



Ministerio
**de Salud
Pública**

Resumen del abordaje de hepatitis virales B y C para primer nivel de atención

Coordinadora del área de ITS-VIH-Sida
Dra. Renée Diverio

Equipo técnico:
Dra. Victoria Mainardi y
Dr. Andrés Bálsamo



Ministerio
**de Salud
Pública**

Resumen del abordaje de hepatitis virales B y C para primer nivel de atención

Coordinadora del área de ITS-VIH-Sida
Dra. Renée Diverio

Equipo técnico:
Dra. Victoria Mainardi y
Dr. Andrés Bálsamo

INTRODUCCIÓN



Las hepatitis virales representan una elevada carga de enfermedad y mortalidad a nivel mundial atribuible fundamentalmente a cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC), secuelas de la infección crónica por los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC).

En Uruguay, se estima que estas infecciones son de baja prevalencia: menor a 2 % para VHB y 0,7 % para VHC. La incidencia de VHB fue de 700 casos anuales promedio y de VHC 400 para el período 2018-2019. En 2020-2021 la incidencia se redujo a la mitad probablemente vinculada a la disminución de las consultas como consecuencia a la pandemia de la covid-19 más que a una disminución real de la incidencia. El VHB representa la sexta causa de trasplante hepático por cirrosis y la cuarta causa de trasplante por CHC y el VHC representa la quinta causa de trasplante hepático por cirrosis y la segunda causa de trasplante hepático por CHC.

La existencia de medidas preventivas (vacuna VHB) y tratamientos altamente

efectivos han llevado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a proponer el ambicioso objetivo de su eliminación para el año 2030 definida como la reducción de un 90 % de la incidencia y de 65 % de la mortalidad en comparación con la existente en 2015. Esto requiere que el 90 % de las personas infectadas sean diagnosticadas y que el 80 % de las diagnosticadas sean tratadas.

Uruguay cuenta con inmunización contra VHB, prevención de la transmisión vertical de VHB, seguridad en las transfusiones sanguíneas, técnicas diagnósticas y tratamientos efectivos para ambas hepatitis. En cuanto al tratamiento para la hepatitis C, la cobertura se realiza a través del Fondo Nacional de Recursos (FNR) y desde el año 2019 es universal independientemente del grado de fibrosis hepática. Para alcanzar la erradicación es fundamental simplificar los caminos de atención en orden de superar las barreras en el acceso al diagnóstico y al tratamiento para lo cual es clave el rol del primer nivel de atención.

**VIGILANCIA
EPIDEMIOLOGICA:
HEPATITIS B (CIE10- B 16) Y
HEPATITIS C (CIE10- B 17.1)**



Modalidad de vigilancia

En Uruguay las infecciones por el VHB y el VHC son eventos de notificación obligatoria. El tipo de vigilancia es universal. La estrategia de vigilancia es clínica y por laboratorio y el modo de notificación es mediante el reporte de caso en el sistema en línea disponible en la web del MSP (<https://sgdevisa.msp.gub.uy/devisa/servlet/kadinicio>) o por el mecanismo de solicitud de usuarios para el sistema en línea por correo electrónico a vigilanciaepi@msp.gub.uy

Definición de Caso confirmado:

Hepatitis B (CIE-10 B 16):

Todo caso que mediante estudios serológicos de laboratorio demuestre:

- En la forma aguda, la presencia de IgM Anti HBc y/o Ag HBs
- En la forma crónica, la presencia de Ag HBs sin la presencia de IgM Anti HBc

Hepatitis C (CIE-10 B 17.1)

Todo caso sospechoso en el que se logre demostrar mediante estudios de laboratorio la presencia de serología positiva anti VHC

**HISTORIA NATURAL,
MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Y VÍAS DE TRANSMISIÓN DE
LA INFECCIÓN POR VHB**



Historia natural de la hepatitis B

La infección por el VHB puede manifestarse como una hepatitis aguda que se resuelve o evoluciona hacia una forma crónica con riesgo de desarrollar cirrosis y hepatocarcinoma que determinan la necesidad de trasplante hepático y muerte.

Infección aguda

El curso de la infección aguda por este virus se caracteriza por la detección del Ag HBs en suero luego de un período de incubación de 4 a 24 semanas, seguido de la aparición del Anti HBc (predominantemente en su forma IgM) y altos niveles de ADN. Las aminotransferasas no se elevan hasta que la infección está establecida y aparece la respuesta inmunológica, pudiendo alcanzar valores 10 veces por encima del límite superior normal. Del 30 al 50 % de los pacientes desarrollan una hepatitis ictericia cuya evolución depende de la edad y la competencia inmune del individuo. Las formas fulminantes (coagulopatía más encefalopatía) se observan en 0.1 a 0.5 % de los casos. En el adulto inmunocompetente el riesgo de desarrollo de cronicidad es bajo (1 a 5 %) pero en el neonato y en el niño menor de cinco años este riesgo es mayor (90 y 30 % respectivamente).

Infección crónica

El curso de la infección crónica es variable y dinámico, depende de la relación entre el VHB y la respuesta inmune del huésped

y se define por la persistencia del Ag HBs más allá de los seis meses. Se describen, según la presencia del Ag HBe, la carga viral y los valores de ALT, cuatro fases de la infección crónica no necesariamente secuenciales ni unidireccionales (Tabla 1) y una fase de curación funcional. Las 4 fases, cuya nomenclatura ha sido recientemente modificada, son:

1. Infección crónica Ag HBe positivo (antes llamada fase de inmunotolerancia)

Esta fase se caracteriza por la presencia del Ag HBe, altos niveles de ADN, transaminasas normales o mínimamente elevadas y ausencia de actividad inflamatoria y fibrosis significativa en la histología hepática. En su mayoría se trata de pacientes que adquirieron la infección por vía perinatal y esta fase puede durar de 10 a 30 años; es habitualmente ausente o de muy corta duración en individuos que adquieren la infección en edad adulta.

2. Hepatitis crónica Ag HBe positivo (antes llamada fase de inmunoeliminación)

Esta fase es la que el sistema inmunológico

del huésped ataca a los hepatocitos infectados y determina la hepatitis se caracteriza por niveles de ADN elevados y fluctuantes y ALT elevada (traducción de la necro inflamación), además de la positividad del Ag HBs y Ag HBe. Esta fase puede ser seguida de la pérdida del Ag HBe (con o sin aparición del anti HBe) y desaparición de la inflamación o, por el contrario, puede persistir en el tiempo desarrollando fibrosis y progresando a una enfermedad hepática crónica.

3. Infección crónica Ag HBe negativo (antes llamada fase de portador inactivo)

Esta fase, además de la presencia del Ag HBs y la ausencia del Ag HBe (con o sin anti HBe) se caracteriza por niveles de ADN no detectables o muy bajos (menores de 2.000 UI/ml). Cursa con transaminasas normales y la fibrosis hepática es variable dependiendo de en qué momento de la fase inmunoactiva el huésped logró la inhibición de la replicación viral.

4. Hepatitis crónica Ag HBe negativo (antes llamada fase de reactivación)

En esta fase existe actividad necro inflamatoria aun en ausencia de positividad de Ag HBe. Este fenómeno se debe en la mayoría de las ocasiones a la presencia de una mutación de la región precore del virus que impide que los hepatocitos infectados produzcan el Ag HBe. Se caracteriza por un Ag HBe negativo, anti HBe positivo y niveles de ADN VHB superiores a 2.000 UI/ml, con ALT poco elevada y fibrosis variable.

Curación funcional

Se define por la pérdida del Ag HBs con o sin la aparición del anti HBs, con anti HBc positivo. Se caracteriza por valores normales de ALT y niveles indetectables de ADN de VHB en suero. No obstante, el ADNccc persiste en el hígado, por lo cual puede existir una reactivación de la replicación del VHB en el contexto de inmunosupresión.

TABLA 1.

Fases de la hepatitis crónica por VHB.

(*) el Anti HBe está habitualmente presente en ambas situaciones.

	Ag HBe positivo		Ag HBe negativo (*)	
	Infección	Hepatitis	Infección	Hepatitis
ADN VHB (UI/ml)	Muy elevado >10 millones	Elevado >20.000	Negativo o bajo <2.000	Intermedio >2.000 ó 20.000
ALT	Normal	Elevada	Normal	Elevada
Histología	Normal/ cambios mínimos	Inflamación± fibrosis	Normal	Inflamación± fibrosis



Manifestaciones clínicas

La mayoría de las personas con hepatitis B crónica están asintomáticas mientras que otras muestran síntomas inespecíficos como fatiga o dolor en hipocondrio derecho. Durante las fases replicativas las exacerbaciones pueden ser asintomáticas o presentarse como cuadros de hepatitis aguda con fatiga, anorexia, náuseas e ictericia. Una vez desarrollada la cirrosis pueden mantenerse asintomáticos durante la fase compensada y en la descompensación presentar hemorragia digestiva por várices, ascitis, encefalopatía e ictericia. La descompensación puede estar desencadenada por una exacerbación de la replicación viral.

La cirrosis se desarrolla a los 5 años en 8 a 20 % de los pacientes no tratados. En cirróticos el riesgo de descompensación a 5 años es de 20 % y el desarrollo de CHC es de 2 a 5% anual. Se describen

factores vinculados a un aumento del riesgo de desarrollar cirrosis y CHC tanto relacionados al huésped (edad avanzada, sexo masculino, etnia afrodescendiente, actividad necroinflamatoria, alcoholismo crónico, coinfección con VHC, VHD o VIH, síndrome metabólico y antecedentes familiares de cirrosis y/o CHC) como al propio virus (niveles elevados de carga viral e infección por el genotipo C). A diferencia del VHC, el VHB no necesita la presencia de cirrosis para desarrollar CHC, siendo un virus oncogénico reconocido.

Las manifestaciones extrahepáticas del VHB se producen en un 10-20 % de los casos. Pueden ser: reumatológicas (enfermedad del suero-like), renales (glomerulonefritis), vasculares (poliarteritis nodosa) y hematológicas (linfoma no Hodgkin).

Vías de transmisión del VHB

El VHB se transmite por vía sexual, parenteral por exposición percutánea o mucosa a sustancias corporales como sangre, hemoderivados u otros fluidos infectados (menstruación, secreciones vaginales y semen) y por transmisión vertical de madres Ag HBs positivas al recién nacido.

Todas las personas Ag HBs positivas pueden ser potencialmente infectantes. Son factores de riesgo para mayor transmisión aquellas personas con niveles elevados de ADN VHB o con Ag HBe positivo (subrogante de replicación viral).

Transmisión sexual

El VHB se transmite de forma eficiente por esta vía. Es el modo de transmisión predominante en las regiones de baja prevalencia como Uruguay.

Transmisión parenteral

El mayor riesgo se da en usuarios de drogas intravenosas (UDIV) que comparten agujas aunque compartir dispositivos para uso de drogas intranasales también implica riesgo. Otras vías incluyen las técnicas percutáneas realizadas en condiciones sanitarias deficientes como el tatuaje y las perforaciones ornamentales.

Transmisión relacionada con la atención de salud

El riesgo de transmisión por transfusión de sangre, hemoderivados o donación de órganos es prácticamente nulo en como resultado del tamizaje universal

de VHB, VIH y VHC obligatorio (decretos 193/985; 233/988; 31/995). Otras posibles fuentes de transmisión incluyen: instrumentos médicos o dentales contaminados, inyecciones no seguras, diálisis y procedimientos de medicina alternativa o estética invasivas debido al incumplimiento de normas estándar de esterilización e higiene.

Las lesiones por pinchazos accidentales con agujas o cortes con material contaminado constituyen un modo de transmisión a los profesionales de la salud. La transmisión del VHB del personal sanitario a pacientes es extremadamente rara.

Transmisión vertical

En ausencia de inmunoprofilaxis hasta 42 % de las madres infectadas transmiten la infección a sus hijos principalmente durante el parto, vinculada a la exposición del recién nacido a fluidos o

sangre materna durante el proceso del nacimiento. La inmunoprofilaxis del VHB en el recién nacido (vacunación más inmunoglobulina) ha demostrado reducir significativamente la transmisión vertical. En un porcentaje puede producirse transmisión intrauterina, que se reduce con el tratamiento antiviral de madres con niveles de ADN VHB mayores a 200.000 UI/ml.

Transmisión horizontal

Es importante en el hogar, intrafamiliar y especialmente en niños. El virus es estable en superficies ambientales durante 7 días o más y por lo tanto, puede producirse inoculación indirecta por objetos inanimados contaminados con sangre como cepillo de dientes, hojillas de afeitar e incluso juguetes a través de pequeñas heridas en la piel y mucosas. No existe transmisión por la leche materna.

DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS B



¿A quién realizar las pruebas de detección de VHB?

