del VHB >20.000 UI/mL • Niveles normales de la ALT • Ausencia de inflamación en biopsia hepática	• Elevación persistente de la ALT/AST • Presencia de moderada o grave necroinflamación en biopsia hepática	• HBeAg- y Anti-HBe+ • DNA del VHB < de 2.000 UI/mL • Normalidad persistente de los niveles de ALT/AST • Ausencia de inflamación en biopsia hepática	- anti-HBs+ • HBsAg- • Niveles indetectables del DNA del VHB • Niveles normales de la ALT
--	--	---	---

¿Cuál es su seguimiento?

Todas las personas identificadas con infección crónica por el VHB deberán derivarse a un profesional con experiencia en el manejo de enfermedades hepáticas crónicas, con objeto de determinar los niveles de replicación viral y el grado de daño hepático. Se recomienda (Lok AS, 2007; Lok AS, 2009; NICE, 2013; McMahon BJ, 2014):

Pacientes con HBeAg positivo:

Con niveles normales de transaminasas y elevación del DNA del VHB: se determinarán sus niveles cada 3 a 6 meses y con más frecuencia si se elevan los niveles de la ALT. Se recomienda confirmar la presencia del HBeAg cada 6 a 12 meses.

Pacientes con HBeAg negativo:

Con anti-HBe positivo, niveles normales de la ALT y del DNA del VHB por debajo de 2.000 UI/mL, se recomienda realizar determinaciones de la ALT cada 3 meses durante el primer año y después cada 6 y 12 meses, siempre y cuando no se detecten elevaciones de transaminasas que obligarían a aumentar la frecuencia de sus determinaciones junto con el DNA del VHB.

Con anticuerpos anti-HBe positivos, niveles del DNA del VHB menores o iguales de 2.000 UI/mL y elevación de la ALT, deberán realizarse mediciones al menos anuales de los niveles del DNA del VHB (New York State Department of Health, 2013).

Se recomienda descartar la presencia de coagulopatía con el tiempo de protrombina y del INR a los pacientes que, sin signos clínicos de fallo hepático, presenten alteraciones en la analítica que sugieran fibrosis hepática avanzada así como deterioro de la función hepática, disminución de las plaquetas por debajo de 150.000, de los niveles de albúmina o elevación de la BR total y directa para en este caso poder iniciar el tratamiento antiviral (McMahon BJ, 2014).

Los diferentes test disponibles para monitorizar la progresión de la fibrosis hepática, por el momento no han demostrado su utilidad de forma generalizada y no se recomiendan de forma sistemática. Tampoco la elastografía de transición (fibroscan) tiene la suficiente precisión diagnóstica como para recomendarla en el seguimiento de todos los pacientes con infección crónica por el VHB: es menos precisa en pacientes con fibrosis leve, presencia de obesidad y puede tener falsos positivos en las exacerbaciones del VHB y elevación de la ALT (McMahon BJ, 2014; Salkic NN, 2014). Sin embargo algunas sociedades la recomiendan anualmente en el seguimiento de pacientes que no reciben tratamiento antiviral (NICE, 2013). Algunos autores señalan la posible utilidad de la monitorización de los niveles del HBsAg como marcador predictivo en la progresión de la enfermedad, aunque este beneficio por el momento está pendiente de confirmar (McMahon BJ, 2014).

¿Cómo debe realizarse el cribado del CHC?

Los pacientes con infección crónica por el VHB tienen mayor riesgo de desarrollar CHC, incluso los que no tienen enfermedad hepática activa (McMahon BJ, 2014). La incidencia anual en los portadores es del 0.5% y aumenta con la edad, en los que padecen cirrosis varía según los estudios entre el 2 y el 6% anual (Niederau C, 2014). De las dos pruebas más utilizadas para el cribado del CHC, la ecografía ofrece mayor sensibilidad (65-85%), especificidad (mayor del 90%) y precisión diagnóstica que la determinación de la AFP (sensibilidad sólo del 60%). Existen revisiones sistemáticas recientes que señalan la ausencia de evidencia suficiente para apoyar o rechazar el uso de estas pruebas juntas o separadas en el cribado del CHC (Aghoram R, 2012). Sin embargo, algunos autores destacan la importancia de realizar ecografías periódicas para identificar el CHC en estadios tratables y mejorar la supervivencia a largo plazo y no justifican el empleo de ambas combinadas en el cribado porque aumenta los costes y la proporción de falsos positivos (Bruix J, 2010; Bruix J, 2011).

