



Ministerio
de Salud
Pública

Guía nacional para el abordaje de las hepatitis B y C en los distintos niveles de atención

PARTE 1

**Epidemiología, historia natural,
diagnóstico y profilaxis.**

Ministerio de Salud Pública
Dirección General de la Salud
Área programática ITS-VIH/Sida
URUGUAY-2022



Ministerio
**de Salud
Pública**

Guía nacional para el abordaje de las hepatitis B y C en los distintos niveles de atención

PARTE 1

**Epidemiología, historia natural,
diagnóstico y profilaxis.**

Ministerio de Salud Pública
Dirección General de la Salud
Área programática ITS-VIH/Sida
URUGUAY-2022

Ministro de Salud Pública: Dr. Daniel Salinas

Subsecretario: Lic. José Luis Satdjian

Director General de Salud: Dr. Miguel Asqueta

Subdirectora General de Salud: Dra. María Luján Giudici

Coordinadora del Área programática ITS-VIH /SIDA: Dra. Reneé Diverio

Consultor Nacional NPC: Dr. Andrés Bálsamo

Contratista por OPS: Dra. Solange Gerona

Coordinación general: Dra. Solange Gerona

Coordinación del equipo técnico de redacción: Dras. Victoria Mainardi y Daniela Olivari

Equipo técnico de redacción:

Servicio de Hepatología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas y Programa Nacional de Trasplante Hepático: Dra. Victoria Mainardi, Dra. Daniela Olivari, Dr. Josemaría Menéndez, Lic. Enf. Claudia Montaña, Br. Federico Echeverría.

Programa Nacional de Trasplante Hepático, Pediatría: Dra. Carola López, Dra. Graciela Lagomarsino y Dr. Martín Vázquez

MSP:

Área programática ITS-VIH/Sida: Dra. Renée Diverio y Dr. Andrés Bálsamo

Área de Vigilancia en Salud de la Población-División Epidemiología: Dra. Adriana Alfonso

Departamento de Vigilancia en Salud: Dr. Miguel Alegretti

Departamento de Laboratorio de Salud Pública: Dra. Cristina Mogdasy y Dr. Héctor Chiparelli

Programa de Salud Bucal: Dra. Adriana Otheguy y Dr. Andrés Perez

Universidad de la República (UDELAR):

Facultad de Ciencias:

Laboratorio de Virología Molecular: Prof. Juan Cristina, Prof. Adj. Pilar Moreno y Asist. Lic. Natalia Echeverría y ayudante Lic. Fabián Aldunate.

Facultad de Medicina:

Departamento de Bacteriología y Virología: Prof. Adj. Santiago Mirazo

Cátedra de Nefrología: Profs. Adj. Dres. Ricardo Silvareño y Mariana Seija; Dra. Rossana Astesiano, nefróloga de trasplante.

Cátedra de Enfermedades Infecciosas: Profs. Agda. Dras. Susana Cabrera y Zaida Arteta y Asist. Dra. Elisa Cabeza y Dr. Santiago Gemelli.

Cátedra de Medicina Familiar y Comunitaria: Prof. Dr. Julio Vignolo y Prof. Agda. Dra. Diana Domenech.

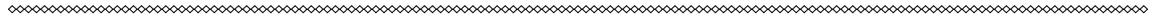
Cátedra de Gastroenterología: Prof. Agda. Dra. Nelia Hernández y Prof. Adj. Dra. Daniela Chioidi.

Cátedra de Medicina Interna: Prog. Agda. Dra. Mercedes Perendones, Asist. Dr. Martín Núñez y Dr. Gastón Nieto.

Cátedra de Farmacología y Terapéutica: Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas, Prof. Adj. Dra. Stephanie Viroga, Asist. Dra. Maite Inthamoussu y Res. Dr. Federico Garafoni.

Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE). Sistema de Atención Integral - Personas Privadas de Libertad (SAI- PPL): Directora Lic. Enf. Claudia López
Comunidad de Hepatitis C Uruguay: Sra. Victoria Izquierdo y Sr. Jorge Adán

Revisores:



Servicio de Hepatología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas y Programa Nacional de Trasplante Hepático: Dra. Victoria Mainardi, Dra. Daniela Olivari y Dra. Solange Gerona

Cátedra de Gastroenterología: Prof. Agda. Dra. Nelia Hernández

Cátedra de Enfermedades Infecciosas: Prof. Dr. Julio Medina y Prof. Adj. Henry Albornoz

Fondo Nacional de Recursos: Dr. Edgar Lima

Glosario

AAD Antivirales de acción directa
AASLD Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas
ADN Ácido desoxirribonucleico
ADN ccc ácido desoxirribonucleico circular covalente cerrado
ADN cr ácido desoxirribonucleico circular relajado
AFP Alfafetoproteína
Ag HBe Antígeno e del virus de la hepatitis e
Ag HBs Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
Ag HBsq Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B cuantificado
Ag HBcr Antígeno relacionado con el core
Anti HBe Anticuerpo anti e
Anti HBs Anticuerpo de superficie del virus de la hepatitis B
Anti HBc Anticuerpo contra el antígeno core del virus de la hepatitis B
ALT Alanina aminotransferasa
AN Análogos nucleós(t)idos
APALS Asociación Asia Pacífico para el Estudio del Hígado
APRI AST to platelet ratio index
APS Atención Primaria de la Salud
ASSE Administración de los Servicios de Salud del Estado
AASLD Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas
AST Aspartato aminotransferasa
ARN Ácido ribonucleico
ARNm Ácido ribonucleico mensajero
CHC Carcinoma Hepatocelular
DCV Daclatasvir
EASL Asociación Europea para el Estudio del Hígado
ELEPEM Establecimientos de larga estadía para cuidados a personas mayores
ERC Enfermedad Renal Crónica
ESPGHAN Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica
ETMI plus Estrategia de la eliminación de la transmisión materno-infantil
ETV Entecavir
FIB-4 Fibrosis 4
FGe Filtrado glomerular estimado
FNR Fondo Nacional de Recursos
FTC Emtricitabina

FTM Formulario Terapéutico de Medicamentos
GLE/PIB Glecaprevir/Pibrentasvir
IFN Interferón
IFN PEG interferón pegilado
IgG Inmunoglobulina G
IGHB Inmunoglobulina hiperinmune anti VHB
IgM Inmunoglobulina M
INR International Normalized Ratio
ITS Infecciones de transmisión sexual
Kpa Kilopascales
LAM (o 3TC) Lamivudina
LDV Ledipasvir
LSN Límite superior de la normalidad
MSP Ministerio de Salud Pública
OMS Organización Mundial de la Salud
OPS Organización Panamericana de la Salud
ORF Open reading frame (marco abierto de lectura)
PNA Primer Nivel de Atención
PPE Profilaxis post exposición
POC Point of care (punto de atención)
PrEP Profilaxis pre exposición
PPL Personas privadas de libertad
RAS Sustituciones asociadas a resistencia
RAVs Variantes asociadas a resistencia
RBV Ribavirina
TARV Terapia antirretroviral
SNIS Sistema Nacional Integrado de Salud
SOF Sofosbuvir
TAF Tenofovir alafenamida
TDF Tenofovir disoproxil fumarato
TP Tiempo de protrombina
UDIV Usuarios de drogas intravenosas
VEL Velpatasvir
VHA Virus de la hepatitis A
VHB Virus de la hepatitis B
VHC Virus de la hepatitis C
VHD Virus de la hepatitis D
VIH Virus de la inmunodeficiencia humana
VOX Voxilaprevir
UDELAR Universidad de la República

Índice Parte 1.

• Introducción. Magnitud del problema. Objetivo. _____	9
• Vigilancia epidemiológica _____	13
• Virología básica de VHB y VHC _____	15
• Historia natural, manifestaciones clínicas y vías de transmisión de la infección por VHB _____	19
• Diagnóstico de VHB. ¿A quién realizar las pruebas de detección de VHB? ¿Cómo se realiza el diagnóstico de VHB? _____	25
• Historia natural, manifestaciones clínicas y vías de transmisión de la infección por VHC _____	35
• Diagnóstico de VHC. ¿A quién realizar las pruebas de detección de VHC? ¿Cómo se realiza el diagnóstico de VHC? _____	39
• Nuevas técnicas diagnósticas para detección de VHB y VHC _____	45
• Vigilancia del carcinoma hepatocelular en las hepatitis virales _____	47
• Profilaxis de las infecciones por VHB y VHC _____	53
• Rol de los equipos de salud en el primer nivel de atención _____	59
• Rol de enfermería _____	65
• Hepatitis B y C en la atención odontológica _____	67

INTRODUCCIÓN:
MAGNITUD DEL PROBLEMA
Y OBJETIVO



Las hepatitis virales son enfermedades de distribución mundial y comportamiento endémico. Constituyen un problema de salud pública, siendo responsables de 1.4 millones de muertes al año en el mundo, una mortalidad comparable a la del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la tuberculosis. Más del 90 % de estas muertes son atribuibles a cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC), secuelas de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) ^{1,2}.

La existencia de medidas preventivas y tratamientos altamente efectivos han hecho que la erradicación de estas enfermedades sea un objetivo factible. En este sentido, en mayo de 2016, la Asamblea Mundial de la Salud respaldó la Estrategia Mundial del Sector de la Salud contra las hepatitis víricas para el período 2016-2021 que propone su eliminación para el 2030.

La eliminación se define como la reducción de un 90 % de la incidencia de nuevas infecciones crónicas y una reducción del 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^{1,2}. Se proponen cinco líneas estratégicas de acción, cuatro de las cuales se relacionan con la prevención: 1) inmunización contra VHB de los niños (objetivo 2030: 90 %); 2) prevención de la transmisión vertical de VHB (objetivo 2030: 90 %); 3) seguridad de los derivados sanguíneos e inyecciones en el ámbito hospitalario (objetivo 2030: 100 %) y 4) reducción de daño en usuarios de drogas intravenosas (UDIV) (objetivo 2030: 300 jeringas y agujas por persona usuaria). La quinta intervención es sobre testeo y tratamiento (objetivo 2030: 90

% de las personas diagnosticadas y 80 % de las elegibles tratadas)^{1,2}.

El último reporte del progreso de las hepatitis virales de la OMS a 2019 destaca un aumento en el número de países que cuentan con planes estratégicos nacionales para las hepatitis virales (de 17 en 2012 a 124) y un descenso del número de nuevas infecciones por el VHB, a 1.5 millones, producto de un aumento en la cobertura de la vacunación anti VHB en niños. Sin embargo, solo el 10 % de las personas con hepatitis B están diagnosticadas y solo el 22 % de las diagnosticadas recibe tratamiento. Respecto al VHC, la tasa de nuevas infecciones crónicas se mantiene elevada (1.5 millones) y solo el 21 % de las personas está diagnosticada. El número de personas tratadas se multiplicó por diez en comparación con el año 2015 (de 1 a 9.4 millones de personas) constituyendo el 62 % de las diagnosticadas. La mortalidad por estas infecciones se mantuvo elevada: 1.1 millón anual (820.000 para VHB y 290.000 para VHC)³. En las Américas hubo un aumento de los países con planes estratégicos nacionales de 10 en 2015 a 23 a 2019; sin embargo, el acceso al diagnóstico y tratamiento continúa siendo limitado³. La Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) hace un llamado al esfuerzo colectivo para abordar las brechas en la cobertura del testeo y tratamiento y en las estrategias de prevención, instando a los países a generar políticas y directrices nacionales, así como a fortalecer la información estratégica respecto a la prevalencia, incidencia y secuelas (muertes por cirrosis y CHC)^{1,3}. Esto requiere como marco fundamental la cobertura sanitaria universal, la continuidad asistencial y un enfoque de salud pública. Nuestro país ofrece ese marco a

partir de la existencia de un Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS), con amplia cobertura de servicios en el primer nivel de atención y capacidades en promoción y prevención que ofrecen integralidad y continuidad en la atención. En Uruguay se estima que estas infecciones son de baja prevalencia: menor al 2 % para VHB⁴ y al 0,7 % para VHC⁵. Según datos de la División de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública, la incidencia de VHB es de 700 casos anuales promedio y de VHC 400 para el período 2018-2019. Según datos del Programa Nacional de Trasplante Hepático, el VHB representa la sexta causa de trasplante por cirrosis y la cuarta causa de trasplante por CHC. La infección crónica por el VHC representa la quinta causa de trasplante hepático por cirrosis y la segunda causa de trasplante hepático por CHC⁶.