1. Adultos, adolescentes y niños con sospecha clínica de hepatitis aguda o crónica (síntomas, signos y/o marcadores analíticos de una hepatopatía existente como la cirrosis o el CHC, incluidas las anomalías en la función hepática o la ecografía).
2. Personas que forman parte de los grupos poblacionales más afectados por la infección por VHB:
 - Los que forman parte de un grupo poblacional con mayor seroprevalencia como, por ejemplo, migrantes procedentes de países con un nivel alto o intermedio de endemia.
 - Personas que tienen antecedentes de exposición o comportamientos con mayor riesgo de exposición por el VHB: usuarios de drogas intravenosas e intranasales, personas privadas de libertad o en otros entornos confinados, gays, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y personas trans, trabajadores sexuales, personas infectadas por el VIH, VHC u otras infecciones de transmisión sexual (ITS); personas sexualmente activas que van a iniciar profilaxis pre exposición (PrEP) para el VIH, hijos de madres portadoras de VHB, compañeros sexuales, niños y otros familiares y contactos domésticos de personas infectadas con VHB, estudiantes y trabajadores de carreras de atención de la salud, trabajadores en instituciones psiquiátricas y residenciales para la tercera edad, trabajadores tras una exposición accidental con material biológico infectado o posiblemente infectado, personas tras una exposición sexual de riesgo (abuso o consentida).
3. Embarazadas
4. Donantes de sangre, órganos, tejidos y semen.
5. Otras condiciones asociadas a un mayor impacto de la infección por VHB:
 - personas candidatas a recibir medicamentos biológicos y/o inmunosupresores (incluye trasplantados de órganos hematopoyéticos y órganos sólidos)
 - personas con enfermedad renal crónica, prediálisis y diálisis
 - diabéticos insulinoquirientes
 - enfermedades hematooncológicas
6. Población general: en control de salud al menos una vez en la vida

RECOMENDACIONES

- El testeo se recomienda en todas las personas con sospecha de infección tanto aguda como crónica por VHB.
- El testeo se recomienda en poblaciones de riesgo, embarazadas y niños nacidos de madres Ag HBs positivas y donantes de sangre, semen u órganos y otras condiciones asociadas a un mayor impacto de la infección.
- El testeo en población general se recomienda al menos una vez en la vida.

¿Cómo se realiza el diagnóstico de VHB?

El diagnóstico serológico de la infección por el VHB depende de la detección en sangre de marcadores directos como los antígenos virales (Ag HBs y Ag HBe) y el ADN del VHB y de marcadores indirectos como los anticuerpos Anti HBs, Anti HBe y Anti HBc cuyo significado se explica en la tabla 2.

TABLA 2.

Significado de los marcadores serológicos del VHB

Marcador	Significado
Ag HBs	infección aguda o crónica
Anti HBs	inmunidad (por infección resuelta o vacunación)
Anti HBc total (IgM /IgG)	exposición al virus
Anti HBc IgM	infección aguda
Ag HBe	replicación viral (en cepa salvaje)
Anti HBe	ausencia de replicación (en cepa salvaje)
ADN VHB	replicación viral (tanto en cepa salvaje como mutante precore)

El tamizaje de la infección se realiza con Ag HBs, anti HBs ± Anti HBc.

A nivel poblacional el tamizaje se realiza con la determinación del Ag HBs mediante una prueba de inmunoanálisis de laboratorio o pruebas rápidas en el punto de atención (POC, por sus siglas en inglés, *point of care*). Las POC para la detección del Ag HBs aún no están disponibles en Uruguay.

La determinación del Anti HBc como

parte del tamizaje es fundamental en pacientes inmunosuprimidos o que se van a exponer a terapia inmunosupresora, coinfectados con VIH o VHC y donantes de sangre y órganos debido al riesgo de reactivación de una infección resuelta, lo que requiere un seguimiento y control específico.

De la interpretación de los test de tamizaje de VHB surgen los diferentes escenarios clínicos y toma de decisiones (**tabla 3**).

TABLA 3.

Interpretación de test serológicos de VHB y conducta.

Ag HBs	Anti HBs	Anti HBc	Interpretación	Conducta
+	-	+	Infección	Derivar para estudio
-	+	+	Infección Resuelta	No requiere estudios ni seguimiento, excepto inmunosupresión
-	+	-	Inmunización	No requiere estudios ni seguimiento
-	-	+	Infección Resuelta, Infección Oculta, o Falso positivo	Derivar para estudio
-	-	-	No infectado, no inmune (susceptible)	Vacunar



Las personas con marcadores serológicos negativos se consideran susceptibles a contraer la infección por lo cual se sugiere la vacunación.

Los pacientes con Ag HBs y/o Anti HBc positivo deben ser derivados para estudio (hepatólogo, gastroenterólogo, infectólogo).

El hallazgo de un Anti HBc aislado puede tener varios posibles significados. Lo más frecuente es que se deba a una infección por VHB resuelta, generalmente de larga data, en la que por pérdida de los estímulos antigénicos no se detecta la presencia de anti HBs, o a un falso positivo del Anti HBc. En ambas situaciones se aconseja indicar la vacunación. Lo menos frecuente es que se trate de una infección oculta por VHB (debido a cepa mutante del Ag HBs, por lo cual no se detecta). Cuando se sospecha esta última, o en el caso de donantes, VIH positivos y personas con otras condiciones asociadas a un mayor impacto de la infección por VHB se recomienda solicitar ADN viral, la presencia del mismo confirma infección y se sigue el algoritmo de estadificación

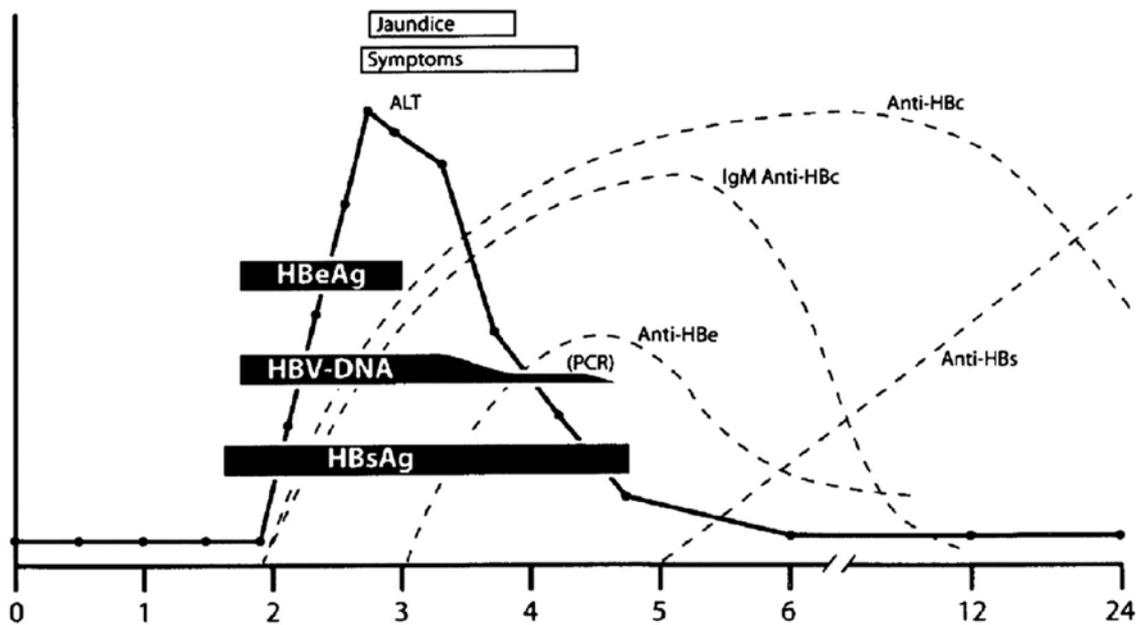
y tratamiento de la infección crónica (ver **algoritmo 1**).

La presencia de Ag HBs positivo es indicador de infección. En caso de sospecharse una hepatitis aguda, debe solicitarse el Anti HBc fracción IgM para confirmarla. Se distinguen dos fases en la evolución de la infección aguda:

1. Fase inicial con Ag HBs y Anti HBc IgM y ADN VHB muy elevado en el suero. También puede ser positivo el Ag HBe, por lo general de 3 a 6 semanas (rango 4 a 12).
2. Fase de resolución en la que no se detecta ADN viral, el Ag HBe es negativo (lo que indica el cese de la replicación viral y, en general, coincide con la integración del ADNccc en el genoma del hepatocito) y el Anti HBe puede o no aparecer. El Ag HBs desaparece entre 1 y 2 meses luego del cese de los síntomas. El único marcador que permite el diagnóstico es el Anti HBc IgM o el Anti HBc total cuando el tiempo transcurrido es mayor o no se cuenta con la posibilidad de detección del isotipo (ver **figura 1**).

FIGURA 1.

Infección aguda con resolución. Tomado y modificado de Servoss JC



El ADN VHB se solicita en caso de hepatitis aguda grave (coagulopatía con INR > 1.5) o fallo hepático fulminante (coagulopatía y encefalopatía hepática) cuando no se cumplen los plazos habituales en la evolución del cuadro agudo y ante la duda de si se trata de una aguda o una reactivación de una hepatitis crónica. Los niveles de ADN altos (>5.5 log₁₀ UI/ml) junto con niveles de Anti HBc IgM bajos orientan a reactivación (<5, 8 ó 20 sample/cut-off).

Además de la solicitud de los marcadores de infección viral se deben solicitar

pruebas de función hepática (tiempo de protombina (TP), INR y en casos graves el factor V de la coagulación) y una ecografía como valoración anatómica en búsqueda de elementos de enfermedad hepática previa.

Tratamiento. La mayoría de los adultos inmunocompetentes (95%) con hepatitis aguda B resuelven espontáneamente la infección con mejoría clínica, virológica y seroconversión a anti HBs y no tienen indicación de tratamiento antiviral. En el caso de una hepatitis aguda grave o falla hepática fulminante se debe contactar

al centro de trasplante hepático y considerar el tratamiento con antivirales, en especial si se considera el trasplante hepático. En este escenario el interferón está contraindicado.

La infección crónica se define por la persistencia del Ag HBs por más de seis meses. Los pacientes con infección crónica por VHB deben ser derivados a hepatólogo/gastroenterólogo/infectólogo para realizar un diagnóstico preciso de la fase de la historia natural de la infección crónica, lo que definirá la necesidad de tratamiento y la pauta de seguimiento. Para esto debe continuarse el estudio con la determinación del Ag HBe, Anti HBe y el ADN del VHB, así como determinar el valor de la ALT y el estadio de fibrosis hepática. En la mayoría de los pacientes es necesario el seguimiento durante 6 a 12 meses para conseguir una clasificación correcta, sobre todo en pacientes Ag HBe negativos.

La evaluación inicial del paciente con infección crónica incluye la historia clínica completa (antecedentes familiares de cirrosis o CHC, enfermedades asociadas como síndrome metabólico y manifestaciones extra-hepáticas) y el examen físico buscando signos de cirrosis e hipertensión portal y la

presencia de manifestaciones extra-hepáticas y ecografía hepática. Se deben pesquisar otras enfermedades hepáticas asociadas que puedan acelerar la progresión de la enfermedad hepática y el grado de replicación viral: hígado graso metabólico, enfermedad hepática por alcohol, enfermedad autoinmune hepática, entre otras, y la presencia de otras infecciones como el VHC, VIH e IgG para el VHA y vacunar en caso de que sea negativo. Otros estudios a realizarse son pruebas de función de síntesis hepática: bilirrubina, albúmina, TP e INR, recuento plaquetario (como elemento subrogante de hipertensión portal) y la ecografía hepática que evalúa la existencia de esteatosis hepática, hepatopatía avanzada (hígado heterogéneo con bordes irregulares, hipertrofia del lóbulo caudado) y signos indirectos de hipertensión portal (esplenomegalia, circulación colateral y ascitis). Además permite evaluar la existencia de nódulos hepáticos sugestivos de CHC. No obstante, la ausencia de alteraciones ecográficas no excluye la enfermedad hepática avanzada por lo cual es necesario proseguir el estudio del grado de fibrosis. La misma se clasifica en 4 grados de acuerdo a la escala de METAVIR según los hallazgos en la histología como se describe en la tabla 4.

TABLA 4.

Escala de METAVIR.

Estadio	Definición histológica
F0	Sin fibrosis
F1	Fibrosis portal sin septos
F2	Fibrosis portal con algunos septos
F3	Fibrosis con numerosos septos
F4	Cirrosis

Si bien la biopsia hepática era considerada el método de referencia para determinar el estadio de la hepatopatía, dado que es un método invasivo no exento de complicaciones y no siempre disponible, actualmente se prefieren los métodos no invasivos de evaluación de la fibrosis hepática. Dentro de estos se recomienda la elastografía hepática (Fibroscan®) que mide la elasticidad en Kilopascales (Kpa) que se correlaciona con el grado de fibrosis. Las limitaciones de la técnica son la obesidad severa y las transaminasas por 5 veces el límite superior normal (LNS). Otros

métodos no invasivos como los scores bioquímicos tienen menor validación en pacientes con VHB crónica. Sin embargo, la OMS recomienda el índice APRI: $(AST/LNS\ AST) \times 100 / \text{plaquetas}$ en caso de no contar con elastografía. Un valor mayor a 2 indica fibrosis avanzada.