Se recomienda realizar seguimiento con ecografías cada 6 meses a los portadores del VHB con factores de riesgo para el desarrollo del CHC: varones mayores de 40 años, mujeres mayores de 50, antecedentes familiares de CHC, presencia de cirrosis hepática o fibrosis grave y pacientes con elevaciones persistentes o intermitentes de la ALT y/o niveles del DNA del VHB por encima de 2.000 UI/mL. Algunos autores también recomiendan realizarla en los nacidos en África por encima de los 20 años y abandonar la determinación de la AFP como técnica de cribado (Bruix J, 2011; Bruix J, 2010; Forner A, 2009; Lok AS, 2007).

¿Cuál es su pronóstico?

El pronóstico de la infección crónica por el VHB, dependerá tanto de la situación clínica del paciente como de su actividad viral (estado de portador inactivo del virus o enfermedad activa de la infección) y es peor en los pacientes de regiones endémicas. La proporción anual de desaparición espontánea del HBsAg es del 0.5 al 2%, algo menor en zonas de mayor prevalencia, aunque recientemente se ha observado que puede aumentar a lo largo de los años de seguimiento (Chu CM, 2007). Esta seroconversión es más frecuente en adultos que en niños y se acompaña de la desaparición del DNA del VHB y la normalización de los niveles de la ALT (Wenbaum CM, 2008).

Se ha observado que la progresión de la infección cónica por el VHB a lo largo de 5 años en áreas endémicas es: un 12-20% evoluciona a cirrosis compensada, 20 al 23% de cirrosis compensada a descompensada y un 6 a un 15% de cirrosis compensada a CHC (Fattovich G, 2008).

Otros factores independientes que se relacionan con peor supervivencia a largo plazo son: tiempo prolongado de replicación viral, edad avanzada, hipoalbuminemia, trombocitopenia, esplenomegalia e hiperbilirrubinemia. La desaparición en suero del HBeAg y del DNA del VHB, se asocian a un mejor pronóstico.

Los pacientes con infección crónica por el VHB y mayor riesgo de desarrollar cirrosis hepática son: los de evolución prolongada de la enfermedad (mayor edad), presencia de fibrosis, varones, comorbilidades (consumo de alcohol, tabaco, diabetes tipo II, obesidad y coinfección con VHD o VIH), presencia del genotipo C del VHB, así como de niveles altos del DNA del VHB o de HBeAg. Los pacientes con cirrosis descompensada que no reciben tratamiento tienen una probabilidad de supervivencia entre el 14-35% a los 5 años (EASL, 2012; Niederau C, 2014; Look A, 2007; Look A, 2009).

Aunque la cirrosis hepática es el principal factor de riesgo para la evolución a CHC, otros relacionados son (Bruix J, 2010; Fernandez-Rodriguez CM, 2014; Chen CJ, 2006): sexo masculino, edad adulta, historia familiar de CHC, tiempo prolongado de infección por el virus, genotipo C, presencia del HBeAg positivo, niveles elevados del DNA del VHB (>20.000 UI/mL), coinfección con el VHC, VHD o con el VIH, población asiática (mujeres mayores de 50 y varones mayores de 40) y africana mayor

de 20 años.

El riesgo de desarrollar CHC y muerte es mayor en pacientes varones, coinfección con el virus de la hepatitis D, C, VIH, aumento del DNA del VHB y cirrosis (Shamliyan TA, 2008).

Las personas alcohólicas infectadas por el VHB, tienen menor supervivencia y mayor riesgo de daño hepático, cirrosis y CHC frente a los no alcohólicos (Bedogni G, 2008).

¿Cómo se trata?

Se recomienda proporcionar información acerca de los mecanismos de transmisión a todas las personas portadoras del HBsAg para evitar que infecten a otros [ver guía: **Hepatitis B aguda**], motivar el cambio en algunos estilos de vida, recomendar el uso de métodos barrera en las relaciones sexuales con sus parejas, eliminar el consumo de alcohol y vacunarse con dos dosis de la vacuna contra la hepatitis A en un intervalo de 6 a 18 meses si padecen una infección crónica por el VHB (New York State Department of Health, 2013).

A. Objetivos del tratamiento:

Los principales son (EASL, 2012; NICE, 2013; Sorrell MF, 2009): disminuir la mortalidad, evitar la progresión a cirrosis y CHC, así como retrasar y evitar descompensaciones. Otros objetivos son aumentar la calidad de vida, reducir la necesidad de trasplante hepático y disminuir el número de fuentes de contagio. Los objetivos virales y bioquímicos son: reducir los niveles séricos de ADN-VHB, inducir la seroconversión de HBsAg y la de HBeAg, así como normalizar los valores de transaminasas.