La vacunación infantil contra la hepatitis B es obligatoria desde el año 1999 y la cobertura es mayor al 90 %. Respecto a la transmisión vertical de la hepatitis B, Uruguay es el primer país de la región en emitir una norma para la implementación de una estrategia de eliminación de la transmisión materno-infantil de 4 enfermedades (VIH, sífilis, enfermedad de Chagas y VHB) denominada ETMI plus Uruguay⁷. La prevención de la infección perinatal por VHB se realiza por medio de la detección rutinaria de antígeno de superficie del VHB (Ag HBs) de todas las mujeres embarazadas, la inmunoprofilaxis de recién nacidos de madres con Ag HBs positivo y la evaluación de tratamiento antiviral en la mujer⁸. Desde 2013 a 2020 no se han registrado casos de hepatitis B en menores de un año. En cuanto a la seguridad de las transfusiones sanguíneas, el testeo de VHB se realiza en forma obligatoria por decreto (también en relación con VIH y

sífilis) desde el año 1985 y de VHC desde el año 1995. La vía endovenosa no es la vía de drogadicción predominante en Uruguay^{9,10}. No existen actualmente programas de distribución de jeringas y agujas dentro de las estrategias de reducción de daños.

Uruguay cuenta con técnicas diagnósticas de alta sensibilidad y especificidad para ambas hepatitis, así como con estudios no invasivos para estadificación de la fibrosis hepática (elastografía)⁸. En cuanto al tratamiento para la hepatitis C, su cobertura se realiza a través del Fondo Nacional de Recursos (FNR) desde el año 2005. Desde 2017 se dispone de antivirales de acción directa (AAD), fármacos altamente efectivos y seguros, capaces de curar la infección en más del 95 % de los casos y, desde 2019, la cobertura de la fibrosis hepática es universal, independientemente del grado en el que se encuentre, lo que lo que ha sido posible gracias al registro de medicamentos genéricos bioequivalentes a bajo precio. Las consecutivas actualizaciones de la normativa han flexibilizado los requisitos en vistas a disminuir las barreras de acceso al tratamiento. Según la página del FNR, el número de tratamientos solicitados en el año 2019 fue de 138, de los que 114 fueron aprobados, y en 2020 hubo 136 solicitudes y de las que 105 fueron autorizadas. El tratamiento para la infección del VHB se financia por cada prestador de salud y no se cuenta con registros nacionales respecto al número de tratamientos realizados.

Por tanto, la barrera principal en la actualidad es el acceso a la detección de la hepatitis, para lo cual es necesaria la sensibilización de la comunidad médica y de la población general así como la instrumentación de programas de erradicación¹¹.

En este sentido se elabora, a solicitud del Área programática de ITS-VIH/ SIDA, la primera “Guía nacional de abordaje de las hepatitis virales B y C”, que cuenta con la participación de equipos técnicos del Programa Nacional de Trasplante Hepático, MSP, FNR, ASSE y UDELAR, así como de organizaciones de la sociedad civil, con el

apoyo de OPS/OMS. El objetivo de esta guía es que sea una herramienta que facilite el trabajo del equipo de salud que asiste a pacientes en los tres niveles de atención y reforzar los aspectos relevantes respecto a la prevención, el diagnóstico, la terapéutica y el seguimiento de las hepatitis B y C.

**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 desde el año 1961.

El Decreto 41/012 de Actualización del Código Nacional sobre Enfermedades y Eventos Sanitarios de Notificación Obligatoria, clasifica las infecciones por el VHB y el VHC como eventos del Grupo B, enfermedad/evento de notificación obligatoria semanal.

El tipo de vigilancia es universal: toda persona

con un resultado positivo que consulta en cualquier servicio de salud debe ser notificada. 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: solicitud 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.

VIROLOGÍA BÁSICA DE VHB Y VHC



El VHB y el VHC son virus hepatotrópicos capaces de causar infección crónica, pertenecientes a distintas familias (*Hepadnaviridae*, género *orthohepadnavirus* y *Flaviviridae*, género *Hepacivirus* respectivamente). Aunque los hepatocitos son el principal blanco de ambos virus, pueden infectar otras células como los linfocitos B. No son directamente citopáticos y es la respuesta inmune del hospedero la responsable de las manifestaciones clínicas¹². Son virus pequeños (42 y 50-60nm respectivamente), compuestos por una nucleocápside o core y una envoltura glicolípida con proteínas de superficie. Sin embargo, el genoma del VHB es ADN mientras que el del VHC es ARN¹². La estructura de ambos virus se ilustra en la figura 1.

El genoma de VHB tiene una configuración de ADN de doble hebra parcial que en el virión se encuentra en una conformación circular relajada (ADNcr) formando un complejo con la polimerasa viral. Contiene 4 marcos de lectura abiertos (ORFs, por sus siglas en inglés: *open reading frames*): Polimerasa (P), que codifica la polimerasa viral necesaria para la replicación del genoma; Core o Nucleocápside (C), que codifica la proteína del core y el antígeno precore (pre-C) denominado Ag HBe; Superficie (S), que codifica para las 3 proteínas de superficie del virus que conforman el antígeno de superficie del VHB (Ag HBs) y X, que codifica la proteína X, necesaria para la transcripción del ADN circular covalente cerrado (ADNccc), una configuración estable del genoma que le permite al virus

persistir por hasta 60 días en el hepatocito¹³. El genoma del VHC es un ARN simple hebra de sentido positivo, posee un único ORF que codifica tres proteínas estructurales (core, E1 y E2) y siete no estructurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B)¹³.

Sus ciclos de replicación tienen diferencias sustanciales, lo que tiene implicancias terapéuticas. El genoma del VHB se integra al ADN del hepatocito, y hace más difícil su erradicación¹² (figura dos).

Luego que el VHB entra en el hepatocito, es desenvuelto y el ADNcr es transportado al núcleo donde es convertido en ADNccc a través de la generación de un genoma completamente bicatenario que será utilizado como molde para la transcripción viral, dando origen a los Ag así como al ADN doble cadena, mediante un proceso de transcripción inversa

que luego son empaquetados en el citoplasma para formar el virión que será exportado. Alternativamente, el ADNcr puede convertirse en ADNccc dentro del núcleo. Si bien no es un proceso necesario para completar el ciclo viral, el ADN del VHB puede integrarse en el genoma del hospedador en algunos sitios que han sido identificados. Esta propiedad puede promover la persistencia viral y conferir al virus potencial oncogénico¹³.

Mientras tanto, el VHC luego de entrar al hepatocito libera el genoma viral al citoplasma celular donde actúa como ARN mensajero y comienza la traducción y producción de proteínas virales. Posteriormente, se replica el ARN y comienza el ensamblaje de las nuevas partículas virales que finalmente son transportadas fuera de la célula por exocitosis¹².

FIGURA 1.

Diagrama de estructura viral del VHB y el VHC.
Tomado y modificado de Delaney ¹²

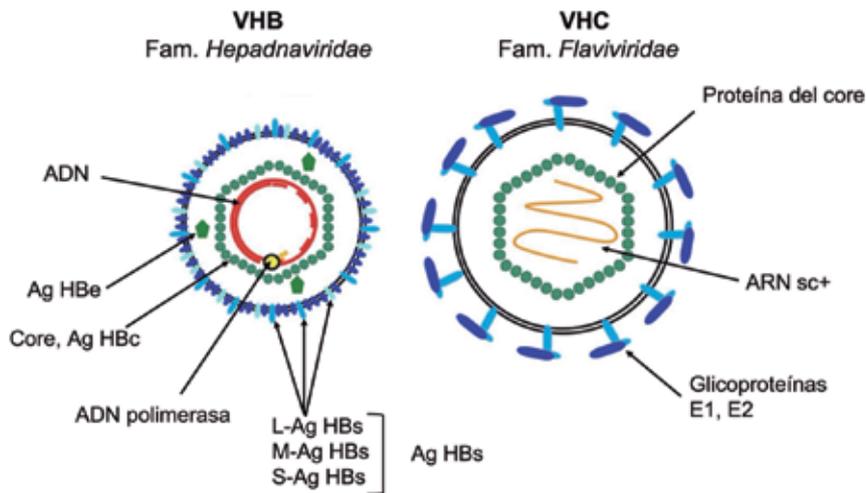
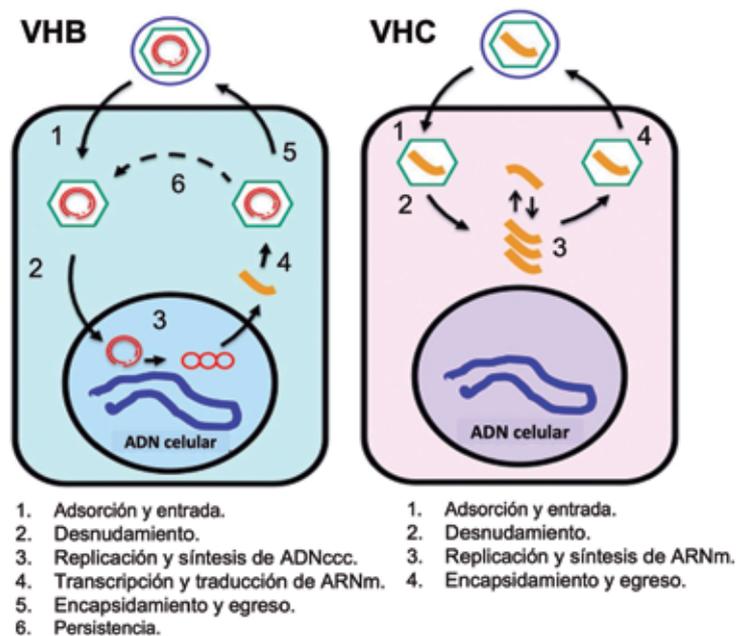


FIGURA 2.

Ciclo replicativo del VHB y el VHC. Tomado y modificado de Delaney ¹²



**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 el 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 inmunológica¹⁴. Luego del período de incubación el 30 a 50 % desarrollan una hepatitis icterica cuya evolución depende de la edad y la competencia inmune del individuo¹⁵. 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). Las formas fulminantes se observan en 0.1 a 0.5 % de los casos¹⁶.

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 6 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, cuyas nomenclaturas han sido recientemente modificadas, son¹⁷:

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

Esta fase se caracteriza por la presencia del antígeno 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 donde esta fase puede durar de 10 a 30 años. 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, en 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 inactivo 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 aún en ausencia de positividad de Ag HBe.

Este fenómeno se debe, en la mayoría de las ocasiones, por 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 inmunosupresión¹⁷.

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 permanecen 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 ser desencadenada por una exacerbación de la replicación viral¹⁸.

La cirrosis se desarrolla a los 5 años en el 8 al 20 % de los pacientes no tratados¹⁹. En cirróticos, el riesgo de descompensación a 5 años es del 20 % y el desarrollo de CHC es de 2 a 5 % anual¹⁷. 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)^{17,18}. A diferencia del VHC, el VHB no necesita la presencia de cirrosis para desarrollar CHC, al ser un virus oncogénico reconocido¹⁹.

Luego del trasplante hepático, la reinfección del injerto es la regla. En el pasado la reinfección se asociaba frecuentemente a una forma severa y rápidamente progresiva de enfermedad hepática (hepatitis colestásica fibrosante) con muy mala sobrevida. Desde la introducción, a finales de la década de los 80, de medidas efectivas para prevenir y tratar la reinfección del injerto (inmunoglobulina y antivirales), la sobrevida del paciente y del injerto han mejorado a cifras comparables con el resto de las etiologías²⁰.

Las manifestaciones extrahepáticas se desarrollan en el capítulo correspondiente.

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 ^{8,17}.

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) ²¹.

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^{22,23}.

Transmisión parenteral

El mayor riesgo ocurre en 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 ornamentales²⁴.

Transmisión relacionada con la atención de salud

El riesgo de transmisión por transfusión de sangre, hemoderivados o donación de órganos es prácticamente nulo en Uruguay 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 higiene²³. Las lesiones por pinchazos accidentales con agujas o cortes con material contaminado constituyen un modo de transmisión para los profesionales de la salud. La transmisión del VHB del personal sanitario a pacientes es extremadamente rara²⁴.

Transmisión vertical

En ausencia de inmunoprofilaxis hasta 42 % de las madres infectadas transmiten la infección a sus hijos²⁵, 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 ha demostrado reducir significativamente la transmisión vertical. En un porcentaje puede producirse transmisión intrauterina, cuya medida para su reducción es el tratamiento antiviral de madres con

niveles de ADN VHB mayores a 200.000 UI/ml²⁶.

Transmisión horizontal

En el hogar, intrafamiliar, especialmente en niños, es una vía importante¹⁹. El virus es estable en superficies ambientales durante 7 días o más, y por lo tanto, puede producirse

inoculación indirecta del mismo por objetos inanimados contaminados con sangre como cepillo de dientes, hojillas de afeitarse e incluso juguetes, a través de pequeñas heridas en piel y mucosas. No existe transmisión por la leche materna^{27,28}.

DIAGNÓSTICO DE VHB



¿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 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 órgano sólido)
 - Personas con enfermedad renal crónica, prediálisis y diálisis
 - Diabéticos insulinoquirientes
 - Enfermedades hematooncológicas^{20,26,29}
6. Población general: en control de salud al menos una vez en la vida⁸

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^{17,20,24,26}.

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 precorre)

El tamizaje de la infección se realiza con Ag HBs, anti HBs ± Anti HBc ^{8,26,29}.