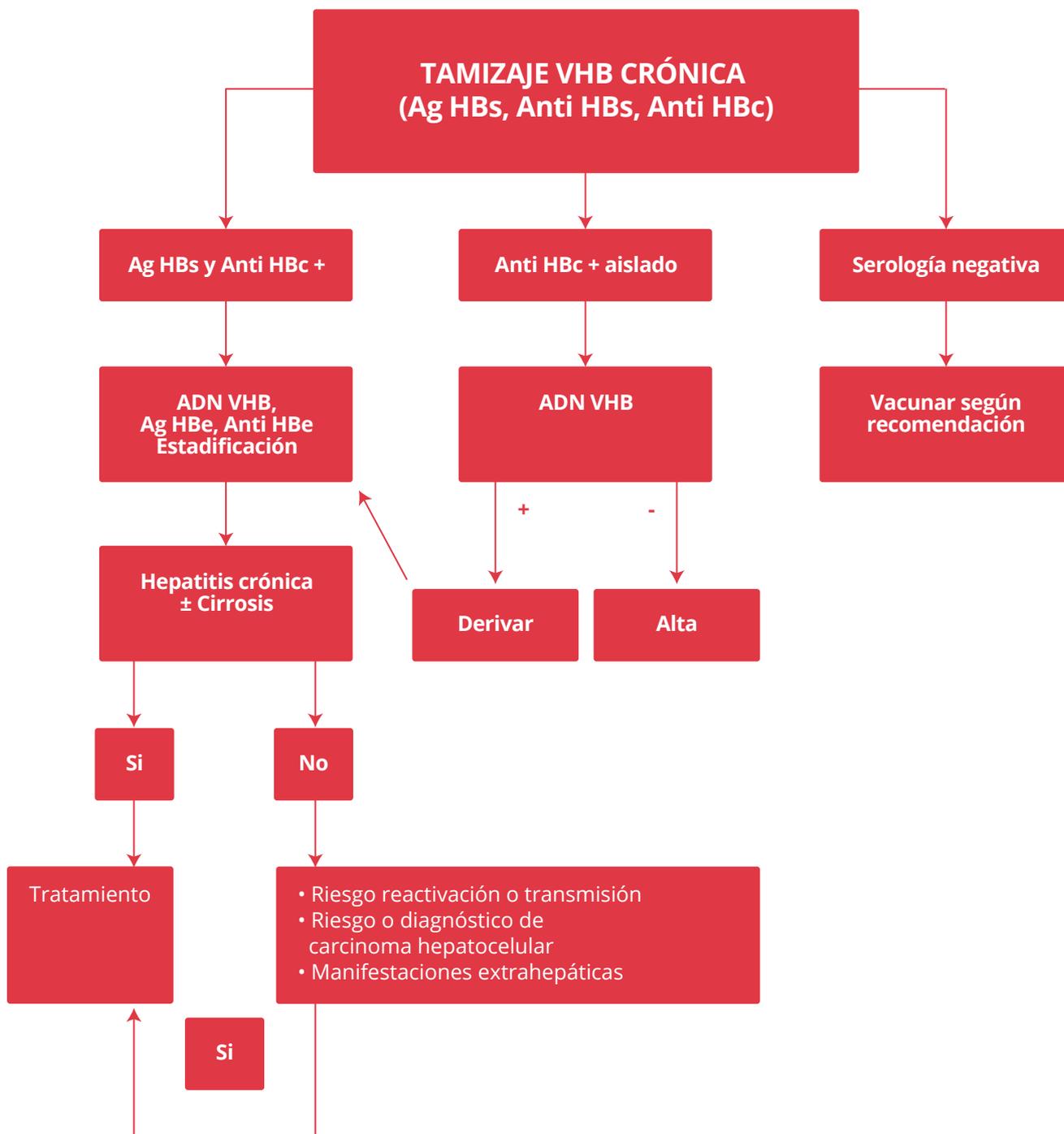
En pacientes con evidencia de fibrosis avanzada o cirrosis hepática se debe realizar además dosificación de alfafetoproteína (AFP) y ecografía semestral para tamizaje de CHC y video endoscopia digestiva alta para detección de várices esófago-gástricas/gastropatía de la hipertensión portal.

RECOMENDACIONES

- *El testeo de infección por VHB se realiza con Ag HBs, Anti HBs ± Anti HBc.*
 - *En personas con marcadores negativos se sugiere la vacunación.*
 - *Pacientes con Ag HBs y/o Anti HBc positivo derivar para estudio y tratamiento a hepatólogo, gastroenterólogo o infectólogo.*
 - *En pacientes con hepatitis aguda B grave o fulminante contactar al centro de trasplante hepático.*
 - *En pacientes con infección crónica el diagnóstico de la fase de la infección se debe realizar con el Ag HBe, Anti HBe, ADN VHB, niveles de ALT y grado de fibrosis hepática.*
 - *Evaluar otras enfermedades e infecciones hepáticas asociadas. Realizar IgG VHA y en caso de ser negativa vacunar.*
 - *Realizar ecografía hepática en todos los pacientes.*
 - *En los pacientes con fibrosis avanzada o cirróticos dosificar AFP y ecografía semestral y realizar video endoscopia alta.*
-

ALGORITMO 1.

Diagnóstico y tratamiento de infección por VHB



**HISTORIA NATURAL,
MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Y VÍAS DE TRANSMISIÓN DE
LA INFECCIÓN POR VHC**



Historia natural del VHC

La infección por el VHC es una enfermedad sistémica con afectación primordialmente hepática. Tiene la capacidad de desarrollar tanto hepatitis aguda como crónica con eventual evolución a la cirrosis y al CHC que determinen la necesidad de trasplante hepático o la muerte.

La primo infección es causa de hepatitis aguda luego de un período de incubación de 5 a 12 semanas que pasa generalmente desapercibida ya que la mayoría de las veces es paucisintomática. El 20 % de las personas presenta síntomas leves e inespecíficos de tipo síndrome de impregnación viral y en un menor porcentaje síntomas específicos de síndrome de hepatitis aguda como ictericia, anorexia y malestar abdominal. En el laboratorio se caracteriza por elevación moderada a severa de las transaminasas. La presentación con fallo hepático fulminante es extremadamente inusual.

Se produce una eliminación espontánea del VHC en un plazo de seis meses tras la infección en un 15-40 % de los individuos infectados. Se han asociado a una mayor probabilidad de eliminación espontánea factores genéticos, el sexo femenino y la infección aguda sintomática.

En el 60-85 % restante de los individuos se produce una infección crónica caracterizada por una inflamación persistente que puede conducir a

una fibrosis progresiva y a la cirrosis en el 15-30 % luego de 20-30 años de evolución de la infección. Las tasas de progresión de la fibrosis no son lineales y se aceleran durante el paso de los años de la infección. Pacientes con 40 años de evolución tienen tasas de cirrosis estimadas de hasta 60 %. Una vez desarrollada la cirrosis existe 3-6 % riesgo anual de descompensación y 1-5 % de riesgo anual de CHC (**figura 2**). Aunque el CHC ha sido reportado en individuos sin o con bajos niveles de fibrosis, el riesgo aumenta con el nivel de fibrosis y sucede la mayoría de los casos en pacientes con fibrosis avanzada. Luego de un episodio de descompensación el riesgo de muerte al año es de entre 15 y 20 %.

La duración de la infección, el género masculino, el consumo de alcohol mayor a 50 g/día, la obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2, la esteatosis hepática, la coinfección con VHB o VIH, la inmunosupresión de cualquier causa y factores genéticos se han vinculado a mayor progresión de la fibrosis. Respecto a la edad, las tasas de progresión de la fibrosis son hasta 3 veces mayores en los mayores de 50 años comparadas con los individuos de 20 años. Asimismo, la edad al momento de la infección es importante; son menores las tasas de progresión a la fibrosis en los infectados durante la niñez en comparación con los

adultos.

El riesgo de CHC también está afectado por factores similares a los descritos a la progresión de la fibrosis (la duración de la infección, el VIH, el VHB, el alcohol, la diabetes y obesidad). Una vez establecida la cirrosis el sexo masculino, la edad mayor a 50 años y la severidad de la cirrosis incrementan el riesgo de CHC. También el tabaquismo se ha asociado como factor de riesgo.

Aunque el VHC puede causar hepatitis crónica, el ARN viral no se integra al

genoma del huésped por lo que la cura virológica puede alcanzarse con el tratamiento. La curación disminuye la progresión de la fibrosis, la hipertensión portal, la descompensación hepática, la incidencia de CHC y la mortalidad relacionada al hígado y global.

La resolución espontánea de la hepatitis crónica es rara pero puede ocurrir y se ha reportado sobre todo en mujeres post parto vinculado al restablecimiento de la inmunidad (en 10% a 25%).

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con hepatitis C crónica no presentan síntomas o son inespecíficos. El más frecuente es la fatiga. Otros síntomas son: artromialgias, anorexia, pérdida de peso, prurito, depresión y alteraciones cognitivas.

La cirrosis, mientras esté compensada, también puede ser asintomática. La descompensación puede dar lugar a hemorragia digestiva por várices esofágicas, ascitis o encefalopatía.

Los niveles de transaminasas aparecen ligeramente elevados en la mayoría de los pacientes y en valores normales en un tercio de los infectados.

Las manifestaciones extrahepáticas pueden aparecer en cualquier

momento de la evolución de la infección independientemente del grado de fibrosis hepática. La infección por el VHC tiene demostrada relación con el desarrollo de crioglobulinemia y por ende, con el compromiso que esta puede determinar en la piel, el riñón y los ojos. La glomerulonefritis membranoproliferativa es una causa de insuficiencia renal frecuentemente vinculada a la infección por VHC al igual que la porfiria cutánea tarda y el linfoma no Hodgkin (este último más frecuente en los mayores de 60 años). El VHC es un factor de riesgo para el desarrollo de una diabetes tipo 2 y enfermedad vascular.

Vías de transmisión del VHC

El VHC se transmite principalmente vía parenteral mediante la exposición percutánea a sangre infectada.

Transmisión en UDIV. Constituyen el grupo con mayor riesgo de infección. La transmisión ocurre al compartir agujas o materiales auxiliares de inyección.

Transmisión relacionada con la atención de salud. Se asocia a las prácticas de inyección poco seguras y a técnicas como la diálisis renal, las intervenciones quirúrgicas y la atención dental debido al incumplimiento de normas estándar de esterilización e higiene así como a las transfusiones de sangre, hemoderivados y trasplante de órganos en la era previa a la realización de tamizaje.

Transmisión sexual. Es generalmente ineficiente excepto cuando la exposición potencial es a través del coito anal receptivo. La transmisión se da con poca frecuencia en las parejas monógamas heterosexuales, sin embargo, es más frecuente en los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres, particularmente en VIH positivos.

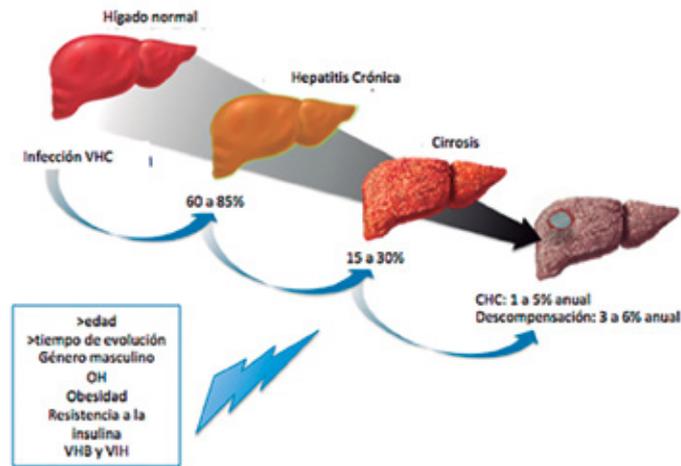
Los factores que aumentan el riesgo de transmisión sexual son el alto grado de viremia de la fuente, las relaciones sexuales con múltiples parejas, la infección por VIH y otras infecciones de transmisión sexual y cualquier práctica que pueda alterar las membranas mucosas (por ejemplo, el uso de puños o juguetes sexuales).

Transmisión materno infantil. Ocurre en el 5 % de las embarazadas con infección crónica por VHC y en el 10 % en las coinfectadas por VIH. La carga viral elevada se asocia a un aumento de riesgo de transmisión. La transmisión ocurre fundamentalmente en el periodo preparto (intrauterina) y periparto; es mínima en el posparto. No existe evidencia de transmisión por la leche materna.

Otros modos de transmisión. Incluyen la transmisión mediante otras técnicas percutáneas realizadas en condiciones sanitarias deficientes como el tatuaje y las perforaciones ornamentales (*piercing*), el uso de drogas esnifadas por compartir pajitas intranasales u otros equipos para inhalar, el contagio intrafamiliar por compartir artículos de cuidado personal que pueden haber estado expuestos a la sangre de otra persona y las lesiones por pinchazos accidentales con agujas en profesionales de la atención de salud.