La respuesta al tratamiento podrá identificarse con cambios en la serología, bioquímica (disminución de los niveles de la ALT) y en la histología hepática (disminución de la inflamación y fibrosis hepática) (EASL, 2012; NICE, 2013; Sorrell MF, 2009).

B. Fármacos disponibles:

En la actualidad existen siete fármacos aprobados para el tratamiento de la infección crónica por el VHB: interferón convencional (INF) o INF pegilado alfa 2a y los análogos de nucleósidos/nucleótidos (AN): lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina y tenofovir. El INF pegilado 2b y la emtricitabina no tienen aprobación para su uso en esta enfermedad en la mayoría de los países europeos.

El tratamiento antiviral ha demostrado su eficacia en la disminución de la replicación viral, la inflamación y fibrosis hepática (Yapali S, 2014; Sorrell MF, 2009). Sin embargo, a largo plazo esta eficacia es limitada y por el momento ninguno de ellos ha logrado erradicar el VHB, ni alcanzar una resolución clínica, serología e histología completa (Shamliyan TA, 2009; Tang CM, 2014). También queda por demostrar si estos fármacos tienen la capacidad de prevenir el desarrollo de CHC, sobre todo en pacientes que ya presentan cirrosis (Fernandez-Rodriguez CM, 2014; Niederau C, 2014).

La ventaja más importante de los AN frente al INF es la de tener menos efectos adversos, sin embargo consiguen alcanzar una menor seroconversión y disminución de los niveles del HBsAg y por tanto requieren de un tiempo mucho más prolongado de tratamiento. Otro de los inconvenientes de los AN es la posible aparición de resistencias. De todos ellos, el que las desarrolla con mayor frecuencia es la lamivudina, sobre todo en los que no recibieron tratamiento previo con otro AN (70% en los primeros 5 años de tratamiento). El entecavir y el tenofovir se han consolidado como los fármacos de más alta barrera genética con mínima incidencia de resistencias incluso a los 5 años de tratamiento en pacientes que previamente no han recibido otros AN (1.2% y 0% respectivamente). Ambos pueden alcanzar hasta el 95% de respuesta virológica y se consideran de primera línea en monoterapia. En la prevención de las resistencias lo más importante es el uso razonable de los AN: no deberían administrarse en pacientes con enfermedad leve, en los que se sospeche que no alcanzarán una respuesta mantenida y sobre todo en pacientes menores de 30 años. El predictor más importante de respuesta son los niveles de la ALT y no el genotipo del virus (Yapali S, 2014; Niederau C, 2014; Vallet-Pichard AV, 2014; Tang CM, 2014; Lok AS, 2007; Lok AS, 2009).

Fármacos de primera línea:

INF, INF pegilado alfa 2a: ambos con propiedades antivirales, inmunomoduladoras y antiproliferativas. Han demostrado su eficacia en la supresión de la replicación del VHB y en la remisión de la enfermedad hepática (Lok AS, 2007; Lok AS, 2009). Sus ventajas más importantes frente a los AN son: ausencia de aparición de resistencias, alcanzar mayor disminución de los HBeAg y HBsAg y en general, tener un tiempo limitado de tratamiento de 16-48 semanas (Yapali S, 2014; Niederau C, 2014; Sorrell MF, 2009). Entre sus inconvenientes están tener más efectos adversos y alcanzar la remisión en cerca del 30% de pacientes (dependiendo del genotipo del VHB: mayor en A y B). Además son frecuentes las recaídas tras suspenderlo (McMahon BJ, 2014). Están contraindicados en la cirrosis descompensada, fallo hepático agudo, enfermedad autoinmune y en la depresión grave descompensada o psicosis (NICE, 2006; EASL, 2012; Sorrell MF, 2009).

El INF pegilado-alfa 2a ha desplazado al INF convencional por tener una posología más cómoda (una vez a la semana), menor fluctuación de la vida media en suero y mayor efectividad en la supresión viral (Niederau C, 2014; Santantonio TA, 2014). En pacientes con HBeAg positivo, consigue un porcentaje mayor de seroconversión que el INF y que la lamivudina en monoterapia. El predictor más importante de seroconversión son los niveles previos de la ALT. Otros factores que influyen en una respuesta favorable al tratamiento son: niveles bajos del DNA del VHB, índice de actividad histológica elevada, genotipos A y B (EASL, 2012). Un reciente estudio ha observado mejor respuesta virológica y una aceptable tolerancia del tratamiento durante 96 semanas frente a las 48 semanas indicadas habitualmente, en pacientes con HBeAg negativo y genotipo D (Lampertico P, 2013).