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 proporcionan una herramienta para la detección comunitaria o en entornos donde el acceso a las pruebas de laboratorio sea insuficiente y brindan la oportunidad de reducir la cascada de atención²⁹ En Uruguay, las POC para la detección del Ag HBs están en proceso de registro. La mayoría son inmunoensayos cromatográficos cualitativos de flujo lateral de un solo paso, fáciles de usar con una variedad de muestras (sangre entera, suero y plasma) y con resultados visibles semicuantitativos rápidos (generalmente dentro de 15-30 min). Tienen alta sensibilidad (89-100 %) en la

población general, sin embargo, es variable en las poblaciones infectadas por el VIH (56-100%). Los falsos negativos (alrededor de 1 cada 10 resultados) siguen siendo una de las mayores preocupaciones de las POC, sin embargo la mayoría de los falsos negativos se dan en caso de concentraciones de Ag HBs inferiores a 30 UI/mL³⁰.

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 específicos^{26,29}.

De la interpretación de los test de tamizaje de VHB surgen los diferentes escenarios clínicos y toma de decisiones (tabla 3)²⁶.

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 grupos que actualmente están contemplados en la pauta de vacunación en situaciones especiales del MSP³¹ se analizan en el capítulo correspondiente.

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 que 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. 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^{17,20,24,26}. El algoritmo diagnóstico se describe en el capítulo de hepatitis aguda.

La infección crónica se define por la persistencia del Ag HBs por más de seis meses. Es necesario un diagnóstico preciso de la fase de la historia natural de la infección crónica

(ver tabla 2) para evaluar la capacidad de progresión, la necesidad de tratamiento y la pauta de seguimiento en los pacientes tratados y no tratados. 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^{17,20,24,26}.

La evaluación inicial del paciente con infección crónica incluye^{20,24,26}: la historia clínica completa (antecedentes familiares de cirrosis o CHC, enfermedades asociadas como síndrome metabólico y manifestaciones extra-hepáticas), 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 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, IgG para el VHA, vacunar en caso de que sea negativo, y VHD en determinados escenarios^{17,23,26} (ver coinfección VHB-VHD).

La primera aproximación diagnóstica se basa en los marcadores serológicos^{17,19,20,26}:

- Ag HBe y Anti HBe: fundamentales para determinar la fase de la infección crónica. La positividad del Ag HBe se observa en fases altamente replicativas con elevado riesgo de transmisión viral. La seroconversión a anti HBe indica una fase de menor

replicación. También son útiles para vigilar la respuesta al tratamiento en pacientes con Ag HBe positivo, pues su pérdida con seroconversión a Anti HBe y carga viral indetectable en forma sostenida permite evaluar la suspensión de tratamiento.

- La medición de la concentración sérica del ADN VHB o carga viral VHB mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR por su sigla en inglés) en tiempo real guarda relación con la progresión de la enfermedad. Debe expresarse en UI/ml para garantizar su comparabilidad, los valores expresados en copias/ml se convierten a UI/ML dividiéndolo entre 5 (conversión empleada por los ensayos más utilizados). Es esencial para identificar la fase de la infección crónica, la decisión de tratamiento y el seguimiento de los pacientes. Los niveles de carga viral fluctúan en un mismo individuo, por lo que es su monitorización seriada más que sus niveles aislados lo que define el pronóstico y la necesidad de tratamiento. Antes de definir un estadio hay que realizar varias determinaciones (al menos tres en un año) para diferenciar especialmente los estadios Ag HBe negativos.

Dentro de los estudios bioquímicos^{17,19,20,23,26}:

- Determinación de AST y ALT definen la fase de la infección. Sus valores pueden ser

fluctuantes, por lo que deben realizarse en más de una oportunidad. Sus niveles se correlacionan con la actividad necro inflamatoria, aunque valores normales no descartan dicha actividad ni una enfermedad hepática avanzada. Por lo general, el nivel de ALT es mayor al de la AST, pero a medida que la enfermedad progresa a la cirrosis es posible que el cociente AST/ALT se invierta.

- Pruebas de función de síntesis hepática: bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina (TP).
- Recuento plaquetario: como elemento subrogante de hipertensión portal.

La ecografía hepática 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^{17,19,20,23,26}, por lo cual es necesario proseguir el estudio del grado fibrosis. La misma se clasifica en 4 grados de acuerdo a la escala de METAVIR según los hallazgos en la histología¹⁹, 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^{17,19,20,23,26}. Dentro de estos se recomienda la elastografía hepática (Fibroscan®)^{17,20,23} que mide la elasticidad en Kilopascales (Kpa) que se correlaciona con el

grado de fibrosis, como se detalla en la **tabla 5**. 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 escores bioquímicos tienen menor validación en pacientes con VHB crónica. Sin embargo, la OMS recomienda el índice APRI en caso de no contar con elastografía. Un valor mayor a 2 indica fibrosis avanzada¹⁹.

TABLA 5.

Valores de corte en la elastografía hepática para infección por VHB³².

Grado de Fibrosis	Elastografía (Kpa)
F0/F1	<7.2 kpa
F2	7.2 a 9,4 kpa
F3	9.4 a 12.2 kpa
F4	>a 12.2 kpa

A pesar de que la biopsia hepática ha sido relegada en la estadificación de la hepatopatía, sigue siendo útil en los siguientes escenarios¹⁷:

- Pacientes Ag HBe negativo con ALT normal y valores de ADN VHB entre 2.000 y 20.000 UI/ml que no han podido categorizarse como infección o hepatitis ("zona gris").
- Búsqueda de otras enfermedades hepáticas que puedan explicar el aumento de la ALT.
- Resultado de elastografía no concluyente. En pacientes con evidencia de fibrosis avanzada o cirrosis hepática se debe realizar además dosificación de alfafetoproteína (AFP) y en cirróticos video

endoscopia digestiva alta para la detección de várices esofago-gástricas/ gastropatía de la hipertensión portal^{17,23}.

Otras determinaciones avaladas en guías internacionales aún no disponibles en el país son ^{17,20,26}:

- Genotipo de VHB: si bien no es imprescindible, tiene su utilidad en la selección de pacientes candidatos a terapia con INF PEG (el genotipo A se asocia con mayores tasas de respuesta) así como en el control del tratamiento con dicha terapéutica (ver reglas de suspensión en capítulo de tratamiento).

- Cuantificación del Ag HBs sérico (Ag HBsq): refleja la cantidad y actividad transcripcional del ADNccc en el núcleo de los hepatocitos infectados. Su nivel varía con el genotipo del VHB, siendo más elevado en el genotipo A.

En la valoración inicial es útil en pacientes Ag HBe negativos en zona gris (ALT normal y ADN VHB < 20.000 UI/ml), siendo los valores de Ag HBsq menores de 1000 UI/ml sugestivos de infección crónica (antiguamente llamado portador inactivo).

En pacientes tratados con IFN PEG, los niveles de Ag HBsq a la semana 12 y 24 tienen un elevado valor predictivo negativo de respuesta, por lo que se utiliza como regla para suspensión del tratamiento (ver capítulo de tratamiento).

En pacientes tratados con análogos nucleós(t)idos, con criterios de suspensión del tratamiento, un valor < a 100 UI/ml predice la respuesta sostenida tras la suspensión del mismo.

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.*
 - *A pacientes con Ag HBs y/o Anti HBc positivo se los debe derivar para estudio (hepatólogo, gastroenterólogo, infectólogo).*
 - *El diagnóstico de la fase de la infección crónica se debe realizar con el Ag HBe, Anti HBe, ADN VHB, niveles de ALT y grado de fibrosis hepática.*
 - *Se debe evaluar otras enfermedades e infecciones hepáticas asociadas y 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 en cirróticos realizar video endoscopia alta.*
 - *La elastografía hepática es el método de elección para la estadificación del grado de fibrosis hepática.*
 - *La biopsia hepática tiene lugar para la búsqueda de otras enfermedades hepáticas asociadas, elastografía no concluyente y en pacientes Ag HBe negativo que no se ha podido categorizar la fase de la infección ("zona gris").*
-

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 carcinoma hepatocelular (CHC), que determinen la necesidad de trasplante hepático o la muerte^{33,34}. La primera 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 del 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^{33,34}. La presentación con fallo hepático fulminante es extremadamente inusual³⁵. Se produce una eliminación espontánea del VHC en un plazo de seis meses tras la infección en un 15-40 % de los individuos infectados. Distintos factores se han asociado a una mayor probabilidad de eliminación espontánea, entre ellos: factores genéticos como el polimorfismo de la IL28B y el alelo DQB1 0301 del antígeno mayor de histocompatibilidad clase 2; el sexo femenino y la infección aguda sintomática³⁴. 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 % de los casos luego de 20-30

años de evolución de la infección³⁶. Las tasas de progresión de las 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 %^{37,38}. Una vez desarrollada la cirrosis existe 3-6 % de riesgo anual de descompensación y 1-5 % de riesgo anual de CHC (figura 3). Aunque el CHC ha sido reportado en individuos sin o con bajos niveles de fibrosis, el riesgo aumenta con el nivel de fibrosis, por lo que sucede en 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 %³⁴.

La duración de la infección, el género masculino, un 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 por 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 tres veces superiores en los mayores de 50 años comparado con los individuos de 20. Asimismo, la edad 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^{34,38}.

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 CHC³⁴. También el tabaquismo se ha asociado como factor de riesgo³⁸.

Luego del trasplante hepático de pacientes con viremia positiva, la reinfección del injerto es la regla y la progresión de la fibrosis se acelera con tasas de cirrosis de 30 % a los 5 años (comparado con 30 años en los no trasplantados), y tasas de descompensación de 40 % al año y más de 70 % a 3 años (comparado con <5% y <10% en inmunocompetentes). Un porcentaje desarrolla una forma colestásica particularmente agresiva entre 1 y 6 meses post trasplante, con altas concentraciones de ARN, que evoluciona a la falla del injerto y muerte en ausencia de tratamiento. La

sobrevida del injerto y del paciente ha mejorado significativamente con la introducción de los nuevos tratamientos antivirales³⁴.

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 global³⁴.

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 %) ^{34,39,40}.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con hepatitis C crónica no presentan síntomas o estos 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 hemorragias por várices, 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 infectados³⁵.

Las manifestaciones extrahepáticas se abordan en el capítulo correspondiente.

Vías de Transmisión del VHC

El VHC se transmite principalmente vía parenteral mediante la exposición percutánea a sangre infectada⁴¹.

Transmisión en UDIV

Constituye el grupo con mayor riesgo de infección. La transmisión ocurre al compartir

agujas o materiales auxiliares de inyección³³.

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 tamizaje³³.

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 heterosexuales⁴², sin embargo, es más frecuente en los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres, particularmente en VIH positivos⁴³.

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)⁴⁴.

Transmisión materno infantil

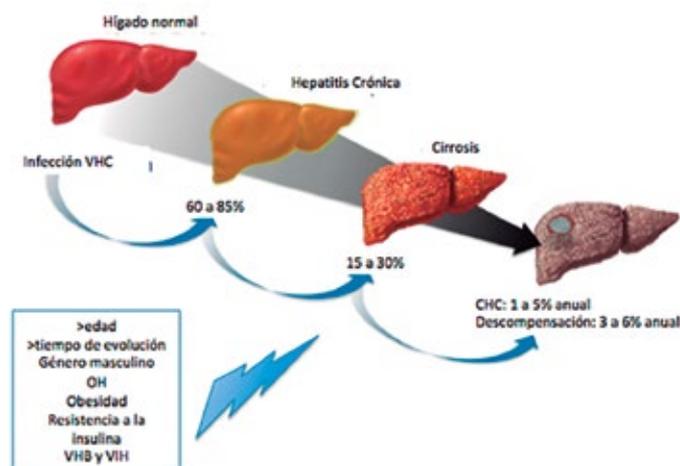
Ocurre en el 5 % de las embarazadas con infección crónica por VHC y en el 10 % de las coinfectadas por VIH. La carga viral elevada se asocia a un aumento de riesgo de transmisión⁴⁵. La transmisión ocurre fundamentalmente en el período preparto (intrauterina) y periparto y es mínima en el posparto. No existe evidencia de transmisión por la leche materna⁴⁶.

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 al 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 salud³³.

FIGURA 3.

Historia natural de la infección por el VHC. Tomado y modificado de Lingala⁴⁷.



Flecha: factores aceleradores de la progresión.

PRUEBAS DE DETECCIÓN DE VHC



¿A quienes 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 pre exposición (PrEP) para el VIH; y personas con VHB y otras ITS.
3. Embarazadas
4. Donantes de órganos y tejidos^{33,44,48}
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 o no de factores de riesgo^{33,44,48}. En Uruguay, la guía de ITS del MSP la recomienda en control en salud, al menos una vez en la vida en mayores de 50 años⁸. Dada la historia natural de la enfermedad, es recomendable adelantarla 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, 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 PrEP⁴¹.

RECOMENDACIONES

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

¿Cómo se realiza el diagnóstico de VHC?