FIGURA 2.

Historia natural de la infección por el VHC. Tomado y modificado de Lingala.



Flecha: factores aceleradores de la progresión.



PRUEBAS DE DETECCIÓN DE VHC



¿A quiénes realizar las pruebas de detección de VHC?

1. Adultos, adolescentes y niños con sospecha clínica de hepatitis crónica (síntomas, signos y/o marcadores analíticos de una hepatopatía existente como la cirrosis o el CHC, incluidas las anomalías en la función hepática o la ecografía).
2. Personas que forman parte de los grupos poblacionales más afectados por la infección por VHC:
 - los que forman parte de una población con una seroprevalencia elevada: migrantes procedentes de países con endemicidad intermedia/alta
 - los que tienen comportamientos de riesgo para la infección por VHC: UDIV (incluyendo los que lo hicieron solo una vez), usuarios de drogas intranasales, gays, hombres que tienen sexo con hombres, mujeres trans y trabajadores sexuales
 - los que tienen antecedentes de exposiciones de riesgo para la infección por VHC: personas en hemodiálisis, receptores de transfusiones de sangre o derivados sanguíneos o trasplantados de órgano sólido antes del año 1995, personas con antecedentes de cirugía, procedimientos invasivos, intervenciones médicas u odontológicas antes de la utilización de material de inyección de un solo uso (1980), trabajadores tras una exposición accidental con material biológico infectado o posiblemente infectado, personas privadas de libertad y otros entornos cerrados, niños de madres con infección crónica por VHC, convivientes y parejas sexuales de personas infectadas con VHC (si bien el riesgo en parejas heterosexuales monógamas no VIH es bajo menor a 1%) y personas que se realizaron tatuajes o *piercing* o procedimientos con instrumental punzante como acupuntura en sitios no regulados
 - Otras condiciones o circunstancias asociadas a un riesgo incrementado de infección por VHC: personas infectadas por VIH, personas sexualmente activas que van a empezar profilaxis preexposición (PrEP) para el VIH y personas con VHB y otras ITS
3. Embarazadas
4. Donantes de órganos y tejidos
5. Pruebas en la población general. Guías internacionales recomiendan realizarlas al menos una vez en la vida a todos los adultos mayores de 18 años independientemente de la presencia de factores de riesgo. En Uruguay, la guía de ITS del MSP recomienda en control en salud al menos una vez en la vida en mayores de 50 años. Dada la historia natural de la enfermedad es recomendable adelantarlos a los 40 años para evitar realizar el diagnóstico en estadios más avanzados de fibrosis.

El testeo debe repetirse periódicamente en aquellas personas que mantengan las actividades, exposiciones o condiciones o circunstancias asociadas a un riesgo incrementado de VHC.

El testeo debe ser anual en UDIV, hombres VIH que tienen sexo con hombres sin protección y hombres que tienen sexo con hombres en PrEP.

RECOMENDACIONES

- *El testeo se recomienda en todas las personas con sospecha de infección tanto aguda como crónica por VHC, en poblaciones de riesgo y en donantes de sangre, semen u órganos.*
 - *El testeo en población general se recomienda al menos una vez en la vida en mayores de 40 años.*
-

¿Cómo se realiza el diagnóstico de VHC?

Las pruebas de detección del VHC pueden ser indirectas, que ponen de manifiesto anticuerpos frente al VHC que indican exposición al virus pero no pueden diferenciar infección actual o resuelta, y directas, que detectan componentes del virus y su positividad y es expresión de infección activa.

El tamizaje de la infección crónica por VHC (en adultos y niños mayores de 18 meses) se basa en la detección de anticuerpos específicos anti VHC. Estos se detectan en sangre periférica entre las 3 y 6 semanas del inicio de la infección (promedio 68 días) y permanecen de por vida. La detección de anti VHC se realiza mediante una prueba de enzimoimmunoensayo de laboratorio o de una prueba POC. Estas últimas proporcionan una herramienta para la detección comunitaria y brindan la oportunidad de reducir la cascada de atención.

Una prueba reactiva de anticuerpos contra el VHC indica uno de los tres escenarios: infección activa, infección pasada que se ha resuelto o una prueba falsa positiva. Para determinar a cuál de dichos escenarios corresponde se debe investigar la actividad viral por medio de la biología molecular o del antígeno.

La técnica de PCR cualitativa es la más sensible para confirmar la infección activa por VHC. Detecta ARN viral 2-3 semanas después de producirse la infección. Se recomienda un método

sensible con un límite inferior de 15 UI/ml. Cuando un método sensible no está disponible, un método con un límite de detección mayor a 1000 UI/ml puede utilizarse para aumentar el acceso al diagnóstico y consiguiente tratamiento. La detección cuantitativa del ARN del VHC (carga viral) no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad hepática ni la velocidad de progresión a la fibrosis, por lo cual es prescindible y no es un requisito para la autorización del tratamiento.

La determinación del genotipo es prescindible dada la existencia de regímenes pangenotípicos y tampoco es un requisito en la normativa del FNR.

Las pruebas de detección de antígeno de VHC solo o combinadas de antígeno-anticuerpo de cuarta generación son altamente sensibles y acortan el período de ventana serológica a una media de 26,8 días. La detección del antígeno del core del VHC cuando el análisis tiene una sensibilidad clínica comparable al PCR, puede considerarse una opción.

Para la evaluación de la respuesta al tratamiento del VHC debe usarse una PCR cuali o cuantitativa del ARN del VHC a las 12 o 24 semanas después de la finalización del mismo. Su negatividad indica respuesta virológica sostenida [RVS12 o RVS24] y equivale a curación. Las pruebas serológicas no deben reiterarse ya que persisten positivas.

Un resultado anti VHC positivo con ARN

negativo puede deberse a infección resuelta o a un falso positivo de la determinación. Estas personas deben ser informadas de que no presentan evidencia de infección actual y que no están protegidas del riesgo de reinfección. Habitualmente no son necesarios otros exámenes adicionales excepto que haya un alto índice de sospecha por la presencia de conductas de riesgo, evidencia clínica de enfermedad por VHC o por exposición en los 6 meses previos, debiéndose reiterar el ARN del VHC en un periodo de 6 meses.

Tras un resultado negativo en una prueba serológica en personas que tuvieron exposición al VHC en los 6 meses previos, se recomienda reiterar la prueba serológica a los 6 meses o realizar una determinación de ARN de VHC, ya que pueden encontrarse en el periodo ventana del anti VHC. La prueba de ARN también puede ser considerada en personas inmunocomprometidas (infección por VIH, tratamientos inmunosupresores, pacientes en diálisis)

con pruebas serológicas negativas ya que su sensibilidad a los test serológicos es menor. Asimismo, pueden utilizarse las pruebas de ARN para el diagnóstico precoz de infección perinatal a partir de los 2 meses (la presencia de anti VHC previo a los 18 meses no es marcador de infección del niño ya que existe pasaje de anticuerpos maternos transplacentarios que pueden persistir en la sangre del niño).

En personas con riesgo de reinfección luego de la curación espontánea o por tratamiento se recomienda el testeo periódico con ARN VHC cada 6 meses o anual.

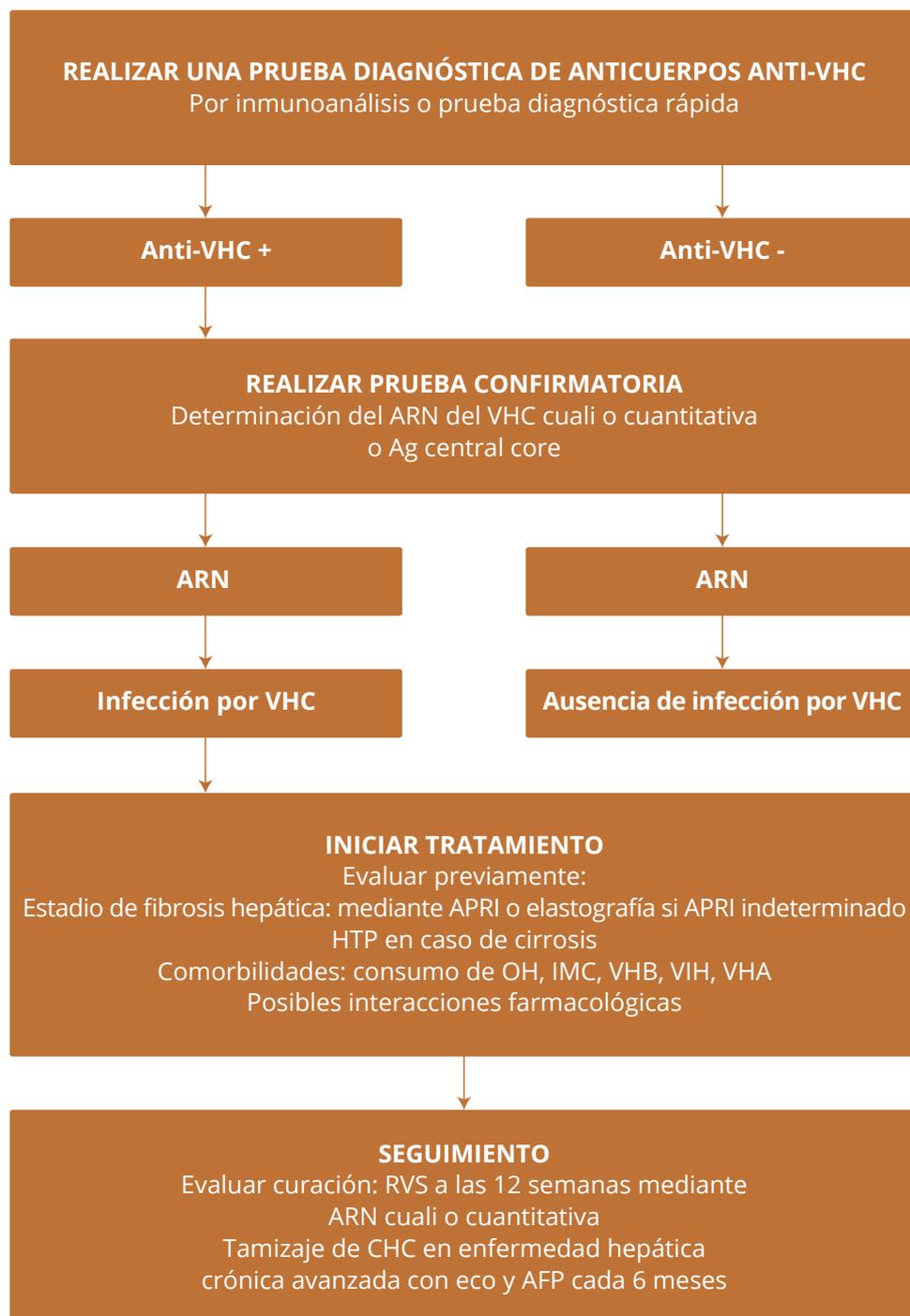
Todo persona con infección crónica confirmada por VHC debe ser derivado a hepatólogo, gastroenterólogo o infectólogo para realizar estadificación del daño hepático y recibir tratamiento antiviral (**Algoritmo 2**). Debe recibir consejería respecto a intervenciones destinadas a reducir la progresión del daño hepático y reducir la transmisión.

RECOMENDACIONES

- *El tamizaje de la infección por VHC se realiza con la determinación serológica del anticuerpo anti VHC mediante prueba de inmunoensayo de laboratorio o bajo el formato de POC.*
 - *El anti VHC positivo es marcador de infección actual o pasada por lo que debe solicitarse una prueba de PCR cuali o cuantitativa para la detección del ARN del VHC que confirme la infección virémica. De no estar disponible la determinación del antígeno central del core es una opción para confirmar infección actual.*
 - *Todo paciente con infección confirmada debe ser derivado a hepatólogo, gastroenterólogo o infectólogo para estadificación y tratamiento.*
 - *Las pruebas de determinación del ARN VHC se recomiendan además para: diagnóstico precoz de la infección aguda, diagnóstico de infección crónica en personas inmunosuprimidas, control de respuesta al tratamiento y diagnóstico de reinfección.*
-

ALGORITMO 2.

Diagnóstico y tratamiento de la infección por VHC.



PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES POR VHB Y VHC



El enfoque integral en la prevención de las hepatitis virales incluye un conjunto de medidas sanitarias destinadas a evitar la transmisión viral.