Entecavir: puede considerarse un fármaco de primera opción en pacientes con indicación de tratamiento que no han recibido previamente AN. Consigue niveles de seroconversión tan altos como INF con poca capacidad de inducir resistencias (Lok AS, 2009; Scottish Medicines Consortium, 2011). Una reciente revisión sistemática y metanálisis señala un nivel de eficacia similar al tenofovir tras 24 y 48 semanas de tratamiento en pacientes con infección crónica por el VHB (Ke W, 2014).

Tenofovir disoproxil: ha demostrado ser más efectivo que otros AN en alcanzar una respuesta completa tanto en pacientes con HBeAg positivo como negativo. Su perfil de eficacia es mayor que el adefovir (Scottish Medicines Consortium, 2011; Healhcote J, 2008; Marcellin P, 2008; Lok AS, 2009). Está indicado en mujeres embarazadas con niveles del DNA del VHB mayor de 10.000.000 UI/mL en el tercer trimestre para reducir la transmisión del virus al recién nacido (NICE, 2013).

Fármacos de segunda línea:

Lamivudina: ha demostrado eficacia en la supresión de la replicación viral y mejora la enfermedad hepática sólo durante el tratamiento. La seroconversión del HBeAg tras un año de tratamiento es similar a la que se consigue con 16 semanas de INF, pero menor que con un año del INF pegilado (Lok AS, 2007; Lok AS, 2009). Actualmente no se considera un fármaco de primera elección por el riesgo tan alto de inducción de resistencias y algunas sociedades como la agencia europea del medicamento desaconseja usarla para el inicio del tratamiento (NICE, 2013; Niederau C, 2014).

Adefovir dipivoxil: algunas sociedades recomiendan no utilizarlo en esta infección, ya que induce más resistencias que el tenofovir (NICE, 2013; EASL, 2012). Su empleo en niños no está actualmente aprobado (Lok AS, 2007; Lok AS, 2009).

Telbivudina: es un potente inhibidor de la replicación viral. Se ha observado una mayor aparición de resistencias en pacientes con niveles altos del DNA del VHB y cuando éste se detecta tras al menos 6 meses de tratamiento (EASL, 2012). Algunas sociedades no la recomiendan en el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHB (NICE, 2013).

Tratamiento combinado:

La combinación de fármacos ha demostrado mayor eficacia que la monoterapia en pacientes con coinfección por HIV o por el VHC. Sus principales ventajas son el aumento de la potencia antiviral y la disminución en la capacidad de inducir resistencias pero a expensas de aumentar costes, interacciones o efectos secundarios. Pueden ser útiles en pacientes que no hayan tenido una respuesta favorable en monoterapia o en los que han aparecido resistencias. Por el momento se desconocen cuáles podrían ser las combinaciones más eficaces en el tratamiento de los pacientes con infección crónica por el VHB (Tang CM, 2014).

C. Pacientes con indicación de tratamiento:

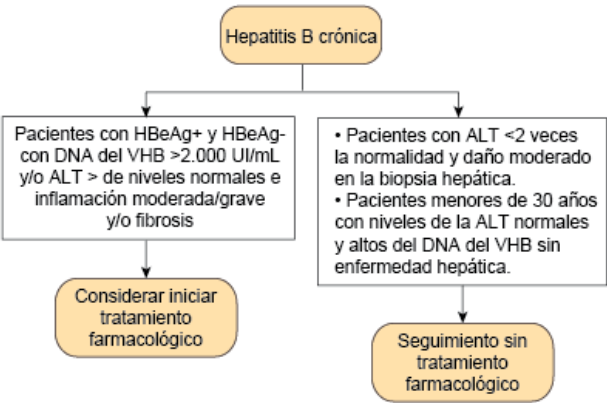
En la decisión de iniciar tratamiento, se deberá tener en cuenta la carga del DNA del VHB, los niveles de la ALT, el grado de daño hepático, la edad y el estado de salud del paciente así como la probabilidad de respuesta. No está indicado en pacientes con niveles de la ALT por debajo de dos veces los niveles normales y con daño moderado en la histología hepática ni tampoco en los menores de 30 años con persistencia de niveles normales de la ALT y altos del DNA del VHB sin sospecha de enfermedad hepática, historia familiar de CHC o cirrosis. No es preciso realizar determinación del genotipo del virus para iniciar el tratamiento (EASL, 2012; NICE, 2013; Yapali S, 2014). Existe fuerte evidencia a favor de que el tratamiento de pacientes con cirrosis compensada y presencia del DNA del VHB, disminuye el riesgo de evolución a CHC, fallo hepático y muerte por causa hepática. Así como también el tratamiento en pacientes con cirrosis, fibrosis moderada o avanzada, puede ser eficaz en revertirla hasta 5 años después de la supresión farmacológica (McMahon BJ, 2014).