Las pruebas de detección del VHC pueden ser: indirectas- las que ponen de manifiesto anticuerpos frente al VHC y que indican exposición al virus aunque no permiten diferenciar una infección actual o resuelta- y directas, que detectan componentes del virus y su positividad 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 vida⁴⁸. La detección de anti VHC se realiza mediante una prueba de enzimoimmunoensayo de laboratorio o de una prueba POC, aprobado y registrado por el MSP. Su sensibilidad es elevada pero la especificidad depende de la población en estudio y puede requerir de una prueba confirmatoria tipo inmunoblot o inmunolineal (RIBA)²⁹.

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 la situación clínica en estudio se debe investigar la actividad viral por medio de la biología molecular o del antígeno^{41,49}.

La detección de un fragmento específico del genoma viral se realiza mediante una amplificación de dicha secuencia genómica que debe ser previamente retrotranscripta en ADN. La técnica de rt-PCR es la técnica más sensible para determinar la infección activa por VHC. Detecta ARN viral 2-3 semanas después

de producirse la infección⁵⁰. La metodología basada en biología molecular, cualitativa, cuantitativa o para estudio genotípico, debe ser sensible y específica. 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 tratamiento⁴⁹.

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. En algunos regímenes con AAD, una carga viral baja (menor a 6 millones UI/ML) permite seleccionar a un grupo de pacientes candidatos a recibir pautas de duración más cortas (8 semanas)⁴⁹. Dichos AAD no se encuentran actualmente en la normativa de tratamiento del FNR por lo que ya no se considera la carga viral un requisito para la solicitud de tratamiento⁵¹.

La determinación del genotipo es prescindible dada la existencia de regímenes pangenotípicos y no es un requisito en la normativa del FNR⁵¹. Sin embargo, tiene valor pronóstico y puede alterar la duración del tratamiento en determinados escenarios (ver capítulo de tratamiento)⁴¹.

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 días⁵². La detección del antígeno del core del VHC, cuando el análisis tiene una sensibilidad clínica comparable al PCR, puede

considerarse una opción⁴⁹.

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^{33,41}.

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 reinfección⁴¹. Otros exámenes adicionales habitualmente no son necesarios, excepto que haya alto índice de sospecha por la presencia de conductas de riesgo, evidencia clínica de enfermedad por VHC, o exposición en los 6 meses previos, debiéndose reiterar el ARN del VHC en un periodo de 6 meses^{41,48}.

En caso de querer distinguir una infección pasada resuelta de un falso positivo, debe reiterarse la prueba serológica con una técnica diferente, ya que generalmente detectan diferentes regiones del virus y es muy difícil la posibilidad de dos falsos positivos⁴¹.

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 período 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 la sensibilidad de los test serológicos es menor en personas con esas características. Asimismo, pueden utilizarse las pruebas de ARN para el diagnóstico precoz de infección perinatal a partir de los 2 meses (la presencia de antiVHC 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)⁴¹.

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^{41,49}.

En toda persona con infección crónica confirmada por VHC debe realizarse estadificación del daño hepático (desarrollado en capítulo tratamiento) y debe ser considerado para recibir tratamiento antiviral. Debe recibir consejería respecto a intervenciones destinadas a reducir la progresión del daño hepático y reducir la transmisión⁴¹.

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/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.*
-

NUEVAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS PARA DETECCIÓN DE VHB Y VHC



Pruebas POC: Utilizan pequeñas cantidades de fluidos corporales (una muestra de sangre de digitopunción o un hisopo oral), tienen un tiempo de respuesta corto y son fáciles de usar con una capacitación mínima, por lo que la OMS las recomienda en entornos donde el acceso a las pruebas de laboratorio sea insuficiente o en grupos poblacionales cuyo acceso a las pruebas rápidas facilite la vinculación a la atención y el tratamiento³³. Aparte de las pruebas POC para VHC (disponibles) y Ag HBs (en proceso de registro) ya descritas, existen para determinación de Ag HBe y de diagnóstico múltiple (prueba combinada de Ag HBs/VHC/VIH/Sífilis), pero aun no han sido incluidos en la lista de precalificación de la OMS y no se encuentran disponibles en Uruguay⁵³.

Xpert® carga viral del VHB: Es una prueba molecular rápida que proporciona resultados de cuantificación de ADN en menos de una hora. Está disponible comercialmente, lo que constituye una oportunidad para que se adopte en prestadores de salud con plataformas existentes. Tienen un límite inferior de detección de 7,5 UI/mL, similar a otras plataformas de ADN del VHB utilizadas (10 UI/mL). Sin embargo, las instalaciones de GeneXpert siguen siendo caras, la operación requiere de un suministro de energía ininterrumpido, capacitación técnica y el mantenimiento de reactivos⁵⁴.

Gota de sangre seca en papel de filtro: Una gota de sangre obtenida por digitopunción y aplicada a una tarjeta de papel químicamente modificado que recoge y almacena los marcadores serológicos y el ácido nucleico, se obtiene en el campo y es transportada al

laboratorio a temperatura ambiente para ser procesada y probada mediante inmunoensayos o técnicas moleculares. Estas muestras tienen una vida útil relativamente larga a temperatura ambiente, hecho que resulta atractivo para las regiones geográficamente aisladas o sin posibilidades de un transporte rápido al laboratorio. La OMS recomienda su uso en lugares donde no se dispone de acceso a muestras de sangre venosa o ensayos de pruebas de calidad garantizada³³. Pueden detectar Ag HBs, Ag HBe, Anti HBc, ADN del VHB, anti VHC, ARN del VHC e incluso genotipo viral. Un metanálisis que evaluó dicha prueba para cuantificación del ADN del VHB mostró una sensibilidad del 95% (83–99%) y especificidad del 99% (53-100%). Las limitaciones son el requerimiento de una alta experiencia técnica y ensayos de laboratorio estándar que pueden no estar disponibles de forma rutinaria⁵⁵. Actualmente no están disponibles en Uruguay.

Autodeterminación del VHC: Aún no disponible en Uruguay, ha sido recientemente incorporada a las guías de detección del VHC de la OMS 2021 con el objetivo de aumentar las oportunidades diagnósticas. Es un proceso en el que el individuo recoge su muestra (sangre o líquido oral), realiza la prueba de diagnóstico rápido e interpreta el resultado según las indicaciones del fabricante. Al igual que la autodeterminación del VIH, todos los resultados reactivos de la autodeterminación de VHC deben ser seguidos por pruebas confirmatorias adicionales por un servicio capacitado de acuerdo con el algoritmo nacional para confirmar la infección y la necesidad de tratamiento⁸⁷.

VIGILANCIA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN LAS HEPATITIS VIRALES



El CHC es el sexto cáncer en frecuencia a nivel mundial y el cuarto en mortalidad. En el 90 % de los casos asienta sobre una hepatopatía crónica en fase cirrótica o con fibrosis avanzada⁵⁷. Su prevalencia se relaciona con la presencia de sus factores de riesgo, siendo el alcohol, el hígado graso no alcohólico y las hepatitis virales a virus B y C responsables de aproximadamente el 80% de los casos⁵⁸.

Independiente de la etiología, el riesgo de CHC es menor al 1% anual en pacientes con hepatitis crónica sin fibrosis, y de 3 a 7% anual en cirróticos⁵⁹. En pacientes con infección crónica a VHC o VHB se ha demostrado una vinculación entre el grado de inflamación hepática crónica y el riesgo de desarrollo de CHC. Particularmente en VHB, la integración del ADN viral al genoma hepatocitario es un potente estímulo mutagénico que determina la ocurrencia de CHC incluso en población pediátrica y sin cirrosis⁶⁰.

Hepatitis por VHB

Todas las medidas dirigidas a la prevención de la transmisión de este virus constituyen una estrategia de profilaxis primaria de CHC e impactan en una disminución de la incidencia a nivel poblacional. Es paradigmática la experiencia en Taiwan donde luego de 30 años de vacunación masiva se ha logrado un descenso del 80 % para la incidencia de CHC y del 90 % para la mortalidad por enfermedad hepática crónica y CHC⁶¹.

En pacientes con infección crónica por VHB la replicación viral incrementa el riesgo de CHC. El tratamiento antiviral logra una reducción del riesgo del 30 % de CHC en cirróticos y del 80 % en pacientes sin cirrosis⁶². Sin embargo, este no desaparece. La presencia de antecedentes familiares de CHC, la edad y la raza se reconocen

como otros factores de riesgo⁶³.

Existen scores que permiten estimar el riesgo de ocurrencia de CHC en contexto de infección crónica VHB. El score PAGE-B (considera edad, sexo, y recuento de plaquetas. Ver tabla 6) estima el riesgo de ocurrencia de CHC en pacientes cirróticos o no cirróticos con infección crónica a VHB bajo tratamiento antiviral. Un puntaje menor a 9 predice muy bajo riesgo de desarrollo de CHC, de 10 a 17 puntos predicen una incidencia acumulada de 4 % a 5 años y más de 18 puntos una incidencia acumulada de 17 % a 5 años⁶⁴. Algunos autores plantean que en pacientes con puntaje menor o igual a 9 (sin cirrosis) se podría prescindir de la vigilancia²⁰.

TABLA 6.

Modelo PAGE-B para predicción de CHC a los 5 años en pacientes caucásicos en tratamiento con Entecavir o Tenofovir (Tomado de Rodríguez M)²⁰.

Variable	Valor en puntos
Edad (años)	
16-29	0
30-39	1
40-49	2
50-59	3
60-69	4
≥70	5
Género	
Femenino	0
Masculino	6
Plaquetas/mm³	
≥200.000	0
100.000-199.999	6
<100.000	9
RIESGO	≤9: BAJO
	10-17: MEDIO
	≥18 ALTO



Hepatitis por VHC

Dado que no se ha desarrollado una vacuna para la prevención de la transmisión de este virus, la medida más eficaz para prevenir el CHC es el tratamiento antiviral. La RVS disminuye el riesgo de CHC⁶⁵. Sin embargo, en pacientes con fibrosis avanzada (F3) o cirrosis, el riesgo no desaparece, por lo que deben permanecer en esquemas de vigilancia⁶⁶. Se reconocen como

factores de riesgo el fallo del tratamiento, el consumo de alcohol, la edad avanzada (mayor 65 años), el sexo masculino, la presencia de cirrosis, el genotipo 3, diabetes, síndrome metabólico, score de MELD alto, niveles bajos de albúmina y/o plaquetas y niveles altos de alfafetoproteína (AFP)^{66,67,68}.

Vigilancia

El objetivo de la vigilancia en CHC es detectar lesiones en estadio precoz, idealmente lesión única menor a 3 cm de diámetro, con el objetivo de disminuir de la mortalidad y costos sanitarios⁶⁹. Existe consenso en realizarla mediante una ecografía de abdomen por un técnico experimentado cada 6 meses⁶⁸. Un estudio randomizado (vigilancia versus no vigilancia) y controlado que evaluó esta estrategia en casi 20.000 pacientes portadores de infección crónica VHB, demostró una reducción de la mortalidad de 37 % en la rama de vigilancia⁷⁰.

Existe controversia respecto al uso de AFP ya que un tercio de los CHC no presentan aumento de este marcador. A su vez, valores elevados de AFP se asocian a mayor carga tumoral, invasión vascular y diseminación extrahepática. Para un valor de corte de 20 ng/ml la sensibilidad es de 60,0 % y la especificidad es de 90,6 %. El AUROC como variable continua es de 0.82⁷¹. En un metaanálisis que incluye 47 estudios se concluye que la adición de AFP incrementa la sensibilidad en un 18 %⁷². Aun cuando guías internacionales no lo recomiendan, las guías regionales sí⁶⁹.

RECOMENDACIONES

- *La vigilancia del CHC se realiza mediante ecografía y AFP cada 6 meses.*
 - *Los pacientes candidatos a vigilancia en hepatitis B son: pacientes con fibrosis avanzada (F3) o cirrosis, pacientes con antecedentes familiares de CHC, edad mayor a 40 en hombres o 50 en mujeres, o procedentes de África o Asia y pacientes en tratamiento con antivirales con score PAGE B mayor a 9 puntos.*
 - *Los pacientes candidatos a vigilancia en hepatitis C son aquellos con fibrosis avanzada (F3) o cirrosis, independientemente de haber logrado la RVS.*
-

Conducta ante la detección de un nódulo sospechoso.

Ante un hallazgo ecográfico de un nódulo mayor de 1 cm sospechoso de CHC es necesario llevar adelante estudios confirmatorios. En pacientes cirróticos el CHC puede ser diagnosticado mediante estudios de imagen dinámicos contrastados como tomografía multicorte o resonancia magnética, siendo necesaria la biopsia para la confirmación diagnóstica únicamente en casos seleccionados⁶⁸.