La profilaxis primaria incluye:

- Acciones de sensibilización y concientización dirigidas a la población general y en particular a poblaciones en riesgo y convivientes de infectados.
- Promoción de prácticas de sexo seguro: uso de método de barrera (preservativo de uso externo o de uso interno) en caso de relaciones de riesgo: hombres que tienen sexo con hombres y heterosexuales con múltiples parejas.
- Medidas para el abordaje del consumo problemático de drogas que incluyan estrategias de reducción de daño.
- Promoción de bioseguridad en la realización de tatuajes, *piercing* y acupuntura.
- Medidas de profilaxis de la transmisión materno-fetal.
- Estrategias para garantizar la seguridad de los derivados sanguíneos, trasplante de órganos y prácticas de inyección seguras en el ámbito hospitalario.
- Medidas de bioseguridad en personal

sanitario: cumplimiento adecuado de las precauciones estándar durante los procedimientos clínicos y de laboratorio que incluyen desde la adecuada higiene de manos hasta el uso de guantes y sobretúnica al estar en contacto con sangre y fluidos corporales, así como el adecuado manejo de los elementos cortopunzantes, la limpieza y desinfección ambiental. El Decreto N° 586/009 establece las normas aplicables a la gestión de residuos hospitalarios desde su generación hasta la disposición final de manera segura.

- La inmunización activa y pasiva contra el VHB. No existe inmunización activa ni pasiva para VHC.

La profilaxis secundaria y terciaria se basa en realizar un diagnóstico precoz lo que permite que las personas infectadas adopten medidas para prevenir la transmisión de la enfermedad y accedan a un tratamiento oportuno con el consiguiente impacto en la progresión de la enfermedad y también disminución de la transmisibilidad.

Vacuna anti VHB

En Uruguay la vacuna recombinante anti hepatitis B integra desde el año 1999 el carné esquema de vacunación incluida en la vacuna pentavalente administrada a los 2, 4, 6 y 15 meses de edad y fue administrada a los adolescentes de 12 años en forma aislada del año 2000 a 2011. En adultos es obligatoria:

- Desde el año 2005 para el personal de salud (para el ingreso laboral Decreto N° 317/005)
- Desde el año 2010 para policía ejecutiva y bomberos
- Desde el año 2014 se amplió esta indicación a otros grupos de riesgo:
 - Personal que trabaja en: trabajo sexual, manipulación de residuos, realización de tatuajes, tareas con manejo de muestras biológicas, necrópolis y salvavidas
 - Estudiantes de carreras de la salud
 - Usuarios de drogas intravenosas
 - Contactos domiciliarios y sexuales de personas con infección crónica por el VHB.
- Desde el año 2016 para el personal que trabaja en establecimientos para cuidados a personas mayores

Otras personas en la que está recomendado el tamizaje para VHB y la vacunación en caso de serología negativa son: varones gays, hombres que tienen sexo con hombres, transexuales, personas privadas de libertad, coinfectados con VIH y/o VHC, personas con hepatopatías crónicas, diabéticos insulino-requirientes, enfermedad renal crónica y dializados, enfermedades hemato-oncológicas, trasplantados de progenitores hematopoyéticos y órgano sólido y pacientes que utilizan medicamentos biológicos o inmunosupresores.

La administración es intramuscular (deltoides). El esquema es de 3 dosis (20 ug/dosis) a los 0, 1 y 6 meses. Esquema de 3 dosis a doble dosis (40 ug/día) a los 0, 1 y 6 meses se recomienda en trasplantados de órganos sólidos. Esquema de 4 dosis a doble dosis (40 ug/dosis) a los 0, 1, 2 y 6 se recomienda en el subgrupo de pacientes en diálisis que no se vacunaron previo al inicio de la misma.

Indicaciones de medición de títulos de anticuerpos y revacunación

La seroconversión luego de la vacuna es de 85-95 % y tiene una alta eficacia para prevenir la infección. Se recomienda la determinación de Anti HBs a los 1-3 meses de la última dosis de la vacuna en personal de salud con alto riesgo de exposición a sangre u otros fluidos corporales (personal de enfermería, de laboratorio, de diálisis o de block quirúrgico). En quienes se hayan vacunado en el primer año de vida deben determinarse los Anti HBs previo al comienzo de la actividad laboral.

La presencia de niveles de anticuerpos protectores (> 10 mUI/ml) en una medición en inmunocompetentes se considera presencia de inmunidad y salvo ante el desarrollo de inmunosupresión o recibir tratamiento inmunosupresor, esa persona se considera inmunizada. La duración de la inmunidad está establecida en más de 25 a 30 años y las personas que respondieron a la vacunación mantienen una potente respuesta de la inmunidad por células memoria B y T de forma que

ante eventuales nuevas exposiciones evita la ocurrencia de infecciones sintomáticas. Si el valor de anticuerpos es menor de 10 mUI/ml se recomienda repetir otro esquema con 3 dosis y posteriormente realizar un nuevo control serológico. Si aun así no se llega al nivel mínimo de protección, lo que ocurre en 4-5% de las personas, no se repetirán nuevas dosis y estos trabajadores deberán extremar las precauciones para evitar el contagio.

Dado el mayor riesgo de exposición se recomienda también el testeo de anti HBs y revacunación si título menor a 10 mUI/ml en trabajadores sexuales.

Otras poblaciones en las que está recomendada la determinación debido a la menor eficacia de la vacuna en ellas son los trasplantados de progenitores hematopoyéticos y órganos sólidos, pacientes en diálisis, VIH positivos y los que utilizan medicamentos inmunosupresores.

Inmunoglobulina anti VHB (IGHB)

La IGHb se utiliza junto a la vacuna anti VHB como profilaxis post exposición (PPE) en personas susceptibles (no inmunizadas o inmunizadas con Anti HBs <10 U/ml) ante el contacto con una fuente Ag HBs positiva o desconocida. Tanto la primera dosis de la vacuna como la IGHb deben administrarse lo antes posible después de la exposición al VHB: la vacuna dentro de las 24 horas y la IGHb (0.06 mL/kg) idealmente dentro de las 48 h y no más de 7 días posteriores a la exposición. Esto ha demostrado una eficacia de 70 a 90 % para prevenir la infección por el VHB.

La forma de administración de la IGHb puede ser intramuscular, intravenosa o subcutánea (esta última no disponible en Uruguay). En los casos de la presentación intravenosa la infusión no requiere dilución con suero y debe administrarse en no menos de 45 minutos. Deben controlarse los efectos debidos a la perfusión como cefalea, náuseas, hipotensión y taquicardia que de aparecer, determinarán una disminución en la velocidad de infusión. El antecedente de anafilaxia después de recibir cualquier inmunoglobulina constituye una contraindicación para IGHb.

Exposición ocupacional. La sangre es el fluido con mayor capacidad de transmisión de VHB y VHC por lo que se considera la exposición ocupacional

de máximo riesgo cuando se trata de un accidente percutáneo o con exposición a mucosas. En jeringas con volumen residual el VHC tiene una supervivencia prolongada. Por otra parte, se ha descrito la supervivencia de los virus en aproximadamente 7 días a nivel de superficies contaminadas. Los procedimientos médicos incluidos los odontológicos, cirugías, diálisis y los procedimientos alternativos o complementarios de atención de la salud (ej. acupuntura), representan un riesgo si no se cumplen con las medidas adecuadas de control de infecciones.

El riesgo de transmisión del VHB varía con la presencia del Ag HBe de la fuente (subrogante de la replicación viral) siendo de 22 a 31% en positivos y de 1 a 6 % en negativos. El riesgo de infección por VHC después de un pinchazo de aguja varía entre 0.2 y 1.8 %. El riesgo de transmisión del virus de la hepatitis C aumenta significativamente si la fuente tiene una alta carga viral.

De ocurrir un accidente ocupacional se debe notificar y derivar dentro de las primeras seis horas al trabajador al Banco de Seguros del Estado o a los prestadores de salud que le brindan servicios para la asistencia y seguimiento (Ver **Guía nacional para la profilaxis post exposición en la prevención de infecciones transmitidas por sangre y fluidos biológicos ocupacionales y no**

ocupacionales MSP).

Se debe derivar a hepatólogo/gastroenterólogo o infectólogo de la institución de origen a la fuente Ag HBs positivo y VHC positivo para evaluación y tratamiento.

Exposición no ocupacional. La PPE está indicada en el caso de agresión sexual. Debido a que el riesgo de transmisión es bajo, las relaciones sexuales

consensuadas entre adultos en la comunidad no son indicaciones de IGHB. Tampoco son indicación las lesiones por pinchazo de aguja adquiridas en la comunidad.

Otros usos de la IGHB son para prevenir la transmisión al recién nacido de madres Ag HBs positivo junto con vacunación y en el trasplante hepático para evitar la reinfección del injerto.

RECOMENDACIONES

- *La vacuna anti VHB es obligatoria en niños, personal de salud, policía, bomberos, personas que trabajan en ELEPEM, trabajo sexual, manipulación de residuos, realización de tatuajes, manipulación de muestras biológicas, necrópolis y salvavidas, estudiantes de carrera de salud, UDIV, contactos domiciliarios y sexuales de personas con infección crónica por VHB y se recomienda en personas con factores de riesgo o condiciones asociadas a un mayor impacto de la infección por VHB (ver texto).*
- *Se recomienda un esquema de 3 dosis de 20 ug a los 0, 1 y 6 meses excepto en trasplantados de órganos sólidos que se recomienda un esquema de 3 dosis a doble dosis (40 ug/día) y en pacientes en diálisis esquema de 4 dosis a doble dosis a los 0, 1, 2 y 6.*
- *Se recomienda medición de Anti HBs y revacunación en caso de títulos menores a 10 UI/ml en personal de salud con riesgo de exposición a sangre, personas que se dedican al trabajo sexual, trasplantados, personas en diálisis, personas con VIH y bajo tratamiento inmunosupresor.*
- *Se recomienda la IGHB junto a la vacuna anti VHB en personas susceptibles (no inmunizadas o inmunizadas con Anti HBs <10 UI/ml) ante una exposición percutánea o mucosa con fluido biológico de riesgo con una fuente Ag HBs positiva o desconocida de alto riesgo y en recién nacidos de madres Ag HBs positivas.*
- *De ocurrir una exposición ocupacional se debe notificar y derivar dentro de las primeras seis horas al trabajador al Banco de Seguros del Estado o a los prestadores de salud que le brindan servicios para la asistencia y seguimiento.*

EL ROL DE LOS EQUIPOS DE SALUD DEL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN



La Ley N° 18211 de creación del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS) promulgada en el año 2007 establece en su artículo 34 que *“tendrá como estrategia la Atención Primaria de Salud (APS) y priorizará el primer nivel de atención (PNA)”*. La atención a la salud de las personas deberá contemplar los atributos de dicha estrategia, a saber: longitudinalidad de la atención, coordinación de servicios (articulación con el segundo y tercer nivel a través de los mecanismos de referencia y contrarreferencia), integralidad de la atención y accesibilidad.

En el marco de este enfoque el rol de los equipos de salud del PNA respecto a los pacientes con hepatitis B y C consiste en la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad, la detección precoz, el sistema de referencia y contrarreferencia y el seguimiento centrado en el paciente y su familia apostando a fortalecer la adherencia terapéutica.

Promoción de la salud y prevención de la hepatitis B y C

Tiene como objetivo fortalecer comportamientos individuales y colectivos saludables tendientes a evitar la transmisión viral y la progresión de la enfermedad. Abarca desde la educación para la salud que trasciende los espacios de los servicios de salud y se extiende a las instituciones donde las personas se educan, recrean y trabajan y el fortalecimiento de los siguientes aspectos:

1. Atención prenatal accesible, oportuna, completa e integral.
 2. Control periódico de salud del niño.
 3. Promoción y supervisión de la vacunación en niños según el certificado esquema de vacunación nacional y en adultos de acuerdo a normas de vacunación en poblaciones especiales: vacuna anti VHA a los personas con VHB/VHC, vacuna anti VHB en las personas con VHC y en las parejas sexuales y convivientes de personas con VHB. Medición de anticuerpos y eventual revacunación en los casos indicados (ver capítulo profilaxis).
 4. Asesorar sobre medidas de prevención de la transmisión horizontal a infectados:
 - Promoción de una sexualidad segura: uso de método de barrera (preservativo de uso externo o de uso interno) en caso de relaciones de riesgo: hombres que tienen sexo con hombres, heterosexuales con múltiples parejas. En parejas monógamas en caso de hepatitis B mientras se completa la vacunación y en caso de hepatitis C no se recomienda excepto en la infección aguda.
 - No compartir utensilios de aseo/higiene personal o cualquier objeto personal potencialmente contaminado con sangre (cepillos de dientes u otros objetos cortantes)
 - No compartir agujas ni equipos de monitoreo de glucosa
 - Cubrir cortes y rasguños
 - Limpiar manchas de sangre con hipoclorito de sodio.
5. Promoción de comportamientos saludables para evitar la progresión de la enfermedad hepática: evitar el consumo de alcohol y de otras drogas, evitar el sedentarismo, hábitos de alimentación saludables, abordaje integral de la obesidad.
 6. Atención a la complejidad del fenómeno del consumo de drogas. Incluye intervenciones comunitarias e interinstitucionales individuales, grupales, familiares y multifamiliares que promueven pautas de crianza continentales y sin violencia, construcción de proyectos de vida, uso saludable del tiempo ocioso, fortalecimiento de la red social,

disminución de la accesibilidad a las drogas, estrategias de reducción de daño. En usuarios de drogas inhaladas se debe aconsejar no compartir implementos de esnifar, en UDIV evitar reutilizar o compartir jeringas,

agujas, agua, algodón y otros equipos de preparación, limpiar el sitio de inyección con un nuevo hisopo de alcohol y desechar jeringas y agujas en un recipiente seguro a prueba de pinchazos.