Las indicaciones de tratamiento son las mismas en pacientes con HBeAg positivo o negativo y deberá considerarse cuando los niveles del DNA del VHB estén por encima de 2.000 UI/mL y/o los niveles de la ALT por encima del nivel superior de normalidad y la biopsia hepática o los resultados de los marcadores no invasivos que estén validados en pacientes con infección por el VHB, presenten una inflamación de moderada a grave y/o fibrosis, considerando también la edad, el estado de salud del paciente así como la disponibilidad de fármacos (EASL, 2012; NICE, 2013). También está indicado en pacientes con fallo hepático grave o cirrosis descompensada independientemente de los niveles de ALT o del DNA del VHB. En estos casos las mejores opciones son el entecavir o tenofovir (Yapali S, 2014; Santantonio TA, 2014).

En la elección del fármaco, deberán tenerse en cuenta su seguridad, eficacia, riesgo de inducir resistencias, coste y preferencias del paciente. La mayoría de las sociedades recomiendan el tratamiento inicial con INF pegilado alfa 2a, entecavir o tenofovir en monoterapia. Los mejores candidatos al tratamiento con INF pegilado son los que tienen niveles bajos del DNA del virus, elevación grave de la ALT, genotipos A o B del VHB frente al C o D y sin enfermedad hepática avanzada (EASL, 2012; NICE, 2013; Santantonio TA, 2014). Existen evidencias de la superioridad del entecavir y tenofovir frente a otros fármacos antivirales en pacientes con HBeAg positivo y de la superioridad de este último en pacientes con HBeAg negativo (Woo G, 2010).

En la mayoría de los niños la infección cursa asintomática y la decisión de tratamiento debe realizarse de forma cuidadosa. Los fármacos que han demostrado su eficacia y seguridad en esta población son el INF convencional, lamivudina y adenofovir (EASL, 2012). En una revisión sistemática reciente se ha observado que el INF alfa es el tratamiento más eficaz en niños hasta los 18 años con HBeAg positivo (El Sherbini A, 2014).

Algoritmo diagnóstico



Algoritmo de manejo de hepatitis B crónica

¿Cuál es el seguimiento de los pacientes que reciben tratamiento?

La medición de la carga viral (DNA del VHB) es un importante marcador de daño hepático futuro, de la eficacia del tratamiento y de posibles resistencias al mismo. De forma arbitraria se ha considerado el nivel de 20.000 UI/mL (>10.000 copias/ml) como alto en la infección crónica por el VHB. Sus niveles suelen correlacionarse con los de la ALT (cuando se reducen los primeros suelen normalizarse los segundos). Su disminución durante el tratamiento en pacientes HBeAg positivo indica probable seroconversión (LoK AS, 2007; LoK AS, 2009).

Se recomienda realizar monitorización del tratamiento, valoración de la adherencia, detección de aparición de efectos secundarios y solicitud de analíticas para comprobar su respuesta. Los tiempos en los que se deben efectuar estas consultas de seguimiento, así como la solicitud de los parámetros analíticos pueden ser diferentes según el fármaco utilizado y la situación de actividad viral en la que se encuentre el paciente (EASL, 2012; NICE, 2013; Lok AS, 2007; LoK AS, 2009).

La mayoría de las sociedades recomiendan suspender el tratamiento con AN en pacientes con HBeAg positivo, tras 6-12 meses desde la seroconversión (desaparición del HBeAg y la aparición del anti-HBe) y en los HBeAg negativo, después de la desaparición del HBsAg con niveles indetectables del DNA. Sin embargo, con frecuencia no puede retirarse porque solamente en el 40% con HBeAg positivo se alcanza la seroconversión después de 4 o 5 años de tratamiento con entecavir o tenofovir y en casi ninguno con el HBeAg negativo desaparece el HBsAg. Tanto en pacientes con HBeAg negativo y anti-HBe positivo, las recaídas llegan al 90% tras suspenderlo y todavía en muchos casos no está claro cuál es el mejor momento para retirarlo (LoK AS, 2007; LoK AS, 2009; Vallet-Pichard A, 2014; Yapali S, 2014).

¿Cómo se manifiesta la coinfección del VHB con otros virus?