RECOMENDACIONES

- *Ante el hallazgo de un nódulo sospechoso por ecografía o aumento significativo de AFP se debe realizar tomografía trifásica o resonancia magnética.*
 - *Ante la presencia de una lesión dudosa o confirmación de CHC el paciente debe ser evaluado por equipo multidisciplinario de abordaje del CHC.*
-

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 dirigido a 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, incluyendo estrategias de reducción de daño (ver capítulo atención primaria).
 - Promoción de bioseguridad en la realización de tatuajes, piercing y acupuntura.
 - Medidas de profilaxis de la transmisión materno-fetal (ver capítulo embarazo)
 - Estrategias para garantizar la seguridad de los derivados sanguíneos, trasplante de órganos y prácticas de inyección seguras en el ámbito hospitalario. El riesgo de transmisión por transfusión de sangre, hemoderivados o donación de órganos, es prácticamente nulo en Uruguay como resultado del tamizaje universal de VIH, VHB y VHC (decretos 193/985; 233/988; 31/995).
 - 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 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 transmisibilidad⁷³.

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 edad¹²¹, y que fue administrada a los adolescentes de 12 años en forma aislada desde el año 2000 a 2011. En adultos es obligatoria en los siguientes casos:

- Desde 2005 para el personal de salud (para el ingreso laboral, decreto 317/005)
 - Desde 2010 para policía ejecutiva y Bomberos
- Desde 2014 se amplió esta indicación a otros grupos de riesgo:
- Personal que se desempeña en las siguientes tareas: 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 VHB³¹.
- Desde el año 2016 para el personal que trabaja en establecimientos para cuidados

a personas mayores⁷⁵.

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^{8,31}.

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 misma³¹.

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 infección⁷⁶. 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 laboral³¹.

La presencia de niveles de anticuerpos protectores (> 10 mUI/ml) en una medición en inmunocompetentes se considera presencia de inmunidad y salvo que se desarrolle de inmunosupresión o se deba recibir tratamiento inmunosupresor, esa persona se considera inmunizada. La duración de la inmunidad esta 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 sintomáticas⁷⁷.

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 aún 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. Estudios recientes han demostrado mejores resultados en “no respondedores” al revacunar con vacunas con adyuvante como Fendrix o con vacunas con antígeno S purificado a mayores dosis en contraposición al esquema clásico, actualmente no disponibles en Uruguay⁷⁸.

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 que está recomendado la determinación, debido a la menor eficacia de la vacuna en ellos, son: trasplantados de progenitores hematopoyéticos y órgano sólidos, pacientes en diálisis, VIH positivos y los que utilizan medicamentos inmunosupresores³¹.

Inmunoglobulina anti VHB (IGHB)

La IGHB se utiliza junto a la vacuna anti VHB como profilaxis pos exposición (PPE) en personas susceptibles (no inmunizadas o inmunizadas con Anti HBs <10 Ui/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 hs 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 VHB⁷⁹.

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 efectos debidos a la perfusión como cefalea, náuseas, hipotensión y taquicardia que, de aparecer, determinará disminución en la velocidad de infusión. El antecedente de anafilaxia después de recibir cualquier inmunoglobulina constituye una contraindicación para IGHB⁸⁰.

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 prolongada⁸¹. Por otra parte, se ha descrito la supervivencia de los virus por 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 infecciones⁸⁰.

El riesgo de transmisión del VHB varía con la presencia del Ag HBe de la fuente (surrogante de la replicación viral) siendo de 22 % a 31 % en positivos y de 1 % a 6 % en negativos⁸⁰. 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 viral⁸².

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 brindan servicios al mismo para la asistencia y seguimiento (Ver Guía nacional para la profilaxis post exposición en la prevención de infecciones transmitidas por sangre y fluidos biológicos, MSP Uruguay).

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 se indica en las lesiones por pinchazo de aguja adquiridas en la comunidad. El uso para prevenir la transmisión al recién nacido de madres Ag HBs positivo, y en el trasplante hepático para evitar la reinfección del injerto, se aborda en los capítulos correspondientes.

RECOMENDACIONES

- *La vacuna anti VHB es obligatoria en niños, personal de salud, policía, bomberos y personas que desempeñan tareas 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, 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.*
 - 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 brindan servicios al mismo 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,⁸³ 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 las 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 caso de 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 se debe 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 B²⁹.

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 crisis.

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 contactarse

al centro de trasplante. Es importante destacar que la hepatitis fulminante, si bien es una forma de presentación infrecuente de la infección aguda por VHB, es la hepatitis B la primera causa de hepatitis fulminante en Uruguay, y que el mayor tiempo de derivación se ha asociado a un aumento de la mortalidad⁸⁴. 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/infectólogos para evaluación, lo 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, evitando duplicación de gastos y esfuerzos (ejemplo: imagenología, funcional y enzimograma hepático, crisis sanguínea, creatinina, hemograma, Ag HBs).

Hepatitis C

Tanto en la infección aguda como en la crónica se recomienda la derivación al

hepatólogo/ gastroenterólogo /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 escala³³.

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

Se entiende como adherencia terapéutica al grado en el que el comportamiento de una persona corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria⁸⁵. Está influenciada por múltiples factores que se deben tener presentes para poder lograr una adecuada adherencia, a saber⁸⁶: 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 el 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 utensillos 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/ 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% ó 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 que se detecte una hepatitis C deben ser derivados a hepatólogo/ gastroenterólogo/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^{87,88}:

- 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 de los mismos.
- Promover el acceso a la vacunación contra la hepatitis B y A.

Asimismo, se destaca la importancia en el rol de 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. Asimismo, el VHB puede permanecer viable hasta 7 días en superficies contaminadas con fluidos de instrumentos mal desinfectados, por lo que la transmisión entre pacientes también es posible²³.

Todos los pacientes deben tomarse como potencialmente portadores de microorganismos infecciosos. Debe tenerse presente que la Asociación Dental Americana establece que el tratamiento odontológico no puede ser rechazado o interrumpido por la presencia de una infección por el VIH, VHB o VHC⁸⁹.

Desde 1978 la Asociación Dental Americana trabaja con prioridad el tema y el CDC de Atlanta se pronuncia desde 1986 donde protocoliza normas de prevención o bioseguridad en el cuidado o atención odontológica de los usuarios y 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 el personal para técnico como laboratorio dental que participan de la atención)⁹⁰.

Otra medida fundamental de la profilaxis es la vacunación para hepatitis B que es obligatoria en Uruguay para el personal de salud y el personal odontológico debe estar vacunado para VHB y realizarse testeos para VHC³¹.

El caso de que el profesional sea portador de una infección por VHC o VHB no impide la práctica clínica; son el control y tratamiento específico, junto con las medidas de bioseguridad generales, las principales medidas para evitar la transmisión^{20,23}.

Asimismo, se destaca el rol del odontólogo en la promoción en salud en general y en las hepatitis virales; lo que comprende la educación sobre no compartir utensilios de uso personal de higiene bucal y otros. En 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.

Referencias bibliográficas

1. OMS. Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas 2016-2021: hacia el fin de las hepatitis víricas. Organización Mundial de la Salud. 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/250578>, acceso 20 de agosto 2021).
2. WHO. Consolidated Strategic Information Guidelines for viral Hepatitis. Planning and tracking progress towards elimination. World Health Organization. 2019. (<https://www.who.int/publications/i/item/consolidated-strategic-information-guidelines-for-viral-hepatitis-planning-978-92-4-151519-1>, acceso 20 de agosto 2021).
3. WHO. Progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact. Geneva. World Health Organization. 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>, acceso 20 de agosto 2021).
4. The Polaris Observatory Collaborators. Global Prevalence, Treatment and Prevention of hepatitis b virus infection in 2016: a modeling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3(6): 383–483.
5. The Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modeling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2: 161–76.
6. Mainardi V, Menéndez J, Valverde M, San Martín G, Prieto J, Noceti O, et al. Resultados del Programa Nacional de Trasplante Hepático del Uruguay a 10 años de su inicio. *Rev Méd Urug*. 2020; 36(4): 341-53.
7. OPS/OMS. ETMI PLUS: Marco para la eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH, la sífilis, la hepatitis y la enfermedad de Chagas. Organización Panamericana de la Salud- Organización Mundial de la Salud. 2017. Numero de documento OPS/CHA/17-009. (iris.paho.org/handle/10665.2/34306, acceso 20 de agosto 2021).
8. Recomendaciones de diagnóstico, tratamiento, prevención y vigilancia de las Infecciones de Transmisión Sexual. Ministerio de Salud Pública. República Oriental del Uruguay, 2018. ([https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud_publica/files/documentos/noticias/Guía_ITS_dic_2018_\(1\).pdf](https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud_publica/files/documentos/noticias/Guía_ITS_dic_2018_(1).pdf), acceso 20 de agosto 2021).
9. VII Encuesta Nacional sobre consumo de drogas en población general. 2019. Junta Nacional de Drogas, Presidencia de la República Uruguay y Observatorio Uruguayo de drogas. (https://www.gub.uy/junta-nacional-drogas/sites/junta-nacional-drogas/files/documentos/publicaciones/VII_ENCUESTA_NACIONAL_DROGAS_POBLACION_GENERAL_2019.pdf, acceso 20 de agosto 2021).
10. Personas, calle, consumos: dos estudios sobre uso de pasta base en Uruguay. Aproximaciones cuantitativas y etnográficas. 2019. Junta Nacional de Drogas, Presidencia de la República Uruguay y Observatorio Uruguayo de drogas. (<https://www.gub.uy/junta-nacional-drogas/>

comunicacion/publicaciones/personas-calle-consumos-dos-estudios-sobre-uso-pasta-base-uruguay, acceso 13 agosto 2021), acceso 20 de agosto 2021)

11. Cooke GS, Andrieux-Meyer I, Applegate TL, Atun R, Burry JR, Cheinquer H, et al. Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4 (2): 135-84.
12. Delaney WE. Molecular virology of chronic hepatitis B and C: Parallels, contrasts and impact on drug development and treatment outcome. *Antiviral Res*. 2013; 99: 34-48.
13. Valaydon ZS, Locarnini SA. The virological aspects of hepatitis B. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31:257-264.
14. Hoofnagle JH. Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Annu Rev Med*. 1981;32:1-11.
15. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis*. 1985;151:599-603.
16. Wright TL, Mamish D, Combs C, Kim M, Donegan E, Ferrell L, et al. Hepatitis B virus and apparent fulminant non-A, non-B hepatitis. *Lancet*. 1992;339(8799):952-5.
17. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-98.
18. Paccoud O, Surgers L, Lacombe K. Infection par le virus de l'hépatite B : histoire naturelle, manifestations cliniques et principes thérapeutiques . *Rev Med Interne*. 2019; 40: 590-98
19. OMS. Directrices para la prevención, la atención y el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis b. Organización Mundial de la Salud 2016. (<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34117/9789275319437-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, acceso 20 agosto 2021)
20. Rodríguez M, Buti M, Esteban R, Lens S, Prieto M, Suárez E, et al. Documento de consenso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. 2020. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43(9):559-87.
21. CDC. Guidelines for Viral hepatitis-statistics and surveillance. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC. 2017 (<https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/surveillanceguidelines.htm>, acceso 20 de agosto 2021).
22. Protocolo clínico e directrices terapéuticas para Hepatite B e coinfecciones. Ministerio da Saude. Brasília 2017. (<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-b-e-coinfecciones>, acceso 20 de agosto 2021).
23. SAHE. Guía de hepatitis B. Sociedad Argentina de Hepatología 2021. (<https://www.aaehe.org.ar/es/attachment/show/80>, acceso 20 de agosto 2021).
24. OMC. Atención Primaria de Calidad. Guía de Buena práctica clínica en hepatitis B crónica. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Gobierno de España. (https://www.cgcom.es/sites/default/files/gbpc_hepatitis_b_cronica.pdf, acceso 20 de agosto 2021).
25. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee W-C. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med*. 1975; 292:771-4.