DetECCIÓN PRECOZ DE LA HEPATITIS B Y C

La detección temprana permite brindar la atención y el tratamiento con la consiguiente reducción del riesgo de cirrosis, CHC y muerte tanto hepática como de otras causas. Asimismo,

permite la vinculación con intervenciones para reducir la transmisión por medio del asesoramiento y abordaje de los comportamientos de riesgo y de la vacunación contra la hepatitis B.

SISTEMA DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Hepatitis B

En la hepatitis aguda B sin coagulopatía ni encefalopatía hepática, en pacientes que no presenten comorbilidades ni factores de mal pronóstico, el seguimiento puede realizarse en forma ambulatoria en el centro de salud del PNA. El tratamiento consiste principalmente en el seguimiento clínico y analítico con funcional y enzimograma hepático y TP e INR.

Aquellos pacientes con hepatitis aguda con factores que pueden asociarse con una peor evolución (pacientes

inmunodeprimidos, coinfectados con VHC o VIH, enfermedad hepática preexistente, adultos mayores) deben ser vistos en conjunto con hepatólogos, gastroenterólogos, o infectólogos para su seguimiento en función de la disponibilidad de recursos locales.

Todos aquellos que presenten al inicio o en la evolución criterios de una hepatitis aguda grave (TP <a 50% ó INR >1.5) o fulminante (encefalopatía) deben ser derivados al servicio de emergencia del tercer nivel de atención y, en caso de hepatitis fulminante, contactar al centro

de trasplante. Es importante destacar que si bien es infrecuente la forma de presentación de la infección aguda por VHB como hepatitis fulminante, la hepatitis B constituye la primera causa de hepatitis fulminante en Uruguay y el mayor tiempo de derivación se ha asociado a un aumento de la mortalidad. La valoración de la adherencia a los controles e indicaciones puede ser otro factor determinante de derivación e ingreso, incluso en pacientes con presentaciones de hepatitis aguda no grave.

Los pacientes con infección crónica por VHB deben ser derivados a hepatólogos, gastroenterólogos o infectólogos para evaluación, que incluye la estadificación de la severidad de la enfermedad hepática, el estadio de la infección crónica y la indicación o no de tratamiento. El seguimiento de estos pacientes debe realizarse en conjunto y en coordinación con dichos especialistas en forma periódica, clínico

y analítico, para detectar precozmente la progresión de la enfermedad hepática, tamizaje de CHC y evaluar efectividad y efectos secundarios del tratamiento. Es importante definir en cada escenario de acuerdo a los recursos disponibles, cuál examen es posible solicitar desde el PNA y evitar duplicación de gastos y esfuerzos.

Hepatitis C

Tanto en la infección aguda como en la crónica se recomienda la derivación al hepatólogo, gastroenterólogo o infectólogo para estadificación y tratamiento.

Es importante destacar que en otros países el tratamiento de los pacientes sin fibrosis avanzada ni comorbilidades se lleva a cabo por personal de salud no especializado en el PNA, lo cual constituye una estrategia propuesta por la OMS para reducir pérdidas en el seguimiento y aplicar tratamientos a mayor escala.

Seguimiento centrado en las personas y sus familias La importancia de la adherencia terapéutica

Se entiende como adherencia terapéutica el grado en que el comportamiento de una persona corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria. Está influenciada por múltiples factores que

se deben tener presentes para poder lograr una adecuada adherencia, a saber: relacionados con el paciente (socioeconómicos, culturales, deterioro cognitivo o consumo problemático de sustancias, entre otros), con la

enfermedad (carácter estigmatizante), con el tratamiento (duración, efectos adversos) y con los servicios de salud (accesibilidad). La cronicidad de la hepatitis B y C y sus consecuencias (controles periódicos, tratamientos prolongados, citas con varios especialistas, entre otras) sitúa al médico del PNA en un rol fundamental para acompañar cada etapa de la enfermedad y establecer un vínculo fluido con los otros especialistas.

RECOMENDACIONES

- *Verificar en el carné de control del embarazo de la madre si se realizó tamizaje para hepatitis B y resultado.*
- *Fortalecer la conexión con el área de salud que corresponda para conocer detalles de profilaxis durante el embarazo y al nacimiento.*
- *Promover la lactancia.*
- *Supervisar el cumplimiento del carné esquema de vacunación.*
- *Supervisar el estado de vacunación de otros niños en el hogar y otros contactos intradomiciliarios.*
- *Asesorar sobre medidas de prevención de la transmisión horizontal: vacunación anti VHB en las parejas sexuales y convivientes de personas con VHB, uso de método de barrera en caso de relaciones de riesgo, no compartir utensilios de higiene personal, cubrir heridas cortantes y uso de guantes e hipoclorito de sodio para limpiar manchas de sangre.*
- *Promover comportamientos saludables: evitar el consumo de alcohol y de otras drogas, evitar el sedentarismo, hábitos de alimentación saludables*
- *Derivar a hijos de madres Ag HBs positivo para consulta con hepatólogo, gastroenterólogo o infectólogo pediatra a los 6 meses de vida.*
- *El testeo para VHB y VHC se recomienda en todas las personas con sospecha de infección tanto aguda como crónica, en poblaciones de riesgo y en población general al menos una vez en la vida (ver capítulo de tamizaje)*
- *Los pacientes que presenten criterios de una hepatitis aguda grave (TP <a 50% o INR>1.5) o fulminante (encefalopatía) o tengan factores de riesgo para mala evolución o no adherencia deben ser derivados al servicio de emergencia del tercer nivel de atención; en caso de hepatitis fulminante contactarse al centro de trasplante.*
- *Todos los pacientes en los que se detecte una hepatitis C deben ser derivados a hepatólogo, gastroenterólogo o infectólogo para evaluación y tratamiento*
- *Los hijos de madres con hepatitis B o C deben ser derivados a hepatólogo gastroenterólogo/infectólogo pediatra a los 6 meses de vida.*

ROL DE ENFERMERÍA EN LA ATENCIÓN DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS VIRALES



La actividad de enfermería se desarrollará en las diferentes etapas de la enfermedad (diagnóstico, evaluación previa al tratamiento y seguimiento de la enfermedad). Entre sus actuaciones se incluye:

- Colaborar en el tamizaje de la infección en la población de riesgo
- Educar a la población de riesgo y a los pacientes infectados y sus convivientes sobre las medidas para reducir la transmisión y retrasar la progresión de la enfermedad
- Seguimiento y promoción de la adherencia al tratamiento e información y monitorización sobre reacciones adversas a los mismos
- Promover el acceso a la vacunación contra la hepatitis B y A
- Coordinación entre diferentes centros en caso de que el paciente sea derivado o del interior actuando como enlace.

HEPATITIS B Y C EN LA ATENCIÓN ODONTOLÓGICA



Las hepatitis virales B y C se transmiten por vía parenteral. Las lesiones ocurridas por vía percutánea durante procedimientos odontológicos constituyen vías de transmisión tanto del paciente al profesional, como del profesional al paciente.

Desde 1978 la Asociación Dental Americana trabaja con prioridad el tema y el CDC de Atlanta desde 1986 protocoliza normas de prevención o bioseguridad en el cuidado o atención odontológica de los usuarios que deben ser conocidas tanto por el profesional odontológico como por el resto de su equipo (higienista, asistente dental, personal de limpieza y administrativo, así como por el personal para técnico como laboratorio dental que participan de la atención).

El personal odontológico debe estar vacunado para VHB y realizarse testeo para VHC. El caso de que el profesional sea portador de una infección por VHC o VHB no impide la práctica clínica y es el control y tratamiento específico junto con las medidas de bioseguridad generales la principal medida para evitar la transmisión.

Se destaca el rol del odontólogo en la educación sobre no compartir utensilios de uso personal de higiene bucal y otros, en el caso de sangrado, limpieza con abundante enjuague del lavabo, lavado de manos frecuentes, controles odontológicos periódicos, en caso de tener diagnóstico de patologías infecciosas como hepatitis y VIH, extremar cuidados de la piel y anticipar en caso de consulta al equipo de salud.

**POBLACIONES ESPECIALES
COINFECCIÓN VHB- VIH,
COINFECCIÓN VHC – VIH**



Las personas que presentan coinfección por virus de hepatitis y VIH progresan con mayor frecuencia y rapidez a la fibrosis hepática y presentan mayor riesgo de CHC que aquellas VIH negativas. A su vez, la cirrosis y el CHC representan una causa de muerte con proporción cada vez mayor entre las personas VIH positivas.

El VIH, el VHB y el VHC comparten vías de transmisión y por tanto, grupos de riesgo. Las coinfecciones más frecuentemente se dan en los hombres que tienen sexo con hombres, las mujeres trans y en UDIV.

La tasa de infección por VHB y VHC en las personas VIH positivas son más altas que en la población general (5 al 20 % para VHB y 2 al 15 % para VHC). En Uruguay, datos de una cohorte de pacientes VIH positivos en seguimiento por la Cátedra de Enfermedades Infecciosas mostró un 1,4 % de infección crónica por VHB y un 6,2 % por VHC.

RECOMENDACIONES

- *En las personas VIH positivas se recomienda determinar Ag HBs, Anti HBs y Anti HBc. En caso de Anti HBc aislado determinar ADN de VHB para despistar una infección oculta.*
 - *En las personas VIH positivas se recomienda realizar anti VHC. En los que resulte no reactivo se solicitará periódicamente. Un resultado reactivo debe ir seguido de la determinación del ARN VHC.*
 - *En las personas VIH susceptibles al VHB (con serología no reactiva) se recomienda la vacunación contra el VHB con el esquema habitual. Se recomienda cuantificar los niveles de anti HBs entre 1 a 3 meses de la última dosis y si es <10 mUI/ml, revacunar. Si se mantiene por debajo de dicho nivel se sugiere control anual con serología de VHB y se debe valorar la posibilidad de incluir TDF/TAF como parte de la TARV.*
 - *A todos los pacientes con coinfección con virus de las hepatitis y VIH es necesario realizar IgG de VHA y en caso de ser negativa, se debe realizar la vacunación contra VHA.*
 - *Para las personas coinfectadas VHB-VIH se recomienda tratamiento que incluya antirretrovirales análogos de nucleósidos de la transcriptasa reversa activos contra ambos virus.*
 - *En todas las personas con coinfección VHC-VIH se debe realizar tratamiento de la infección por VHC con antivirales AAD, de preferencia una vez alcanzada la indetectabilidad del VIH bajo TARV.*
 - *En las personas con VIH coinfectadas con hepatitis virales debe valorarse el grado de afectación hepática y la presencia de otras enfermedades hepáticas asociadas. Los pacientes con fibrosis significativa y/u otras comorbilidades hepáticas se sugiere el seguimiento conjunto con hepatólogo/gastroenterólogo.*
 - *En las personas con coinfección VHB-VHC-VIH y fibrosis avanzada/cirrosis debe realizarse tamizaje de CHC al igual que en las personas VIH negativas.*
 - *Las personas con CHC o cirrosis descompensada con recuento $CD4 > 100$ cel/ μ L y con posibilidades de TARV eficaz y duradero deben ser derivadas para valoración para trasplante hepático.*
-

HEPATITIS VIRALES EN EL EMBARAZO Y LACTANCIA



Embarazo y lactancia en la hepatitis B

Idealmente esta infección debería formar parte de la evaluación preconcepcional cuando existe esa posibilidad. En el resto de los casos el reconocimiento de la infección por VHB debe realizarse durante el embarazo y es esencial para implementar medidas preventivas de la transmisión del virus al recién nacido. En nuestro país la investigación del Ag HBs es obligatoria en el tercer trimestre del embarazo (≥ 29 semanas).

Existen tres vías posibles de infección del neonato de madre con infección replicativa por VHB: intrauterina (transplacentaria), intraparto y postparto. La vía intraparto se reconoce como la ruta más importante de transmisión de esta infección vinculada a la exposición del recién nacido a fluidos o sangre materna que contienen VHB durante el proceso del nacimiento. La tercera vía hace referencia al estrecho contacto entre la madre y el recién nacido en las primeras horas o días de vida y las eventuales posibilidades de contacto con fluidos o sangre con VHB. Esta vía pierde relevancia frente a las otras en los casos de inmunización activa y pasiva precoz del neonato.

No existe una respuesta certera al eventual efecto de la infección en el desarrollo de complicaciones del embarazo. Algunos estudios no encuentran relación con complicaciones

materno/fetales mientras que otros demuestran un mayor riesgo de aborto, parto de pre término, estado hipertensivo, distress fetal y macrosomía.