A. Coinfección del VHB y virus de la hepatitis delta (VHD):

El VHD es un virus incompleto de ARN (ácido ribonucleico), que sólo infecta pacientes con infección crónica por el VHB. Es más frecuente en poblaciones del Mediterráneo, Rusia o en América del sur, aunque la puesta en marcha de programas de vacunación contra la hepatitis B ha reducido significativamente su prevalencia.

La infección puede ocurrir de dos maneras: coinfección con el VHB provocando una hepatitis aguda más grave con evolución infrecuente a la cronicidad, o como una superinfección en pacientes portadores del VHB que suele evolucionar a una infección crónica con presencia de los dos virus. Ambas formas aumentan el riesgo de hepatitis fulminante (McMahon BJ, 2014; Lok AS, 2007; Lok AS, 2009). La persistencia de replicación del VHD aumenta el riesgo de evolución a cirrosis o CHC en una proporción anual que alcanza el 4% y 2.8% (EASL, 2012; Wang HS, 2010).

Las vías de transmisión son similares a las del VHB y la población de riesgo más importante son ADVP, sus parejas sexuales, prostitutas y con menor frecuencia otros grupos (Bialek SR, 2005). La sospecha clínica de la infección por el VHD deberá realizarse cuando la hepatitis B aguda curse de forma grave, si un paciente portador crónico del VHB sufre un cuadro de hepatitis aguda o cursa con enfermedad hepática rápidamente progresiva.

El principal objetivo del tratamiento consiste en obtener la supresión de la replicación del VHD (Wang HS, 2010). INF pegilado-alfa 2a ha sido el único fármaco que ha demostrado su eficacia contra el VHD en un cuarto de los pacientes tratados y es mayor si se prolonga más de un año, sin embargo también es limitada a largo plazo. Su respuesta puede comprobarse con la medición de los niveles del RNA del VHD tras 3-6 meses del tratamiento (EASL, 2012; McMahon BJ, 2014; NICE, 2013).

La forma más eficaz de prevenir la infección por el VHD es vacunando frente a la hepatitis B a la población susceptible de infectarse (Lok AS, 2007; Lok AS, 2009).

B. Coinfección del VHB y virus de la hepatitis C (VHC):

Del 7 al 15% de pacientes con hepatitis crónica por el VHB están también infectados por el VHC, esta coinfección es más frecuente en ADVP y la infección que predomina es la del VHC. Cuando se produce la coinfección con el VHC con la infección aguda por el VHB, las cifras de ALT son menores que en la infección única por VHB, disminuye el periodo de permanencia en suero del HbsAg y aumenta el riesgo de hepatitis fulminante. La superinfección de los portadores del HBsAg con el VHC reduce los niveles del DNA del VHB tanto a nivel hepático como en suero y aumenta la proporción de seroconversión del HBsAg. Los pacientes con ambas infecciones tienen mayor riesgo de evolucionar a cirrosis y CHC que cualquiera de las infecciones por separado. Cuando deba iniciarse el tratamiento farmacológico, será el de la hepatitis por VHC (EASL, 2012; Wang HS, 2010; Lok AS, 2007; Lok AS, 2009).

C. Coinfección del VHB y el VIH:

La coinfección de ambos virus es más prevalente en poblaciones de más incidencia de infección por el VHB (Wang HS, 2010). Su manejo es más complejo y obliga a un empleo más cuidadoso de los fármacos antirretrovirales con objeto de evitar complicaciones hepáticas y el desarrollo de resistencias (Weinbaum CM, 2008). Suele haber una progresión más rápida de la enfermedad hepática con mayor riesgo de desarrollar cirrosis. Los criterios de cribado del CHC son similares a los de infección única (Bruix J, 2010).

En este tipo de enfermos las indicaciones para tratar el VHB son idénticas a las de los monoinfectados. La actitud más adecuada consiste en utilizar fármacos con acción simultánea para ambos virus. El tenofovir combinado con la emtricitabina o lamivudina, asociados a un tercer fármaco con actividad específica frente al VIH, es la alternativa terapéutica más adecuada (EASL, 2012; Tang CM, 2014).

Se recomienda vacunar contra la hepatitis A a los que tengan ausencia del anti VHA IgG [ver guía: [Marcadores de hepatitis](#)] (New York State Department of Health, 2013).