26. Terrault N, Lok A SF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018; 67 (4): 1560-99.
27. Shi Z, Yang Y, Wang H, Ma L, Schreiber A, Li X et al. Breastfeeding of newborns by mothers carrying hepatitis B virus: a meta-analysis and systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165(9):837-46.
28. Zheng Y, Lu Y, Ye Q, Xia Y, Zhou Y, Yao Q, Wei S. Should chronic hepatitis B mothers breastfeed? a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2011;11:502.
29. OMS. Directrices para realizar las pruebas de detección de la Hepatitis B y C. Organización Mundial de la Salud. 2016. (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/34935>, acceso 20 agosto 2021).
30. Xiao Y, Thompson AJ, Howell J. Point-of-Care Tests for Hepatitis B: An Overview. *Cells*. 2020;9(10):2233.
31. Ministerio de Salud. Guía Nacional de Vacunación en situaciones especiales. Ministerio de Salud Pública. Uruguay. División Epidemiología. Unidad de inmunizaciones. (<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/guia-nacional-de-vacunacion-en-situaciones-especiales>, acceso 20 de agosto 2021).
32. Li Y, Huang YS, Wang ZZ, Yang ZR, Sun F, Zhan SY et al. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43(4): 458-69.
33. OMS. Directrices para la atención y el tratamiento de las personas diagnosticadas de infección crónica por el virus de la hepatitis C. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. 2018 (https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49680/9789275320372_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y, acceso 20 de agosto 2021).
34. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61(1S):S58-S68.
35. Dickson RC. Clinical manifestations of hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 1997;1(3):569-85.
36. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2001;34(4 Pt 1):809-16.
37. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48(2):418-31.
38. Thrift AP, El-Serag HB, Kanwal F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(2):122-132.
39. Hattori Y, Orito E, Ohno T, Sugauchi F, Suzuki S, Sugiura M, et al. Loss of hepatitis C virus RNA after parturition in female patients with chronic HCV infection. *J Med Virol*. 2003;71(2):205-11.
40. Hashem M, Jhaveri R, Saleh DA, Sharaf SA, El-Mougy F, El-Salam LAbd, et al. Spontaneous viral load decline and subsequent clearance of chronic HCV in postpartum women correlates

- with favorable IL28B allele. *Clin Infect Dis*. 2017;65(6):999-1005.
41. The American Association for the Study of Liver Diseases and The Infectious Diseases Society of America. AASLD-IDS A HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Last updated: January 21, 2021 (www.hcvguidelines.org).
 42. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology*. 2013;57(3):881-9.
 43. Danta M, Rodger AJ. Transmission of HCV in HIV-positive populations. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011;6(6):451-8.
 44. Snowden JM, Wei C, McFarland W, Raymond HF. Prevalence, correlates and trends in seroadaptive behaviours among men who have sex with men from serial cross-sectional surveillance in San Francisco, 2004-2011. *Sex Transm Infect*. 2014; 90(6):498-504.
 45. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014; 59: 765–73.
 46. Terrault NA, Levy MT, Cheung KW and Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18(2), 117–130.
 47. Lingala S, Gany M. Natural history of hepatitis C. *Gastroenterol Clin North AM*. 2015; 44: 717-34.
 48. Asociación Española para el Estudio del Hígado. Albillos Martínez A, Cañada Merino JL, Molero García JM, Pérez Cachafeiro S, Pérez Escanilla F, Simón Marco MA, et al. AEEH, SEMERGEN, semFYC, SEMG. Consenso de recomendaciones para el diagnóstico precoz, la prevención y la atención clínica de la hepatitis C en Atención Primaria. Madrid. 2017. (https://www.semfy.com/wp-content/uploads/2017/02/CRIPRE_DOCUMENTO-CONSENSO-CRIPRE_AEEH_SEMG_SEMERGEN_semFYC-VERSION-FINAL-2017.pdf, acceso 20 agosto 2021).
 49. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines Panel. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 2020; 73(5), 1170–218.
 50. Schillie S, Wester C, Osborne M, Wesolowski L, Ryerson AB. CDC Recommendations for Hepatitis C Screening Among Adults — United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020;69(No. RR-2):1–17.
 51. Fondo Nacional de Recursos (2005). Tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C. Normativa de cobertura. Última actualización: Febrero 2022. (http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_hepatitisc.pdf, acceso 11 marzo 2022).
 52. Kumar A, Rajput MK, Paliwal D, Yadav A, Chhabra R, Singh S. Genotyping & diagnostic methods for hepatitis C virus: A need of low-resource countries. *Indian J Med Res*. 2018;147(5):445-55.
 53. Robin L, Mboumba Bouassa RS, Nodjikouambaye ZA, Charmant L, Matta M, Simon S, et al. Analytical performances of simultaneous detection of HIV-1, HIV-2 and hepatitis C-specific antibodies and hepatitis B surface antigen (HBsAg) by multiplex immunochromatographic rapid test with serum samples: A cross-sectional study. *J Virol Methods*. 2018; 253: 1-4.
 54. Abravanel F, Lhomme S, Trémeaux P, Miguères M, Harter A, Haslé C, et al. BrPerformance

- of the Xpert HBV Viral Load assay versus the Aptima Quant assay for quantifying hepatitis B virus DNA. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;96(2):114946.
55. Kania D, Bekalé AM, Nagot N, Mondain AM, Ottomani L, Meda N, et al. Combining rapid diagnostic tests and dried blood spot assays for point-of-care testing of human immunodeficiency virus, hepatitis B and hepatitis C infections in Burkina Faso, West Africa. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(12):E533-41.
 56. WHO. Recommendations and guidance on hepatitis C virus self-testing. 2021. World Health Organization. 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240031128>, acceso 20 de agosto 2021).
 57. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin (Barc)*.2016;146:511.e1-22.
 58. Carrilho FJ, Paranaguá-Vezozzo DC, Chagas AL, Alencar RSSM, da Fonseca LG. Epidemiology of Liver Cancer in Latin America: Current and Future Trends. *Semin Liver Dis*. 2020 May;40(2):101-10.
 59. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004; 127 (5): S35-50.
 60. Varol, F.İ. Pediatric Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Canc*. 2020; 51: 1169-75.
 61. Chiang CJ, Yang YW, You SL, Lai MS, Chen CJ. Thirty-year outcomes of the national hepatitis B immunization program in Taiwan. *JAMA*. 2013; 310(9): 974-6.
 62. Chen C-J, Yang H-I, Iloeje U-H. Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2009; 49:S72-84.
 63. Pineau P, Ruiz E, Deharo E, Bertani S. On hepatocellular carcinoma in South America and early-age onset of the disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019; 43(5): 522-26.
 64. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol*. 2016; 64:800-6.
 65. Bang CS, Song IH. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):46.
 66. Mettke F, Schlevogt B, Deterding K, Wranke A, Smith A, Port K, et al. Interferonfree therapy of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals does not change the short-term risk for de novo hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 47:516-25.
 67. Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, Petta S, Madonia S, Bellia A, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2018; 155:411-21.
 68. Reig M, Forner A, Ávila MA, Ayuso C, Mínguez B, Varela M, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update of the consensus document of the AEEH, AEC, SEOM,

- SERAM, SERVEI, and SETH. *Med Clin (Barc)*. 2021 May 7; 156(9): 463.e1-463.e30.
69. Piñero F, Tanno M, Aballay Soteras G, Tisi Baña M, Dirchwolf M, et al. Argentinean Association for the Study of Liver Diseases (A.A.E.E.H). Argentinian clinical practice guideline for surveillance, diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol*. 2020; 19(5):546-69.
 70. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004; 130(7): 417-22.
 71. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol*. 2001; 34(4): 570-5.
 72. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med*. 2014; 11(4):e1001624.
 73. OMS. Prevención y control de las hepatitis virales. Marco para la acción mundial. Organización Mundial de la Salud. 2012. (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130014/WHO_HSE_PED_HIP_GHP_2012.1_spa.pdf;jsessionid=D87628FE0BF10E502B972BF0D7F45703?sequence=1, acceso 20 de agosto 2021).
 74. Esquema de Vacunación Actualizado noviembre 2020. Uruguay. (<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/vacunas>, acceso 20 de agosto 2021).
 75. Regulación de los establecimientos de larga estadía para personas mayores (ELEPEM). Ministerio de Salud Pública. Uruguay. 2019. (<http://dspace.mides.gub.uy:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/1541/Regulaci%C3%B3n%20de%20los%20establecimientos%20de%20larga%20estad%C3%ADa.pdf?sequence=3&isAllowed=y>, acceso 20 de agosto 2021).
 76. De Geus JL, Koch LF de A, Kintopp C, Spada PP, Baratto SP, Giovanini AF, et al. Are healthcare workers immunized after receiving hepatitis B vaccination according to recommended guidelines? A systematic review and meta-analysis. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2021;15(1):35-42.
 77. Persistence of HBsAg-specific antibodies and immune memory two to three decades after hepatitis B vaccination in adults. Van Damme P, Dionne M, Leroux-Roels G, Van Der Meeren O, Di Paolo E, Salaun B, et al. *J Viral Hepat*. 2019; 26(9): 1066-75.
 78. Raven SFH, Hoebe CJPA, Vossen ACTM, Visser LG, Hautvast JLA, Roukens AHE, et al. Serological response to three alternative series of hepatitis B revaccination (Fendrix, Twinrix, and HBVaxPro-40) in healthy non-responders: a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Infect Dis* 2020;20(1):92-101.
 79. Perrillo RP, Campbell CR, Strang S, Bodicky CJ, Costigan DJ. Immune globulin and hepatitis B immune globulin. Prophylactic measures for intimate contacts exposed to acute type B hepatitis. *Arch Intern Med* 1984;144(1):81-85.

80. Schillie S, Murphy TV, Sawyer M, Ly K, Hughes E, Jiles R, et al. CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. *MMWR Recomm Rep* 2013;62(10):1-19.
81. Painsil E, He H, Peters C, Lindenbach BD, Heimer R. Survival of hepatitis C virus in syringes: implication for transmission among injection drug users. *J Infect Dis* 2010; 202(7): 984-90.
82. Moorman AC, de Perio MA, Goldschmidt R, Chu C, Kuhar D, Henderson DK, et al. Testing and Clinical Management of Health Care Personnel Potentially Exposed to Hepatitis C Virus — CDC Guidance, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020;69(6):1-8.
83. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Documento conceptual: educación para la salud con enfoque integral. Concurso de experiencias significativas de promoción de la salud en la región de las Américas. Ámbitos: municipios, escuelas, universidades e instituciones de educación superior. 2017. (<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/promocion-salud-intersectorialidad-concurso-2017-educacion.pdf>, acceso 20 de agosto 2021).
84. Mainardi V, Rando K, Olivari D, Rey G, Castelli J, Grecco G, et al. Mortality Analysis of Acute Liver Failure in Uruguay. *Transplant Proc.* 2018; 50(2):465-71.
85. WHO. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Switzerland. World Health Organisation; 2003. (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>, acceso 20 de agosto 2021).
86. Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino I, Faus Dáder J. Adherencia terapéutica: factores modificadores y estrategias de mejora. *Ars Pharm.* 2018; 59(4): 251-258.
87. OMS/SIGN: carpeta de material sobre seguridad de las inyecciones y los procedimientos conexos. Organización Mundial de la Salud. 2011. (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/75247>, acceso 20 de agosto 2021)
88. Pozzetto B, Memmi M, Garraud O, Roblin X, Berthelot P. Health care-associated hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(46):17265-78.
89. Garbin SCA, Wakayama B, Saliba TA, Saliba O, Garbin IAJ. Discriminación y prejuicio. La influencia del VIH/SIDA y Hepatitis B en la actitud de los académicos en odontología. *Rev Cienc Salud.* 2018;16(2):279-93.
90. ADA council on Scientific affairs and ADA Council on Dental Practice: Infection control recommendations for the dental office and the dental laboratory. *JADA.* 1996; 127: 672-80.
91. Servoss JC, Friedman LS. Serologic and molecular diagnosis of hepatitis B virus. *Clin Liver Dis.* 2004;8(2):267-81.
92. Fuentes Olmo J, Uribarrena Amézaga R. Tratamiento actual de la hepatitis B: ¿dónde encajan los nuevos análogos de los nucleos(t)idos? *Gastroenterol Hepatol.* 2011; 34(7): 492-503.
93. Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J. Hepatol.* 2016; 64: S4-1.
94. Fan YF, Lu CC, Chen WC, Yao WJ, Wang HC, Chang TT, et al. Prevalence and significance of hepatitis B virus (HBV) pre-S mutants in serum and liver at different replicative stages of

- chronic HBV infection. *Hepatology*. 2001;33:277–86.
95. Yuen MF, Sablon E, Tanaka Y, Kato T, Mizokami M, Doutreloigne J, et al. Epidemiological study of hepatitis B virus genotypes, core promoter and precore mutations of chronic hepatitis B infection in Hong Kong. *J Hepatol*. 2004;41:119–25.
 96. Fan HB, Guo YB, Zhu YF, Chen AS, Zhou MX, Li Z, et al. Hepatitis B Virus Genotype B and High Expression of Interferon Alpha Receptor β Subunit are Associated With Better Response to Pegylated Interferon Alpha 2a in Chinese Patients With Chronic Hepatitis B Infection. *Hepat Mon*. 2012; 12:333–38
 97. Croagh CM, Desmond PV, Bell SJ. Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance. *World J Hepatol*. 2015; 7(3):289-303.
 98. Park ES, Lee AR, Kim DH, Lee JH, Yoo JJ, Ahn SH, et al.. Identification of a quadruple mutation that confers tenofovir resistance in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol*. 2019;70:1093–102.
 99. Huprikar S, Danziger-Isakov L, Ahn J, Naugler S, Blumberg E, Avery RK, et al. Solid organ transplantation from hepatitis B virus-positive donors: consensus guidelines for recipient management. *Am J Transplant*. 2015; 15(5):1162-72.
 100. Magnius L, Taylor J, Mason WS, Sureau C, Dény P, Norder H, et al. ICTV virus taxonomy profile: Delta Virus. *J Gen Virol*. 2018; 99: 1565–66 (International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), 2020)
 101. Fattovich G, Boscaro S, Noventa F. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B. *J Infect Dis*. 1987; 155(5):931–35.
 102. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S156-65.
 103. Pawłowska M, Flisiak R, Gil L, Horban A, Hus I, Jaroszewicz J, et al. Prophylaxis of hepatitis B virus (HBV) infection reactivation - recommendations of the Working Group for prevention of HBV reactivation. *Clin Exp Hepatol*. 2019;5(3):195-202.
 104. AAEEH. Recomendaciones para el tratamiento de la Hepatitis por Virus C. Actualización 2020. Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. 2020. (<https://www.aaeeh.org.ar/es/attachment/show/55>, acceso 20 de agosto 2021)
 105. Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, et al. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. *J Med Virol*. 2017;89(3):476–83.
 106. Cacoub P, Desbois AC, Comarmond C, Saadoun D. Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(11):2025-34.
 107. Younossi ZM, Stepanova M, Schwarz KB, Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta R, et al. Quality of life in adolescents with hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin. *J Viral Hepat*. 2018;25(4):354–62.
 108. Younossi ZM, Stepanova M, Balistreri W, Schwarz K, Murray KF, Rosenthal P, et al. Health-related quality of life in adolescent patients with hepatitis C genotype 1 treated with