Ante un resultado del Ag HBs reactivo durante el embarazo debe procederse a evaluar la situación serológica, bioquímica y hepática como en cualquier otro paciente al que se le realiza este diagnóstico por primera vez y debe hacerse el diagnóstico de la fase de la infección en que se encuentra (ver capítulo de historia natural). La mujer embarazada puede tener una enfermedad hepática avanzada vinculada a la infección que justifique en sí misma el tratamiento a la brevedad.

La inmunización pasiva y activa contra el VHB al neonato inmediatamente al nacimiento reduce significativamente la tasa de infección en recién nacidos de madres con VHB replicativo. Sin embargo, cerca de un 10% de estos niños puede resultar infectado probablemente vinculado a la transmisión intrauterina.

El inicio de Tenofovir durante el embarazo con el objetivo de disminuir/negativizar la carga viral antes del parto tiene una alta eficacia para prevenir la infección del recién nacido en madres con una carga viral superior a 200.000 UI/ml.

En los casos de tratamiento antiviral

exclusivamente profiláctico, la duración no está bien definida pudiendo suspenderse inmediatamente después del nacimiento o prolongarse hasta 12 semanas posparto. La ventaja de prolongarlo es que puede prevenir reactivaciones que tienen mayor frecuencia en dicho período.

No hay información científica contundente para la recomendación de optar por una vía de parto vaginal o una

cesárea electiva.

Aunque el Ag HBs se detecta en la leche materna, varios estudios avalan que la lactancia es segura. También se ha reportado la presencia de Tenofovir en la leche materna en cantidad clínica insignificante y no se han observado problemas en lactantes cuyas madres lo toman por lo que se considera seguro durante la lactancia.

RECOMENDACIONES

- *Realizar tamizaje con Ag HBs en el embarazo.*
- *En caso de Ag HBs reactivo debe completarse la serología de la infección por VHB (Anti HBc, Ag HBe, Anti HBe), realizar ADN de VHB y derivar a la brevedad a hepatólogo/gastroenterólogo o infectólogo.*
- *Ante una embarazada con infección replicativa (Ag HBe positivo o ADN de VHB superior a 200.000 U/ml) debe considerarse el inicio de Tenofovir en la semana 24 a 28 del embarazo.*
- *Deben evitarse en lo posible los estudios de diagnóstico prenatal invasivos particularmente en mujeres con carga viral elevada y el monitoreo fetal interno intraparto.*
- *La infección por VHB no determina la vía de finalización del embarazo.*
- *La lactancia materna no está contraindicada en madres con hepatitis B no tratadas o tratadas con Tenofovir.*
- *El recién nacido de madre AgHBs positivo o con serología desconocida debe recibir inmunización pasiva y activa en las primeras 12 horas del nacimiento.*
- *En el caso de inicio de Tenofovir exclusivamente profiláctico puede suspenderse al nacimiento o prolongarse hasta 12 semanas después del parto.*

Embarazo y lactancia en la hepatitis C

El testeo de la infección por VHC debería realizarse en todas las mujeres en edad reproductiva lo que permitiría la identificación y tratamiento de las infectadas antes del embarazo con la consecuente eliminación del riesgo de transmisión en una futura concepción. En el resto de los casos el embarazo representa una oportunidad para identificar y vincular a la atención a las mujeres infectadas y permite el adecuado tamizaje, seguimiento y tratamiento oportuno de los recién nacidos expuestos.

Guías internacionales recomiendan el testeo de VHC como parte de las rutinas prenatales, independientemente de que tenga o no factores de riesgo, idealmente en el primer control. En nuestro país el tamizaje de VHC no forma parte de las rutinas prenatales.

La infección por VHC tiene un riesgo de hasta 20 veces mayor de colestasis intrahepática del embarazo. El efecto de la infección por VHC sobre otras complicaciones maternas es más controvertido, aunque se ha reportado un aumento en las tasas de diabetes gestacional, hemorragia antes o post parto, ruptura prematura de membranas, parto pretérmino, retraso del crecimiento intrauterino y óbito.

La transmisión materna infantil ocurre en 5 % de las embarazadas con infección crónica por VHC y en 10 % en las coinfectadas VHC-VIH. La carga viral

elevada se asoció a un aumento de riesgo de transmisión. La transmisión ocurre fundamentalmente en el periodo preparto (intrauterina) y periparto; es mínima en el periodo del pos parto.

Con excepción de la supresión viral del VIH en coinfectadas, ninguna otra medida durante el embarazo o intraparto ha demostrado disminuir el riesgo de transmisión materno infantil, por lo que el diagnóstico preconcepcional es la medida más efectiva. Las mujeres en edad reproductiva deben ser asesoradas sobre el beneficio de tratarse antes del embarazo para disminuir la transmisión materno fetal y del uso de métodos anticonceptivos durante el tratamiento.

En el caso de diagnóstico durante el embarazo, ante la necesidad de requerir diagnóstico prenatal invasivo, se sugiere priorizar amniocentesis vs. biopsia de vellosidades coriales. Durante el trabajo de parto se sugiere evitar maniobras invasivas como el monitoreo fetal invasivo, el uso de fórceps, la episiotomía y la ruptura prolongada de membranas mayor a 6 h dado el potencial aumento del riesgo de transmisión.

Si bien no se han identificado problemas de seguridad con los AAD en modelos animales, su seguridad no ha sido evaluada en ensayos clínicos de gran escala durante el embarazo y lactancia. En humanos, dos estudios pequeños en embarazadas con hepatitis crónica por VHC genotipo 1 que fueron tratadas

con SOF-LDV iniciado entre las 23 y 24 semanas de gestación evidenciaron 100 % de eficacia y ningún evento adverso ni en las gestantes ni en los niños hasta el año de vida post seguimiento. Tampoco se reportaron complicaciones ni malformaciones en embarazos no planificados en mujeres bajo tratamiento con SOF-DCV.

A pesar de la falta de una recomendación el tratamiento puede ser considerado durante el embarazo basado en el riesgo individual de un paciente-discusión-paciente-médico sobre los riesgos y beneficios potenciales y en el ámbito de equipos transdisciplinarios con experiencia en el manejo de estas pacientes. Esto aplicaría fundamentalmente en aquellos escenarios en que no pudiera asegurarse el correcto seguimiento y tratamiento de las mujeres post parto y de los niños a partir de los 3 años. En la última normativa de tratamiento del FNR se considera el embarazo como un criterio a ser discutido en forma individualizada. En caso de embarazo no planificado intratratamiento, la continuación del mismo queda a consideración del médico tratante en discusión con la paciente, analizando los riesgos y beneficios individuales.

La forma de finalización del parto no ha sido asociada al riesgo de transmisión, por lo que la cesárea sólo debe considerarse por indicaciones obstétricas.

La lactancia no está contraindicada en las mujeres con infección por VHC (excepto en la confección con VIH) y debe ser

promovida dado los comprobados beneficios tanto para la madre como para el niño. La leche materna ha demostrado inactivar el VHC mediante una lipasa endógena que destruye la envoltura lipídica del VHC. En casos de lesiones o grietas en los pezones bilaterales parece prudente suspender transitoriamente. Se sugiere en estos casos derivar a asesora de lactancia para mejoría del acople y poder mantener la lactancia una vez cicatrizadas las lesiones.

En cuanto al tratamiento con AAD durante la lactancia, su seguridad no ha sido estudiada. La lactancia presenta contundentes beneficios para el lactante y la madre y está recomendada hasta por lo menos los dos años. Tanto el Sofosbuvir, como el Daclatasvir, el Veltapasvir y el Glecaprevir-pibrentasvir tienen alta adherencia a proteínas plasmáticas por lo que su paso a leche es poco probable. Con base en esto, la Asociación para la Promoción e Investigación Científica y Cultural de la Lactancia Materna (APILAM) en e-lactancia las considera drogas de riesgo bajo para la lactancia y *Drugs and Lactation Database (LactMed)* de la *National Library of Medicine* considera que el uso de Sofosbuvir-daclatasvir no es razón para discontinuar la lactancia. Por tanto, la decisión de iniciar tratamiento durante la lactancia debe ser individualizada en consenso entre médico y paciente.

Antes de iniciar el tratamiento antiviral debe reevaluarse el ARN VHC luego

del parto ya que se ha reportado un clearance espontáneo vinculado al restablecimiento de la inmunidad en el 10 a 25 % de las pacientes.

RECOMENDACIONES

- *Se sugiere el tamizaje con anti VHC en cada embarazo*
 - *En toda paciente con colestasis gravídica debe despistarse infección por VHC*
 - *En caso de anti VHC positivo debe confirmarse la infección con ARN VHC y derivar a hepatólogo/gastroenterólogo o infectólogo*
 - *En las pacientes con infección crónica por VHC deben evitarse en lo posible los procedimientos invasivos (diagnóstico prenatal invasivo, biopsia de vellosidades coriónicas, monitoreo fetal invasivo, rotura prolongada de membranas, fórceps, episiotomía)*
 - *El tratamiento antiviral durante el embarazo por el momento no está recomendado si bien puede ser considerado basado en el riesgo individual. En caso de embarazo accidental intratratamiento, la suspensión o continuación del mismo se discutirá individualmente en conjunto con la paciente sopesando riesgos y beneficios*
 - *La infección por VHC no determina la vía de finalización del parto*
 - *La lactancia no está contraindicada*
 - *Debe realizarse seguimiento de la madre con ARN en el pos parto y de persistir positiva, ofrecer tratamiento*
-

HEPATITIS VIRALES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES



Hepatitis B

Epidemiología. Según estimaciones de la OMS la proporción de niños menores de 5 años con infección crónica por VHB descendió de 5 % en el periodo 1980-2000 a menos del 1% en 2019 vinculado a la expansión de la vacuna a nivel mundial.

En Uruguay se notificaron al departamento de Vigilancia en Salud del MSP en los últimos 8 años, nueve casos en población pediátrica, ninguno en menor de un año.

La vacuna anti VHB es el mejor método de prevención de la infección. En Uruguay en el año 1999 se incorporó la vacuna anti hepatitis B en el esquema de vacunación, incluida en la vacuna pentavalente a los 2-4-6 y 15 meses de vida y en forma aislada a adolescentes a los 12 años. En el año 2011 se suspendió la vacunación a los adolescentes que ya fueron vacunados según el esquema en los primeros meses de vida. Toda persona nacida posterior al año 1987 debería estar inmunizada para VHB, sin embargo, la cobertura nacional para hepatitis B reportada en el año 2018 fue de 91%.

Vías de transmisión. La transmisión perinatal (vertical o madre-hijo) continúa siendo el factor de riesgo más importante para la infección por VHB en el mundo. El riesgo de adquirir la infección por esta vía es de 90 %.

La transmisión horizontal se puede dar en el entorno doméstico, en particular de

niños infectados a niños sanos durante los primeros cinco años de vida o a partir de otros contactos intrafamiliares y cuidadores. Ocurre en particular en zonas donde no está implementada la vacunación.

La transmisión se puede producir también a través de pinchazos, tatuajes, perforaciones y exposición a sangre o líquidos corporales infectados como la saliva, el semen, el flujo vaginal y menstrual.

Historia natural. La infección por VHB puede presentarse asintomática, como enfermedad leve, severa o fulminante. El riesgo de desarrollar infección crónica por VHB es inversamente proporcional a la edad. Ocurre en el 90 n% de los niños infectados en el primer año de vida, 30 % de los niños infectados antes de cumplir 5 años y en menos de 5 % en niños mayores inmunocompetentes.

La infección crónica es habitualmente asintomática y puede evolucionar a la cirrosis y CHC. Estas complicaciones son infrecuentes en la edad pediátrica, 3-5 % y 1-2 % respectivamente. Entre 1-10 % de los niños pueden presentar manifestaciones extrahepáticas: artritis, vasculitis (principalmente panarteritis nodosa), afectación renal (glomerulonefritis membranosa) y acrodermatitis papular de la infancia (síndrome de Gianotti-Crosti).

La probabilidad de seroconversión espontánea de Ag HBe en los niños

infectados por transmisión vertical varía con la edad y es menor de 2 % por año en niños menores de 3 años, 4- 5% luego de esa edad y aumenta en la adolescencia. A los 10-15 años alrededor del 90 % de los niños infectados permanecen con Ag HBe²³.

La eliminación espontánea del Ag HBs es infrecuente (tasa estimada de 0.6 % por año).

Diagnóstico. El diagnóstico se realiza con la detección del Ag HBs en sangre que de mantenerse positivo a los 6 meses, permite realizar diagnóstico de infección crónica.

En los hijos de madres positivas el Ag HBs y el ADN pueden estar presentes de forma transitoria en los primeros meses por lo que las pruebas serológicas en los primeros 6 meses de vida deben interpretarse con precaución. Para reducir el riesgo de resultados falsos positivos se sugiere realizar el Ag HBs a la edad de 6 meses y si es positivo reiterar al año de vida para entonces confirmar infección crónica por VHB.