Bibliografía

- Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Ferri S, Castiglione A, Lenzi M, et al. Natural course of chronic HCV and HBV infection and role of alcohol in the general population: the Dionysos Study. Am J Gastroenterol. 2008;103(9):2248-53. PubMed **PMID: 18637095**
- Bialek SR, Bower WA, Mottram K, Purchase D, Nakano T, Nainan O, et al. Risk factors for hepatitis B in an outbreak of hepatitis B and D among injection drug users. J Urban Health. 2005;82(3):468-78. PubMed **PMID: 16049202. Texto completo**
- Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology. 2011;53(3):1020-2. PubMed **PMID: 21374666. Texto completo**
- Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al.; REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA. 2006;295(1):65-73. PubMed **PMID: 16391218. Texto completo**
- Chou R, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Khangura J, Zakher B. Screening for hepatitis B virus infection in adolescents and adults: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation. Ann Intern Med. 2014;161(1):31-45. PubMed **PMID: 24861032. Texto completo**
- Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up. Hepatology. 2007;45(5):1187-92. PubMed **PMID: 17465003. Texto completo**
- El Sherbini A, Omar A. Treatment of children with HBeAg-positive chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. 2014;46(12):1103-10. PubMed **PMID: 25195086**
- European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012;57(1):167-85. PubMed **PMID: 22436845. Texto completo**
- Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. J Hepatol. 2008;48(2):335-52. PubMed **PMID: 18096267. Texto completo**
- Fernández-Rodríguez CM, Gutiérrez-García ML. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2014;5(3):175-82. PubMed **PMID: 25133046. Texto completo**
- Forner A, Ayuso C, Isabel Real M, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular.Med Clin (Barc). 2009;132(7):272-87. PubMed **PMID: 19248879**
- Hassan MM, Li D, El-Deeb AS, Wolff RA, Bondy ML, Davila M, et al. Association between hepatitis B virus and pancreatic cancer. J Clin Oncol. 2008;26(28):4557-62. PubMed **PMID: 18824707. Texto completo**
- Heathcote EJ, George J, Gordon S, Bronowicki JP, Sper J, Williams R, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B: Week 72 TDF data and week 24 Adefovir Dipivoxil switch data (Study 103). J Hepatol. 2008;(Suppl.2):S32.
- Ke W, Liu L, Zhang C, Ye X, Gao Y, Zhou S, et al. Comparison of efficacy and safety of tenofovir and entecavir in chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9(6):e98865. PubMed **PMID: 24905092. Texto completo**
- Lampertico P, Viganò M, Di Costanzo GG, Sagnelli E, Fasano M, Di Marco V, et al. M; PegBeLiver Study Group. Randomised study comparing 48 and 96 weeks peginterferon α -2a therapy in genotype D HBeAg-negative chronic hepatitis B. Gut. 2013;62(2):290-8. PubMed **PMID: 22859496**