- sofosbuvir and ledipasvir. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(1):112-6.
109. Cipriano LE, Goldhaber-Fiebert JD. Population health and cost-effectiveness implications of a 'treat all' recommendation for HCV: a review of the model-based evidence. *MDM Policy & Practice.* 2018:1-27.
 110. de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015; 63(3):743-52.
 111. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology.* 2011;53(3):726-36.
 112. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C *Gastroenterology.* 2005; 128 (2):343-50.
 113. Pons M, Rodriguez-Tajes S, Esteban JI, Mariño Z, Vargas V, Lens S, et al. Non-invasive prediction of liver related events in HCV compensated advanced chronic liver disease patients after oral antivirals. *J Hepatol.* 72:472-80.
 114. Beste LA, Green PK, Berry K, Kogut MJ, Allison SK, Ioannou GN. Effectiveness of hepatitis C antiviral treatment in a USA cohort of veteran patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2017;67:32-9.
 115. He S, Lockart I, Alavi M, Danta M, Hajarizadeh B, Dore GJ. Systematic review with meta-analysis: effectiveness of direct-acting antiviral treatment for hepatitis C in patients with hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51:34-52.
 116. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: a systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol.* 2017;67:1204-12.
 117. Singal AG, Rich NE, Mehta N, Branch AD, Pillai A, Hoteit M, et al. Directacting antiviral therapy for hepatitis C virus infection is associated with increased survival in patients with a history of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2019;157:1253-1263.
 118. Geller R, Estada Ú, Peris JB, Andreu I, Bou JV, Garijo R, et al. Highly heterogeneous mutation rates in the hepatitis C virus genome. *Nat Microbiol.* 2016;1(7):1-7.
 119. Martell M, Esteban JI, Quer J, Genescà J, Weiner A, Esteban R, et al. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. *J Virol.* 1992;66(5):3225-9.
 120. Pawlotsky J-M. Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens. *Gastroenterology.* 2016;151(1):70-86.
 121. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2015;61(1):77-87.
 122. Castells M, Bello G, Ifrán S, Pereyra S, Boschi S, Uriarte R, et al. Epidemic history of major genotypes of hepatitis C virus in Uruguay. *Infect Genet Evol.* 2015;32:231-8.

123. Bartenschlager R, Lohmann V, Penin F. The molecular and structural basis of advanced antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(7):482–96.
124. Sorbo MC, Cento V, Di Maio VC, Howe AYM, Garcia F, Perno CF, et al. Hepatitis C virus drug resistance associated substitutions and their clinical relevance: Update 2018. *Drug Resist Updat.* 2018;37:17–39.
125. Palanisamy N, Kalaghatgi P, Akaberi D, Lundkvist Å, Chen Z-W, Hu P, et al. Worldwide prevalence of baseline resistance-associated polymorphisms and resistance mutations in HCV against current direct-acting antivirals. *Antivir Ther.* 2018;23(6):485–93.
126. Echeverría N, Betancour G, Gámbaro F, Hernández N, López P, Chiodi D, et al. Naturally occurring NS3 resistance-associated variants in hepatitis C virus genotype 1: Their relevance for developing countries. *Virus Res.* 2016;223:140–6.
127. Aldunate F, Echeverría N, Chiodi D, López P, Sánchez-Cicerón A, Fajardo A, et al. Pretreatment Hepatitis C virus NS5A/NS5B resistance associated substitutions in genotype 1 Uruguayan infected patients. *Dis Markers.* 2018;2514901:1–9.
128. Sarrazin C. Treatment failure with DAA therapy: Importance of resistance. *Journal of Hepatology.* 2021.
129. McPhee F, Hernandez D, Zhou N. Effect of minor populations of NS5A and NS5B resistance-associated variants on HCV genotype-3 response to daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin. *Antivir Ther.* 2017; 22(3):237-46.
130. Dietz J, Spengler U, Müllhaupt B, Schulze zur Wiesch J, Piecha F, Mauss S, et al. Efficacy of Retreatment After Failed Direct-acting Antiviral Therapy in Patients With HCV Genotype 1–3 Infections. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021; 19(1):195-98.e2.
131. Hezode C, Reau N, Svarovskaia ES, Doehle BP, Shanmugam R, Dvory-Sobol H, et al. Resistance analysis in patients with genotype 1–6 HCV infection treated with sofosbuvir/velpatasvir in the phase III studies. *J Hepatol.* 2018; 68(5):895-903.
132. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2608–17.
133. Esteban R, Pineda JA, Calleja JL, Casado M, Rodríguez M, Turnes J, et al. Efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir, With and Without Ribavirin, in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2018; 55(4):1120-1127.e4.
134. Krishnan P, Pilot-Matias T, Schnell G, Tripathi R, Ng TI, Reisch T, et al. Pooled resistance analysis in patients with hepatitis c virus genotype 1 to 6 infection treated with glecaprevir-pibrentasvir in phase 2 and 3 clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62(10):e01249-18.
135. Pérez AB, Chueca N, García-Deltoro M, Martínez-Sapiña AM, Lara-Pérez MM, García-Bujalance S, et al. High efficacy of resistance-guided retreatment of HCV patients failing NS5A inhibitors in the real world. *J Hepatol.* 2019; 71(5):876-88.
136. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med.* 2017; 376(22):2134-46.
137. Smith DA, Bradshaw D, Mbisa J, Manso C, Bibby D, Singer J, et al. Real-world retreatment of

- HCV-infected patients with prior failure to direct acting antiviral therapy using sofosbuvir, velpatasvir and voxilaprevir. *J Viral Hepatol*. 2021 Sep;28(9):1256-64.
138. Wyles D, Weiland O, Yao B, Weilert F, Dufour JF, Gordon SC, et al. Retreatment of patients who failed glecaprevir/pibrentasvir treatment for hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2019; 70(5):1019-23.
 139. Echeverría N, Moratorio G, Cristina J, Moreno P. Hepatitis C virus genetic variability and evolution. *World J Hepatol*. 2015;7(6):831-45.
 140. Onorato L, Pisaturo M, Starace M, Minichini C, Di Fraia A, Astorri R, et al. Virological Factors Associated with Failure to the Latest Generation of Direct Acting Agents (DAA) and Re-Treatment Strategy: A Narrative Review. *Viruses*. 2021;13(3):432.
 141. Penagos L, Calle L, Santos Óscar. Manifestaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la Hepatitis B. *Rev. colomb. Gastroenterol*. 2017 ;31(3):283-7.
 142. Hernandez-Rodriguez J, et al. Poliarteritis Nudosa. En: *Enfermedades Autoinmune Sistémicas*. 5ª Edición. España: Editorial Medica Panamericana. 2015; 134-145.
 143. A Flores-Chávez, JA Carrion, X Forns, M Ramos-Casals. Manifestaciones extrahepáticas asociadas a la infección crónica por el virus de la hepatitis C. *Rev Esp Sanid Penit*. 2017; 19: 89-100.
 144. Davuluri S, Bansal P. Cryoglobulinemic Vasculitis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021; PMID: 32310505.
 145. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Wu GY, Smolic M. HCV Extrahepatic Manifestations. *J Clin Trans Hepatol* 2019; 7(2): 172-82.
 146. Zhu X, Jing L, Xiaoming L. Hepatitis C virus infection is a risk factor for non-Hodgkin lymphoma: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(11):e14755.
 147. Kupin WL. Viral-Associated GN Hepatitis B and Other Viral Infections. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(9); 1529-33.
 148. Chan T, Lok AS. Kidney disease associated with hepatitis B virus infection. In: Glasscock RJ, Di Bisceglie A (eds) *Up-ToDate*, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. 2021, pp. 1-26.
 149. Pagnoux C, Henegar C, Mahr A, et al. Clinical Features and Outcomes in 348 Patients With Polyarteritis Nodosa A Systematic Retrospective Study of Patients Diagnosed Between 1963 and 2005 and Entered Into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 616-26.
 150. Kamar AN, Rostaing L. Overview of renal disease associated with hepatitis C virus infection. *Up-ToDate*, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA 2021; 1-10.
 151. Silvariño R, Otatti G, Iglesias P, Boggia J, San-Roman S, Noboa O. Vasculitis crioglobulinémica con compromiso renal en pacientes con crioglobulinemia mixta esencial sin relación con infección por virus de la hepatitis C . Descripción de una serie de casos y revisión de la bibliografía. *Nefrol Latinoam*. 2020; 17: 100-7.
 152. Ramos-Casals M, Muñoz S, Medina F, Jara LJ, Rosas J, Calvo-Alen J, Brito-Zerón P, et al. Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization

- of 1020 cases (The HISPAMEC Registry). *J Rheumatol.* 2009; 36 (7): 1442–8.
153. Division of Viral Hepatitis, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention. Progress toward viral hepatitis elimination in the United States, 2017. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Office of Infectious Diseases, NCHHSTP; 2017. (<https://www.cdc.gov/hepatitis/policy/PDFs/NationalReport.pdf>., acceso 20 de agosto de 2021)
 154. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recommendations and Reports.* 2018; 67 (1): 1-31.
 155. Garthwaite E, Reddy V, Douthwaite S, Lines S, Tierman K, Eccles J. Clinical Practice Guideline Management of Blood Borne Viruses within the Haemodialysis Unit. Renal Association Clinical Practice Guideline - National Institute for Health and Care Excellence. *BMC Nephrol.* 2019; 1–51.
 156. Bernieh B. Viral hepatitis in hemodialysis: An update. *Journal of translational internal medicine* 2015; 3 (3): 93-105.
 157. Goodkin DA, Bieber B, Jadoul M, Martin P, Kanda E, Pisoni RL. Mortality, Hospitalization, and Quality of Life among Patients with Hepatitis C Infection on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12: 287–97.
 158. Disease K, Global Outcomes CKD-MBD Update Work Group I. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements.* 2018; 8: 91–165.
 159. Jadoul M, Bieber BA, Martin P, Akiba T, Nwankwo C, Arduino JM, et al. Prevalence, incidence, and risk factors for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2019;95(4):939-47.
 160. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Gillespie B, Hedderwick SA, Rayner HC, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: The DOPPS. *Kidney Int.* 2004; 65: 2335–2342.
 161. Söderholm J, Millbourn C, Büsch K, Kövamees J, Schvarcz R, Lindahl K, et al. Higher risk of renal disease in chronic hepatitis C patients: Antiviral therapy survival benefit in patients on hemodialysis. *J Hepatol.* 2018; 68(5):904-11.
 162. OMS/OPS. Recomendaciones unificadas para la prevención, la atención y el tratamiento de la coinfección por los virus de la hepatitis B y C en personas con infección por el VIH. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. 2019. (<https://www.paho.org/es/documentos/recomendaciones-unificadas-para-prevencion-atencion-tratamiento-coinfeccion-por-virus?page=1>., acceso 20 de agosto 2021)
 163. World Health Organization. Consolidated guidelines on hiv prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. 2021. World Health Organization. (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>, acceso 20 de agosto 2021).