En pediatría la biopsia hepática continúa siendo el *gold standard* para determinar el grado de inflamación, el estadio de fibrosis y para evaluar la indicación de tratamiento.

Prevención de transmisión madre-hijo. Profilaxis del recién nacido (RN). La guía nacional del MSP de vacunación en situaciones especiales refiere que IGHB está indicada junto con la vacuna al nacimiento en los hijos de madres con Ag HBs positivo o con serología desconocida o realizada más de 18 meses antes del parto. Luego se completa la vacunación de acuerdo con el esquema de vacunación vigente.

Seguimiento del niño. Para identificar los casos de fallo en la profilaxis debe determinarse Ag HBs y Anti HBs luego de 3 meses de completada la vacunación (no antes porque puede existir Ag HBs por pasaje placentario). Los niños no infectados que no respondieron a la vacunación deben ser revacunados porque están en riesgo de transmisión horizontal.

RECOMENDACIONES

- *Derivar a hijos de madres Ag HBs positivo para consulta con gastroenterólogo/ infectólogo pediatra a los 6 meses de vida.*
- *A hijos de madres Ag HBs positivo o desconocido o madres que pertenezcan a población de riesgo realizar a los 3 meses de recibir la última dosis de la vacuna pentavalente Ag HBs y Anti HBs para identificar posible fracaso de la inmunoprofilaxis o falta de respuesta a la vacuna.*

- *En caso de falta de respuesta a la vacuna, revacunar con 3 dosis de vacuna anti VHB aislada.*
- *Las guías internacionales recomiendan tratamiento antiviral a niños Ag HBe positivo o negativo con ALT elevada y carga viral alta o moderada.*
- *Entecavir o Tenofovir pueden utilizarse como primera línea de tratamiento antiviral en niños.*
- *PEG INF es también una opción válida si bien se necesitan nuevas investigaciones para establecer su eficacia real.*

Hepatitis C

Epidemiología. Un reciente metaanálisis evidenció una prevalencia global de VHC en niños de 0,87 %, de los cuales el 56,8 % eran virémicos. En Uruguay se reportaron 6 casos pediátricos en los últimos 8 años.

Vías de transmisión. La transmisión perinatal (intrauterina tardía y parto) es la principal vía de contagio de los niños. La incidencia de transmisión vertical de VHC es de 5 % de madres con VHC ARN+ y de 10 % en coinfectadas con VIH. La carga viral elevada se asoció a un aumento del riesgo de transmisión. Otros factores de riesgo de transmisión vertical como la amniocentesis, la rotura prolongada de membranas o algunos procedimientos obstétricos se analizan en otro capítulo de esta guía. Los adolescentes pueden adquirir la enfermedad de forma horizontal de la misma forma que los adultos por exposición percutánea directa a sangre (ver capítulo de historia natural y transmisión). Existen actividades con

alto riesgo de infección por VHC que incluyen: uso de drogas intravenosas, realización de tatuajes y *piercings* en condiciones irregulares, consumo de cocaína intranasal, relaciones sexuales traumáticas en homosexuales, adolescentes privados de libertad, adolescentes en hemodiálisis.

Historia natural. La hepatitis aguda VHC en general es asintomática. La hepatitis crónica se define por la presencia de ARN VHC por al menos 6 meses. Las infecciones adquiridas durante la infancia, en general de transmisión perinatal, negativizan en forma espontánea en el 20-45% de los casos. Las infecciones adquiridas más tardíamente en la vida tienen menos chance de negativizarse en forma espontánea. La resolución espontánea de la hepatitis crónica VHC se define por la negativización de ARN VHC con 2 test negativos con al menos 6 meses de diferencia.

Los pacientes pediátricos con hepatitis

VHC crónica cursan la enfermedad en general de forma asintomática, pudiéndose encontrar hepatomegalia leve en el 10 % de los pacientes. Las manifestaciones extrahepáticas son raras con excepción del hipotiroidismo subclínico y la tiroiditis autoinmune. En la etapa pediátrica la lesión hepática progresa en forma lenta y si bien la fibrosis aumenta con la edad, el desarrollo de enfermedad hepática avanzada (cirrosis y hepatocarcinoma) son raros.

Los factores que se asocian a una mayor progresión son la transmisión perinatal, la inmunosupresión (por VIH u otras), la coinfección con otros virus (VHB, VIH), enfermedades hematológicas con sobrecarga de hierro, el consumo de alcohol y la obesidad.

¿Quién debe estudiarse?

- Niños con elevación crónica de transaminasas de causa no aclarada
- Niños de madres infectadas con VHC o que consumen drogas intravenosas
- Hermanos de niños con VHC adquirido en forma perinatal
- Niños o adolescentes con VIH
- Niños o adolescentes víctimas de abuso sexual
- Adolescentes con múltiples parejas sexuales
- Adolescentes con historia o sospecha de consumo de drogas intravenosas

¿Cómo deben estudiarse?

- Niños mayores de 18 meses: anti VHC

- Niños menores de 18 meses (a partir de los 2 meses): ARN VHC (considerar que pueden negativizarse en forma espontánea)

Diagnóstico

- Niño mayor de 18 meses: anti VHC. Si es positivo debe determinarse el ARN VHC en el momento (con seguimiento posterior hasta los 3 años) o a los 3 años cuando la resolución espontánea ya no es esperable.

Niños menores de 18 meses: los anti VHC no sirven como herramienta diagnóstica porque atraviesan la barrera placentaria y pueden mantenerse positivos por meses. Puede considerarse realizar PCR ARN VHC desde los 2 meses de edad en caso de requerimiento de los padres. El momento ideal para realizarlo en esta etapa no está establecido. Si bien la detección temprana es más costosa, no generaría cambios en el tratamiento (no hay tratamientos autorizados en menores de 3 años) y no considera la posibilidad de negativización espontánea a esta edad, sí podría aumentar la tasa de infectados detectados en una población que muchas veces tiene pérdida en el seguimiento. Si se realiza ARN VHC antes de los 18 meses debe realizarse el anti VHC a la edad de 18 meses y repetirse una nueva determinación de ARN VHC luego de esta edad.

Tratamiento. Debe considerarse el tratamiento de todos los niños con VHC crónica con el objetivo de curar la infección y prevenir la progresión de la

enfermedad hepática producida por el VHC. Distintos regímenes de AAD están aprobados por la FDA y la EMA para niños a partir de los 3 años de edad. En nuestro medio la normativa del FNR incluye a los menores de 18 años como criterio a ser discutido en forma individualizada.

Prevención. Prevención de transmisión madre-hijo. La mejor manera de prevenir la transmisión vertical del VHC es el tratamiento de la futura madre previo a la concepción. Todas las guías recomiendan el screening universal de todos los adultos (mayores de 18 años) al menos una vez en la vida y a todas las mujeres embarazadas durante la gestación excepto si la prevalencia de infección VHC es menor a 0.1%. En nuestro medio el screening de VHC en el embarazo no está protocolizado y queda a criterio del médico tratante realizarlo en el tercer trimestre del embarazo en personas con conductas de riesgo (consumo de drogas intravenosas, VIH, VHB, etc.).

La infección por VHC en sí misma no es indicación de cesárea ni contraindica la lactancia materna (excepto en la coinfección con VIH y transitoriamente

cuando existen grietas o sangrado del pezón en cuyo caso se recomienda derivar a asesora de lactancia).

Prevención de la transmisión horizontal. El VHC no se transmite por contacto casual y por lo tanto, los niños pueden concurrir a la escuela, practicar deportes, actividades de atletismo y cualquier otra actividad habitual sin restricciones. Los cuidadores deben estar informados acerca de las precauciones universales para seguir en la escuela o en la casa en relación a no tener exposición a sangre como no compartir cepillos de dientes, afeitadoras, cortauñas y el uso de guantes y lavandina para limpiar la sangre. Las medidas para prevenir la transmisión del virus en adolescentes de riesgo son similares a las de adultos.

Otras medidas. Si bien en nuestro medio la vacunación para VHB y VHA se encuentra en el CEV en forma obligatoria, se recomienda corroborar el estado vacunal y eventualmente la presencia de Anti HBs y anti VHA IgG para valorar la indicación de la vacuna. Se debe educar a los niños y adolescentes en evitar el consumo de alcohol y en hábitos saludables para evitar la obesidad.

RECOMENDACIONES:

- *Los hijos de madres VHC positivas deben ser derivados a gastroenterólogo/infectólogo pediatra para estudio.*
 - *Los hermanos y convivientes de infectados con VHC deben ser derivados para estudio, así como adolescentes con factores de riesgo para adquirir la infección.*
 - *Los niños mayores de 18 meses deben ser estudiados con anti VHC y de ser positivo confirmar con ARN de VHC. En los menores de 18 meses (a partir de los 2 meses) debe solicitarse ARN de VHC.*
 - *Debe considerarse el tratamiento en todos los niños con ARN VHC positivo a partir de los 3 años.*
-

PERSONAS QUE EJERCEN EL TRABAJO SEXUAL



Las personas que ejercen el trabajo sexual tienen mayor prevalencia de VIH y otras ITS, entre ellas infección por el VHB y el VHC en comparación a la población general.

RECOMENDACIONES:

- *Contar con grupos multidisciplinarios para la asistencia integral de los trabajadores sexuales, siendo fundamental la educación sobre el uso de métodos de barrera, manifestaciones de síntomas de ITS y la necesidad de estudios y/o tratamiento de la/s pareja/s sexuales.*
 - *Realizar control serológico del VHB al inicio de la actividad y de ser negativo vacunar contra VHB.*
 - *Dosificar título de Anti HBs luego de la vacunación y de ser menor a 10 UI/ml, revacunar.*
 - *Realizar control serológico con anti VHC al inicio de la actividad y reiterar en forma anual.*
 - *De presentar Ag HBs o anti VHC positivo derivar a hepatólogo, gastroenterólogo o infectólogo.*
-

PERSONAS PRIVADAS DE LIBERTAD. CENTROS DE RECLUSIÓN CARCELARIA



Las personas privadas de libertad (PPL) están consideradas dentro de los grupos de riesgo de infecciones de transmisión sexual (ITS). Distintos trabajos internacionales reportan que la prevalencia del VHC en esta población oscila entre 15 y 69 %, siendo el principal factor de riesgo el uso de drogas intravenosas. Otras formas de transmisión de VHC y VHB son compartir materiales de inhalación de drogas, agujas, tinta y pistolas de tatuajes o equipos de perforación, artículos de higiene (rasuradoras, cepillos de uñas, cortauñas), mantener peleas con contacto físico, contacto con heridas con sangre que no se limpian bien y permanecen abiertas sin cubrir y mantener relaciones sexuales sin medidas de protección.

RECOMENDACIONES:

- *Realización periódica de talleres informativos sobre ITS incluyendo VHB y VHC con especial énfasis en las medidas destinadas a disminuir el riesgo de transmisión que incluyan al personal sanitario y de custodia.*
 - *Realización de planes estratégicos para abordar consumo problemático de sustancias con énfasis en estrategias de reducción de daños.*
 - *Realización de tamizaje de VHC y VHB a toda persona que ingresa a un centro de reclusión.*
 - *Vacunación contra el VHB a todos los PPL con serología negativa.*
-

**PERSONAS CON
TRASTORNOS MENTALES
GRAVES. INSTITUCIONES
PSIQUIÁTRICAS**



Las personas con trastornos mentales graves tienen mayor prevalencia de infección por VIH, VHB y VHC que la población general debido a comportamientos de riesgo para su adquisición como el comportamiento sexual de alto riesgo (relaciones sexuales sin protección, múltiples parejas sexuales, comercio sexual) y el uso de drogas ilícitas.

En los lugares de internación psiquiátrica se considera como factores favorecedores los largos períodos de internación, la escasez de fondos para campañas de prevención, la separación de los servicios médicos y psiquiátricos, los efectos secundarios de los medicamentos psicotrópicos, entre otros.

RECOMENDACIONES:

- *Se sugiere el tamizaje de VHB y VHC en las personas ingresadas en instituciones psiquiátricas.*
 - *Se sugiere la vacunación anti VHB.*
-

RESIDENCIALES PARA LA TERCERA EDAD



Series internacionales reportan mayor prevalencia de VHB y VHC en residenciales que en la población general. Las situaciones de vida en común crean un riesgo de propagación de ambos virus.

En Uruguay la Ley N° 19.355 que regulariza los establecimientos de larga estadía para cuidados a personas mayores (ELEPEM) determina la obligatoriedad del personal que trabaja en ellos de contar con vacunación de hepatitis B (Decreto N° 356/016).

RECOMENDACIONES

- *El personal que trabaja en los ELEPEM debe contar con la vacuna anti VHB*
 - *Se sugiere el tamizaje de VHB y VHC en las personas que residen el ELEPEM*
 - *Se sugiere la vacunación anti VHB en los residentes de ELEPEM*
-

Apoya



OPS

Dirección

Avda. 18 de Julio 1892.
Montevideo, Uruguay

Teléfono
1934



msp.gub.uy