- Li M, Li J, Li P, Li H, Su T, Zhu R, et al. Hepatitis B virus infection increases the risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis and systematic review. J Gastroenterol Hepatol. 2012;27(10):1561-8. PubMed [PMID: 22694354](#)
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology. 2009;50(3):661-2. PubMed [PMID: 19714720](#). [Texto completo](#)
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology. 2007;45(2):507-39. PubMed [PMID: 17256718](#). [Texto completo](#)
- Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. Ann Intern Med. 2008;148(7):519-28. PubMed [PMID: 18378948](#). [Texto completo](#)
- Majumder S, Bockorny B, Baker WL, Dasanu CA. Association between HBsAg positivity and pancreatic cancer: a meta-analysis. J Gastrointest Cancer. 2014;45(3):347-52. PubMed [PMID: 24788082](#)
- Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2008;359(23):2442-55. PubMed [PMID: 19052126](#). [Texto completo](#)
- Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al.; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. MMWR Recomm Rep. 2006;55(RR-16):1-33; quiz CE1-4. PubMed [PMID: 17159833](#). [Texto completo](#)
- McMahon BJ. Chronic hepatitis B virus infection. Med Clin North Am. 2014;98(1):39-54. PubMed [PMID: 24266913](#)
- National Guideline Clearinghouse. New York State Department of Health. Hepatitis B virus [Internet]. New York (NY): New York State Department of Health; 2013 [acceso 22/12/2014]. Disponible en: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47782>
- National Institute for Health and Clinical excellence (NICE). Hepatitis B (chronic): Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults [Internet]. NICE guidelines [CG165] [acceso 22/12/2014]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg165>
- Niederau C. Chronic hepatitis B in 2014: great therapeutic progress, large diagnostic deficit. World J Gastroenterol. 2014;20(33):11595-617. PubMed [PMID: 25206267](#). [Texto completo](#)
- Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine. 2012;30(12):2212-9. PubMed [PMID: 22273662](#)
- Rivas P, Herrero MD, Poveda E, Madejón A, Treviño A, Gutiérrez M, et al. Hepatitis B, C, and D and HIV infections among immigrants from Equatorial Guinea living in Spain. Am J Trop Med Hyg. 2013;88(4):789-94. PubMed [PMID: 23339201](#). [Texto completo](#)
- Salkic NN, Jovanovic P, Hauser G, Brcic M. FibroTest/Fibrosure for significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014;109(6):796-809. PubMed [PMID: 24535095](#)
- Salleras L, Domínguez A, Bruguera M, Plans P, Costa J, Cardeñosa N, et al. Declining prevalence of hepatitis B virus infection in Catalonia (Spain) 12 years after the introduction of universal vaccination. Vaccine. 2007;25(52):8726-31. PubMed [PMID: 18045753](#)
- Santantonio TA, Fasano M. Chronic hepatitis B: Advances in treatment. World J Hepatol. 2014;6(5):284-92. PubMed [PMID: 24868322](#). [Texto completo](#)
- Scottish Medicines Consortium. Entecavir, 0.5mg and 1mg film-coated tablets and 0.05 mg/mL oral solution, Baraclude® [Internet]. SMC no. 747/11 [acceso 22/12/2014]. Disponible en: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/entecavir_Baraclude_FINAL_December_2011_for_website.pdf
- Scottish Medicines Consortium. Tenofovir disoproxil (as fumarate), 245 mg film-coated tablet. Scottish Medicines Consortium; 2011.
- Shamliyan TA, MacDonald R, Shaukat A, Taylor BC, Yuan JM, Johnson JR, et al. Antiviral therapy for adults with chronic hepatitis B: a systematic review for a National Institutes of Health Consensus Development Conference. Ann Intern Med. 2009;150(2):111-24. PubMed [PMID: 19124812](#). [Texto completo](#)
- Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, Gareen IF, Grem JL, Inadomi JM, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. Ann Intern Med. 2009;150(2):104-10. PubMed [PMID: 19124811](#). [Texto completo](#)
- Tang CM, Yau TO, Yu J. Management of chronic hepatitis B infection: current treatment guidelines, challenges, and new developments. World J Gastroenterol. 2014;20(20):6262-78. PubMed [PMID: 24876747](#). [Texto completo](#)
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis B virus infection in pregnancy: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med. 2009;150(12):869-73, W154. PubMed [PMID: 19528565](#). [Texto completo](#)
- Vallet-Pichard A, Pol S. Hepatitis B virus treatment beyond the guidelines: special populations and consideration of treatment withdrawal. Therap Adv Gastroenterol. 2014;7(4):148-55. PubMed [PMID: 25057295](#). [Texto completo](#)
- Wang HS, Han SH. Management of hepatitis B in special patient populations. Clin Liver Dis. 2010;14(3):505-20. PubMed [PMID: 20638028](#)
- Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, et al.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. MMWR Recomm Rep. 2008;57(RR-8):1-20. PubMed [PMID: 18802412](#). [Texto completo](#)
- Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, Kowgier M, Sherman M, Wong DK, et al. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses. Gastroenterology. 2010;139(4):1218-29. PubMed [PMID: 20600036](#)
- Wun YT, Dickinson JA. Alfafetoproteína y ultrasonografía hepática para el cribaje (screening) de cáncer de hígado en pacientes con hepatitis B crónica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). CD002799. [Texto completo](#)
- Yapali S, Talaat N, Lok AS. Management of hepatitis B: our practice and how it relates to the guidelines. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(1):16-26. PubMed [PMID: 23660419](#). [Texto completo](#)

Más en la red

- Rapti IN, Hadziyannis SJ. Treatment of special populations with chronic hepatitis B infection. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2011 Jun;5(3):323-39. PubMed [PMID: 21651351](#)
- Sarri G, Westby M, Bermingham S, Hill-Cawthorne G, Thomas H; Guideline Development Group. Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people, and adults: summary of NICE guidance. BMJ. 2013 Jun 26;346:f3893. PubMed [PMID: 23804177](#)
- Seto WK, Fung J, Yuen MF, Lai CL. Future prevention and treatment of chronic hepatitis B infection. J Clin Gastroenterol. 2012 Oct;46(9):725-34. PubMed [PMID: 22914347](#)

Autoras

- Carmen Costa Ribas Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria
- Carmen Castiñeira Pérez Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria

Servicio de Atención Primaria de Fingoy. Servicio Galego de Saúde. Lugo. España.

Conflicto de intereses: No disponible.



Elsevier España S.L.U. © 2018. Todos los derechos reservados.

Esta web utiliza cookies. Para obtener mas información o denegar su uso, por favor visite la [Página de cookies](#).

[Términos y condiciones](#) - [Política de Privacidad](#) |