164. Arteta Z, López M, Guirado M, Griot S, Cabeza E, Frantchez V, et al. Primeros resultados de una cohorte de pacientes con VIH en seguimiento ambulatorio por la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Poster. V Congreso Nacional de Enfermedades Infecciosas, Punta del Este, Marzo 2019.
165. European AIDS Clinical Society. Guía Clínica EACS Versión 10.1. 2019. (<https://www.eacsociety.org/media/guidelines-10.0-spanish.pdf>., acceso 20 de agosto 2021).
166. Crespo M, Von Wichmann MA, Berenguer J, Carmena J, Castro M, González J, et al. Manejo de las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH (https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gesida/dcientificos/documentos/2015/gesida-guiasclinicas-2015-Manejo_Hepatitis_Virales.pdf. , acceso 20 de agosto 2021).
167. Guías de Práctica clínica. Manejo de hepatitis virales en pacientes HIV. Comisión de hepatitis Virales. SADI 2018. (<https://www.sadi.org.ar/documentos/guias-recomendaciones-y-consensos/item/664-guias-manejo-de-la-hepatitis-virales-en-pacientes-hiv>, acceso 20 de agosto 2021).
168. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. 2021. (<https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>, acceso 20 de agosto 2021).
169. Brook G, Main J, Nelson M, Bhagani S, Wilkins E, Leen C, et al. British HIV Association guidelines for the management of coinfection with HIV-1 and hepatitis B or C virus 2010: British HIV Association guidelines for the management of coinfection with HIV-1 and hepatitis B or C 2010. *HIV Med.* 2010;11(1):1-30.
170. Price H, Dunn D, Pillay D, Bani-Sadr F, de Vries-Sluijs T, Jain MK, et al. Suppression of HBV by tenofovir in HBV/HIV coinfecting patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(7):e68152.
171. Kang W, Tong H-I, Sun Y, Lu Y. Hepatitis C virus infection in patients with HIV-1: epidemiology, natural history and management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;8(3):247-66.
172. Manual para la Atención a la Mujer en el proceso de embarazo, parto y puerperio del Ministerio de Salud Pública. Uruguay. 2014. (<https://www.mysu.org.uy/wp-content/uploads/2014/11/2014-Manual-Atención-Embarazo-Parto-y-Puerperio.pdf>, acceso 20 de agosto 2021).
173. Oliveira D, Pereira F, Martins MR, Castro R, Cordeiro L. A systematic review of the maternal and neonatal complications in hepatitis B infection, *J Clin Virol* 2020; 133:104680.
174. Wen W-H, Chang M-H, Zhao L-L, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol.* 2013; 59:24-30.
175. Posuwan N, Wanlapakorn N, Sa-Nguanmoo P, et al. The success of a universal hepatitis B immunization program as part of Thailand's EPI after 22 years' implementation. *PLoS One.* 2016; 11(3):e0150499.

176. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2006; 332:328–36.
177. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C, Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers, *J. Viral. Hepat.* 2012;19:e18–25.
178. WHO. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. Geneva: World Health Organization, July 27, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-000270-8> (acceso 20 de agosto 2021).
179. Funk AL, Lu Y, Yoshida K, Zhao T, Boucheron P, van Holten J et al. Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(1):70-84.
180. Yang M, Qin Q, Fang Q, Jiang L, Nie S. Cesarean section to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus in China: A meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):303.
181. Wang M, Bian Q, Zhu Y, Pang Q, Chang L, Li R, et al. Real-world study of tenofovir disoproxil fumarate to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(2):211-217.
182. Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(2):117-30.
183. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Sanguankeo A, Upala S, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017;41(1):39-45.
184. Rezk M, Omar Z. Deleterious impact of maternal hepatitis- C viral infection on maternal and fetal outcome: a 5-year prospective study. *Arch. Gynecol.Obstet.* 2017; 296: 1097–102 .
185. Huang QT, Huang Q, Zhong M, Wei SS, Luo W, Li F, et al. Chronic hepatitis C virus infection is associated with increased risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat.* 2015;22(12):1033-42.
186. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014;59(6):765-73.
187. Hughes BL, Page CM, Kuller JA, Kuller JA. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(5):B2-B12.
188. Freriksen JJM, van Seyen M, Judd A, Gibb DM, Collins IJ, Greupink R, et al. Review article: direct-acting antivirals for the treatment of HCV during pregnancy and lactation - implications for maternal dosing, foetal exposure, and safety for mother and child. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(7):738-50.
189. Chappell CA, Scarsi KK, Kirby BJ, Suri V, Gaggar A, Bogen DL, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir in pregnant women with hepatitis C virus infection: a phase 1 pharmacokinetic study. *Lancet Microbe.* 2020;1(5):e200-e208.
190. Yattoo GN. . Treatment of chronic hepatitis C with ledipasvir/sofosbuvir combination during

- pregnancy [Abstract]. *Hepatology*. 2018;12(Suppl. 2):S292-S293.
191. AbdAllah M, Alboraie M, Abdel-Razek W, Hassany M, Ammar I, Kamal E, et al. Pregnancy outcome of anti-HCV direct-acting antivirals: Real-life data from an Egyptian cohort. *Liver Int.* 2021;41(7):1494-97.
 192. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, Siberry G, Chang MH, Thorne C, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(6):466-76.
 193. WHO. Hepatitis B vaccines: World Health Organization position paper, 2017. Recommendations. *Vaccine.* 2019;37(2):223-25.
 194. Ministerio de Salud Pública, República Oriental del Uruguay. (<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/vacunas>, acceso 20 de agosto 2021)
 195. American Academy of Pediatrics. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Elimination of Perinatal Hepatitis B: Providing the First Vaccine Dose Within 24 Hours of Birth. *Pediatrics* 2017;140(3): e20171870.
 196. Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology.* 2010;52(6):2192-205.
 197. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol.* 2013;59(4):814-29.
 198. Jonas MM, Lok AS, McMahon BJ, Brown RS Jr, Wong JB, Ahmed AT, et al. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2016;63(1):307-18.
 199. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology Int.* 2016 ;10(1):1-98.
 200. Pan XB, Lu YQ, Lin SZ, Ye J, Wu N, Lou YY, et al. An Assessment of Upper Limits of Normal for ALT and the Impact on Evaluating Natural Course of Chronic Hepatitis B Virus Infection in Chinese Children. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(11):1660-68.
 201. Indolfi G, Abdel-Hady M, Bansal S, Debray D, Smets F, Czubkowski P, et al. Management of Hepatitis B Virus Infection and Prevention of Hepatitis B virus reactivation in Children With Acquired Immunodeficiencies or Undergoing Immune Suppressive, Cytotoxic, or Biological Modifier Therapies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(4):527-38.
 202. Melikoki V, Kourlaba G, Kanavaki I, Fessatou S, Papaevangelou V. Seroprevalence of Hepatitis C in Children Without Identifiable Risk-Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2021; **72**: e140-48.
 203. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 ;54(6):838-55.

204. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis.* 2005 ;41(1):45-1.
205. Jara P, Resti M, Hierro L, Giacchino R, Barbera C, Zancan L, et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis.* 2003;36(3):275-80.
206. Indolfi G, Bartolini E, Serranti D, Azzari C, Resti M. Hepatitis C in children co-infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 61: 393-99 .
207. Leung DH, Squires JE, Jhaveri R, Kerkar N, Lin CH, Mohan P, et al. Hepatitis C in 2020: A North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(3):407-17.
208. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnel J, Debray D, Hadzic N, et al. Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):505-15.
209. Indolfi G, Fischler B, Gonzalez-Peralta RP, Ciocca M, Porta G, Neelam M, et al. Hepatitis Expert Team of the Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (FISPGHAN). Comparison of Recommendations for Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children and Adolescents: A Position Paper of the Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(5):711-17.
210. Aldridge R, Story A, Hwang S, Nordentoft M, Luchenski S, Hartwell G et al. Morbidity and mortality in homeless individuals, prisoners, sex workers, and individuals with substance use disorders in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2018 20;391(10117):241-50.
211. De Matos MC, da Silva D, Dos Santos M, Bringel R, Franco L, Amorim K et al. Viral hepatitis in female sex workers using the Respondent-Driven Sampling. *Rev Saude Pública.* 2017;26;51:65.
212. Russi J, Serra M, Viñoles J, Pérez M, Ruchansky D, Alonso G et al. Sexual transmission of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus type 1 infections among male transvestite commercial sex workers in Montevideo, Uruguay. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;68(6):716-20.
213. Pautas para la atención integral de personas que ejercen el Trabajo Sexual. Uruguay 2019. (<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/pautas-para-atencion-integral-personas-ejercen-trabajo-sexual>, acceso 20 de agosto de 2021)
214. Lafferty L, Rance J, Grebely J, Lloyd AR, Dore GJ, Treloar C. SToP-C Study Group. Understanding facilitators and barriers of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection in prison. *J Viral Hepat* 2018;25(12):1526-32.
215. Bedía Collantes M. Un programa de Hepatitis C en prisiones. Valoración y resultados. Centro Penitenciario de Fontcalent. Alicante. (<http://sanipe.es/OJS/index.php/RESP/article/>)

- view/265/579, acceso 20 de agosto 2021).
216. Crowley D, Van Hout MC, Lambert JS, Kelly E, Murphy C, Cullen W. Barriers and facilitators to hepatitis C (HCV) screening and treatment-a description of prisoners' perspective. *Harm Reduct J* 2018;15(1):62.
 217. Gil-Sierra MD, Ríos-Sánchez E. Programa multidisciplinar para el diagnóstico y tratamiento de infección por virus de hepatitis C en prisiones. (<https://www.ilaphar.org/programa-multidisciplinar-para-el-diagnostico-y-tratamiento-de-infeccion-por-virus-de-hepatitis-c-en-prisiones/>, acceso 20 de agosto 2021).
 218. Población reclusa en Uruguay. (<https://datosmacro.expansion.com/demografia/poblacion-carcelaria/uruguay>, acceso 20 de agosto 2021).
 219. Censo Nacional de Reclusos. Departamento de Sociología. Facultad de Ciencias Sociales. Universidad de la República. 2010. (https://www.minterior.gub.uy/images/stories/informe_censo_reclusos_dic.pdf, acceso 20 de agosto 2021).
 220. Calero G, Fratti J, Larrañaga J, Gallo S, Hernández T, Bittar G. Situación de salud de personas privadas de libertad de sexo masculino que ingresaron al sistema penitenciario uruguayo entre enero y junio 2016. *AnFaMed* 2017; 4(Supl 1):108-26.
 221. Ayano G, Tulu M, Haile K, Assefa D, Habtamu Y, Araya G et al. A systematic review and meta-analysis of gender difference in epidemiology of HIV, hepatitis B, and hepatitis C infections in people with severe mental illness. *Ann Gen Psychiatry* 2018; 17:16.
 222. Bauer-Staeb C, Jørgensen L, Lewis G, Dalman C, Osborn D, Hayes J. Prevalence and risk factors for HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness: a total population study of Sweden. *Lancet Psychiatry* 2017;4(9):685-93.
 223. Wainberg M, Dixon L. Ending HIV, hepatitis B, and hepatitis C: what about people with severe mental illness? *Lancet Psychiatry* 2017;4(9):651-653. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30282-1.
 224. Torrecilla R. Comorbilidades médicas en pacientes con trastorno mental grave del medio comunitario. Facultad de Medicina. Departamento de medicina. Tesis Doctoral. Universidad de Cádiz. España. 2015. (<https://www.eumed.net/tesis-doctorales/2017/rto/index.htm>, acceso 20 de agosto 2021).
 225. Pandor A, Kaltenthaler E, Higgins A, et al. Sexual health risk reduction interventions for people with severe mental illness: a systematic review. *BMC Public Health* 2015; 15: 138.
 226. Rovira C, Picagua E, Martínez C, Ferreira L, Granado E, Giménez V et al. Hepatitis B: antígeno de superficie y anticuerpos post vacunales en mujeres del Hospital Psiquiátrico de Asunción, Paraguay. *Mem.Inst.Investig.Cienc.Salud* 2011;9(2):57-63.
 227. Plan Nacional de Salud Mental 2020-2027. Ministerio de Salud Pública. Uruguay. (<https://www.gub.uy/institucion-nacional-derechos-humanos-uruguay/sites/institucion-nacional-derechos-humanos-uruguay/files/documentos/noticias/Plan%20Nacional%20de%20Salud%20Mental%20%202020-2027%20aprobado.pdf>, acceso 20 de agosto 2021).
 228. Maral I, Dogruman-Al F, Bakar C, Necmi M, Yalinay-Cirak M, Ali Bumin M. Hepatitis B virus and hepatitis C virus seroprevalence in the elderly living in nursing homes. *J Investig Med*

- 2009; 57(6): 717-19.
229. Berlanga-Fernández S, González-López N, Carreriro-Alonso M, Casas-Thomsen A, Arnorós-Molina A, Sarret-Vilá S, Echevarría-Bayas M. Cobertura vacunal de residentes en centros geriátricos. *Gerokirnos* 2018;29(3):117-22.
230. Kemp L, Clare K, Brennan P, Dillon J. New horizons in hepatitis B and C in the older adult. *Age Ageing* 2019; 1;48(1):32-7.
231. Aranco N, Sorio R. Envejecimiento y atención a la dependencia en Uruguay. Banco Interamericano del Desarrollo. División de Protección Social y Salud. 2019. (<https://publications.iadb.org/es/envejecimiento-y-atencion-la-dependencia-en-uruguay>., acceso 20 de agosto 2021).
232. Regulación de los establecimientos de larga estadía para personas mayores (ELEPEM). Ministerio de Salud Pública. Uruguay. 2019. (<http://dspace.mides.gub.uy:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/1541/Regulaci%C3%B3n%20de%20los%20establecimientos%20de%20larga%20estad%C3%ADa.pdf?sequence=3&isAllowed=y>, acceso 20 de agosto 2021).

Apoya



OPS

Dirección

Avda. 18 de Julio 1892.
Montevideo, Uruguay

Teléfono

1934



msp.gub.uy